

DNA 直接测序技术检测 EGFR 基因突变指导厄洛替尼一线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

车德海¹, 田强², 曹京燕¹, 张华¹, 于雁¹

Clinical observance of Erlotinib as first – line therapy for advanced non – small cell lung cancer directed by epidermal growth factor receptor mutations examined by direct sequence of DNA

CHE Dehai¹, TIAN Qiang², CAO Jingyan¹, ZHANG Hua¹, YU Yan¹

¹Department of Oncology Medicine, The 3rd Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Heilongjiang Haerbin 150080, China; ²Department of Respiratory Medicine, The 5th Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Heilongjiang Daqing 163000, China.

【Abstract】 Objective: To study mutations in exons 19, 21 of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in advanced non – small cell lung cancer (NSCLC), and evaluate the efficacy and safety of erlotinib as first – line therapy for advanced NSCLC. **Methods:** From November 2007 to January 2009, a total of 110 advanced NSCLC patients were selected DNA was extracted from paraffin – embedded tissues and exons 19, 21 of the EGFR mutations were analysed by direct sequence of PCR products. There were 31 patients with EGFR mutation, 30 of them were treated with 150 mg oral doses of erlotinib once daily until the disease progression or intolerable toxicity. To observe response rate (RR), disease control rate (DCR), overall survival (OS), free progression – free survival (PFS), 1 – year survival (1Y – S) and toxicity. **Results:** There were 31 EGFR mutations (28%) in 110 patients, including 18 (58%) cases of in-frame deletion del E746 – A750 in exon 19 mainly and 13 (42%) cases of substitution in exon 21 (all are L858R) with EGFR mutation. EGFR mutation was higher in females 40% (21/53), adenocarcinoma 33% (30/92) and no – smokers 46% (22/48) than that in males, non – adenocarcinoma and smokers. A total of 30 advanced NSCLC patients with EGFR mutations were enrolled and treated with erlotinib. In these 30 patients, 3 cases had complete response, 21 had partial response and 5 had stable disease, 1 had progressive disease. The response rate (RR) and disease control rate (DCR) after administration of erlotinib were 80% (24/30) and 97% (29/30), respectively. To date, twenty patients are still alive. Hence, the median OS has not yet been reached, the median progression – free survival time (PFS) were 11.4 (95% CI: 10.9 – 11.9) months. The one – year survival rate was 78% (95% CI: 63.2 – 93.5). The most common side effects were rash (60%) and diarrhea (20%), however, most of the toxicities usually were mild. **Conclusion:** It was highly effective to use direct sequence of DNA from advanced NSCLC specimens to determine EGFR mutations. This study showed that erlotinib is very effective and well tolerated as first – line therapy for advanced NSCLC based on their EGFR mutation status. Erlotinib is one of the best drug for the treatment of advanced NSCLC patients.

【Key words】 epidermal growth factor receptor; gene mutation; erlotinib; first – line therapy; advanced non – small cell lung cancer

Modern Oncology 2011, 19(10): 2009 – 2013

【摘要】 目的:通过对晚期非小细胞肺癌(non – small cell lung cancer, NSCLC)患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的检测,探讨厄洛替尼(Erlotinib)一线治疗晚期NSCLC的疗效与安全性。**方法:**从110例NSCLC患者的肿瘤组织提取DNA,用DNA直接测序技术检测EGFR基因19、21外显子突变情况,31例EGFR基因突变患者中,30例患者口服厄洛替尼150mg/d,持续至疾病进展或发生不能

【收稿日期】 2011 – 04 – 08

【修回日期】 2011 – 05 – 01

【基金项目】 本项目获得2010年度黑龙江省医疗卫生新技术应用奖(证书号:2010 – 128 – 1)

