

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.017>

血清CEA水平在EGFR-TKI治疗非小细胞肺癌的应用价值

钟文昭¹, 李巍^{1,2}, 董嵩¹, 严红虹¹, 聂强¹

(1. 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广东省肺癌研究所, 广东省肺癌转化医学重点实验室, 广州 510080;

2. 南方医科大学, 广州 510515)

[摘要] 目的: 探讨血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗非小细胞肺癌的价值。方法: 回顾性收集确诊非小细胞肺癌并使用EGFR-TKI治疗患者的治疗前后CEA水平、一般资料、病理亚型、分期、分子标记物和CEA对治疗决策的影响, 并定期影像学评价, 随访至进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。通过Kaplan-Meier绘制生存曲线, log-rank检验比较不同CEA组间的生存差异, Cox回归分析预后因子。结果: 本研究纳入2002年6月至2011年8月广东省肺癌研究所使用EGFR-TKI的非小细胞肺癌患者209例。分为3组: L组(CEA \leq 5, $n=54$), M组($5 < \text{CEA} \leq 20$, $n=52$)和H组(CEA >20 , $n=103$)。L组、M组和H组的中位PFS分别为19、17和13月(95% CI, 14.61~19.39; $P=0.018$); 中位OS分别为32、31和24月(95% CI, 25.14~30.86; $P=0.010$)。治疗前低CEA的患者有显著延长的PFS和OS。CEA升高同时伴有影像学进展的45例, CEA升高无影像学进展证据的27例, 两组的中位PFS分别为13月和14月(95% CI, 10.51~15.49, $P=0.195$); 中位OS分别为23月和28月(95% CI, 19.81~30.19, $P=0.156$)。CEA升高无影像学进展的27例患者均随访至进展才改变治疗策略, 中位无进展时间为24.3月(3~111月)。结论: 治疗前血清CEA水平和EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌的预后呈负相关; 治疗过程中CEA升高时, 需结合影像学和症状来决定是否改变治疗策略。

[关键词] 癌胚抗原; EGFR-TKI; 非小细胞肺癌

The value of carcinoembryonic antigen levels in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKI

ZHONG Wenzhao¹, LI Wei^{1,2}, DONG Song¹, YAN Honghong¹, NIE Qiang¹

(1. Guangdong General Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Translational Medicine, Guangzhou 510080; 2. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-09

通信作者 (Corresponding author): 钟文昭, Email: 13609777314@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81001031; 81372285), 广东省自然科学基金 (S2013010016354), 广东省科技厅重点实验室建设项目 (2012A061400006), 国家卫计委公益性行业科研专项项目 (201402031), 广州市科技计划项目 (2011Y2-00014)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81001031; 81372285), Natural Science Foundation of Guangdong (S2013010016354), Guangdong Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Translational Medicine (2012A061400006), Special Fund for Research in the Public Interest from National Health and Family Planning Commission of PRC (201402031), and Research Fund from Guangzhou Science and Technology Bureau (2011Y2-00014), P. R. China.

Abstract **Objective:** The value of serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) were evaluated in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with gefitinib or erlotinib. **Methods:** Patient characteristics, histological and molecular profiles of advanced lung cancer patients who receiving gefitinib or erlotinib were retrospectively collected. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated by Kaplan-Meier and Cox regression models. **Results:** From June 2002 to August 2011, 209 patients with pathologically confirmed locally advanced or metastatic NSCLC were enrolled into the study at Guangdong General Hospital (GGH). Patients in this study were retrospectively categorized into 3 groups as: group L (CEA \leq 5, $n=54$), group M ($5 < \text{CEA} \leq 20$, $n=52$) and group H (CEA >20 , $n=103$). The median PFS of group L, group M and group H was 19, 17 and 13 months (95% CI, 14.61-19.39; $P=0.018$); and the median OS of group L, group M and group H was 32, 31 and 24 months (95% CI, 25.14-30.86; $P=0.010$); the difference was statistically significant. Patients with low-CEA had significantly longer PFS and OS. Elevated CEA with imaging finding progression at the same time in 45 cases, elevated CEA without imaging finding progression in 27 cases, the median PFS of two groups were 13 and 14 months (95% CI, 10.51-15.49; $P=0.195$); the median OS was 23 and 28 months (95% CI, 19.81-30.19; $P=0.156$). The patients of elevated CEA without imaging progression had a median PFS of 24.3 months (3 to 111 months). **Conclusion:** Pretreatment serum levels of CEA can serve as predictive and prognostic factor for advanced NSCLC patients treated with EGFR TKIs. CEA may be an alternative and useful indicator of treatment response. When CEA increased, imaging and symptoms should be also considered to determine treatment strategy.

