

Serum Carcinoembryonic Antigen as an Index of the Therapeutic Effect of EGFR-TKIs in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Purpose: For treating advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are known to be very effective in nonsmokers, women, Asian and person with EGFR mutations. The efficacy of EGFR-TKI was analyzed based on the radiologic studies and the serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) to evaluate whether serum CEA can be used as a predictive marker of the response to EGFR-TKI therapy. **Materials and Methods:** Forty-one patients with NSCLC treated with gefitinib at Kosin Medical Center from January 2007 to August 2009 were the subjects of this study. We assayed the serum CEA levels before and after gefitinib therapy with concomitant assessments of the tumor response by serial chest X-ray and chest computer tomograms (CT). **Results:** The median age of the patients was 62.6 years (range, 32~77 years), 29 patients were women, 36 had adenocarcinoma (87.8%) and the baseline serum CEA was equal or above 5 ng/mL in 31 patients (75.6%). These 31 patients were more responsive to the gefitinib therapy ($p=0.021$). The overall response rate of the patients was 51.2%, the median survival time was 21.9 months and the time to progression was 8.3 months. Among the 21 responding patients, the serum CEA was decreased after 2 months in 17 (80.9%), and among the 14 progressed patients, the serum CEA was increased in 12 (85.7%) ($p=0.000$). **Conclusion:** The changes of serum CEA at 2 months after gefitinib therapy were closely related to the radiologic changes. The serum CEA could be used as a complimentary tool for monitoring the tumor response to EGFR-TKI in the advanced NSCLC patients. (J Lung Cancer 2010;9(2):97-102)

Key Words: Non-small cell lung carcinoma, Carcinoembryogenic antigen, Tumor markers, Gefitinib

Jin Hee Park, M.D.
Sung Bin Kim, M.D.
Sung Jin Nam, M.D.
Su Hyeon Jeong, M.D.
Chul Ho Oak, M.D.
Tae Won Jang, M.D. and
Maan Hong Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Received: August 26, 2010
Revised: October 27, 2010
Accepted: November 1, 2010

Address for correspondence
Maan Hong Jung, M.D.
Department of Internal Medicine,
Kosin University College of Medicine,
34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan
602-702, Korea
Tel: 82-51-990-6104
Fax: 82-51-248-5686
E-mail: jaymh@dreamwiz.com

서 론

폐암은 2005년 보고 기준, 우리나라에서 연간 인구 10만 명당 34.8명 정도 발생하며, 전체 암 사망률 중 약 21.4%를 차지한다(1). 폐암의 약 75% 정도가 비소세포폐암이고, 이중 40% 정도에서 진단 시 원격전이가 관찰되며, 수술로 완전절제를 한다 해도 실제 5년 생존율이 50~60%를 넘지 못한다(2). 진행된 비소세포폐암의 치료는 cisplatin을 근간으로 한 복합항암화학요법이 표준치료였으나(3), 최근 항암화학치료에서 분자적 표적치료제가 널리 사용되고 있다.

Gefitinib (Iressa[®])은 epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase의 억제제로서 cisplatin을 근간으로 한 복합항암화학요법 치료 후 재발한 비소세포폐암 치료에 사용되고 있다(4,5). 특히 동양인이면서 비흡연자이고 선암(adenocarcinoma) 또는 bronchiolo-alveolar carcinoma이며 여자일 경우와 EGFR mutation이 있는 경우 치료 효과가 뛰어난 것으로 되어 있다(6,7). 혈중 carcinoembryonic antigen (CEA)은 진행된 비소세포성 폐암환자의 40~60%에서 증가되어 있고 치료결과 판정에 참고적으로 사용되고 있으나 비소세포폐암의 신속한 조기 진단 및 치료 후의 반응도 평가와 재발 가능성 예측에 있어 혈중 종양표지자의 유용성에 대해서는

아직 논란이 많다. 일반적으로 종양이 진행하면 burden이 증가하여 CEA가 증가하고 항암화학치료 후 burden이 감소하는 경우 CEA도 감소하는 것으로 생각되고 있으나 이의 관계에 대해 연구한 논문은 많지 않은 것으로 보인다.

