

# 血清肿瘤标志物与一线EGFR-TKIs治疗晚期EGFR突变型肺腺癌患者疗效相关性分析

陈含笑 杨雪 刘慧君 马琨 仲佳 董智 卓明磊 王玉艳 李俊杰 安彤同 吴梅娜 王子平 赵军

**【摘要】**背景与目的 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 在EGFR突变型肺腺癌人群中能显著提高生存, 从而改变了晚期肺癌的治疗模式, 但并不是所有EGFR敏感突变者均能从EGFR-TKIs治疗中获益。本研究欲通过外周血肿瘤标志物的检测对突变型肺腺癌患者的靶向治疗进行预测及指导。方法 回顾性分析2009年6月-2014年6月于北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科一线接受EGFR-TKIs治疗的EGFR突变型IIIb期-IV期肺腺癌患者的临床资料, 分析其基线肿瘤标志物与EGFR-TKIs疗效及生存的关系。结果 总体人群客观有效率 (objective response rate, ORR) 52.8%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 89.3%。基线癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 水平升高者对EGFR-TKIs疗效更佳 (ORR 61.3% vs 35.9%, DCR 95.2% vs 74.4%,  $P < 0.001$ ), 治疗1个月后CEA、细胞角蛋白19片段 (cytokeratin 19 fragments, CYFRA21-1) 以及CA125水平下降者有效率更高 (ORR分别是61.5% vs 25%,  $P = 0.002$ ; 58.5% vs 37.5%,  $P = 0.004$ ; 61.8% vs 20%,  $P = 0.027$ )。生存分析中, 基线CEA水平正常者较高水平者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 明显缩短 (中位PFS 5.9个月 vs 9.8个月,  $P = 0.027$ ), 而基线CYFRA21-1、CA125水平升高者PFS明显缩短 (中位PFS 9.0个月 vs 11.4个月,  $P = 0.029$ ; 9.0个月 vs 11.5个月,  $P = 0.023$ )。多因素分析显示, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分0-1分、基线CYFRA21-1正常水平、治疗1月后CEA下降阳性患者PFS更长。总生存期 (overall survival, OS) 与CYFRA21-1、CA125升高有关 (中位OS分别为25.1个月 vs 52.5个月,  $P = 0.003$ ; 22.7个月 vs 55.0个月,  $P < 0.001$ ), 而多因素分析中总生存与CEA下降有关 ( $P = 0.046$ )。结论 治疗前高水平CEA以及治疗后CEA下降可以预测晚期肺腺癌患者一线接受EGFR-TKIs的疗效, 而治疗前高水平CYFRA21-1以及CA125则预示着生存期缩短。

**【关键词】** 外周血肿瘤标志物; 肺肿瘤; EGFR酪氨酸激酶抑制剂; 疗效; 生存

## Correlation between Serum Tumor Markers and Efficacy of First-line EGFR-TKIs in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

Hanxiao CHEN<sup>1</sup>, Xue YANG<sup>1</sup>, Huijun LIU<sup>2</sup>, Kun MA<sup>3</sup>, Jia ZHONG<sup>1</sup>, Zhi DONG<sup>1</sup>, Minglei ZHUO<sup>1</sup>, Yuyan WANG<sup>1</sup>, Jianjie LI<sup>1</sup>, Tongtong AN<sup>1</sup>, Meina WU<sup>1</sup>, Ziping WANG<sup>1</sup>, Jun ZHAO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Thoracic Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; <sup>2</sup>Department of Oncology, General Hospital of Xishan Coal and Electricity Workers, Taiyuan 030000, China; <sup>3</sup>Department of Oncology, Chenggang Hospital, Chengde 067000, China  
Corresponding author: Jun ZHAO, E-mail: ohjerry@163.com

**【Abstract】** Background and objective Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) significantly improve the survival of advanced lung adenocarcinoma patients harboring EGFR mutation. Limited to the standards of tumor tissue samples and detection methods, still some people can't receive target therapy following genetic guidance. This study was to explore the relevance between serum tumor markers and treatment of EGFR-TKIs. **Methods** We retrospectively collected the clinical information of advanced lung adenocarcinoma patients harboring EGFR mutation, who received EGFR-TKIs as first-line therapy from June 2009 to June 2014 in Peking University Cancer Hospital, analyzed the relationship between serum tumor markers and efficacy of EGFR-TKIs. **Results** The objective response rate (ORR)

本研究受国家自然科学基金青年科学基金 (No.81401914)、北京市医院管理局青年人才培养“青苗”计划 (No.QMS 20161112) 和吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (No.320.6750.1361) 资助