【作者单位】 ¹哈尔滨医科大学附属三院肿瘤内科,黑龙江 哈尔滨 150080

²哈尔滨医科大学附属五院呼吸内科,黑龙江 大庆 163000

【作者简介】 车德海(1975 –),男,黑龙江双城人,硕士,主治医师,主要从事肺癌的临床研究。E – mail: cdhchedehai@126.com

【通讯作者】 于雁(1965 –),女,黑龙江鹤岗人,主任医师,主要从事肺癌转移方面的研究。E – mail: yuyan@esm.hrbmu.edu.cn

耐受的药物不良反应,评价客观有效率(RR),疾病控制率(DCR),总生存(OS),无疾病进展时间(PFS),一年生存率和药物不良反应。结果:110例NSCLC组织中EGFR基因突变31(28%)例,其中19外显子缺失18(58%)例,21外显子点突变13(42%)例。EGFR基因突变率女性40%、肺腺癌33%、不吸烟者46%,高于男性、非腺癌、吸烟的病人。30例口服厄洛替尼患者,完全缓解(CR)3例,部分缓解(PR)21例,疾病稳定(SD)5例和疾病进展(PD)1例,客观有效率为80%,疾病控制率为97%,截止随访结束,仍有20例患者生存,故中位总生存未获得结果,无疾病进展时间为11.4个月,1年生存率为78%,厄洛替尼治疗晚期NSCLC最常见的不良反应是腹泻和皮疹,多为I-II级。结论:DNA直接测序检测晚期NSCLC患者EGFR基因突变具有高度敏感性,以EGFR基因突变结果为依据,一线应用厄洛替尼治疗晚期NSCLC患者,疗效明显,耐受性好,是治疗晚期NSCLC的最佳选择之一。

【关键词】表皮生长因子受体;基因突变;厄洛替尼;一线治疗;晚期非小细胞肺癌

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.10.32

【文章编号】1672-4992-(2011)10-2009-05

肺癌是我国目前发病率和死亡率最高的肿瘤,其中非小细胞肺癌(no-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的80%,多数患者就诊时就已属于晚期,失去了手术机会,以化疗为主要方法,然而传统的化疗疗效进入平台期^[1]。靶向治疗的建立,为肺癌治疗带来了希望。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通过信号转导与肿瘤血管生成、侵袭和转移等有密切的关系^[2]。厄洛替尼是选择地作用于EGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂,阻止下游的信号传导,达到抑制肿瘤血管生成、增殖、促进细胞凋亡的作用^[3]。但并非厄洛替尼对所有的NSCLC都有效,研究显示EGFR突变的病人使用厄洛替尼的有效率高达71%-100%,而不含有EGFR突变的患者,只有10%的敏感率^[4],EGFR基因突变90%位于第19、21外显子。为此我们应用DNA直接测序(PCR扩增+测序)技术检测110例晚期NSCLC患者的EGFR基因第19、21外显子突变情况,并针对EGFR基因突变患者给予厄洛替尼治疗,评价其疗效及不良反应,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 标本来源

选择110例2007年11月-2009年1月在哈尔滨医科大学附属三院行手术切除,支气管镜或穿刺的蜡块标本。入选条件:①经病理或细胞学证实Ⅲ_a-Ⅳ期NSCLC患者,包括未经化疗或术后复发的患者;②年龄≥20岁;③东部肿瘤协作组(ECOG)功能状态评分0-2分,具有可测量病灶;④重要脏器功能基本正常;⑤患者自愿接受厄洛替尼治疗,并能够依从研究和随访研究。

1.2 临床资料

110例患者,其中男57例、女53例,平均年龄55(31-81)岁,有吸烟史病人62例,根据ICC1997年新的修订标准进行TNM分期,Ⅲ_a期18例、Ⅲ_b期30例、Ⅳ期62例;WHO肺癌组织分类标准进行组织分型,腺癌92例、其他(鳞癌,大细胞癌)18例,见表1。

1.3 治疗方法

口服厄洛替尼150mg/d,持续至疾病进展或发生不能耐受的药物不良反应。

1.4 EGFR突变基因直接测序检测方法

1.4.1 取材及消化 取石蜡白片,烤片65℃一小时,用二甲苯脱蜡,无水乙醇脱二甲苯,自来水漂洗,取片,剔除非肿瘤区(平滑肌组织等),刮肿瘤组织入1.5ml离心管。加入200μl Buffer TL和20μl Proteinase K置55℃消化过夜。

1.4.2 DNA提取及纯化 使用ToyoboDNA抽提试剂盒提取DNA:提取DNA加220μl Buffer BL,震荡混合,于70℃孵育15分钟,加220μl无水乙醇震荡混合约20秒,12000r/min离心1分钟,取上清转入收集柱中,12000r/min离心2分钟,加入500μl HB溶液,室温放置5分钟,12000r/min离心2分钟,加入700μl洗脱液,12000r/min离心2分钟,弃收集管内液体,12000r/min离心2分钟,将收集柱放入1.5ml离心管内,加入50μl 70℃洗脱液,室温放置1-2分钟,12000r/min离心4分钟滤液即为模板DNA。聚丙烯酰胺凝胶电泳进行定性判断DNA浓度。

