

· 临床研究 ·

癌胚抗原在厄洛替尼治疗 EGFR 突变非小细胞肺癌中的作用

王惠临, 宁瑞玲, 周韶璋, 宋向群, 曾爱屏, 赵文华
(广西医科大学附属肿瘤医院化疗二科, 南宁 530021)

摘要:目的 探讨癌胚抗原(CEA)在厄洛替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的意义。方法 对 EGFR 突变的晚期 NSCLC 78 例患者,依 CEA 的检测结果将患者分为 CEA 阳性组和 CEA 阴性组,每天口服 150 mg 厄洛替尼直至疾病进展,并对两组患者的疗效进行评价。结果 血清 CEA 阳性组患者的有效率($\chi^2=4.495, P=0.033$)和疾病控制率($\chi^2=5.0282, P=0.0248$)均高于 CEA 阴性组,而且无进展生存时间也比 CEA 阴性组长($\chi^2=9.826, P=0.002$)。结论 血清 CEA 水平能够反映 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的疗效及预后。

关键词:癌胚抗原;癌,非小细胞肺;厄洛替尼

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0279-02

The effects of carcinoembryonic antigen in the treatment of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations by erlotinib

Wang Huilin, Ning Ruiling, Zhou Shaozhang, Song Xiangqun, Zeng Aiping, Zhao Wenhua
(The Second Department of Chemotherapy, Affiliated Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To explore the significance of carcinoembryonic antigen(CEA)in patients of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) with epidermal growth factor receptor(EGFR) mutations treated by erlotinib. **Methods** 78 advanced NSCLC patients with EGFR mutations were divided into CEA positive group and CEA negative group, who had been received 150 mg oral doses of erlotinib once daily until disease progression and evaluated the response. **Results** The response rate ($\chi^2=4.495, P=0.033$) and the disease controlled rate($\chi^2=5.0282, P=0.0248$) of erlotinib in CEA positive group were significantly difference higher than those in CEA negative group, and the median progression-free survival time($\chi^2=9.826, P=0.002$) was also longer than the that in CEA negative group. **Conclusion** It was reflected the curative effect and prognosis of advanced NSCLC patients with EGFR mutations for the level of serum CEA.

Key words: carcinoembryonic antigen; carcinoma, non-small cell lung; erlotinib

肺癌作为发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1],大部分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中有相当部分在确诊时已失去手术机会。系统化疗可在一定程度上延长患者生存期,但易产生耐药性,限制了治疗方案的选择。因此,分子靶向治疗,尤其是表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂在 NSCLC 治疗中得到了迅速的发展,其中厄洛替尼对 EGFR 突变的 NSCLC 患者有一线治疗的优势。有报道,约 63.6%的进展期 NSCLC 患者有癌胚抗原(CEA)升高^[2]。本文对 CEA 在厄洛替尼单药治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者的疗效中的作用报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 2 月至 2011 年 8 月在本院化疗科收治的经病理组织学或细胞学检查证实的 EGFR 突变的晚期 NSCLC 78 例,其中男 52 例,女 26 例;年龄 30~75 岁,中位 58 岁;病理类型:腺癌 56 例,鳞癌 18 例,腺鳞癌 4 例;TNM 分期:Ⅲb 期 12 例,Ⅳ期 66 例。并依 CEA 的检测结果将患者分为 CEA 阳性组和 CEA 阴性组。纳入标准:(1)经病理或细胞学证实的无法手术切除且未经化疗的Ⅲb~Ⅳ期 NSCLC 患者;(2)不能耐受或拒绝接受化疗者;(3)全部患者 KPS 评分大于或等于 60 分,预计生存期超过 3 个月;(4)至少有 1 个可测量的病灶;(5)无心、肝、肾等严重脏器功能障碍;(6)患者自愿接受厄洛替尼治疗,并能够接受随访。

1.2 方法

1.2.1 EGFR 的检测 对肿瘤组织行病理切片,用 QIAGEN 公司的 DNeasy Blood&Tissue Kit(商品序列号:69504)提取 DNA,紫外分光光度计测定 DNA 纯度及浓度。采用扩增耐突变系统(ARMS-PCR)法扩增 EGFR 基因 18、19、20 及 21 外显子。具体操作方法参照人类 EGFR 基因 29 种突变检测试剂盒(荧光 PCR 法)说明书进行,由厦门艾德生物医药科技有限公司提供,反应循环参数:95℃ 5 min;95℃ 25 s,64℃ 20 s,72℃ 20 s,循环 15 次;93℃ 25 s,60℃ 35 s,72℃ 20 s,循环 31 次。

1.2.2 CEA 的检测 治疗前采集患者肘部静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,应用放射免疫检测试剂盒(罗氏公司),放免法检测 CEA 蛋白(CEA>8 ng/mL 为阳性)。

1.2.3 治疗与随访 厄洛替尼由罗氏公司生产,剂量每次 150 mg,口服,1 次/天,直到肿瘤进展或因死亡而终止治疗为止,同时终止随访。

1.2.4 疗效评价 治疗前 1 周完成各项基线检查。近期疗效的评价按照实体瘤的疗效评价(RECIST)标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以 CR+PR 计算有效率;以 CR+PR+SD 计算疾病控制率。

1.2.5 不良反应评价 按照美国国家癌症研究所(NCI)常见毒性分级标准(第 3 版)评价不良反应^[4]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,计