作者单位: 100142 北京, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胸部肿瘤内一科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (陈含笑, 杨雪, 仲佳, 董智, 卓明磊, 王玉艳, 李俊杰, 安彤同, 吴梅娜, 王子平, 赵军); 030000 太原, 西山煤电职工总医院肿瘤科 (刘慧君); 067000 承德, 承德市承钢医院肿瘤科 (二内科) (马琨) (通讯作者: 赵军, E-mail: ohjerry@163.com)

was 52.8% and the disease control rate (DCR) was 89.3%. The results showed that, patients with high CEA level before treatment responded better to TKIs (ORR 61.3% vs 35.9%, DCR 95.2% vs 74.4%,  $P < 0.001$ ). Similar phenomena was found in patients with CEA decreased 1 month later (61.5% vs 25%,  $P = 0.002$ ). Progression-free survival (PFS) significantly prolonged in patients with elevated baseline CEA (mPFS 9.8 mo vs 5.9 mo,  $P = 0.027$ ). To the opposite, PFS was significantly shorter in patients with elevated baseline CYFRA21-1 and CA125 (mPFS 9.0 mo vs 11.4 mo,  $P = 0.029$ ; 9.0 mo vs 11.5 mo,  $P = 0.023$ , respectively). Multivariate analysis showed that Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0-1, normal baseline CYFRA21-1 and CEA decline predicted longer PFS. The overall survival (OS) was highly associated with elevated CYFRA21-1 and CA125 (median OS 25.1 mo vs 52.5 mo,  $P = 0.003$ ; 22.7 mo vs 55.0 mo,  $P < 0.001$ , respectively), while independent of CEA. **Conclusion** High level of baseline CEA and decline 1 month after treatment could predict the efficacy of EGFR-TKIs in patients with advanced lung adenocarcinoma. While high levels of baseline CYFRA21-1 and CA125 indicated shortened survival.

**【 Key words 】** Serum tumor markers; Lung neoplasms; EGFR-TKIs; Efficacy; Survival

This study was supported by the grants from National Natural Sciences Foundation for Young Scholars of China (No.81401914), Beijing Municipal Administration of Hospitals' Young Scholar Program (No.QMS 20161112) and Wu Jieping Medical Foundation Special Fund for Clinical Research (No.320.6750.1361) (to Yuyan WANG).

肺癌目前仍是恶性肿瘤中发病率及死亡率领先的肿瘤，大部分肺癌诊断时已为晚期<sup>[1]</sup>，中位生存时间不到1年<sup>[2]</sup>。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）在EGFR基因突变型非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）人群中能显著提高其疗效及生存，从而改变了晚期肺癌的治疗模式<sup>[3-7]</sup>，但IPSOs（益普索集团）2014年的调查报告显示我国EGFR基因检测率只有27%，而且即便是EGFR突变型，也并非所有患者均能获益，因此，我们仍需要更多经济、便捷的指标来挑选优势人群，以指导EGFR-TKIs的应用。

外周血肿瘤标志物是由机体对肿瘤反应或肿瘤组织自身产生的肽类物质，可反映肿瘤状态，由于其检测方法方便、经济、创伤小，有望成为预测或监测治疗疗效的标志<sup>[8]</sup>。既往研究发现，CEA、CYFRA21-1等肿瘤标志物与TKIs疗效有一定相关性<sup>[9-12]</sup>，但大部分研究中患者基因突变状态、既往治疗等条件未经选择，导致部分研究结果受影响。本研究回顾性分析了多项血肿瘤标志物与晚期EGFR突变型肺腺癌患者一线接受EGFR-TKIs治疗的疗效及生存的相关性，以期判断疾病的预后，并指导部分患者的治疗。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2009年6月-2014年6月于北京大学肿瘤医院胸部肿瘤内一科一线接受EGFR-TKI治疗的EGFR

突变型IIIb期-IV期肺腺癌患者，收集性别、年龄、吸烟史、初诊分期〔国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control, UICC）第7版NSCLC肿瘤-淋巴结-转移（tumor-node-metastasis, TNM）分期〕（临床或病理分期）、美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分、靶向治疗前及治疗1个月后肿瘤标志物水平。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 基因检测** 收集患者石蜡包埋组织或切片，使用EGFR基因检测试剂盒（艾德，厦门），采取突变扩增阻滞系统（ARMS）法，对EGFR 18、19、20、21外显子进行突变检测，根据试剂盒判断标准确定EGFR基因突变状态。

**1.2.2 外周血肿瘤标志物检测** 外周血肿瘤标志物由北京肿瘤医院检验科进行检测，项目包括CEA（正常值0-5 ng/mL）、NSE（正常值0-15.2 ng/mL）、SCC（0-1.5 ng/mL）、CYFRA21-1（0-3.3 ng/mL）、CA125（0-35 U/mL）以及CA199（0-37 U/mL），超过正常值上限为阳性结果。

**1.2.3 治疗方案** 纳入患者一线治疗均为EGFR-TKIs，包括厄洛替尼（特罗凯，150 mg Qd）、吉非替尼（易瑞沙，250 mg Qd）或埃克替尼（凯美纳，125 mg Tid）。

**1.2.4 二代测序** 13例患者在治疗前后治疗进展后送检组织（5例）或外周血（7例）、胸水（1例）的标本（北京基因加公司科技有限公司），采用IlluminaNextSeq CN500基因测序平台，结合ER-Seq测序方法，进行二代测序。

