论著

文章编号:1000-5404(2011)07-0728-04

血清CEA水平与EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌疗效及预后分析

刘 杰[1],成 媛[1],贾永旭[1],张中冕[2],周 云[3],马智勇[4],申淑景[5],李醒亚[1] (450052 郑州,郑州大学:第一附属医院肿瘤科[1],第二附属医院肿瘤科[2],第一附属医院放疗科[5];450003 郑州,河南省人民医院肿瘤科[3];450008 郑州,河南省肿瘤医院内科[4])

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌患者血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)水平与EGFR-TKI治疗疗效及预后之间的关系。**方法** 收集88例(腺癌69例,非腺癌19例)经吉非替尼或厄罗替尼治疗、疗效可评价的晚期非小细胞肺癌患者,有完整的血清CEA检测结果,分析CEA水平与EGFR-TKI药物治疗反应及预后之间的关系。**结果** 血清CEA <5 ng/ml者的有效率(CR+PR)为18.2%(6/33),稳定率(SD)为18.2%(6/33),进展率为63.6%(21/33);CEA≥5 ng/ml者的有效率为30.9%(17/55),稳定率为43.6%(24/55),进展率为25.5%(14/55)。2组EGFR-TKI治疗的疗效差异有统计学意义($P=0.003$)。血清CEA水平高的患者,服用TKI药物后疗效更好,而较低CEA值的患者效果较差。生存分析结果表明,血清CEA≥5 ng/ml组患者经EGFR-TKI治疗后有更长的无疾病进展时间及生存优势,差异有统计学意义($P=0.020$,$P=0.019$)。**结论** 血清CEA水平可作为预测晚期非小细胞肺癌患者服用EGFR-TKI药物疗效及预后指标。

【关键词】 癌胚抗原;EGFR酪氨酸激酶抑制剂;非小细胞肺癌;预后

【中图法分类号】 R734.2;R979.19;R969.4 **【文献标志码】** A

Serum CEA level is associated with efficacy and prognosis of EGFR-TKI treatment in non-small cell lung cancer: report of 88 cases

Liu Jie[1], Cheng Yuan[1], Jia Yongxu[1], Zhang Zhongmian[2], Zhou Yun[3], Ma Zhiyong[4], Shen Shujing[5], Li Xingya[1] ([1]Department of Oncology, [5]Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital, [2]Department of Oncology, Second Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450052; [3]Department of Oncology, People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou, Henan Province, 450003; [4]Department of Internal Medicine, Tumor Hospital of Henan Province, Zhengzhou, Henan Province, 450008, China)

【Abstract】 Objective To identify the correlation of the serum carcinoembryonic antigen (CEA) level and the therapeutic effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) as a gene targeted drug in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods We retrospectively reviewed 88 NSCLC patients, including 69 adenocarcinoma and 19 non-adenocarcinoma who admitted in our hospitals from July 2007 to November 2010. After at least 1 cycle of chemotherapy, they begun to take Gefitinib or Erlotinib. Their therapeutic effect could be evaluated correctly and all cases had complete outcome of serum CEA. The statistical test between the serum CEA level and the therapeutic effect were performed by SPSS17.0. Results In the cases whose serum CEA level was lesser than 5 ng/ml, the effect rate (including complete remission and partial remission, CR + PR) was 18.2% (6/33), the stable disease (SD) rate was 18.2% (6/33) and the progressive disease (PD) rate was 63.6% (21/33). But in the cases whose serum CEA level was equal or higher than 5 ng/ml, the effect rate (CR + PR) was 30.9% (17/55), the SD rate was 43.6% (24/55) and the PD rate was 25.5% (14/55). The two EGFR-TKI treatment response rates had greatly statistical difference ($P=0.003$). The patients who had a higher serum CEA level had a better therapeutic outcome, while for those with a low CEA level, a poor therapeutic effect was observed. Survival analysis suggested that high serum CEA level was associated with long progress free survival (PFS) and good prognosis ($P=0.020$, $P=0.019$). Conclusion Serum CEA level can be regard as predictive factor for therapeutic effect and prognosis in advanced NSCLC treated with EGFR-TKI.