1.4.3 PCR扩增 反应体系(总体积20μl):HotStarTaq DNA聚合酶(QIAGEN公司提供)。PCR反应条件:置ABI-2700型扩增仪中95℃预变性,退火1min,延伸1min,共循环10次,变性50s,退火1min,延伸1min,共循环30次,最后于72℃延伸10min。引物排序:19forward:ATTCTGGAGCCCAACAG,19reverse:GCCAGTAATTCCTGTTTCC;21forward:GTCAGCAGCGGGTTACATCT,21reverse:AAGCAGCTCTGGCTCACACT。扩增产物进行1.5%琼脂糖凝胶电泳检测,并有胶回收试剂盒(TaKaRa公司)纯化所扩增的产物。

1.4.4 测序 将PCR产物送大连TaKaRa生物工程有限公司,纯化后应用ABI3730XL分析仪进行测序。

1.5 疗效评价和随访

按照实体瘤评价(RECIST)标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),客观有效为CR+PR,病情控制为CR+PR+SD,对初步评价为CR或PR的患者至少4周进行复查,以作出确定性的评价。不良反应的严重程度按照国际肿瘤组织不良反应统一命名法标准(NCI-CTCAE)第3.0版进行分级。肿瘤无进展生存时间的定义为:从服用厄洛替尼开始直至肿瘤进展、失访或死亡的时间。生存期为:从厄洛替尼治疗开始直至死亡或失访的时间。随访截止日期为2010年3月20日。

1.6 统计学方法

数据采用SPSS 16.0统计软件进行统计学处理,率的比较采用χ²检验,采用Kaplan-Meier方法进行生存分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 110例晚期NSCLC患者临床基线特征

同临床资料,病人PS评分为0-2分,见表1。

2.2 EGFR基因突变情况

110例NSCLC患者,EGFR基因突变率28%(31/110),

其中19外显子缺失率58% (18/31),以E746 - A750为主; 21位外显子点突变率42% (13/31),均为L858R,见表2 - 4。

表1 接受EGFR突变检测的110例晚期NSCLC患者临床基线特征 n(%)

Tab. 1 Clinical characteristics of 110 advanced NSCLC patients who received the EGFR mutation analysis (n = 110) n(%)

Characteristics	n
Age(year)	55 (31 - 81)
Sex	
Male	57 (52)
Female	53 (48)
Smoking history	
Never - smoker	48 (44)
Smoker	62 (56)
Histology	
Adenocarcinoma	92 (84)
No - adenocarcinoma	18 (16)
Stage	
III _a	18 (16)
III _b	30 (27)
IV	62 (57)
PS	
0	37 (34)
1	58 (53)
2	15 (13)
Specimen	
Surgery	25 (23)
Transbronchial biopsy	52 (47)
Aspiration biopsy	33 (30)

表2 EGFR基因突变类型 (n = 31)

Tab. 2 Type of EGFR mutations (n = 31)

Type of mutations	n(%)
Exon	19 (58)
R748 - P753	8 (26)
E746 - A750	10 (32)
Exon 21 L858R (T8219G)	13 (42)

表3 19外显子缺失突变 (E746 - A750)

Tab. 3 Exon 19 deletion mutant (E746 - A750)

Codon No:	744	745	746	747	748	749	750	751
Ref Seq:NM_005228.3:	ATC	AAG	GAA	TTA	AGA	GAA	GCA	ACA
Sample G08:	ATC	AAG	GAA	TTA	AGA	GAA	GCA	ACA

表4 21外显子点突变 L858R (T2819G)

Tab. 4 Exon 21 L858R mutant (T2819G)

Codon No:	856	857	858	859	860
Ref Seq:NM_005228.3:	TTT	GGG	CTG	GCC	AAA
Sample G10:	TTT	GGG	C(T/G)G	GCC	AAA

2.3 EGFR突变型和野生型的临床特征

EGFR基因突变患者中,女性突变率40% (21/53),男性17% (10/57);腺癌突变率33% (30/92),非腺癌5% (1/18);非吸烟者,突变率46% (22/48),吸烟者14% (9/62),均有统计学意义, $P < 0.05$;突变率与分期、PS评分、病理获取方式无统计学意义, $P > 0.05$,见表5。

表5 EGFR突变型和野生型的临床特征 n(%)

Tab. 5 Clinicopathological characteristics of mutational EGFR and wild-type EGFR patients n(%)

