

晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗前后血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平变化及意义

季学波, 黄正军, 耿立惠

(沭阳县中心医院, 江苏沭阳 223600)

摘要:目的 观察晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者吉非替尼治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角质片段抗原(CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平变化,并探讨其意义。方法 选择晚期 NSCLC 患者 55 例,均予吉非替尼治疗;分别于治疗前及治疗后 2、4、6、8、12 个月,检测血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平。结果 治疗 2 个月后,本组完全控制率(DSR)达 74.55%;治疗 2、4、6 个月,血清 CEA、CA125 水平较治疗前逐渐降低(P 均 <0.05),而 NSE、CYFRA21-1 无明显变化(P 均 >0.05);治疗 8 个月时,血清 CEA、CA125 水平较治疗 6 个月时增加(P 均 <0.05);CEA >5 ng/mL 患者的 DCR 为 80.95%,高于 <5 ng/mL 者的 53.85% ($P < 0.05$)。结论 晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗后较治疗前血清 CEA、CA125 水平明显降低, CYFRA21-1、NSE 水平变化不明显;CEA 检测有助于吉非替尼疗效的判断。

关键词:吉非替尼;癌胚抗原;糖类抗原 125;细胞角质片段抗原;神经元特异性烯醇化酶;肺肿瘤;非小细胞肺癌

中图分类号:R734.2 **文献标志码:**B **文章编号:**1002-266X(2012)34-0047-02

近年来,研究发现吉非替尼对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)有一定的治疗作用,临床主要采用治疗前后肺部 CT 检查来评价疗效。肿瘤标志物是由肿瘤细胞合成分泌或由机体对肿瘤反应而产生的异常物质,除用于诊断外,还可用于疗效及预后的评价^[1]。本研究通过检测晚期 NSCLC 患者接受吉非替尼治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、细胞角质片段抗原(CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的变化,探讨其在吉非替尼疗效评价中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院呼吸科 2010 年 1 月~2012 年 4 月晚期 NSCLC 住院患者 55 例,男 20 例、女 35 例,年龄 36~78 岁,均经病理检查或细胞学检查确诊。其中肺腺癌 37 例,鳞癌 18 例;TNM 分期 IIIb 期 9 例,IV 期 46 例;31 例治疗前接受 2~6 个周期含铂类药物方案化疗,8 例接受过放疗;有吸烟史者 19 例。患者均签署知情同意书。排除合并严重心功能不全、肝肾功能不全、恶病质者,不愿配合抽血检查肿瘤标志物者,对药物无法耐受或出现不良反应并中途停用者。

1.2 治疗及疗效评定方法 患者均行吉非替尼治疗,每次 250 mg,每日 1 次,在早饭后 1 h 内服用。如出现疾病进展或出现不可耐受的不良反应时停用。治疗 4~8 周后行影像学检查,以后每隔 2 个月进行 1 次影像学检查。疗效评价采用 WHO 制定的

肿瘤客观缓解标准,分为完全缓解(CR,肿瘤完全消失维持 4 周以上)、部分缓解(PR,肿瘤靶病灶长径之和缩小超过 30% 维持 4 周以上)、疾病稳定(SD,肿瘤靶病灶长径之和缩小不超过 30% 或增大不超过 20%)和疾病进展(PD,肿瘤靶病灶长径之和增大超过 20% 或出现新的病灶),计算疾病控制率(DCR,CR、PR、SD 例数之和占总例数的百分比)。

1.3 肿瘤标志物检测方法 所有患者分别于治疗前及治疗后 2、4、6、8、12 个月时,采集空腹静脉血 3 mL;采用化学发光法检测血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 及 NSE 水平,试剂盒购自 Roche 公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用配对 t 检验;率的比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

治疗 2 个月后,本组 CR 4 例、PR 27 例、SD 10 例、PD 14 例,DSR 为 74.55%。晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗前后血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平变化见表 1。CEA >5 ng/mL 患者的 DCR 为 80.95% (34/42),显著高于 <5 ng/mL 者的 53.85% (7/13), $P < 0.05$;CA125 >35 U/mL 患者的 DCR 为 78.79% (26/33),略高于 <35 U/mL 者的 68.18% (15/22),但 $P > 0.05$ 。

3 讨论

吉非替尼是一种表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的抑制剂,主要阻止 EGFR 磷酸化和信号

表 1 晚期 NSCLC 患者吉非替尼治疗前后血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1 (U/mL)	NSE (U/mL)
治疗前	46.5 ± 11.3	154.3 ± 43.9	18.8 ± 7.5	29.3 ± 10.3
治疗后				
2 个月	33.4 ± 8.1*	93.1 ± 21.2*	18.4 ± 6.9	28.1 ± 9.4
4 个月	28.4 ± 6.0*	48.2 ± 5.0*	17.6 ± 7.2	28.4 ± 9.5
6 个月	27.3 ± 6.1*	25.6 ± 3.1*	17.8 ± 8.3	27.9 ± 8.7
8 个月	35.5 ± 10.9**	30.6 ± 9.1**	17.9 ± 8.5	28.5 ± 8.1
12 个月	28.1 ± 9.1*	28.4 ± 6.6*	17.3 ± 6.0	28.8 ± 7.8