**1.3 疗效评价** 靶向治疗1月后进行首次复查，随后每2月复查，包括胸部增强计算机断层扫描（computed tomography, CT）以及转移部位影像学检查。按照实体瘤客观疗效评价标准实体瘤疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）1.0版进行疗效评估，分为完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR），疾病稳定（stable disease, SD）及疾病进展（progressive disease, PD），计算客观缓解率（objective response rate, ORR）及疾病控制率（disease control rate, DCR）。无进展生存期（progression free survival, PFS）定义为治疗开始到疾病进展或死亡的时间，总生存期（overall survival, OS）定义为疾病诊断到死亡的时间。

**1.4 统计学方法** 采用IBM SPSS 19.0统计学软件。上述临床病理特征及肿瘤标志物与EGFR-TKIs治疗疗效的关系采用Pearson  $\chi^2$ 检验。生存分析采用Kaplan-Meier方法，计

算中位PFS、OS及其95%可信区间（95% confidence interval, 95%CI）。多因素分析采用Cox比例风险回归模型，计算优势比（odds ratio, OR）及其95%CI。采用双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 患者特征** 本研究共入组208例患者，其中男性80例，女性128例，中位年龄61岁，123例为EGFR基因19外显子缺失突变，85例为21外显子L858R突变。上述患者具体临床病理特征及与EGFR-TKI疗效相关性见表1。其中治疗前CEA升高者75.4%（126/167），NSE升高者64.1%（100/156），SCC升高者7.6%（11/145），CYFRA21-1升高者67.7%（105/155），CA125升高者63.6%（91/143），CA199升高者27.8%（40/144）。

**2.2 肿瘤标志物与EGFR-TKIs疗效的关系**

表 1 患者临床病理特征及与EGFR-TKIs疗效相关性

Tab 1 Patient characteristics and correlation with EGFR-TKIs

Characteristic	n (%)	Efficacy [n (%)]			P
		CR/PR	SD	PD	
Gender					0.064
Male	80 (31.5)	42 (53.8)	31 (39.7)	5 (6.4)	
Female	128 (68.5)	49 (39.2)	58 (46.4)	18 (14.4)	
Age					0.34
<65 yrs	135 (64.9)	57 (43.5)	56 (42.7)	18 (13.7)	
≥65 yrs	73 (35.1)	34 (47.2)	33 (45.8)	5 (6.9)	
Smoking history					0.11
Ever	51 (24.5)	64 (41.8)	68 (44.8)	21 (13.7)	
No	157 (75.5)	27 (54.0)	21 (42.0)	2 (4.0)	
ECOG score					0.051
0-1	187 (91.7)	85 (46.2)	81 (44.0)	18 (9.8)	
2-3	17 (8.3)	5 (29.4)	7 (41.2)	5 (29.4)	
TNM stage					0.38
IIIb	9 (4.2)	5 (55.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	
IV	205 (95.8)	101 (49.3)	83 (40.5)	21 (10.2)	
Metastatic sites					0.50
<3	137 (69.5)	59 (43.7)	63 (46.7)	13 (9.6)	
≥3	60 (30.5)	29 (48.3)	23 (38.3)	8 (13.3)	
EGFR mutation					0.48
19 exon deletion	123 (59.1)	52 (43.0)	57 (47.1)	12 (9.9)	
21 exon	85 (40.9)	39 (47.6)	32 (39.0)	11 (13.4)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermal growth factor receptor; TNM: tumor-node-metastasis; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

**2.2.1 靶向治疗前肿瘤标志物水平与EGFR-TKIs疗效的关系** 208例经过影像学评效的患者中，总体人群有效率52.8% (110/208)，疾病控制率89.3% (186/208)。靶向治疗前CEA水平升高者较CEA正常者更能从EGFR-TKIs治疗中获益 (ORR 61.3% vs 35.9%, DCR 95.2% vs 74.4%,  $P < 0.001$ )。随着CEA的升高，分别以超出正常值上限10倍、20倍为界，这种治疗获益仍然存在，ORR分别为60% vs 39.3%、61.1% vs 41.9%，DCR分别为95.3% vs 80.3%、95.8% vs 82.4%， $P = 0.022$ 、 $P = 0.042$ 。

其他肿瘤标志物如NSE、SCC、CYFRA21-1、CA125、CA199与EGFR-TKIs疗效之间并无明显相关性，其中，虽然无统计学差异，CA125的升高一定程度上提高了TKIs的疗效 (ORR 56.2% vs 40.0%,  $P = 0.068$ ) (表2)。

**2.2.2 靶向治疗前多项肿瘤标志物升高与EGFR-TKIs疗效的关系** 本研究中将2项及以上肿瘤标志物升高定义为多项肿瘤标志物升高，发现多项肿瘤标志物升高者与单项肿瘤标志物升高者疗效相当 (ORR 52.2% vs 48.3%, DCR 93.5% vs 84.5%,  $P = 0.2$ )。进一步根据肿瘤标志物升高个数进行分组 (1-2/6; 3-4/6; 5-6/6)，发现6项肿瘤标志物中，越多肿瘤标志物升高，EGFR-TKIs疗效可能更好，但这种差异无统计学差异 (三组ORR分别为47.3% vs 45.5% vs 61.1%，DCR分别是83.6% vs 92.4% vs 94.4%， $P = 0.34$ )。