본 연구는 gefitinib을 사용한 진행된 비소세포폐암 환자 중 gefitinib의 치료반응도와 CEA의 변화를 관찰한 환자를 대상으로 gefitinib치료효과 평가 시 CEA의 변화가 유용한 예측인자로 사용될 수 있는지를 조사하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2007년 1월부터 2009년 8월까지 고신대학교 복음병원 호흡기내과에서 경피 폐침 생검, 기관지내시경 생검, 혹은 림프절 절제 등의 방법을 통해 조직학적으로 진단받은 진행된 비소세포폐암환자 41명을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 모든 환자들은 절제 불가능한 병변을 가지고 있었고 최초 치료로 gefitinib (Iressa[®])을 투여받은 환자 10명과 cisplatin을 근간으로 하는 항암치료 후 반응이 없었거나 재발하여 gefitinib을 사용한 환자 31명을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 조직학적으로 확진되고 전산화단층촬영에서 측정가능한 병변이 있으며 활동도는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 분류로 2 이하인 환자를 대상으로 하였다. 임상병기는 TNM분류에 따라 결정하였고 병기판정을 위해서 모든 환자들은 흉부 및 상복부가 포함된 전산화단층촬영을 시행하였다.

2) 방법

혈중 CEA는 gefitinib 투여 전 및 투여 후 매 1~2개월에 효소 면역측정법을 이용하여 측정하여 감소 및 증가를 나눠서 분석하였고 5.0 ng/mL 미만을 정상범위로 하였다. Gefitinib에 대한 임상적 반응의 평가는 치료시작 후 2개월째 흉부 전산화단층촬영으로 RECIST 기준에 따라 완전관해(complete remission, CR), 부분관해(partial remission, PR), 진행(progressive disease, PD), 불변(stable disease, SD)으로 나누었으며 반응률은 전체 대상환자 중 gefitinib 복용 후 완전관해, 또는 부분관해가 된 환자의 비율로 정의하였다. Gefitinib 투여 후 2개월째의 방사선학적 반응도와 혈중 CEA 농도와의 상관성은 카이제곱검정으로 평가하였다. 또 전체 환자를 대상으로 무진행 생존기간과 전체 생존기간을 측정하였다. 무진행 생존기간은 약물투여 시점부터 진행이 확인되는 날 또는 진행 없이 사망한 날까지로 정의하였고 전체 생존기간은 진단시점부터 최종 관찰일 또는 사망한

날까지로 정의하였다.

3) 통계처리

통계처리는 SPSS 12.0K 통계프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고 p값이 0.05 보다 작은 경우 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

본 연구에 포함된 총 41명의 환자들의 특성은 Table 1과 같다. 33명(80.5%)의 환자들이 stage IV였다. 환자들의 연령 분포는 32~77세로 중앙연령이 62.6세였고, 남녀의 비는 남자가 12명(29.3%), 여자가 29명(70.7%)이었다. 조직학적으로는 편평상피세포암이 5명(12.2%), 선암이 36명(87.8%)이었다. 10명은 gefitinib이 최초 치료였으며 31명은 이전 cisplatin을 포함한 복합항암치료를 받았다. 이 중 gefitinib 투여가 2차 치료로 사용된 경우가 22명이었고 3차 치료로 사용된 경우가 6명, 나머지 3명은 4차 치료로 사용되었다.

Table 1. Clinicopathological Characteristics of the 41 Patients Treated with Gefitinib

Category	No. (%)
Age, yr	
Median (range)	62.6 (32~77)
< 65	21 (51.2)
≥ 65	20 (48.8)
Gender	
Male	12 (29.3)
Female	29 (70.7)
Clinical stage	
IIIB	8 (19.5)
IV	33 (80.5)
Histologic type	
Adenocarcinoma	36 (87.8)
Squamous	5 (12.2)
Serum CEA level, ng/mL	
< 5	10 (24.4)
≥ 5	31 (75.6)
EGFR mutation	
Positive	11 (52.4)
Negative	10 (47.6)
Not evaluable	20
Response to gefitinib	
Complete response	0 (0)
Partial response	21 (51.2)
Stable disease	6 (14.6)
Progressive disease	14 (34.1)

CEA: carcinoembryonic antigen, EGFR: epidermal growth factor receptor.