Keywords carcinoembryonic antigen; EGFR-TKI; non-small cell lung cancer

肺癌在癌症相关病死率中排首位, 非小细胞肺癌约占85%^[1]。近来, 根据驱动基因进行个体化靶向治疗的理念已经形成。研究发现EGFR-TKI治疗在女性、亚洲人、非吸烟者和腺癌患者中有效率高, 然而预测EGFR-TKI疗效的最重要的预测因子是EGFR突变^[2]。

但是, 获取足够的组织用于EGFR-TKI的疗效监测并不容易实现^[3-4]。因此, 简单可行预测EGFR-TKI治疗反应的血清标记物是必要的。研究^[5]已发现一些血清标志物在肺癌的治疗过程中具有监测治疗反应和预后的作用。在这些标志物中, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)被认为是在肺癌的诊断、预后和治疗监测中敏感和有价值的肿瘤标记物。然而靶向治疗时代以来, CEA在EGFR-TKI治疗非小细胞肺癌中的疗效监测和预后价值仍不明确^[6-12]。因此, 我们研究血清CEA水平在EGFR-TKI治疗晚期非小细胞肺癌的预后价值。此外, 在TKI治疗过程中, 能否根据CEA水平调整治疗策略成为备受关注的问题。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入2002年6月至2011年8月广东省肺癌研究所EGFR-TKI治疗的晚期非小细胞肺癌患者209例。其中男性90例, 女性119例, 患者年龄26~85岁, 平均58.9岁。吸烟者66例, 非吸烟者143例。临床数据来自于广东省肺癌研究所的电子医疗记录数据库, 209例患者的临床病理特点总结在表1。主要的入组标准是细胞学或组织学证实为非小细胞肺癌, 分期Ⅲ~Ⅳ期, 在吉非替尼或厄洛替尼单药治疗前接受或没有接受过含铂方案的联合化疗。所有患者均口服吉非替尼(250 mg/d)或厄洛替尼(150 mg/d)直至疾病进展、不可耐受的毒性反应或停止服药。统计变量包括年龄、性别、吸烟史、临床分期、功能状态(performance status, PS)评分、病理类型、TKI几线和治疗前CEA。胸部和上腹部计算机断层扫描(CT)被用于监测疗效和随访复查, 骨扫描和脑CT或磁共振成像(MRI)被用于怀疑有远处转移的病人。

