

## 非小細胞肺癌に対する術前化学療法施行症例の治療効果判定における腫瘍マーカー（CEA）の意義

石黒太志<sup>1</sup>・森 正一<sup>1</sup>・片山達也<sup>1</sup>・奥田勝裕<sup>1</sup>・坂倉範昭<sup>1</sup>・  
福井高幸<sup>1</sup>・波戸岡俊三<sup>1</sup>・篠田雅幸<sup>1</sup>・光富徹哉<sup>1</sup>

**要旨** — **目的.** 非小細胞癌の治療効果判定における血清 carcinoembryonic antigen (CEA) 濃度の変化について評価し、CEA 測定の意義を明確にする。 **対象と方法.** 1995年1月～2005年12月まで術前 CEA が高値 (5 ng/ml 以上) を示し、かつ術前化学療法後に手術を施行し病理組織学的効果判定が可能であった 24 症例を対象とした。CEA 濃度変化と Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), WHO 基準による治療効果判定, 組織学的効果判定を比較し、その問題点について後ろ向きに検討した。 **結果.** それぞれ奏効群と非奏効群に分けて治療前後の CEA 値を比較すると、RECIST, WHO 基準とも奏効群で有意に CEA 値が低下したが ( $P=0.004$ ,  $P=0.008$ ), 非奏効群では有意差がなかった。CEA 値と組織学的治療効果判定 (Ef) との比較では、奏効群 (Ef 2～3) で有意に CEA 値が低下したが ( $P=0.008$ ), 非奏効群 (Ef 0～1) では有意差がなかった。ROC 解析で CEA のカットオフを検討すると 60% 減少が最も適切という結果で、その場合の RECIST に対する感度は 82%, 特異度は 69% であった。 **結論.** 非小細胞癌において RECIST, WHO 基準による測定が困難な場合に、CEA は治療効果判定における代理マーカーとして有用である。(肺癌. 2008;48:26-32)

**索引用語** — 効果判定, CEA, RECIST

## The Significance of Changes in Serum CEA Level as a Surrogate Marker for Evaluating Tumor Response to Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer

Futoshi Ishiguro<sup>1</sup>; Shoichi Mori<sup>1</sup>; Tatsuya Katayama<sup>1</sup>; Katsuhiko Okuda<sup>1</sup>; Noriaki Sakakura<sup>1</sup>;  
Takayuki Fukui<sup>1</sup>; Shunzo Hatoaka<sup>1</sup>; Masayuki Shinoda<sup>1</sup>; Tetsuya Mitsudomi<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Objectives.** The aim of this study was to evaluate changes in serum carcinoembryonic antigen (CEA) level as a surrogate marker for tumor response. **Patients and Methods.** During an 11-year period from 1995 through 2005, 24 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with high serum CEA level ( $>5$  ng/ml) at presentation, who received chemotherapy followed by surgery were retrospectively analyzed. We compared changes in serum CEA level with response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), WHO criteria or histologic response for evaluating tumor response to chemotherapy in NSCLC. **Result.** When we compared serum CEA level before chemotherapy with that obtained after chemotherapy, it significantly decreased in partial response (PR) group defined by RECIST or WHO criteria [ $P=0.004$ ,  $P=0.008$ , respectively]. On the contrary, in patients whose responses were either stable

<sup>1</sup>愛知県がんセンター中央病院胸部外科.

別刷請求先: 石黒太志, 愛知県がんセンター中央病院胸部外科,  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1 (e-mail: hishi@aichi-cc.jp).

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

Reprints: Futoshi Ishiguro, Department of Thoracic Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan (e-mail: hishi@aichi-cc.jp).