Table 2. Comparison of the Clinicopathological Characteristics of the Patients with a Partial Response, Stable Disease, and Progressive Disease after Gefitinib Treatment

Category	PR	SD	PD	p-value
Age, yr				0.461
< 65	9 (22.0)	3 (7.3)	9 (22.0)	
≥ 65	12 (29.3)	3 (7.3)	5 (12.2)	
Gender				0.092
Male	3 (7.3)	3 (7.3)	6 (14.6)	
Female	18 (43.9)	3 (7.3)	8 (19.5)	
Histologic type				0.315
Adenocarcinoma	20 (48.8)	5 (12.2)	11 (26.8)	
Squamous cell carcinoma	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (7.3)	
Clinical stage				0.967
IIIB	4 (9.8)	1 (2.4)	3 (21.4)	
IV	17 (41.5)	5 (12.2)	11 (26.8)	
EGFR mutation				0.036
Positive	9 (42.9)	0 (0)	2 (9.5)	
Negative	3 (14.3)	3 (14.3)	4 (19.0)	
Serum CEA level, ng/mL				0.021
< 5	2 (4.9)	1 (2.4)	7 (17.1)	
≥ 5	19 (46.3)	5 (12.2)	7 (17.1)	
Serum CEA level				< 0.001
Increase	4 (9.8)	1 (2.4)	12 (29.3)	
Decrease	17 (41.5)	5 (12.2)	2 (4.9)	
Total	21 (51.2)	6 (14.6)	14 (34.1)	41 (100)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, EGFR: epidermal growth factor receptor, CEA: carcinoembryonic antigen.

혈중 CEA가 5 ng/mL 이상 증가되어 있는 경우가 31명으로 75.6%였다. 41명 중 EGFR mutation검사를 시행한 경우가 21명이었고 이 중 11명(52.4%)이 mutation검사서 양성으로 확인되었으며, 10명(47.6%)이 음성이었다. 혈중 CEA가 5 ng/mL 이상 증가된 31명의 환자 중 24명(58.5%)에서 치료반응이 있었고 CEA가 5 ng/mL 미만인 10명의 환자에서는 3명(7.3%)에서 치료반응이 있었다. 치료 반응과 8주째 CEA 변화 사이에는 PR인 경우 17명(41.5%)에서 CEA가 감소하였고 PD인 경우 12명(29.3%)에서 CEA의 증가를 보였다($p=0.000$). Gefitinib에 대해 치료반응이 있었던 21명의 환자들에서 무진행 생존기간은 평균 10.4개월이었다.

치료반응이 있었던 21명의 환자에서 gefitinib을 계속 사용하며 경과관찰하던 중, 흉부 전산화단층촬영상 병의 진행시점에서 CEA의 증가를 보인 경우는 15명이었고 감소한 경우는 1명이었으며, 5명은 진행시 CEA를 검사하지 않았다. CEA의 상승과 종양의 악화의 관계는 유의한 관련이 있었다($p<0.001$).

EGFR mutation이 양성인 경우 치료반응률은 51.2%였고 중앙 생존기간은 21.9개월이었다. 악화까지 걸린 기간은 8.3개월이었고 mutation음성인 경우 치료반응률은 28.6%이

Table 3. Comparison of the Initial CEA Level and the Changes after Gefitinib Treatment by the Radiologic Response

	PR+SD	PD	p-value
Serum CEA level, ng/mL			< 0.01
< 5	3	7	
≥ 5	24	7	
Serum CEA level change			< 0.001
Increase	5	12	
Decrease	22	2	

CEA: carcinoembryonic antigen, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease.