表1 不同CEA水平患者的临床特征

Table 1 Patient characteristics based on CEA

特点	n(%)	CEA/ng·mL ⁻¹ , n(%)			P值
		≤5	>5且≤20	>20	
总数	209	54(25.8)	52(24.9)	103(49.3)	
性别					0.055
男性	90(43.1)	29(53.7)	25(48.1)	36(35.0)	
女性	119(56.9)	25(46.3)	27(51.9)	67(65.0)	
年龄					0.007
≤60	116(55.5)	21(38.9)	28(53.8)	67(65.0)	
>60	93(44.5)	33(61.1)	24(46.2)	36(35.0)	
吸烟史					0.076
Yes	66(31.6)	20(37.0)	21(40.4)	25(24.3)	
No	143(68.4)	34(63.0)	31(59.6)	78(75.7)	
PS评分					0.007
0~1	198(94.7)	48(88.9)	48(92.3)	102(99.0)	
>1	11(5.3)	6(11.1)	4(7.7)	1(1.0)	
分期					0.607
III	7(3.3)	3(5.5)	1(1.9)	3(2.9)	
IV	202(96.7)	51(94.5)	51(98.1)	100(97.1)	
病理					0.527
腺癌	196(93.8)	49(90.7)	50(96.2)	97(94.2)	
非腺癌	13(6.2)	5(9.3)	2(3.8)	6(5.8)	
EGFR突变					0.610
有	150(71.8)	38(70.4)	38(73.1)	74(71.8)	
无	22(10.5)	8(14.8)	3(5.9)	11(10.7)	
不明	37(17.7)	8(14.8)	11(21.2)	18(17.5)	
TKI几线					0.570
一线	106(50.7)	26(48.1)	24(46.2)	56(54.4)	
非一线	103(49.3)	28(51.9)	28(53.8)	47(45.6)	
TKI种类					0.987
吉非替尼	147(70.3)	38(70.4)	37(71.2)	72(70.0)	
厄洛替尼	62(29.7)	16(29.6)	15(28.8)	31(30.0)	

1.2 标志物检测和基因检测

血清肿瘤标记物水平的测量使用的是免疫酶联反应试剂盒(immunoassay ELISA kit), 选择的CEA临界值是5.0 ng/mL。

EGFR基因18-21外显子在酪氨酸激酶域的突变检测使用的是聚合酶链反应(PCR)为基础的直接测序法或者是扩增阻滞突变系统(amplification refractory mutation system, ARMS)法。

1.3 统计学处理

社会科学统计程序13.0(SPSS 13.0)用来做统计分析, 卡方检验用来比较定性数据的差异。

PFS被定义为从使用EGFR-TKI开始到疾病进展(progressive disease, PD)或者死亡; OS被定义为从诊断为肺癌开始到最后一次随访或者死亡。

用Kaplan-Meier法描绘生存曲线, Log-rank检验比较不同组别的生存差异。单因素和多因素的Cox比例风险模型被用于探索独立的预后因素。所有的统计结果均在 $P<0.05$ 的水平被认为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本特征

209例患者的基本特征如下: 平均年龄为

58岁(26~85岁), 平均CEA水平为125.41(0.58~1 006.00) ng/mL; 90例(43.1%)男性, 202例(96.7%)为IV期, 196例(93.8%)为腺癌; PS=0~1分的患者占94.7%, 无吸烟史的患者占68.4%。106例(50.7%)接受了一线TKI治疗, 80例(38.3%)和23例(11%)患者分别接受了二线和三线TKI治疗。

2.2 治疗反应率

根据治疗前CEA的水平, 将这项研究中的209例患者分为以下3组: L组(CEA \leq 5, $n=54$), M组(5<CEA \leq 20, $n=52$)和H组(CEA>20, $n=103$)。L组、

M组和H组的平均CEA水平分别为2.4(0.58~4.98)、10.7(5.13~19.80)和250.0(21.30~1 006.00) ng/mL。L组、M组和H组的EGFR突变率分别为70.4%($n=38$), 73.1%($n=38$)和71.8%($n=74$)。

所有患者均进行了TKI治疗最佳反应的评估。其中6例(2.9%)达到完全缓解(complete response, CR), 158例(75.6%)达到部分缓解(partial response, PR), 另外45例(21.5%)达到疾病稳定(stable disease, SD); 总体反应率(response rate, RR)为78.5%。L组、M组和H组的RR分别为83.3%($n=45$)、78.8%($n=41$)和75.7%($n=78$)。治疗反应率如表2所示。