Received August 9, 2007; accepted November 17, 2007.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

disease (SD) or no change (NC), there was no significant difference. CEA level decreased significantly in patients in whom less than one-third of tumor cells were viable [ $P=0.008$ ] but not in whom more than two-thirds of tumor cells were viable. From the receiver-operating characteristic curve analysis, 60% reduction of CEA level was an appropriate cut-off value in predicting good response to the chemotherapy. When set at that level, the sensitivity of CEA for RECIST was 82% and the specificity was 69%. **Conclusion.** Determination of changes in serum CEA level appeared to be useful as a surrogate index for evaluation of tumor response to chemotherapy that would result in comparable judgment with RECIST in patients with NSCLC who had elevated CEA level before treatment. (*JJLC*. 2008;48:26-32)

**KEY WORDS** — Evaluation of tumor response, Carcinoembryonic antigen (CEA), Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)

## はじめに

治療による抗腫瘍効果を客観的に定義する試みは1960年代からなされており、1979年にWorld Health Organization (WHO)は腫瘍奏効評価方法を成文化したWHO基準を策定した。<sup>1</sup>その後WHO基準にさまざまな変更がもたらされたが、客観性、普遍性の問題点が指摘されるようになった。こうした背景のもと、国際的に共通する新しい効果判定基準の必要性が考えられ、既存基準の見直しが始まり、2000年Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)最終版が発表された。<sup>2</sup>これらは、臨床試験で必要とされる客観的腫瘍縮小効果という観点に基づくものだが、肺癌領域においてもRECISTの妥当性と再現性は証明され、<sup>3,5</sup>現在では治療効果判定法はWHO基準の二方向測定法より、より簡略化されたRECISTによる一方向測定を標準としている。

carcinoembryonic antigen (CEA)は肺癌の診療において予後の予測因子、<sup>6,8</sup>術後臨床経過観察の指標として有用とされ、<sup>9,10</sup>汎用されている。また治療効果判定においては胸部CTなどによる画像診断をもとにした判定基準がスタンダードになってはいるが、一般の臨床においては腫瘍マーカーを指標として治療効果の判定を行うこともある。しかし腫瘍マーカー値の変化と画像による縮小効果についての検討は少ない。<sup>11</sup>そこで今回我々は非小細胞癌において血清中CEA濃度の変化とWHO基準、RECISTによる治療効果判定を後ろ向きに比較し、CEAが治療効果をどの程度反映しているかを考察した。また本検討は手術症例を対象としており、治療効果を正確に反映し、生存の代理マーカーとして有用であるはずの組織学的効果判定とも比較検討した。

## 対象と方法

当科における1995年1月～2005年12月までの肺癌手術症例のうち、術前CEA値が高値(5 ng/ml以上)を示し、かつ化学療法後に手術を施行した24症例を対象と

した。

全症例の内訳は男性20例、女性4例、年齢は40～70歳で中央値55歳であった。組織型は腺癌16例、扁平上皮癌3例、大細胞癌5例、臨床病期はIBが1例、IIBが5例、IIIAが15例、IIIBが3例、治療内容はプラチナ2剤が23例、ドセタキセル単剤が1例であった(Table 1)。CEAの測定時期は治療開始からの日数が49～65日(54.5±6.4日)、治療終了からの日数は17～43日(25.4±6.7日)であった。

胸部CTによる効果判定は同一の医師が行った。また本来は総合効果(overall response)判定後から4週以降

**Table 1.** Patient Characteristics

Sex	Male	20
	Female	4
Age (yr)	Median (range)	55 (40-70)
Clinical Stage	IB	1
	IIB	5
	IIIA	15
	IIIB	3
Histology	Adenoca.	16
	Squamous ca.	3
	Large-cell ca.	5
Chemotherapy*	CBDCA + PTX	5
	CBDCA + DOC	8
	CBDCA + VNR	1
	CBDCA + VP-16	1
	CDDP + VP-16	2
	MVP	6
	DOC	1

\*CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, DOC: docetaxel, VNR: vinorelbine, VP-16: etoposide, CDDP: cisplatin, MVP: mitomycin C, vindesine, cisplatin.

9 patients received preoperative radiation therapy.

**Table 2.** Evaluation of Tumor Response According to RECIST and WHO Criteria

Criteria	No of patients				Response rate (%)
	CR	PR	SD	PD	
RECIST	0	11	13	0	45.8
WHO	No of patients				Response rate (%)
	CR	PR	NC	PD	
WHO	0	9	14	1	37.5

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NC: no change.