었다. 중앙생존 기간은 18.8개월, 악화까지 걸린 기간은 3.8개월로 mutation 양성인 경우 치료반응률이 높았다. 본 연구에서 성별, 나이, 조직형과 gefitinib 치료반응도 사이에는 통계적 유의성이 없었고 EGFR mutation, 치료 전 CEA level, CEA의 변화와 치료반응도 사이에는 통계적 유의성이 있었다($p=0.036$, $p=0.021$, $p=0.000$) (Table 2). 또한 SD와 PR을 합한 disease control group과 PD와의 비교 시에도 CEA와 CEA response (increase/decrease)와 치료반응도 사이에는 $p=0.01$, $p=0.000$ 으로 통계적 유의성이 있었다(Table 3). CEA level 및

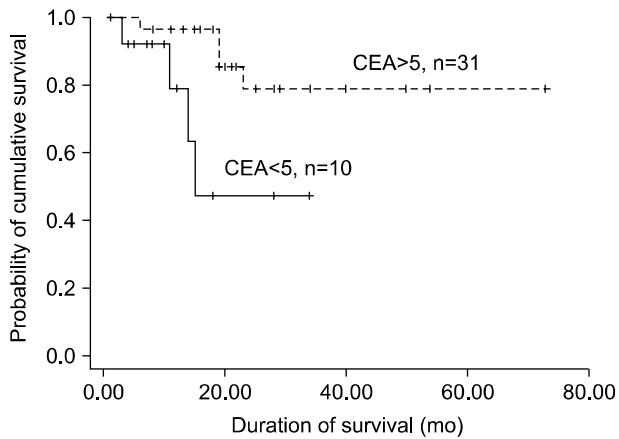


Fig. 1. Survival of the patients according to the initial carcinoembryonic antigen (CEA) level ($p < 0.01$).

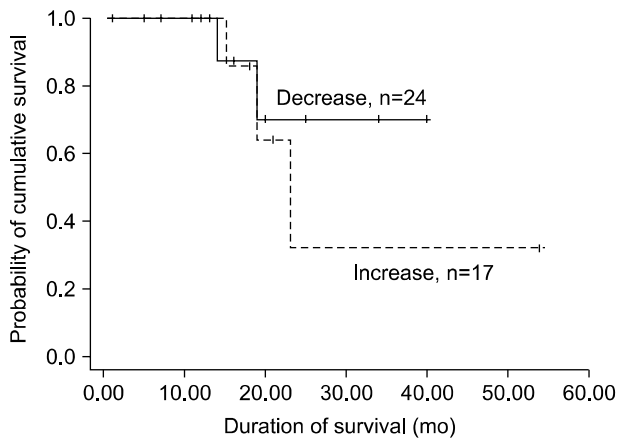


Fig. 2. Survival of the patients according to the carcinoembryonic antigen (CEA) changes after gefitinib treatment ($p < 0.001$).

response에 따라 생존율도 통계적 의미가 있었다(Figs. 1-3) ($p=0.01$, $p < 0.001$). Gefitinib 사용 후 치료반응군에 따른 CEA의 변화는 PR의 경우($n=21$) gefitinib 치료 전 CEA의 평균이 92.3 ng/mL였고 치료 후 follow-up한 CEA의 평균은 26.4 ng/mL로 감소하였으며, 재발 시의 CEA 평균은 128.9 ng/mL로 증가되었다. SD의 경우($n=6$) 치료 전 CEA 평균이 30.9 ng/mL였고 치료 후 CEA 평균은 17.7 ng/mL로 감소하였다. PD의 경우(CEA가 2,000 이상이었던 환자 1명 제외, $n=13$) 치료 전 CEA 평균이 23.7 ng/mL이었고 치료 후 CEA의 평균은 30.7 ng/mL로 증가하였다(Fig. 4).

고안 및 결론

CEA는 태아대장과 대장 선암종에서 발견된 특이 항원으

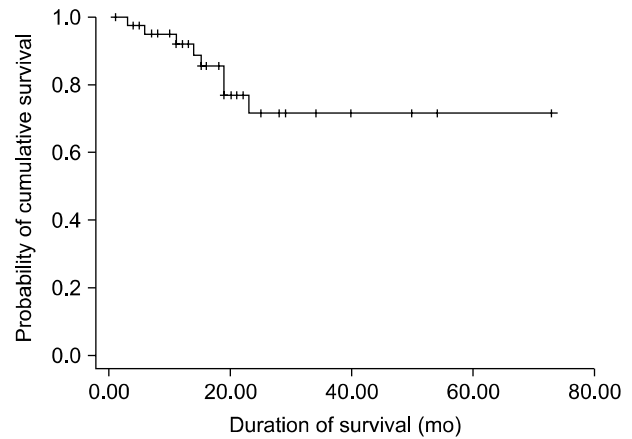


Fig. 3. Overall survival of the enrolled patients.