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗前 6 个月比较,** $P < 0.05$

下传,从而抑制酪氨酸激酶的活性,阻滞细胞周期,抑制细胞增殖等。而 EGFR 是一种跨膜的酪氨酸激酶受体,其信号转导通路与肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭及转移密切相关。临床研究表明,吉非替尼对含铂类化疗失败的晚期 NSCLC 仍具有治疗作用,并能改善患者生活质量、延长生存周期^[2,3];其应用于化疗失败的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的疗效,较二线/三线化疗方案具有优越性^[4]。

CEA 是目前临床应用最广泛的肿瘤标志物之一,过去被认为是消化系统恶性肿瘤的可靠标志物,后来发现肺癌细胞也能直接产生 CEA,并与肿瘤转移及复发密切相关^[5]。目前比较一致的观点认为,在以顺铂为主的肺癌化疗方案中血清 CEA 可以用来评价疗效,尤其在腺癌的化疗中^[6]。有研究^[7]结果显示,肺癌患者术后血清 CEA 较术前明显降低。本研究发现,血清 CEA 在治疗后显降低,并且随着治疗时间延长,患者出现耐药或病情进展时血清 CEA 会再度增高,而治疗前 CEA < 5 ng/mL 者吉非替尼的分子靶向治疗效果较差。提示血清 CEA 水平能反映吉非替尼的治疗效果,治疗前血清 CEA 水平对吉非替尼的疗效有一定的预测作用。

CA125 主要存在于肿瘤组织中,健康人几乎无法检测到。血清 CA125 水平在肺癌与肺部非肿瘤疾病患者之间存在差异,并且在肺腺癌中升高更明显,因此可作为肿瘤标志物来评价疗效^[8]。本研究发现,CA125 在治疗后显著下降,并且随着患者出现耐药或病情进展,血清 CA125 可再次增高。但目前未发现 CA125 的升高与吉非替尼的疗效有关。

CYFRA21-1 主要存在于单层和复层上皮肿瘤细胞的胞质内,细胞死亡时溶解的片段释放到血清中,使其含量升高。研究^[9]发现,CYFRA21-1 对 NSCLC 诊断具有较高的灵敏度,其血清浓度随病情的进展而上升,多用于 NSCLC 的诊断,尤其在鳞癌中的阳性率更高,并能反映病情预后及治疗效果。本研究中,血清 CYFRA21-1 水平治疗后有所降低,

但无统计学差异。此结果可能与本研究中鳞癌例数相对较少有关。NSE 是一类糖代谢酶,可存在于神经内分泌组织来源的肿瘤细胞组织中,对小细胞癌或低分化癌具有较高的临床价值,在 NSCLC 中也有一定的表达^[10]。本研究中,血清 NSE 水平在治疗后有所降低,但较治疗前无显著差异,这可能与 NSE 主要在小细胞肺癌中水平升高有一定关系。

综上所述,本研究中吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疾病控制率可达 74.55%,治疗后患者血清 CEA、CA125 的水平较治疗前明显降低,而 CYFRA21-1 及 NSE 在治疗前后变化无统计学差异,该结果需要扩大样本进一步证实。本研究还发现,治疗前 CEA 水平越高者治疗效果越好,提示 CEA 检测对吉非替尼的疗效有一定的预测作用,但其机制需进一步研究。

参考文献:

- [1] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective[J]. Neoplasma, 2012, [Epub ahead of print]
- [2] Joshi M, Jiang Y, Belani CP. Maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: switch versus continuation[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(5):685-697.
- [3] Assiddiq BF, Tan KY, Toy W, et al. EGFR S1166 phosphorylation induced by a combination of EGF and gefitinib has a potentially negative impact on lung cancer cell growth[J]. J Proteome Res, 2012, [Epub ahead of print]
- [4] Zeng YD, Zhang L, Liao H, et al. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(3):909-914.
- [5] Tufman A, Huber RM. Biological markers in lung cancer: a clinician's perspective[J]. Cancer Biomark, 2010, 6(3-4):123-135.
- [6] Ebert W, Muley T, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process[J]. Anticancer Res, 1996, 16(4B):2161-2168.
- [7] Modi A, Vohra HA, Weeden DF. Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(4):467-473.
- [8] Xue X, Xue Q, Wang N, et al. Early clinical diagnosis of synchronous multiple primary lung cancer[J]. Oncol Lett, 2012, 3(1):234-237.
- [9] Edelman MJ, Hodgson L, Rosenblatt PY, et al. CYFRA 21-1 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung cancer in a prospective trial: CALGB 150304[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(4):649-654.
- [10] Chu XY, Hou XB, Song WA, et al. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses: a single center analysis[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(12):995-1000. (收稿日期:2012-07-15)