に再評価をし、確定 (confirmation) するべきだが、今回は術前化学療法後の手術症例を対象としているため施行していない。

組織学的効果判定については肺癌取扱い規約 (改訂第6版) に準じて、治療による変性、壊死を認めない場合を Ef0、1/3 以上の癌細胞が生存しうると考えられる場合を Ef1、1/3 未満が生存しうる場合を Ef2、癌細胞がまったく認められないか、残存していても生存しえない場合を Ef3 とした。

二群の比較検定は Wilcoxon signed rank test を用い  $P < 0.05$  をもって有意とした。相関関係についてはスピアマンの順位相関係数を用いて検定した。

## 結果

治療効果判定は RECIST で partial response (PR) 11 例, stable disease (SD) 13 例で奏効率 45.8%, WHO 基準では PR 9 例, no change (NC) 14 例, progressive disease (PD) 1 例で奏効率 37.5% であった (Table 2)。

### (検討 1) RECIST, WHO 基準による効果判定, 組織学的効果判定と CEA 値の変動の比較

治療前後での CEA 値の変動を RECIST の PR 群, SD 群, WHO 基準の PR 群, NC-PD 群, 組織学的効果判定での Ef2 以上群, Ef1 以下群とで比較した。

治療効果判定と CEA 値の変動の比較では, RECIST においては奏効群で治療前の CEA 中央値が 17.0 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 4.4 ng/ml ( $P = 0.004$ ), 非奏効群で治療前の CEA 中央値が 16.8 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 19.6 ng/ml ( $P = 0.24$ ) と奏効群で有意に CEA 値は低下し, CEA の上昇を認めたのは 1 例のみであった (Figure 1A)。この症例の組織型は大細胞癌で, CEA 値は治療前 9.3 ng/ml が治療後に 22.6 ng/ml (治療終了から 32 日目に測定) に上昇し, 術後 3 ヶ月で脳転移をきたし 1 年 8 ヶ月で死亡した。

WHO 基準においては奏効群で治療前の CEA 中央値

が 26.3 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 4.3 ng/ml ( $P = 0.008$ ), 非奏効群で治療前の CEA 中央値が 16.8 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 9.9 ng/ml ( $P = 0.24$ ) と奏効群で有意に CEA 値は低下し, CEA の上昇は認めなかった (Figure 1B)。

組織学的効果判定との比較でも奏効群で治療前の CEA 中央値が 17.0 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 4.4 ng/ml ( $P = 0.008$ ), 非奏効群で治療前の CEA 中央値が 16.8 ng/ml, 治療後の CEA 中央値が 7.9 ng/ml ( $P = 0.06$ ) と奏効群で有意に CEA 値は低下し, CEA の上昇は認めなかった (Figure 1C)。

### (検討 2) CEA 値のカットオフの検討

治療効果判定に CEA 値を用いるうえでの有効, 無効のカットオフの設定を検討した。CEA 減少率 (治療前値 - 治療後値 / 治療前値) が設定値を超えるものを有効群, 超えないものを無効群とし, RECIST, WHO 基準における有効, 無効群との比較をした。