**2.2.3 治疗前后肿瘤标志物的变化与EGFR-TKIs疗效的关系** 在203例患者中，58例患者在治疗后1月复查肿瘤标志物，比较治疗前后肿瘤标志物的变化，发现CEA下降的患者TKIs疗效更好 (ORR 61.5% vs 25%,  $P = 0.002$ )。同样的，TKIs治疗后CA125、CYFRA21-1下降的患者明显疗效更好 (CA125: ORR 61.8% vs 20.0%,  $P = 0.027$ ; CYFRA21-1: ORR 58.5% vs 37.5%,  $P = 0.004$ )，而在其他肿瘤标志物 (NSE、SCC以及CA199) 中并未发现上述差异 (表2)。

**2.3 肿瘤标志物与生存的关系** 整体人群中位PFS 9.5个月。单因素分析，基线CEA水平正常者EGFR-TKIs治疗PFS明显短于CEA正常者 (中位PFS 5.9个月 vs 9.8个月,  $P = 0.027$ ) (图1A)，与之相反的是，基线NSE、CYFRA21-1、CA125水平升高者较肿瘤标志物正常者PFS明显缩短 (中位PFS分别是7.9个月 vs 11.5个月,  $P = 0.015$ ; 9.0个月 vs 11.4个月,  $P = 0.029$ ; 9.0个月 vs 11.5个月,  $P = 0.023$ ) (图1B-图1D)。而多项肿瘤标志物升高者PFS明显缩短 (中位PFS 8.1个月 vs 15.3个月,  $P = 0.03$ ) (图1E)，因CEA水平与PFS呈明显正相关，将其去除，仍可见多项肿瘤标志物升高者PFS缩短 (中位PFS 8.9个月 vs 9.7个月,  $P = 0.04$ )。多因素分析，ECOG评分0分-1分、基线CYFRA21-1正常水平、治疗1月后CEA下降患者更能从EGFR-TKIs治疗中获益 (表3)。

与总生存的相关性分析发现，基线CEA水平升

表2 肿瘤标志物与EGFR-TKIs疗效相关性

Tab 2 Correlation between serum tumor markers and efficacy of EGFR-TKIs

Serum tumor markers	Efficacy (high level vs normal)		P
	ORR (%)	DCR (%)	
CEA	61.3 vs 35.9	95.2 vs 74.4	<0.001
CEA decreased 1 mo later	62.2 vs 50.0	97.3 vs 88.5	0.014
NSE	47.5 vs 52.8	90.9 vs 90.6	0.45
NSE decreased 1 mo later	52.6 vs 45.0	97.4 vs 90.2	0.26
SCC	55.6 vs 47.5	100.0 vs 91.2	0.65
SCC decreased 1 mo later	80.0 vs 50.0	100.0 vs 100.0	0.09
CYFRA21-1	51.9 vs 44.7	90.4 vs 91.5	0.63
CYFRA21-1 decreased 1 mo later	58.5 vs 37.5	97.6 vs 62.5	0.004
CA125	56.2 vs 40.0	92.1 vs 96.0	0.068
CA125 decreased 1 mo later	61.8 vs 20.0	97.1 vs 60.0	0.027
CA199	45.7 vs 47.4	88.6 vs 94.7	0.46
CA199 decreased 1 mo later	60.0 vs 0.0	93.6 vs 66.7	0.25
Multiple elevated tumor markers	52.5 vs 49.5	96.6 vs 85.3	0.08

ORR: objective response rate; DCR: disease control rate; EGFR-TKIs: EGFR-tyrosine kinase inhibitors.



高与否与总生存无关（中位OS 46.9个月 vs 42.8个月， $P=0.77$ ），CYFRA21-1、CA125升高者总生存明显缩短（中位OS分别为25.1个月 vs 52.5个月， $P=0.003$ ；22.7个月 vs 55.0个月， $P<0.001$ ）（见图2A、图2B）；多项肿瘤标志物升高者OS明显缩短（中位OS 24.6个月 vs 75.5个月， $P=0.005$ ）（图2C）。多因素分析显示，OS仅与ECOG分级（0分-1分）、EGFR突变位点以及治疗后1月CEA下降有关（表3）。

**2.4 肿瘤标志物与二代测序结果** 共13例患者接受了组织或外周血、胸水的二代测序，其中3例患者疗前肿瘤标志物中有5项升高（A组），4例仅有2项以下肿瘤标志物

升高（B组）。A组测序结果提示存在4个-7个基因变异位点，包括EGFR多个位点的突变、TP53突变、MLL3突变、DH2 R172G突变、CTNNB1 S37C突变、MDM2拷贝数变异、CDK4拷贝数变异，而B组仅存在2个-3个基因变异位点，包括EGFR突变、TP53、APC突变。两组的PFS分别为（13.3±8.0）个月（A组）、（18.4±14.6）个月（B组）（表4）。