数资料采用率表示,两样本率的比较采用 χ^2 检验,两组患者的无进展生存时间的比较采用 Log-rank 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 基因突变和 CEA 的检测情况 其中外显子 18 突变 8 例,占 10.26%;外显子 19 突变 29 例,占 37.18%;外显子 20 突变 10 例,占 12.82%;外显子 21 突变 31 例,占 39.74%。78 例患者中,有 48 例(61.54%)患者 CEA 阳性,其中男 33 例,女 15 例;30 例(38.46%)患者 CEA 阴性,其中男 19 例,女 11 例。两组患者性别构成差异无统计学意义($\chi^2=0.2437$, $P=0.6208$)。

2.2 近期疗效 所有患者均可以得到评价疗效,见表 1。CEA 阳性组的患者:CR 6 例(12.5%),PR 35 例(72.92%),SD 5 例(10.41%),PD 2 例(4.17%),有效率 85.42%,疾病控制率 95.83%;CEA 阴性组的患者:CR 3 例(10%),PR 16 例(53.33%),SD 5 例(16.67%),PD 6 例(20%),有效率 63.33%,疾病控制率 80.00%。两组患者的有效率($\chi^2=4.495$, $P=0.033$)和疾病控制率($\chi^2=5.0282$, $P=0.0248$)比较差异有统计学意义。

表 1 两组患者近期疗效的比较

组别	n	CR	PR	SD	PD	有效率(%)	疾病控制率(%)
CEA 阳性组	48	6	35	5	2	85.42	95.83
CEA 阴性组	30	3	16	5	6	63.33*	80.00*

*: $P<0.05$,与 CEA 阳性组比较。

2.3 生存分析 所有患者均可得到随访。CEA 阳性组的患者:CEA 阳性组有 1 例于第 19 个月死亡,1 例于第 13 个月死亡,1 例于第 16 个月失访;CEA 阴性组有 2 例分别于第 7、13 个月死亡,1 例于第 9 个月失访。CEA 阳性组的平均无进展生存时间为(14.97±0.65)个月,中位无进展生存时间为 15 个月[95%CI:(12.80,17.19)];CEA 阴性组的平均无进展生存时间则为(12.01±0.67)个月,中位无进展生存时间为 12 个月[95%CI:(10.61,13.39)]。两组的生存曲线比较差异有统计学意义($\chi^2=9.826$, $P=0.002$),结合中位无进展生存时间和生存曲线(图 1),在厄洛替尼单药治疗 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者中,血清 CEA 呈阳性的患者的无进展生存时间比 CEA 阴性患者的长。

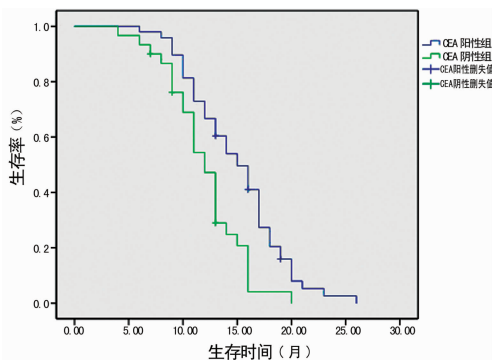


图 1 两组患者无进展生存时间的比较

2.4 不良反应 78 例患者中,有 66 例出现 1~2 度痤疮样皮疹,无需特殊处理便可自行消退。其他的尚有 3 例出现腹泻,无一例出现间质性肺炎。

3 讨论

EGFR 信号通路在 NSCLC 的发生和发展中起重要作用,激活后可促使肿瘤细胞增生、分化、转移、血管生成及凋亡抑

制。大约 80% 的 NSCLC 存在 EGFR 的表达、过度表达和突变,因此,EGFR 是治疗 NSCLC 的理想靶点^[5]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂是一类作用于细胞内 EGFR 酪氨酸激酶区的小分子药物,能抑制酪氨酸激酶磷酸化和下游信号转导,从而发挥抗肿瘤效应^[6]。因此,EGFR 突变阳性是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂一线治疗 NSCLC 的重要指标,其中厄洛替尼作为一线药物用于 EGFR 突变的 NSCLC 患者,其有效率和疾病控制率分别可达 73.7% 和 89.9%^[7]。

CEA 在 NSCLC 患者中的水平显著高于肺部良性疾病者和健康者^[8],在相当部分的肺癌患者中水平升高,且与肺癌的广泛程度相关,是评估其预后的独立因素^[9]。本研究结果表明,经过厄洛替尼单药治疗后,两组的有效率分别可达 63.33% 和 85.42%,疾病控制率则为 80% 和 95.83%,两者差异均有统计学意义,说明在 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者中,血清 CEA 升高的患者对厄洛替尼的治疗效果较好。而在远期疗效方面,血清 CEA 呈阳性的患者无进展生存时间也比 CEA 阴性患者的长。李醒亚等^[10]也认为,吉非替尼或厄洛替尼治疗 CEA 水平高的患者的疗效更好。因此,如何有效地动态监测血清 CEA 水平来反映疗效及判断预后,将是今后研究的重点。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] 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, 2(11): 97-100.
- [3] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. Bull Cancer, 2000, 87(12): 881-886.
- [4] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Bariatric Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [5] 周彩存. 晚期非小细胞肺癌靶向治疗疗效预测标志物临床研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(9): 581-584.
- [6] 洪群英,白春学. 晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗进展[J]. 世界临床药物, 2012, 33(4): 197-201.
- [7] 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.
- [8] 罗疏薇,欧春萍,张莉萍,等. 应用 ROC 曲线评价 CEA、CYFRA21-1、SCC 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2011, 40(3): 250-255.
- [9] Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, et al. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 10(2): 76-80.
- [10] 李醒亚,成媛,刘杰,等. 非小细胞肺癌患者血清 CEA 水平与 EGFR-TKI 疗效的关系[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(3): 193-196.