表2 根据EGFR-TKI治疗反应率的病例特征

Table 2 Comparison of patient characteristics according to EGFR-TKI Responses

特点	n(%)	治疗反应率, n(%)		P值
		PR+CR	SD+PD	
总数	209	164(78.5)	45(21.5)	
组别				0.544
L组	54(25.8)	45(83.3)	9(16.7)	
M组	52(24.9)	41(78.8)	11(21.2)	
H组	103(49.3)	78(75.7)	25(24.3)	
性别				0.898
男性	90(43.1)	71(78.9)	19(21.1)	
女性	119(56.9)	93(78.2)	26(21.8)	
年龄				0.994
\leq 60	116(55.5)	91(78.4)	25(21.6)	
>60	93(44.5)	73(78.5)	20(21.5)	
吸烟史				0.939
有	66(31.6)	52(78.8)	14(21.2)	
无	143(68.4)	112(78.3)	31(21.7)	
PS评分				0.061
0~1	198(94.7)	158(79.8)	40(20.2)	
>1	11(5.3)	6(54.5)	5(45.5)	
分期				0.350
III	7(3.3)	7(100.0)	0(0)	
IV	202(96.7)	157(77.7)	45(22.3)	
病理				0.075
腺癌	196(95.2)	151(77.0)	45(23.0)	
非腺癌	13(4.8)	13(100.0)	0(0)	
EGFR突变				0.095
有	150(71.8)	123(82.0)	27(18.0)	
无	22(10.5)	14(63.6)	8(36.4)	
不明	37(17.7)	27(73.0)	10(27.0)	
TKI几线				0.342
一线	106(50.7)	86(80.2)	20(19.8)	
非一线	103(49.3)	78(75.7)	25(24.3)	
TKI种类				0.898
吉非替尼	147(70.3)	115(78.2)	32(21.8)	
厄洛替尼	62(29.7)	49(79.0)	13(21.0)	

2.3 生存分析

采用Kaplan-Meier法, 我们发现L组、M组和H组的中位PFS分别为19、17和13月(95% CI, 14.61~19.39; $P=0.018$); 中位OS分别为32、31和24月(95% CI, 25.14~30.86; $P=0.010$); 差异均有统计学意义。因此, 我们发现与正常血清CEA水平的患者相比, 具有高血清CEA水平的患者有着比较差的预后。三组病例的PFS和OS生存曲线图分别如图1和图2所示。

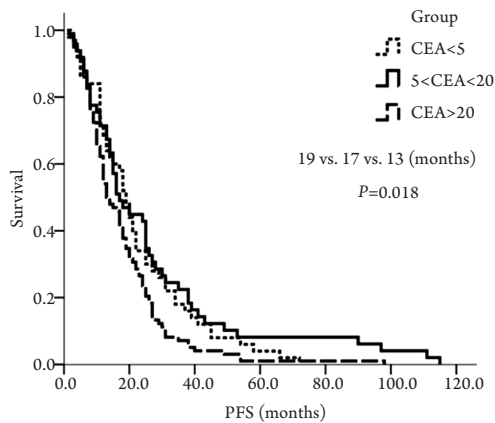


图1 基于CEA水平的PFS生存分析

Figure 1 Survival analysis of PFS based on CEA levels

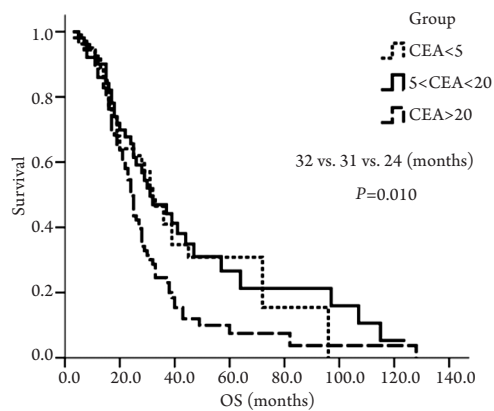


图2 基于CEA水平的OS生存分析

Figure 2 Survival analysis of OS based on CEA levels

2.4 Cox 回归分析

我们使用组别、性别、年龄、病理类型、EGFR突变和TNM分期对OS进行Cox回归分析。最后, 多因素Cox回归分析结果表明: 组别($HR=0.581$; 95% CI, 0.382~0.884; $P=0.011$), TKI几线治疗($HR=2.002$; 95% CI, 1.420~2.823; $P<0.001$)和PS($HR=0.427$; 95% CI, 0.213~0.849;