**3 讨论**

目前，EGFR-TKIs因其疗效、生存以及不良反应上

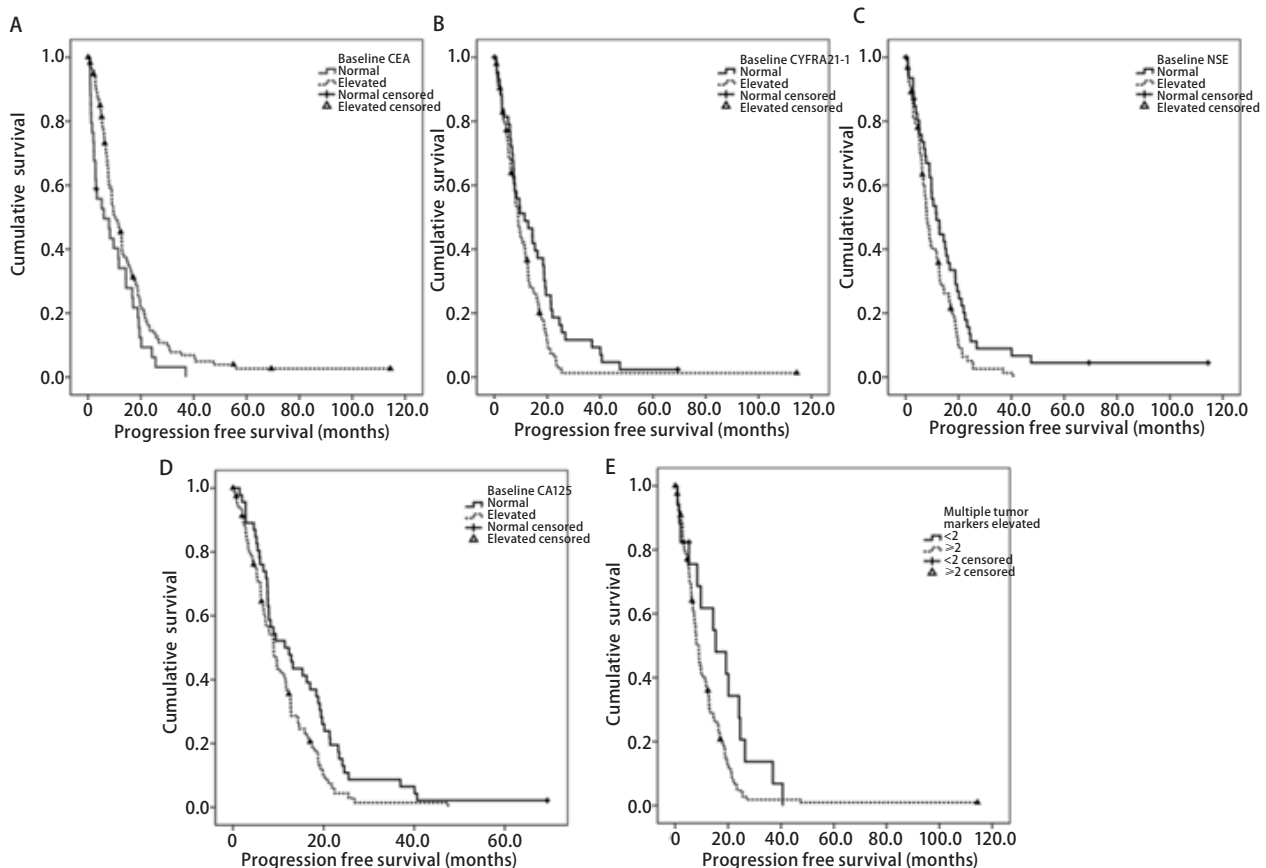


图1 肿瘤标志物与EGFR-TKIs治疗PFS相关性。单因素分析中，基线CEA水平升高者EGFR-TKIs治疗PFS明显长于CEA正常者（中位PFS 9.8个月 vs 5.9个月， $P=0.027$ ）（A），而基线NSE（B）、CYFRA21-1（C）、CA125（D）水平升高的患者较正常水平患者PFS明显缩短（中位PFS分别是7.9个月 vs 11.5个月， $P=0.015$ ；9.0个月 vs 11.4个月， $P=0.029$ ；9.0个月 vs 11.5个月， $P=0.023$ ）。而（E）多项肿瘤标志物升高（ $\geq 2$ ）的患者PFS明显缩短（中位PFS 8.1个月 vs 15.3个月， $P=0.03$ ）。

Fig 1 Correlation between serum tumor markers and PFS of EGFR-TKIs. In the univariate analysis, PFS significantly prolonged in patients with elevated baseline CEA than those with normal CEA (mPFS 9.8 mo vs 5.9 mo,  $P=0.027$ ) (A). While, to the opposite, PFS of patients with elevated baseline NSE (B), CYFRA21-1 (C) and CA125 (D) was significantly shorter than those with normal level of tumor markers (mPFS 7.9 mo vs 11.5 mo,  $P=0.015$ ; 9.0 mo vs 11.4 mo,  $P=0.029$ ; 9.0 mo vs 11.5 mo,  $P=0.023$ , respectively). Patients with multiple tumor markers elevated ( $\geq 2$ ) progressed sooner than others (mPFS 8.1 mo vs 15.3 mo,  $P=0.03$ )(E).