【Key words】 carcinoembryonic antigen; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; non-small cell lung cancer; prognosis

Corresponding author: Li Xingya, E-mail: zzyxliujie@163.com

【通信作者】 李醒亚,E-mail:zzyxliujie@163.com

分子靶向药物表皮生长因子受体酪氨酸激酶受体抑制剂(EGFR-TKI),包括吉非替尼[1]和厄洛替尼[2],在进展性和复发性非小细胞肺癌中表现出了较好的抗肿瘤作用。此类药物通过与ATP竞争胞内区酪氨酸激酶位点而抑制胞内酪氨酸激酶磷酸化,阻止EGFR的信号转导,抑制通路下游效应发生,包括抑制细胞增殖、存活和血管生成。近年研究发现未经选择的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)二线治疗应用EGFR-TKI有效率不足10%,如研究表明厄洛替尼有效率为8.9%[2],吉非替尼有效率为9.7%[3]。研究证实,对未经选择的患者采用EGFR-TKI作为辅助治疗或维持治疗,其疗效还不如安慰剂[4-5]。EGFR-TKI在不抽烟、腺癌、亚裔妇女中有较好的反应率,在IPASS试验中其客观缓解率高达43%[1]。虽然已经明确EGFR突变成为非小细胞肺癌患者服用EGFR-TKI药物的关键疗效预测指标[6-7],但EGFR突变者的有效率也仅为70% ~80%。并且,EGFR基因突变检测对肿瘤组织取材、设备、方法和质量控制等方面要求较高[8],目前仍难以在临床上进行推广。

本研究收集88例晚期非小细胞肺癌患者,分析EGFR-TKI治疗前血清CEA水平与EGFR-TKI治疗疗效之间的关系,并进行了生存分析,探讨血清CEA水平能否作为EGFR-TKI疗效及预后的预测指标,为临床上更好的应用靶向药物EGFR-TKI提供指导。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集2007年7月至2010年11月在郑州大学第一附属医院、郑州大学第二附属医院、河南省人民医院及河南省肿瘤医院住院的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者88例,均经病理确诊,其中男性42例,女性46例;年龄28~78岁,中位年龄60岁;组织学类型依据世界卫生组织(WHO)细胞分类法,其中腺癌69例,非腺癌19例;非吸烟患者52例,吸烟患者36例;临床分期采用2009年国际抗癌联盟(UICC)公布的修订后的肺癌国际分期法,其中ⅢA期2例,ⅢB期6例,Ⅳ期80例。患者服用吉非替尼或厄洛替尼前均已接受至少1个周期含铂类方案联合化疗,且有完整的前4周血清肿瘤学标志物癌胚抗原CEA结果。分析的预处理变量包括年龄、性别、组织学类型、吸烟史及血清CEA水平。随访截止日期为2010年11月30日,时间以月为单位,计算开始服用EGFR-TKI之日至疾病进展、死亡或最后随访时间。

1.2 检测方法

河南省人民医院AIA1800分析仪及配套试剂盒由上海蓝仪科技公司提供,郑州大学第一附属医院、郑州大学第二附属医院及河南省肿瘤医院E170、E601分析仪及配套试剂盒由瑞士Roche诊断公司提供,患者于服用EGFR-TKI前4周内抽取清晨空腹静脉血,采用电化学发光免疫法检测血清CEA水平,严格按仪器和试剂说明书操作,以5.0 ng/ml为正常值上限。

1.3 客观评价标准

服用EGFR-TKI患者疗效均经胸腹部CT扫描、骨扫描、头颅CT和磁共振证实,按RECIST标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR、PR定义为有效,SD为疾病稳定,PD为疾病进展。部分无法通过影像学判定的,结合患者临床表现及相关检查由2名以上肿瘤专科医师评估。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,等级资料采用非参数检验中的Mann-Whitney U检验;绘制Kaplan-Meier无疾病进展时间曲线及生存曲线,Log-rank法检验;应用COX比例风险模型进行多因素生存分析。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌患者一般资料构成及其与EGFR-TKI疗效分析

88例患者一般临床资料构成如表1所示。比较EGFR-TKI治疗有效、稳定和无效患者的临床特征,无吸烟史患者经EGFR-TKI药物治疗更为有效($P=0.025$);不同CEA水平患者经EGFR-TKI药物治疗,效果差异有统计学意义($P=0.003$),高血CEA水平患者经治疗更为有效。其他临床特征无明显的统计学差异。

表1 EGFR-TKI治疗有效、稳定及无效患者临床病理特征分析[例(%)]