Characteristics	EGFR(+) (n=31)	EGFR(-) (n=79)	P
Sex			
Male	10 (32)	47 (59)	<0.05
Female	21 (68)	32 (41)	
Smoking history			
Never - smoker	22 (71)	26 (33)	<0.05
Smoker	9 (29)	53 (67)	
Histology			
Adenocarcinoma	30 (97)	62 (79)	<0.05
No - adenocarcinoma	1 (3)	17 (21)	
Stage			
III _a	6 (20)	12 (15)	>0.05
III _b	10 (32)	20 (25)	
IV	15 (48)	47 (60)	
PS			
0	12 (39)	25 (32)	>0.05
1	14 (45)	44 (56)	
2	5 (16)	10 (12)	
SpecimenH			
Surgery	8 (26)	17 (22)	>0.05
Transbronchial biopsy	18 (58)	34 (43)	
Aspiration biopsy	5 (16)	28 (35)	

2.4 EGFR突变患者口服厄洛替尼的缓解率

30例患者均可纳入PFS和OS统计分析,中位随访时间为18.6个月(12.9 - 25.4个月),EGFR突变口服厄洛替尼的30例NSCLC患者:CR 3例,PR 21例,SD 5例,PD 1例,客观有效率为80%,疾病控制率为97%,无疾病进展时间为11.4(95% CI:10.9 - 11.9)个月,中位总生存目前未得到结果,一年生存率为78% (95% CI:63.2 - 93.5),见表6,图1, 2。

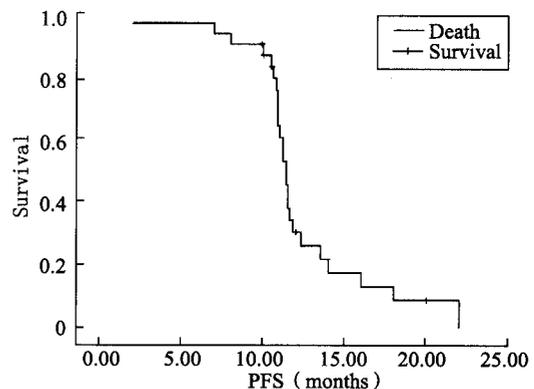


图1 30例厄洛替尼治疗EGFR突变的NSCLC患者的PFS曲线
Fig. 1 Progression-free survival (PFS) curve of patients who received erlotinib (n = 30)

2.5 不良反应

最常见的不良反应为皮疹(60%)和腹泻(20%),但多为1 - 2级(表7),皮疹大多为炎性的脓疱疹,常分布于颜面部、颈部、躯干,全组患者在治疗期间均未出现肺间质性改变。

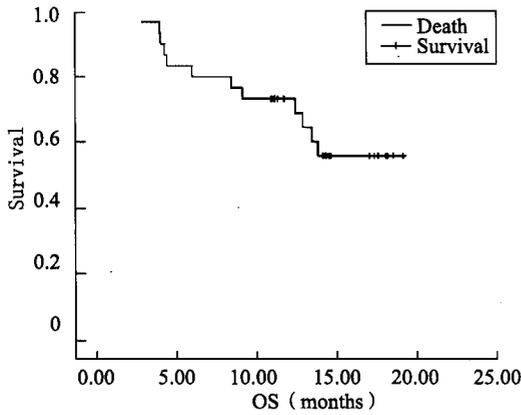


图2 30例厄洛替尼治疗EGFR突变的NSCLC患者的OS曲线
Fig. 2 Overall survival (OS) curve of patients who received erlotinib (n = 30)

表6 EGFR 突变患者口服厄洛替尼组的缓解率 n (%)
Tab. 6 Response rate NSCLC patients who received erlotinib (n = 30) n (%)

Item	n (%)	95% CI
CR	3 (10)	
PR	21 (70)	
SD	5 (17)	
PD	1 (3)	
ORR	24 (80)	60.2 - 92.7
DSR	29 (97)	88.1 - 96.4

CI = Confidence interval

表7 30例厄洛替尼治疗的NSCLC患者主要不良反应 n (%)
Tab. 7 Major side effect of erlotinib in 30 NSCLC patients who bearing EGFR mutations (n = 30) n (%)

Advers events	Grade		n (%)
	1 - 2	3 - 4	
Rash	17 (57)	1 (3)	18 (60)
Diarrhoea	6 (20)	0 (0)	6 (20)
Dry skin	3 (10)	0 (0)	3 (10)
Anorexia	5 (16.7)	0 (0)	5 (16.7)
Nail changes	2 (6.7)	0 (0)	2 (6.7)
Dental ulcer	2 (6.7)	0 (0)	2 (6.7)
Hand - foot syndrome	2 (6.7)	0 (0)	2 (6.7)
Elevated transaminase	3 (10)	0 (0)	3 (10)