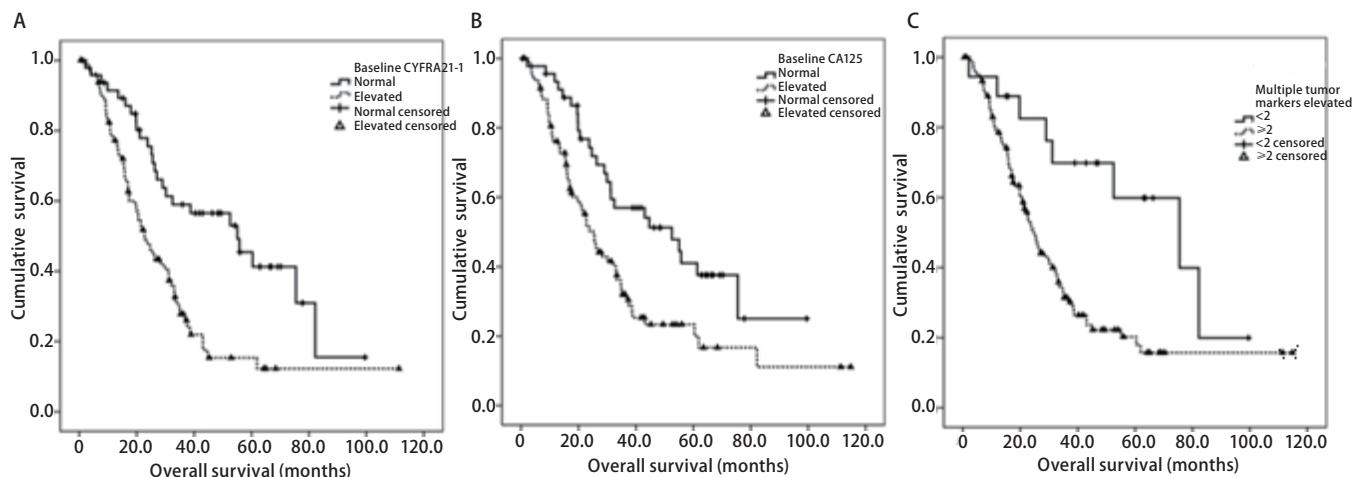


图2 肿瘤标志物与OS相关性。单因素分析，CYFRA21-1 (A)、CA125 (B) 升高的患者总生存明显缩短 (中位OS分别为 25.1个月 vs 52.5个月,  $P=0.003$ ; 22.7个月 vs 55.0个月,  $P<0.001$ )，而多项肿瘤标志物升高患者OS明显缩短 (中位OS 24.6个月 vs 75.5个月,  $P=0.005$ ) (C)。

Fig 2 Correlation between serum tumor markers and OS. In the univariate analysis, OS significantly prolonged in patients with normal baseline CYFRA21-1 (A) and CA125 (B) (mOS 25.1 mo vs 52.5 mo,  $P=0.003$ ; 22.7 mo vs 55.0 mo,  $P<0.001$ , respectively). Patients with multiple tumor markers elevated survived longer (mOS 24.6 mo vs 75.5 mo,  $P=0.005$ )(C).

表3 多因素分析各项因素与PFS的关系

Tab 3 Multivariate analysis of the relationship between various factors and PFS

Variate	PFS		OS	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
ECOG score	5.230 (1.94-14.1)	0.001	2.620 (1.057-6.454)	0.038
Metastatic sites	0.429 (0.174-1.06)	0.067	0.656 (0.175-2.459)	0.532
Mutation site	1.17 (0.409-3.326)	0.774	8.560 (2.708-27.055)	<0.001
Baseline CEA	0.443 (0.065-3.000)	0.405	0.190 (0.024-1.495)	0.115
Baseline NSE	2.680 (0.805-8.939)	0.108	4.121 (0.79-21.502)	0.093
Baseline CYFA21-1	3.057 (0.974-9.598)	0.05	2.367 (0.396-14.149)	0.345
Baseline CA125	1.451 (0.567-3.711)	0.437	3.135 (0.731-13.444)	0.124
Baseline CA199	0.903 (0.256-3.192)	0.875	1.580 (0.378-6.597)	0.531
CEA decline in 1m	0.333 (0.12-0.92)	0.034	0.302 (0.093-0.977)	0.046
Multiple elevated markers	0.364 (0.077-1.715)	0.201	0.442 (0.068-2.856)	0.391

PFS: progression free survival; OS: overall survival.

的优势已广泛应用于EGFR基因突变型NSCLC<sup>[3-7]</sup>，尤其是肺腺癌，已作为一线标准治疗列入相关指南<sup>[13,14]</sup>。但临床实践中，并非所有EGFR敏感突变者均能从TKIs治疗中获益，因此，临床上需要更多方便易得的指标在EGFR突变患者中寻找优势人群。

既往研究<sup>[15,16]</sup>发现，CEA水平与肺癌EGFR突变呈正相关，且高水平CEA更倾向于出现19外显子突变<sup>[16]</sup>，而

相较于其他位点，19外显子突变可能对EGFR-TKIs反应更佳<sup>[17]</sup>，推测CEA升高者可能对EGFR-TKIs疗效更好。Okamoto等<sup>[18]</sup>早就发现，血清高水平CEA是晚期NSCLC接受吉非替尼治疗的良好预后因子。国内赵玲娣等<sup>[19]</sup>对166例接受吉非替尼治疗的晚期NSCLC患者进行分析，发现CEA水平升高的患者疾病控制率以及PFS都明显提高。金波等<sup>[20]</sup>也得出了类似的结论，同时发现一定范围