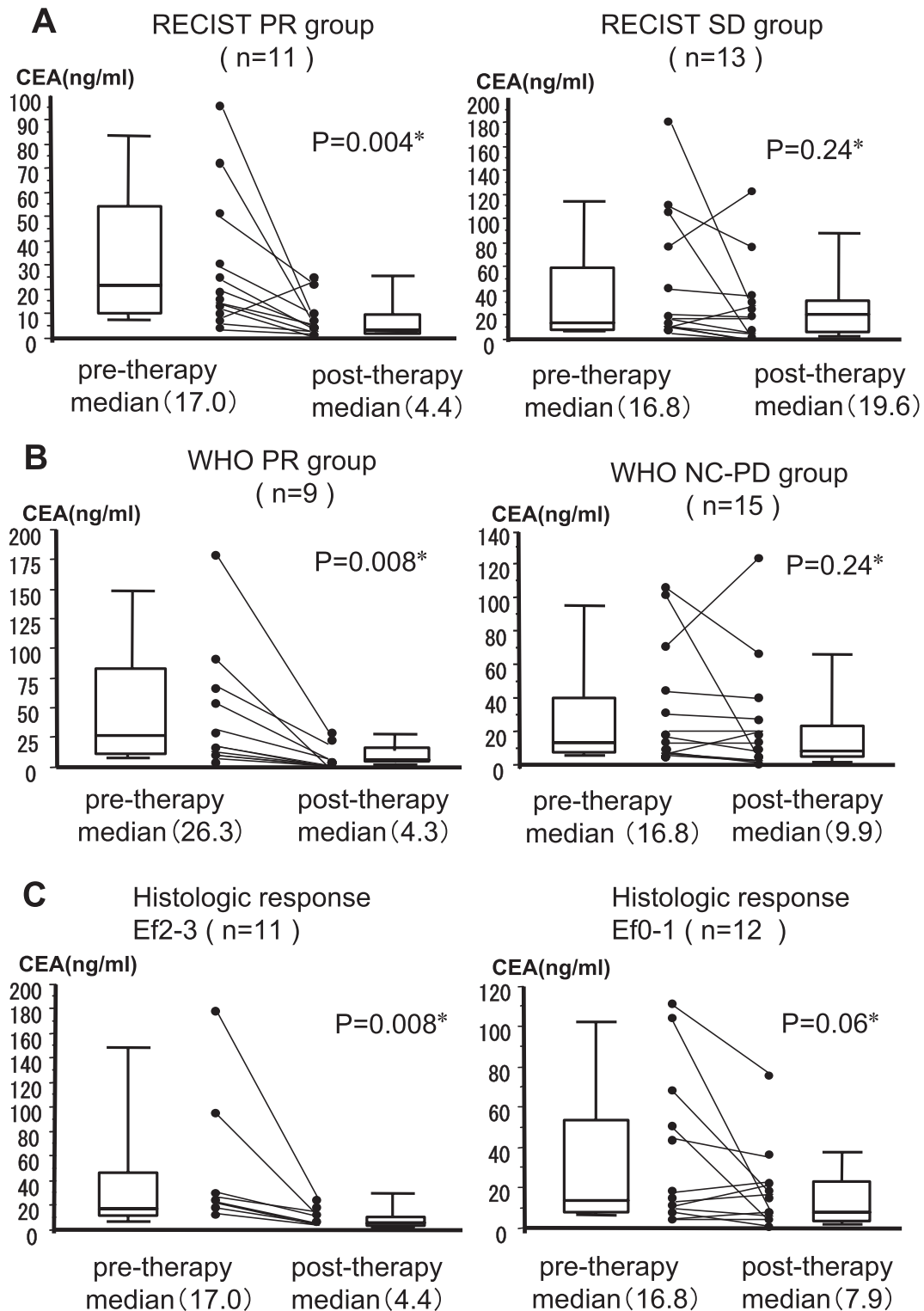
CEA 値減少率のカットオフを 10, 15, 20, 30, 50, 60, 70, 80% に設定し, CEA 減少率の RECIST, WHO 基準に対する感度, 特異度をもとに receiver-operating characteristic curve (ROC) 解析を行った (Figure 2)。RECIST, WHO 基準ともカットオフ 60% が最も適切という結果であった。カットオフを 60% とした場合の CEA 減少率の RECIST に対する感度は 81.8%, 特異度は 69.2%, 陽性的中率 69.2%, 陰性的中率 81.8%, 一致度は 75.0% であった。