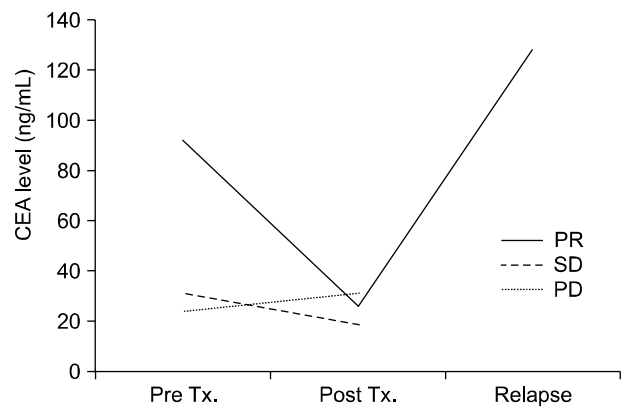


Fig. 4. Changes in the carcinoembryonic antigen level according to the response to gefitinib. PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease.

로 면역글로불린 super-gene의 일종이며 세포 간의 부착에 관여한다(8). CEA의 과다발현은 많은 다른 암종에서 발견되고 종양생성에 있어 중요한 역할을 한다(9). Screaton 등(10)은 최근에 CEA가 분화를 차단하는데 효과가 있음을 발견하였고 또한 세포변형에서 Myc 및 Bcl-2와 협력한다는 것을 발견하였다. Haam 등(11)은 완전절제를 받은 비소세포폐암과 CEA와의 관계에 대한 연구에서 수술 전 CEA는 생존율과 무병기간과는 연관이 없었고 수술 후 증가된 CEA는 짧은 생존기간과 통계적인 유의성이 있다고 보고하였다.

Jou 등(12)은 비소세포폐암에서 CEA에 따른 전산화 단층촬영 소견과의 관계에 대한 연구에서 진행된 비소세포폐암 일수록 CEA와 cyfra 21-1이 침상경계를 보이는 폐암에서 CEA값이 더 높다고 보고하였으나 본 연구에서는 병기와 CEA와의 상관성은 없었다. Ardizzoni 등(13)은 진행된 비소세포폐암 환자에서 기저 CEA는 생존율과 연관이 없었으나

항암치료 동안 CEA가 20% 이상 감소한 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해 더 오랜 기간 생존했다고 보고하며 치료기간 중의 CEA 감소는 치료의 적절한 예후인자가 될 수 있다고 보고하였다. 또한 Strimpakos 등(14)은 진행된 대장암 환자에서 첫 항암치료를 받을 때의 CEA변화를 조사하여 CEA가 기저수치의 15% 이상 증가한 후 다시 15% 이상 감소하는 경우(Flare)와 CEA가 감소하는 경우에서 CEA가 증가하는 경우보다 치료반응 및 평균 생존율, 무진행 생존기간이 더 우수했음을 보고하며 항암치료 중 CEA의 측정이 치료반응 평가 및 예후를 예측하는데 유용하다고 보고한 바 있다.