表4 肿瘤标志物与基因变异的关系

Tab 4 Correlation between tumor markers and gene variation

Group	Patient	Gene variation	Number of gene variations	Elevated tumor markers	Number of elevated tumor markers	PFS (months)
A	1	POM121L12, UNC13A	2	CEA, CYFRA21-1	2	42.8
A	2	EGFR L858R, TP53	2	CEA, CA199	2	6.53
A	3	EGFR 19 exon del, TP53	2	CA125	1	5.67
A	4	EGFR L858R, TP53, APC	3	CEA, CYFRA21-1, CA125	2	16.3
B	7	EGFR19/T790M/c.2389T>A p.C797S/ c.2390G>C p.C797S	4	CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125, CA199	5	11.37
B	8	EGFR L858R, T790M, IDH2R172G and CTNNB1 S37C mutation, MDM2 and CDK4 amplification	7	CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125, CA199	5	22.17
B	9	EGFR G719S/D837Y/L861Q, TP53, MLL3	5	CEA, NSE, CYFRA21-1, CA125, CA199	5	6.43
	10	None	0	CEA, NSE, CYFRA21-1	3	12.4
	11	EGFR L858R/T790M	2	CEA, NSE, CA125, CA199	4	2.1
	12	EGFR 19 exon del, TP53	2	CEA, CYFRA21-1, CA125	3	11.07
	13	PTEN, EGFR 19 exon del, TP53	3	CEA, CYFRA21-1, CA125	3	NA
	5	EGFR L858R, TP53	2	CEA, SCC, CYFRA21-1, CA125	4	8.8
	6	EGFR L858R/T790M, ERBB2, TP53	4	CEA, CYFRA21-1, CA125	3	14.33

NA: not available.

内CEA水平越高, EGFR-TKIs疗效越好。

本中心发现, EGFR突变型肺鳞癌对EGFR-TKIs不敏感, 甚至耐药<sup>[21]</sup>, 对鳞癌患者进行TKIs疗效的相关性分析意义有限。基于此, 本研究筛选了EGFR突变型晚期肺癌患者, 分析疗前肿瘤标志物与一线EGFR-TKIs疗效及生存的相关性, 发现疗前CEA升高者疗效更好、PFS延长, 与既往NSCLC中结果一致。突变型NSCLC可通过EGFR途径下游的AKT及STAT被激活, 引起抗凋亡活动增加, 从而导致抗凋亡相关蛋白CEA的表达增加引起血清CEA升高<sup>[18]</sup>, 所以CEA升高者可能EGFR突变丰度更高, 而EGFR突变丰度往往与TKIs疗效呈正相关<sup>[22]</sup>, 上述结果可能与此相关。

本研究中有58例患者治疗后1个月再次检测了肿瘤标志物, 发现CEA、CA125下降明显者TKIs疗效越好,

这一点与许阳等<sup>[23]</sup>的结论不谋而合, 他们也发现EGFR-TKIs治疗后CEA下降的患者更能从治疗中获益。金波等<sup>[20]</sup>更详细地根据治疗后CEA下降的情况将患者分组, 发现CEA直接下降者较CEA先升后降者疗效更好。而本研究由于疗后CEA检测时间点不统一, 并未根据肿瘤标志物变化规律进行具体分析。

除了CEA, 本研究还对其他肿瘤标志物与EGFR-TKIs疗效进行了分析。其中, 尽管与TKI疗效无关, CYFRA21-1 (主要由肿瘤细胞坏死导致角蛋白释放产生) 却与PFS、OS呈负相关。部分学者如Barlesi、Tanaka等<sup>[10,24]</sup>, 认为CYFRA21-1升高者接受EGFR-TKIs治疗后PFS更短 (7.5个月 vs 13.3个月), OS并无差异。但也有学者<sup>[25]</sup>认为CYFRA21-1与EGFR-TKIs治疗后的生存并无相关。这些研究结果的差异可能与样本量小、

入组标准以及取血点不同有一定关系。另外，作为杂交瘤肿瘤家族中的一种肿瘤标记物，CA125在NSCLC中的作用越来越受到重视。本研究中，CA125升高提示生存获益小，而治疗后CA125下降明显者更能从TKIs治疗中获益。既往研究较少对CA125与TKIs疗效进行分析，部分研究认为CA125升高者3年生存率更高<sup>[26]</sup>，而部分研究则认为两者并无相关性<sup>[12]</sup>。一项基础研究表明TKIs和EGFR单抗可以抑制癌细胞CA125的表达，但对培养液中CA125浓度没有影响，所以血清CA125水平不一定能反映TKIs真实的疗效<sup>[27]</sup>。所以，对于CA125、CYFRA21-1等其他肿瘤标志物对EGFR-TKIs治疗的影响，目前尚不明确。

另外，本研究还对多项肿瘤标志物升高者进行分析，发现其与生存呈负相关，而与疗效无关，但由于各项肿瘤标志物对TKIs疗效影响不一，这种缺少权重的进行绝对分类可能引起结果偏差，日后的研究可能需要对多项肿瘤标志物进行更具体的组合分类。