$P=0.015$)三种因素对患者的预后具有重要关联性。Cox回归分析的结果如表3和表4所示。

表3 单因素分析

Table 3 Univariate analysis

变量	n(%)	OS		P值
		HR	95% CI	
性别				
男性	90(43.1)	1.016	0.623~1.655	0.950
女性	119(56.9)	1.00		
年龄				
≤60	93(44.5)	0.788	0.557~1.114	0.177
>60	116(55.5)	1.00		
吸烟史				
有	66(31.6)	0.973	0.587~1.612	0.915
无	143(68.4)	1.00		
PS评分				
0~1	198(94.7)	0.432	0.214~0.870	0.019
>1	11(5.3)	1.00		
组别				
L组	54(25.8)	0.552	0.357~0.854	0.008
M组	52(24.9)	0.560	0.362~0.867	0.009
H组	103(49.3)	1.00		
分期				
III	7(3.3)	0.898	0.349~2.311	0.824
IV	202(96.7)	1.00		
病理				
腺癌	196(95.2)	0.869	0.388~1.945	0.733
非腺癌	13(4.8)	1.00		
TKI几线				
一线	106(50.7)	1.994	1.401~2.840	<0.001
非一线	103(49.3)	1.00		
EGFR突变				
有	150(71.8)	0.680	0.355~1.305	0.246
无	22(10.5)	0.737	0.478~1.136	0.167
不明	37(17.7)	1.00		

2.5 CEA 升高、影像学改变与治疗策略

在本研究中, 84例治疗后随访的患者有完整的连续性CEA和影像学数据(图3), CEA升高同时有影像学进展的45例(第一组), 其中20例因快速进展或远处转移转换治疗方式, 即在化疗、放疗、靶向治疗中转换; 另外25例因缓慢进展继续原有化疗(7例), EGFR-TKI治疗(13例)或者随访观察(5例)。其中CEA升高无影像学进展证据的有27例(第二

组), 这部分患者均继续原有治疗或继续观察。CEA正常而影像学进展的有12例, 有1例因远处转移改变治疗方式, 另外11例因缓慢进展继续原有化疗(1例), EGFR-TKI治疗(6例)或者随访观察(4例)。第一组和第二组的中位PFS分别为13和14月(95% CI, 10.51~15.49; $P=0.195$); 中位OS分别为23和28月(95% CI, 19.81~30.19; $P=0.156$)(图4-5); 差异均无统计学意义。CEA升高无影像学进展证据的27例患者平均无进展时间为24.3月(3~111月)。第一组中有转换治疗组与无转换治疗组的中位PFS分别为14和12月(95% CI, 10.81~15.19; $P=0.661$); 中位OS分别为24和23月(95% CI, 18.06~27.94; $P=0.358$); 差异均无统计学意义。

表4 对影响TKI治疗的患者的OS的相关因素进行多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of factors correlated with overall survival (OS) of patients treated with TKI

变量	n(%)	OS		P值
		HR	95% CI	
PS评分				
0~1	198(94.7)	0.427	0.213~0.849	0.015
>1	11(5.3)	1.00		
组别				
L组	54(25.8)	0.581	0.382~0.884	0.011
M组	52(24.9)	0.565	0.370~0.862	0.008
H组	103(49.3)	1.00		
TKI几线				
一线	106(50.7)	2.002	1.420~2.823	<0.001
非一线	103(49.3)	1.00		