3 讨论

EGFR 基因的研究对于 NSCLC 的分子靶向治疗具有非常重要的意义,EGFR 基因位于 7 号染色体短臂 7p12 - 14 区,由 28 个外显子组成。对 EGFR 基因突变的数据分析表明,尽管突变部位分散在整个酪氨酸激酶编码区,但 89% 的突变集中在 19 外显子的缺失和 21 外显子的 L858R 点突变^[5]。外显子 19 突变发生在第 746 - 753 位密码子,均为碱基缺失突变,外显子 21 点突变主要是第 858 位密码子 T - C 转换。EGFR 突变在亚裔人群占 30% - 40%,而西方人群仅占 5% - 10%^[6],一项西班牙的研究报道,217 例 EGFR 突变中,有 135 (62.2%) 例 19 外显子缺失,82 (37.8%) 例 21 外显子 L858R 突变^[7]。

本研究通过对 110 例 NSCLC 患者 EGFR 最常见的 19 外显子和 21 外显子的突变进行检测,EGFR 基因突变率 28%,其中 19 外显子缺失率 58%,以 E746 - A750 为主,21 位外显子点突变率 42%,均为 L858R,与文献报道基本一致。

Shigematsu 等发现在腺癌、不吸烟、亚洲女性中 EGFR 突变率高,同时对厄洛替尼效果明显^[8],本研究结果显示 EGFR 基因突变率:女性 40%,高于男性 17%;腺癌 33%,高于非腺癌 5%;非吸烟者 46% 远高于吸烟者 14%,并有统计学差异,与文献报道一致,同时发现 EGFR 的基因突变与临床分期、标本获取途径及 PS 评分无关。

EGFR 突变患者接受厄洛替尼治疗明显延长了无疾病进展时间和总生存期^[9],Rosell^[10]等报道 EGFR 突变的 NSCLC 患者使用厄洛替尼治疗临床受益率高达 70%,PFS 和 OS 分别为 14 个月和 27 个月,是常规化疗的两倍。一项在西班牙进行的厄洛替尼一线治疗基因突变的 NSCLC 患者临床试验结果显示,疾病控制率 70%,PFS 为 6 - 12 个月,OS 为 2 - 24 个月^[11],在大规模随机对照 III 期临床试验 BR21^[12] 中厄洛替尼单药治疗 731 例化疗耐药的 NSCLC 患者,厄洛替尼组 PFS 为 6.7 个月,而对照组为 4.7 个月,提高了 42%,1 年生存率提高了 45%。

本研究经检测的 31 例 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者中,1 例患者因不能耐受停止了治疗,其余 30 例患者均口服厄洛替尼,客观有效率为 80%、疾病控制率为 97%,截止到随访结束,仍有 20 例患者生存,故中位总生存未获得结果,而无疾病进展时间为 11.4 个月,一年生存率为 78%,这个结果好于 BR21 研究,考虑可能由于本研究都是基于 EGFR 突变检测的初治 NSCLC 患者,而 BR21 研究为化疗耐药的 NSCLC 患者有关。

因此应用厄洛替尼之前检测 EGFR 突变是必须的,目前对 EGFR 突变的检测除了 DNA 直接测序法,还有荧光定量 PCR 法,Scorpions ARMS (蝎形探针扩增阻滞突变系统) 法,PCR - SSCP (聚合酶链式反应 - 单链构象多态性) 等多种方法。

荧光定量 PCR 法检测只要有微量的肺癌组织发生了基因突变亦能被检测出来,具有简单、快速、敏感性强等特点^[13],但荧光定量 PCR 法则存在着假阴性的可能,由于探针设计的局限性,只能发现有限的 EGFR 基因突变,并且成本高;Scorpions ARMS 敏感性更高,但价格昂贵,检测的影响因素较多:如 PCR 仪的稳定性,基因突变结果判断的标准及荧光曲线的判读等,还需要基因测序证实;PCR - SSCP 法可以对未知的突变进行检测,灵敏度高,且所需成本较低,但该方法电泳时间较长,操作步骤比较繁琐,且只能进行定性的分析,受实验条件影响较大。因此,相对于 DNA 测序,其它检测方法尽管灵敏度和特异度有所提高,但只能针对 EGFR 基因一些已知的常见的突变进行,不能去检测罕见或未知的突变,同时,需要特殊的仪器设备,因而仍然不能在临床上进行大范围推广。虽然直接测序法也有不足:最显著的是肺癌标本中常含有很大比例的正常细胞(来源于支气管组织),使检测突变较为困难;另外,测序耗时长,步骤较多,但直接测序是标准方法,可以一目了然地发现 EGFR 外显子 19 和 21 各种不同类型的突变,是突变检测的金标准,从而奠定了在 EGFR 基因突变检测中的地位。