分类	总计	CR+PR	SD	PD	P值
年龄					
<65岁	50(56.8)	15(30.0)	19(38.0)	16(32.0)	0.111
≥65岁	38(43.2)	8(21.1)	11(28.9)	19(50.0)	
性别					
男性	42(47.7)	10(23.8)	12(28.6)	20(47.6)	0.236
女性	46(52.3)	13(28.3)	18(39.1)	15(32.6)	
吸烟史					
无	52(59.1)	16(30.8)	21(40.4)	15(28.8)	0.025
有	36(40.9)	7(19.4)	9(25.0)	20(55.6)	
组织类型					
腺癌	69(78.4)	20(29.0)	24(34.8)	25(36.2)	0.155
非腺癌	19(21.6)	3(15.8)	6(31.6)	10(52.6)	
CEA水平					
<5 ng/ml	33(37.5)	6(18.2)	6(18.2)	21(63.6)	0.003
≥5 ng/ml	55(62.5)	17(30.9)	24(43.6)	14(25.5)	
总计	88(100.0)	23(26.1)	30(34.1)	35(39.8)	

2.2 生存分析

通过Kaplan-Meier曲线分析血清CEA水平与无疾病进展时间(PFS)及总生存(OS)之间的关系。无疾病进展时间曲线显示CEA≥5 ng/ml组患者无疾病进展时间更长,与CEA<5 ng/ml组患者相比差异有统计学意义($P=0.020$,图1);生存曲线分析显示,CEA≥5 ng/ml组患者累计生存率高于CEA<5 ng/ml组患者,差异有统计学意义($P=0.019$,图2)。以患者的年龄、性别、吸烟史、组织学类型和CEA水平为变量,进行Cox多因素生存分析,结果显示晚期非小细胞肺癌患者服用EGFR-TKI的独立预后因子为血清CEA($P=0.011$)及组织学类型($P=0.018$)。

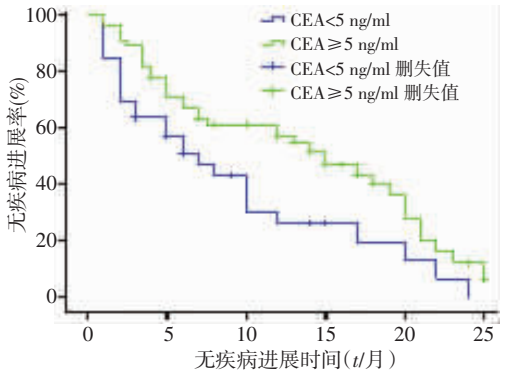


图1 血清 CEA <5 ng/ml 与 CEA≥5 ng/ml 2 组患者无疾病进展时间曲线

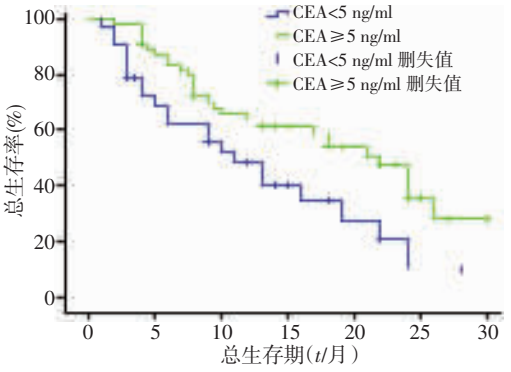


图2 血清 CEA <5 ng/ml 与 CEA≥5 ng/ml 2 组患者总生存曲线

3 讨论

准确地预测 EGFR-TKI 疗效具有重要临床意义。已有大规模临床试验指出 EGFR 突变是 EGFR-TKI 治疗晚期 NSCLC 的疗效预测因子，NCCN 指南已把 EGFR 基因突变阳性作为一线使用 EGFR-TKI 的先决条件。但是，由于现阶段 EGFR 突变检测方法、实验室条件、价格等因素，临床推广受限。如能寻找到可能代替或辅助 EGFR 突变检测的生物标志物就具有非常重要的临床价值。