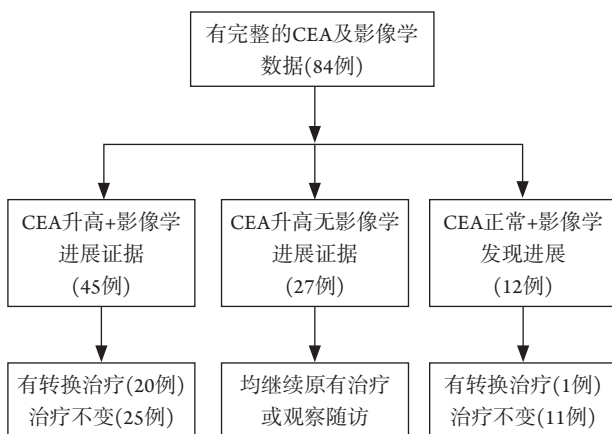


图3 CEA变化、影像学对治疗的影响

Figure 3 Treatment strategy based on CEA and image

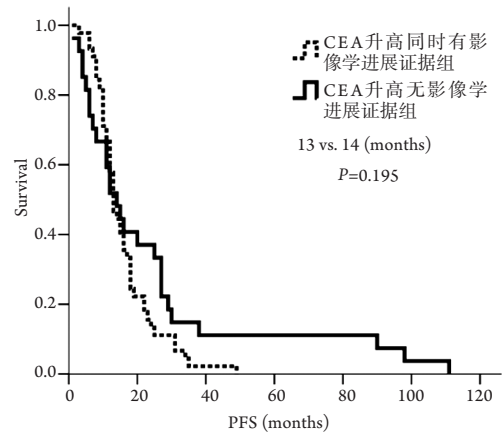


图4 CEA升高是否伴影像学进展的PFS

Figure 4 The PFS for CEA level and image

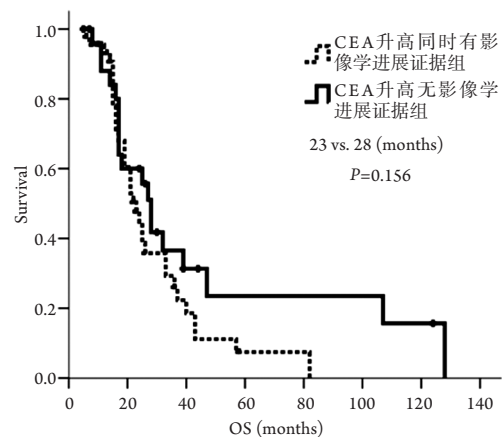


图5 CEA升高是否伴影像学进展的OS

Figure 5 The OS for CEA level and image

3 讨论

血清肿瘤标记物常用于术后肿瘤患者的随访, 也被用来评估肿瘤的化疗或放疗的疗效, 如前列腺癌的前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)、肝癌的甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)和结肠癌的CEA。尽管血清CEA可能是常用的评价非小细胞肺癌的治疗反应和监测复发的肿瘤标志物, 但是单独使用血清CEA可信和敏感度有限^[13]。

Gold等^[14]在1965年首次描述了CEA作为抗原在胃肠癌细胞中的表达。少数良性病变和个人习惯也能引起CEA升高: 包括吸烟、溃疡性结肠炎、胰腺炎、结肠息肉、肝脏疾病, 肺气肿和哮喘等; 但良性疾病导致的CEA升高的幅度不大, 通常<10 ng/mL^[15-17]。大约30%~70%的非小细胞肺癌患者有异常升高的血清CEA, 最常见于腺癌和晚

期癌患者^[18], 过多表达的CEA被认为在肿瘤发生发展中所形成的^[19]。一些研究^[20-21]表明CEA对癌细胞具有抗凋亡作用, 其中Ordoñez等报道过多表达的CEA可保护肿瘤细胞免受失巢凋亡(通过减少细胞与细胞外基质的接触而诱导的细胞凋亡)。Shoji和Singh等^[22-23]研究表明EGFR表达和CEA表达过多与结肠癌肝转移相关。Abdel-Aziz等^[24]报道EGFR表达和CEA表达双阳性的状况在大部分大肠癌患者(81%)中发现。然而血清CEA水平和对EGFR-TKI的治疗反应率之间的关系尚未确定。我们的数据表明, 74.2%的非小细胞肺癌患者有异常升高的血清CEA。此外, 一些研究^[25-26]已经表明, 高水平的血清CEA在非小细胞肺癌是一个潜在的预后不良的标志。我们的研究结果跟他们的是类似的。