安全性方面,厄洛替尼治疗相关皮疹的发生率为 60%,且多为 1 - 2 级,3 - 4 级皮疹的发生率为 3%,低于 BR. 21 研究中皮疹的总发生率 (76%) 以及 3 - 4 级皮疹的发生率 (9%)^[14],可能与病人例数少有关。腹泻 (20%),其余包括皮肤干燥,甲沟炎、手足综合症等,且多为 1 - 2 级,无需停药

或减量处理,无治疗相关死亡病例,说明晚期 NSCLC 患者对厄洛替尼的耐受性好。

因此,检测 EGFR 基因突变在厄洛替尼一线治疗晚期 NSCLC 起着非常重要的作用,可以筛选出最合适的患者进行有针对性的治疗,从中获益^[15],随着研究的深入,EGFR 的基因检测技术将会不断完善,最终成为临床上的一项常规诊断项目,筛选适合靶向治疗的患者,更好的为患者提供治疗方案。

【参考文献】

- [1] Park DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74 - 108.
- [2] K Bencardino, M Manzoni, S Delfanti, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non - small - cell lung cancer: results and open issues [J]. *Intern Emerg Med*, 2007, 2(1): 3 - 12.
- [3] Gettinger S. Targeted therapy in advanced non - small - cell lung cancer [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29: 291 - 301.
- [4] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non - small cell lung cancer with postoperative recurrence [J]. *Clin Oncol*, 2005, 23: 2513 - 2520.
- [5] Chan SK, Gullick WJ, Hill ME1, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non - small cell lung cancer search and destroy [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42 (1): 17 - 23.
- [6] Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(12): 1817 - 1824.
- [7] Sumanta Kumar Pal, Robert A Figlin, Karen Reckamp. Targeted

therapies for non - small cell lung cancer: an evolving landscape [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(7): 1931 - 1944.

- [8] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers [J]. *Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 339 - 346.
- [9] Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy - naive patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non - small cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2007, 25: 760 - 766.
- [10] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 36(10): 958 - 967.
- [11] Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First - line gefitinib in patients with advanced non - small - cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations [J]. *Clin Oncol*, 2008, 26: 2442 - 2449.
- [12] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Erlotinib in previously treated non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123 - 132.
- [13] Sasaki H, Endo K, Konishi A, et al. EGFR mutation status in Japanese lung cancer patients: genotyping analysis using light cycler [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 2924 - 2929.
- [14] Zaleman G. EGFR pathway and mechanism of action of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Rev Pneumol Clin*, 2007, 63: 2S5 - 6.
- [15] Eckart Laack, Guido Sauter, Carsten Bokemeyer. Lessons learnt from gefitinib and erlotinib: Key insights into small - molecule EGFR - targeted kinase inhibitors in non - small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69: 259 - 264.

(编校:张西敏)

CEA 与 CA15 - 3 联合检测在乳腺癌诊断中的临床意义

庄珊珊,方裕森,陈炯玉,翁雪芬

Application of combined detection of CEA and CA15 - 3 in the serum from patients with breast cancer

ZHUANG Shanshan, FANG Yusen, CHEN Jiongyu, WENG Xuefen

Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic value of detection of CEA and CA15 - 3 in serum of patients with breast cancer. **Methods:** Serum levels of CEA and CA15 - 3 were measured by electrochemiluminescence assay in 116 breast cancer patients and 94 patients with benign breast tumor. **Results:** The levels of CEA and CA15 - 3 in patients with breast cancer were obviously higher than those in control group with benign tumor ($P < 0.01$), sensitivity of combined detection was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined detection of CEA and CA15

【收稿日期】 2011 - 03 - 23

【修回日期】 2011 - 04 - 03

【作者单位】 汕头大学医学院附属肿瘤医院,广东 汕头 515041

【作者简介】 庄珊珊(1974 -),女,广东汕头人,检验师,主要从事临床检验工作。

【通讯作者】 陈炯玉(1979 -),女,广东汕头人,检验师,主要从事肿瘤分子生物工作。E - mail: chenjiongyu2010@163.com