本研究结果提示血清 CEA 水平可作为预测吉非替尼、厄洛替尼疗效的生物标记物。日本学者也曾发现血清 CEA 水平可作为晚期非小细胞肺癌患者服用吉非替尼的疗效预测指标[9-10]。血清 CEA 检测具有方法成熟、简便易行、快捷低廉、定量并可重复等诸多优点，并能通过动态观测血清中 CEA 水平来帮助评估疗效和肿瘤复发预警，具有重要的实用价值，值得在临床上进一步推广应用。CEA 首先在 1965 年由加拿大 Gold 和 Freedman 学者在人结肠癌组织中发现，后来发现在胃癌、肺癌、鼻咽癌中都会升高。CEA 检测在肿瘤诊断、鉴别肿瘤良恶性、疗效评价、预测复发等方面有一定的临床应用价值。约 63.6% 的进展期 NSCLC 患者有 CEA 升高，以肺腺癌为主，只有少数肺鳞癌患者轻度升高[11]。本研究的结果和日本学者的报道，赋予 CEA 以新的价值。

最近有文献报道在 EGFR 突变型或野生型患者中这 2 种药物效果无统计学差异[12]。在 Rasell 等[13] 和 Maemondo 等[14] 所做试验中，分别把厄洛替尼和吉非替尼作为一线药物用于 EGFR 突变的 NSCLC 患者，其有效率（70.6% *vs* 73.7%）和疾病控制率（89.9% *vs* 89.59%）没有明显差别。鉴于此，在本课题中也就没有把 2 种药物区别对待。EGFR 突变和 CEA 表达水平可能存在着某种密切联系，通过复杂的分子网络相互作用。EGFR 突变体下游分子 Akt 和 STAT3/5 等的激活在抗凋亡中起着重要作用[15-16]。通过免疫组化技术发现激活的 Akt 与吉非替尼的高疗效相关[16]，而 CEA 蛋白也具有抑制细胞失巢凋亡发生的作用[17]。值得一提的是，近来有学者研究发现血清 CEA 水平同 EGFR 突变情况密切相关，有可能是因为 EGFR 突变后的抗凋亡信号提高了 CEA 蛋白的表达水平[18]。

NSCLC 患者血清 CEA 水平升高时多伴有 CA125、CA199 的升高。研究发现 CEA 明显升高的患者发生脑转移的风险增加[19]，在 EGFR-TKI 治疗有效的患者中，脑转移常成为疾病进展的主要原因之一。血清 CEA 水平、EGFR-TKI 的疗效和脑转移之间的关系还有待深入研究。

参考文献：

[1] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al*. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.

[2] Shepherd F A, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, *et al*. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 123-132.

[3] Kim E S, Hirsh V, Mok T, *et al*. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase Ⅲ trial [J]. Lancet, 2008, 372(9652): 1809-1818.

[4] Goss G D, Lorimer I, Tsao M S, *et al*. A phase Ⅲ prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor, Gefitinib in completely resected stage IB-ⅢA non small cell lung cancer: NCIC CTG BR. 19[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2010, 28(18s): LBA7005.

[5] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, *et al*. Phase Ⅲ trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage Ⅲ non-small-cell lung cancer: SWOG S0023[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15): 2450-2456.

[6] Paez J G, Janne P A, Lee J C, *et al*. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.

[7] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.

[8] 奉水东，谭红专. 肺癌 EGFR 基因突变检测方法的研究进展[J]. 中国肺癌杂志，2008，11(3)：462－464.
[9] Okamoto T，Nakamura T，Ikeda J，*et al*. Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer，2005，41(9)：1286－1290.
[10] 邓丽平，董文，杜艳萍，等. 支气管肺泡灌洗液和血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 第三军医大学学报，2008，29(1)：78－80.
[11] 王海燕，朱正学，肖燕，等. 非小细胞肺癌血清中 CA125、CEA 的浓度及意义[J]. 中国肺癌杂志，2008，11(1)：97－100.
[12] Kim S T，Lee J，Kim J H，*et al*. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy[J]. Cancer，2010，116(12)：3025－3033.
[13] Rasell R，Moran T，Queralt C，*et al*. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. N Engl J Med，2009，361(10)：958－967.
[14] Maemondo M，Inoue A，Kobayashi K，*et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med，2010，362(25)：2380－2388.
[15] Sordella R，Bell D W，Haber D A，*et al*. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways[J]. Science，2004，305(5687)：1163－1167.
[16] Cappuzzo F，Magrini E，Ceresoli G L，*et al*. Akt phosphorylation and gefiinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Natl Cancer Inst，2004，96(15)：1133－1141.
[17] Ordonez C，Screaton R A，Ilantzis C，*et al*. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis[J]. Cancer Res 2000，60(13)：3419－3424.
[18] Shoji F，Yoshino L，Yano T，*et al*. Serum carcinoembryonic antigen level is associated with epidermal growth factor receptor mutations in recurrent lung adenocarcinomas[J]. Cancer，2007，110(12)：2793－2798.
[19] Arrieta O，Saavedra-Perez D，Kuri R，*et al*. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer：a prospective analysis[J]. BMC Cancer，2009，9：119.