相反, Okamoto等^[11]报道在EGFR-TKI治疗中, 高水平血清CEA的患者与低水平的血清CEA的患者相比具有更长的生存期和更好的反应率。他们把这归因于突变的EGFR通路形成的抗凋亡信号可能提高CEA蛋白的表达水平。Shoji等^[27]报道当血清CEA水平升高时EGFR基因的突变率显著升高(对于血清CEA水平 <5 , ≥ 5 但 <20 , ≥ 20 , EGFR基因突变率分别为35%、55%和87.5%; $P=0.040$)。然而, 在我们的研究中, L组、M组和H组的RR分别为83.3%($n=45$)、78.8%($n=41$)和75.7%($n=78$), 血清CEA水平高的组并没有更好的治疗反应率。我们的数据表明, EGFR突变率在不同的CEA水平组无显著差异。L组、M组和H组的EGFR突变率分别为70.4%($n=38$)、73.1%($n=38$)和71.8%($n=74$)。

在Cox回归分析中, 我们发现TKI几线治疗($HR=2.002$; 95% CI, 1.420~2.823; $P<0.001$)与患者生存率有显著关联性。我们的研究数据显示: 一线接受化疗和二线接受EGFR-TKI治疗的患者比一线接受EGFR-TKI治疗和二线接受化疗的患者相比具有更好的OS。曾珠等^[28]分析了EGFR-TKI一线治疗EGFR突变的患者是否对其后续化疗的敏感性产生影响, 他们发现研究组(一线接受EGFR-TKI治疗和二线接受化疗)接受化疗的RR、PFS和OS均优于对照组(一线接受化疗和二线接受EGFR-TKI治疗)。而对照组和研究组的中位OS分别为31.7和23.5月($P<0.001$)。研究组的HR为1.91(95% CI, 1.33~2.76; $P<0.001$), 跟我们的结果类似。

EGFR酪氨酸激酶域的突变已被证实与非小细胞肺癌对TKI治疗的敏感性密切相关^[29-31]。在我们的研究中, L组、M组和H组的EGFR突变率无显著差异, 然而三组的生存率有显著差异(OS: 32、31

和24月; 95% CI, 25.14~30.86; $P=0.010$)。Cox回归分析表明, 组别是影响预后的因素($HR=0.581$; 95% CI, 0.382~0.884; $P=0.011$)。

无症状的肺癌患者治疗后随访肿瘤标志物的意义仍有争议, 部分临床医生根据CEA的改变来调整治疗方案。本研究中, 84例治疗后随访的患者有完整的CEA和影像学数据, 其中CEA升高无影像学进展证据的有27例, 这部分患者均继续原有治疗或观察。CEA升高同时有影像学发现进展的有45例, 21例因快速进展或远处转移转换治疗方式, 另外24例因缓慢进展继续原有治疗。在临床实践中, 经常会出现术后患者或者正接受靶向治疗或化疗的患者的CEA升高, 这时候是否应该立即转换为另一种治疗方式, 值得慎重思考。目前尚缺乏CEA等血清标志物改变治疗决策的研究, 盲目依赖肿瘤标志物可能导致过度诊断和过度治疗, 并给患者及其家属造成不必要的焦虑和心理威胁。总的来说, 目前影像学证据才是改变治疗决策的金标准, 单纯CEA改变不能作为调整治疗方案的唯一依据, 首先需要评估疗效; 其次需结合患者症状和影像学情况。我们的数据显示, CEA升高无影像学进展证据组在不改变治疗方式的前提下并没有获得较差的预后(中位OS, 23 vs. 28月; 95% CI, 19.81~30.19; $P=0.156$)。第十一届中国肺癌高峰论坛共识^[32]提出仅有血清标志物(如CEA)的升高而没有影像学进展的证据时, 不要改变肺癌原有的治疗策略。

总之, 血清CEA可作为非小细胞肺癌患者接受EGFR-TKI治疗的生存率的预测指标。当仅有血清CEA的升高而没有影像学进展的证据时, 明智的选择是不改变肺癌原有的治疗策略。血清CEA作为生存率的预测指标和影响治疗决策因素的实际价值和敏感性仍需要更大样本的前瞻性研究。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
3. Shepherd FA, 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.