本研究中部分患者进行了组织或外周血二代测序，结果发现，基因变异越多的患者更有可能出现多项肿瘤标志物升高，可能与基因变异如EGFR、TP53突变导致肿瘤细胞增殖，引起相关蛋白如CEA、CA125等表达升高有关。但由于例数过少、变异基因宽泛，两者异质性是否相关仍未可知，未来仍需要大量样本的病例及基础研究进行分析。

综上，本研究认为，基线CEA水平以及治疗过程中CEA的变化可以预测肺腺癌患者一线接受EGFR-TKI治疗的疗效，而治疗前高水平CYFRA21-1以及CA125则预示着生存期缩短。然而，由于病例数及回顾性研究的限制，未来需要更多前瞻性临床研究以及基于基因及分子基础的研究来证实。

### 参 考 文 献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, *et al.* Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011, 29(21): 2866-2874.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, *et al.* Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naive non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 54-59.
- Oremek GM, Sauer-Eppel H, Bruzdziak TH. Value of tumour and inflammatory markers in lung cancer. *Anticancer Res*, 2007, 27(4A): 1911-1915.
- Zhang Y, Jin B, Shao M, *et al.* Monitoring of carcinoembryonic antigen levels is predictive of EGFR mutations and efficacy of EGFR-TKI in patients with lung adenocarcinoma. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4921-4928.
- Tanaka K, Hata A, Kaji R, *et al.* Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(7): 892-898.
- Pan JB, Hou YH, Zhang GJ. Correlation between efficacy of the EGFR tyrosine kinase inhibitor and serum tumor markers in lung adenocarcinoma patients. *Clin Lab*, 2014, 60(9): 1439-1447.
- 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. *Lung Cancer*, 2007, 57(2): 213-221.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, *et al.* NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *National Comprehensive Cancer Network*, 2016, 14(3): 255-264.
- Shi Y, Sun Y, Ding C, *et al.* China Experts Consensus on Icotinib for Non-small Cell Lung Cancer Treatment (2016 version). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(7): 489-494. [石远凯, 孙燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识 (2016年版). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(7): 489-494.]
- Yang ZM, Ding XP, Pen L, *et al.* Analysis of CEA expression and EGFR mutation status in non-small cell lung cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8): 3451-3455.
- Jin B, Dong Y, Wang HM, *et al.* Correlation between serum CEA levels and EGFR mutations in Chinese nonsmokers with lung adenocarcinoma. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(3): 373-380.
- Shepherd FA, Tsao MS. Unraveling the mystery of prognostic and predictive factors in epidermal growth factor receptor therapy. *J Clin Oncol*, 2006,



- 24(7): 1219-1220; author reply 1220-1211.
- 18 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. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1286-1290.
- 19 Zhao LD, Li JL, Wang Y, *et al.* Factors affecting the sensitivity of EGFR-TKI treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 33(3): 217-221. [赵玲娣, 李峻岭, 王燕, 等. 影响表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的临床因素分析. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(3): 217-221.]
- 20 Jin B, Zhang Y, Zhang X, *et al.* Value of carcinoembryonic antigen levels in predicting the efficacy of EGFR-TKI in advanced non-small cell lung cancer harboring *EGFR* mutations. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(30): 2327-2331. [金波, 张岩巍, 张雪艳, 等. 外周血癌胚抗原水平与晚期非小细胞肺癌患者EGFR-TKI疗效的相关性. *中华医学杂志*, 2014, 94(30): 2327-2331.]
- 21 Wang Z, Shen Z, Li Z, *et al.* Activation of the BMP-BMPR pathway conferred resistance to EGFR-TKIs in lung squamous cell carcinoma patients with *EGFR* mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(32): 9990-9995.
- 22 Zhou Q, Zhang XC, Chen ZH, *et al.* Relative abundance of *EGFR* mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3316-3321.
- 23 Xu Y, Chen L, Tian Q, *et al.* Application of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor as the first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2010, 13(1): 48-53. [许阳, 陈良安, 田庆, 等. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的应用. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(1): 48-53.]
- 24 Barlesi 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. *Br J Cancer*, 2005, 92(1): 13-14.
- 25 Wang WT, Li Y, Ma J, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen levels before initial treatment are associated with *EGFR* mutations and EML4- ALK fusion gene in lung adenocarcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9): 3927-3932.
- 26 Sawabata N, Ohta M, Takeda S, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(1): 174-179.
- 27 Marth C, Egle D, Auer D, *et al.* Modulation of CA-125 tumor marker shedding in ovarian cancer cells by erlotinib or cetuximab. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(3): 716-721.

(收稿: 2017-07-02 修回: 2017-07-28 接受: 2017-07-29)

(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Chen HX, Yang X, Liu HJ, *et al.* Correlation between Serum Tumor Markers and Efficacy of First-line EGFR-TKIs in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2017, 20(9): 589-597. [陈含笑, 杨雪, 刘慧君, 等. 血清肿瘤标志物与一线EGFR-TKIs治疗晚期EGFR突变型肺腺癌患者疗效相关性分析. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(9): 589-597.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.09.01