(收稿：2010-10-19 修回：2010-11-02)
(编辑　龙　亮)

文章编号：1000-5404(2011)07-0731-01

个案与短篇

直肠子宫内膜异位症误为间质瘤 1 例

廖化禹，龙庆林，陈　磊，房殿春　(400038 重庆，第三军医大学西南医院全军消化研究所)

【关键词】　子宫内膜异位症；间质瘤；内镜超声检查
【中图法分类号】　R711.71　　【文献标志码】　B

1　临床资料

患者，女性，38 岁，因“间断性肛门坠胀不适 1 年余，加重 3 个月余”就诊。患者于 2008 年 12 月无明显诱因在月经前 1 d 出现肛门坠胀不适，月经来后，肛门坠胀感减轻。此后每次月经来前均有此症状，但大便次数及性状未见明显改变。在外自行就医、服药，效果欠佳。2009 年 10 月，月经前肛门坠胀不适感有加重，月经来后症状仍可缓解。外院彩超示：子宫附件未见明显异常，电子肠镜检查示：直肠肿物，直肠糜烂，横结肠息肉，慢性结肠炎。钡灌肠造影示：直肠新生物可能，建议进一步检查。患者来我院门诊就诊，肛门外观未见异常，未见外痔及肛裂。指肛检查：肛门松紧度正常，膝胸卧位 3：00－6：00 距肛缘 8 cm 处可触及肿物，肿物上极未触及，质硬，突出黏膜表面，肿物表面可触及结节，压痛(＋)，活动欠佳，指套退出未见暗红血迹。我院超声肠镜检查提示：距肛门 10 cm 见 2 cm 大小隆起，超声内镜检查显示固有肌层低回声结构，考虑：直肠间质瘤(图 1)。

患者坚决要求手术。术中腹膜、小肠肠系膜、大网膜、盆底未见结节，肿物位于腹膜反折处，大小约 2 cm×2 cm×1 cm，活动，与子宫后壁轻度粘连。切除标本送检。术后病理检查：冰送(直肠包块)，肠管 1 段，长 8 cm，直径 2 cm，黏膜光滑，距一端 2 cm 处肠壁局部增厚，质地较硬，大小 2 cm×2 cm×1 cm；冰余(直肠包块)，灰白色花生米大组织 1 个(蜡块 3 个)，(直肠壁)子宫内膜异位(图 2)。手术后随访半年患者肛门坠胀不适症状消失。

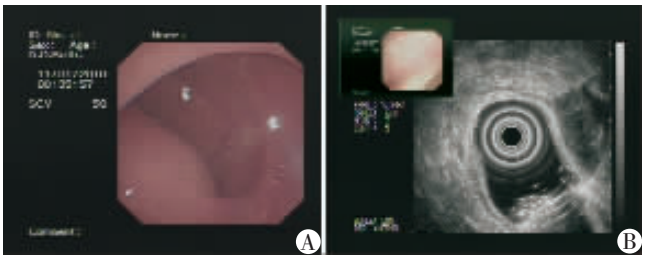


图 1　子宫内膜异位患者直肠病灶普通肠镜(A)与超声内镜(B)观察

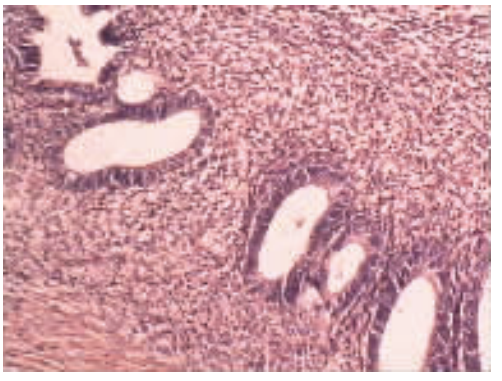


图 2　子宫内膜异位患者直肠组织病理观察(HE ×400)

【通信作者】　陈　磊，E-mail：chenlei1977603@126.com

(下转 734 页)