이를 볼 때 많은 양의 CEA 단백질을 생산하는 비소세포폐암 세포가 EGFR-TKI인 gefitinib에 좀 더 예민하다는 것과 CEA 단백질이 암세포의 EGFR signaling에서 중요한 역할을 할지도 모른다는 것을 암시한다. 만약 이것이 사실이라면 혈중 CEA는 gefitinib 치료 중 추적관찰 시 marker로서 중요할지도 모른다. 임상에서 gefitinib으로 치료받은 환자들의 혈중 CEA의 변화가 CEA 양성인 종양의 양을 반영한다면 혈중 CEA 변화가 gefitinib 치료의 효과를 예측하는 중요한 요소가 될 수 있을 것이다. CEA 단백질이 암세포에서 항세포자멸효과(anti-apoptotic effect)를 가지고 있기 때문에 EGFR 돌연변이의 항세포자멸 신호가 CEA 단백 발현을 상승시키는 것이 가능할지도 모른다(15). Okamoto 등(16)의 연구에서는 혈중 CEA가 5 ng/mL 이상인 환자들에서 5 ng/mL 미만인 환자들보다 gefitinib 치료가 더 효과적임을 발견하였고 증가된 CEA는 gefitinib 사용 시 유의하게 더 좋은 예후를 보인다고 보고하였다.

본 연구결과에 따르면 비소세포폐암 환자의 gefitinib 치료 시 혈중 CEA의 변화와 반응도 간에는 의미있는 상관관계가 있었고, 치료 전 혈중 CEA가 높았던 경우와 EGFR mutation이 있었던 경우와 치료반응도 사이에도 통계적으로 유의한 상관성이 있었다. 또한 치료반응이 있었던 환자군에서 추후에 측정된 CEA의 재증가와 질병의 악화화도 의미 있는 상관관계가 있었다($p < 0.001$).

이상의 결과로 혈중 CEA는 진행된 비소세포폐암 환자에서 gefitinib 치료의 반응을 평가하는 도구로 도움이 될 것으로 생각한다. 그러나 환자 수가 적고 추적관찰기간이 비교적 짧은 것을 고려할 때 비소세포폐암 환자에서 gefitinib 치료 반응에 대한 평가도구로 CEA 변화를 사용하기 위해서는 더 많은 환자수의 장기간의 추적관찰을 바탕으로 한 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 CEA가 높은 경우 advanced stage로 예측할 수 있다. 이런 환자들에서 EGFR-TKI에 대한 치료반응이 있을

때 혈중 CEA 변화에 관한 연구가 많지 않아 본 연구를 시행하게 되었다. Gefitinib을 사용한 진행된 비소세포폐암 환자에서 혈중 CEA의 변화와 치료반응에는 의미 있는 상관관계가 있었고, 치료 전 혈중 CEA가 높았던 경우와 EGFR mutation이 있었던 경우와 치료반응 사이에도 유의한 상관성이 있었다. 또한 치료반응이 있었던 환자군에서 CEA의 재증가와 질병의 악화화도 의미있는 상관관계가 있었다. 혈중 CEA 측정은 진행된 비소세포폐암 환자에서 gefitinib 치료 후 반응을 예측하거나 평가하는 데 보조적으로 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Korean National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics. Daejeon: Korean National Statistical Office; 2005.
2. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR, et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999;23:143-152.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
4. Raben D, Helfrich BA, Chan D, et al. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 4):37-46.
5. Kim YT, Kim C, Sohn JH, et al. The effect of ZD 1839 (Iressa[®]) in the treatment of refractory non small cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 2003;35:502-506.
6. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103-1109.
7. Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-1167.
8. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, et al. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989;57:327-334.
9. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81.
10. Screaton RA, Penn LZ, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, cooperates with Myc and Bcl-2 in cellular transformation. *J Cell Biol* 1997;137:939-952.
11. Haam SJ, Kim GD, Cho SH, et al. Clinical effectiveness of tumor markers (CEA, NSE, Cyfra 21-1) in completely resected non-small cell lung cancer. *J Lung Cancer* 2006;5:75-83.
12. Jou SS, Park JS, Kim YT, et al. The CT findings and the peak SUV on PET/CT according to the levels of Cyfra 21-1 and

CEA in patients with non-small cell lung carcinoma. J Korean Soc Radiol 2009;61:227-235.

13. 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. Cancer 2006;107:2842-2849.
 14. Strimpakos AS, Petkar I, Mikropoulos C, et al. The incidence and prognostic significance of carcinoembryonic antigen (CEA) flare in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line chemotherapy. Paper presented at: 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 15-17, 2009; San Francisco, CA, USA.
 15. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. Clin Biochem 2004;37:529-540.
 16. 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;41:1286-1290.
-