4. Kim ES, 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.
5. Jung M, Kim SH, Hong S, et al. Prognostic and predictive value of carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments levels in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(5): 931-939.
6. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(1): 216-221.
7. Molina R, Auge JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE[J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(6): 371-380.
8. Pujol JL, Boher JM, Grenier J, et al. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients[J]. *Lung Cancer*, 2001, 31(2-3): 221-231.
9. Holdenrieder S, von Pawel J, Dankelmann E, et al. Nucleosomes and CYFRA 21-1 indicate tumor response after one cycle of chemotherapy in recurrent non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 128-135.
10. Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2006, 107(12): 2842-2849.
11. 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.
12. Barlési F, Tchouhadjian C, Doddoli C, et al. CYFRA 21-1 level predicts survival in non-small-cell lung cancer patients receiving gefitinib as third-line therapy[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(1): 13-14.
13. Chiu CH, Shih YN, Tsai CM, et al. Serum tumor markers as predictors for survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. *Lung Cancer*, 2007, 57(2): 213-221.
14. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques[J]. *J Exp Med*, 1965, 121: 439-462.
15. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of histologic type and smoking status on interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(3): 1004-1009; discussion 1009-1010.
16. Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, et al. Increased carcinoembryonic antigen concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Respiration*, 1995, 62(6): 317-321.
17. Rule AH, Straus E, Vandevoorde J, et al. Tumor-associated (CEA-reacting) antigen in patients with inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 1972, 287(1): 24-26.
18. Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(3): 435-439.
19. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues[J]. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9(2): 67-81.
20. Screaton RA, Penn LZ, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, cooperates with Myc and Bcl-2 in cellular transformation[J]. *J Cell Biol*, 1997, 137(4): 939-952.
21. Ordoñez C, Screaton RA, Ilantzis C, et al. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(13): 3419-3424.
22. Shoji F, Yoshino I, 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.
23. Singh RK, Tsan R, Radinsky R. Influence of the host microenvironment on the clonal selection of human colon carcinoma cells during primary tumor growth and metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 1997, 15(2): 140-150.
24. Abdel-Aziz MM, Lotfy M, El-Kady IM, et al. Mutant p53 protein in the serum of patients with colorectal cancer: Correlation with the level of carcinoembryonic antigen and serum epidermal growth factor receptor[J]. *Cancer Detect Prev*, 2009, 32(4): 329-335.
25. Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(3): 435-439.
26. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(1): 216-221.
27. Shoji F, Yoshino I, 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.
28. Zeng Z, Yan HH, Zhang XC, et al. Reduced chemotherapy sensitivity in EGFR-mutant lung cancer patient with frontline EGFR tyrosine kinase inhibitor[J]. *Lung Cancer*, 2014, 86(2): 219-224.
29. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.

30. Lynch TJ, Bell DW, 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.
31. Gaughan EM, Costa DB. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities[J]. Ther Adv Med Oncol, 2011, 3(3): 113-125.
32. 于琳, 张华. 2014中国肺癌高峰论坛访谈录[J]. 循证医学, 2014, 14(3): 136-144.
- YU Lin, ZHANG Hua. An Interview at 2014 Chinese Lung Cancer Summit Forum[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2014, 14(3):136-144.

本文引用: 钟文昭, 李巍, 董嵩, 严红虹, 聂强. 血清 CEA 水平在 EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌的应用价值 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 951-959. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.017

Cite this article as: ZHONG Wenzhao, LI Wei, DONG Song, YAN Honghong, NIE Qiang. The value of carcinoembryonic antigen levels in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKI[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 951-959. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.017