### (検討 3) RECIST, WHO 基準での減少率, CEA 減少率と組織学的効果判定との相関関係

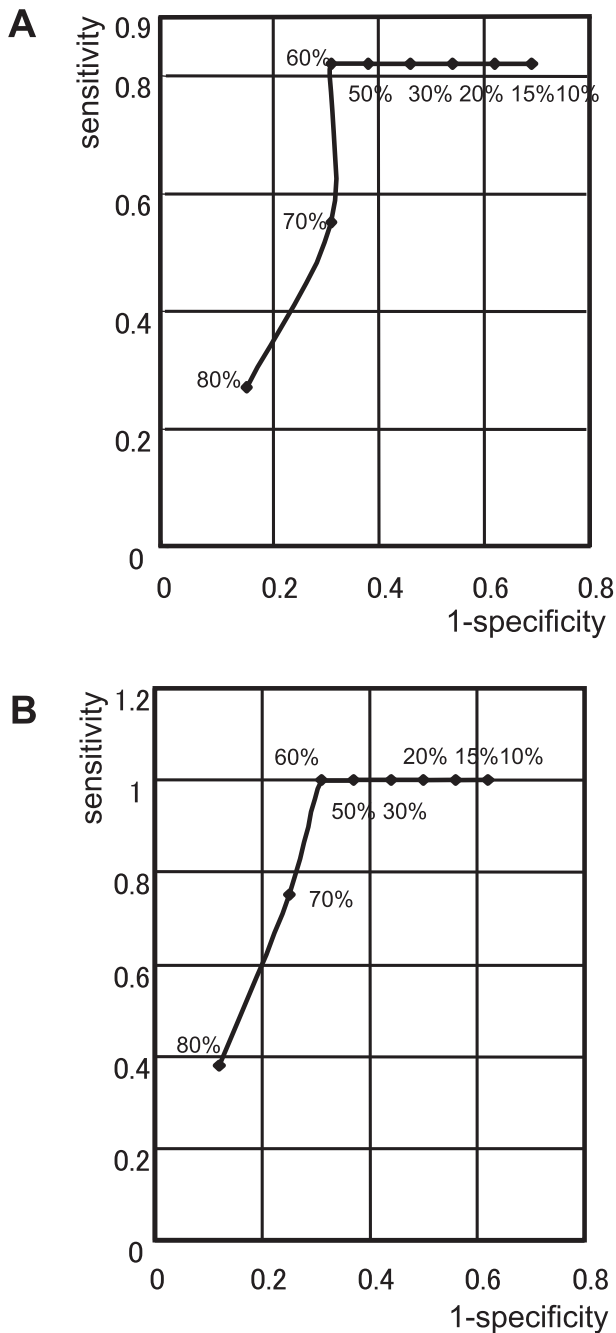
RECIST, WHO 基準による減少率および CEA 値減少率と組織学的治療効果判定 (Ef) との相関関係を検討した。Ef との相関では RECIST で  $r^2 = 0.396$  ( $p = 0.003$ ), WHO 基準では  $r^2 = 0.426$  ( $p = 0.001$ ), CEA 値減少率では  $r^2 = 0.212$  ( $p = 0.04$ ) と, 三者とも十分な相関があるとはいえなかった (Figure 3A, 3B, 3C)。

## 考察

治療を行う場合の true end point は生存の改善, 延命効果であるが, 実際に治療効果の評価をしていくうえで RECIST を判定基準とした奏効率, 縮小率は surrogate end point としての重要度は高い。しかし問題点として肺癌の治療においては測定可能病変とならない病変 (10 mm 未満の病変, 癌性胸膜炎, 胸水など) が少なからず存在し, この場合は効果判定が困難であることがあげられる。また多発肺内転移, いびつな形の腫瘍に対しても使用しにくい。そこで今回我々は CEA 値の変動, RECIST, WHO 基準と病理組織学的効果判定を比較検討し CEA の surrogate marker としての評価を試みた。



**Figure 1.** Comparison of serum CEA level before chemotherapy with that obtained after chemotherapy defined by RECIST (A), WHO criteria (B) and histologic response (C). The box shows the lower quartile, the median, and the upper quartile. Each bar shows largest and smallest non-outlier observation. \*The P value was calculated by Wilcoxon signed rank test.



**Figure 2.** Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis to determine cut off value of CEA level. **A** is evaluated by RECIST, **B** is evaluated by WHO criteria.

実際の臨床では腫瘍マーカーが、治療方針を考慮する一つの指標となりうる可能性がある。CEAは肺癌でも汎用され、とくに術後臨床経過観察の指標として有用とされる。<sup>9,10</sup> さらに近年では、とくに早期の非小細胞癌における予後予測因子としての重要性も報告されている。<sup>6-8</sup> 一方で、化学療法における治療効果判定はWHO基準の二

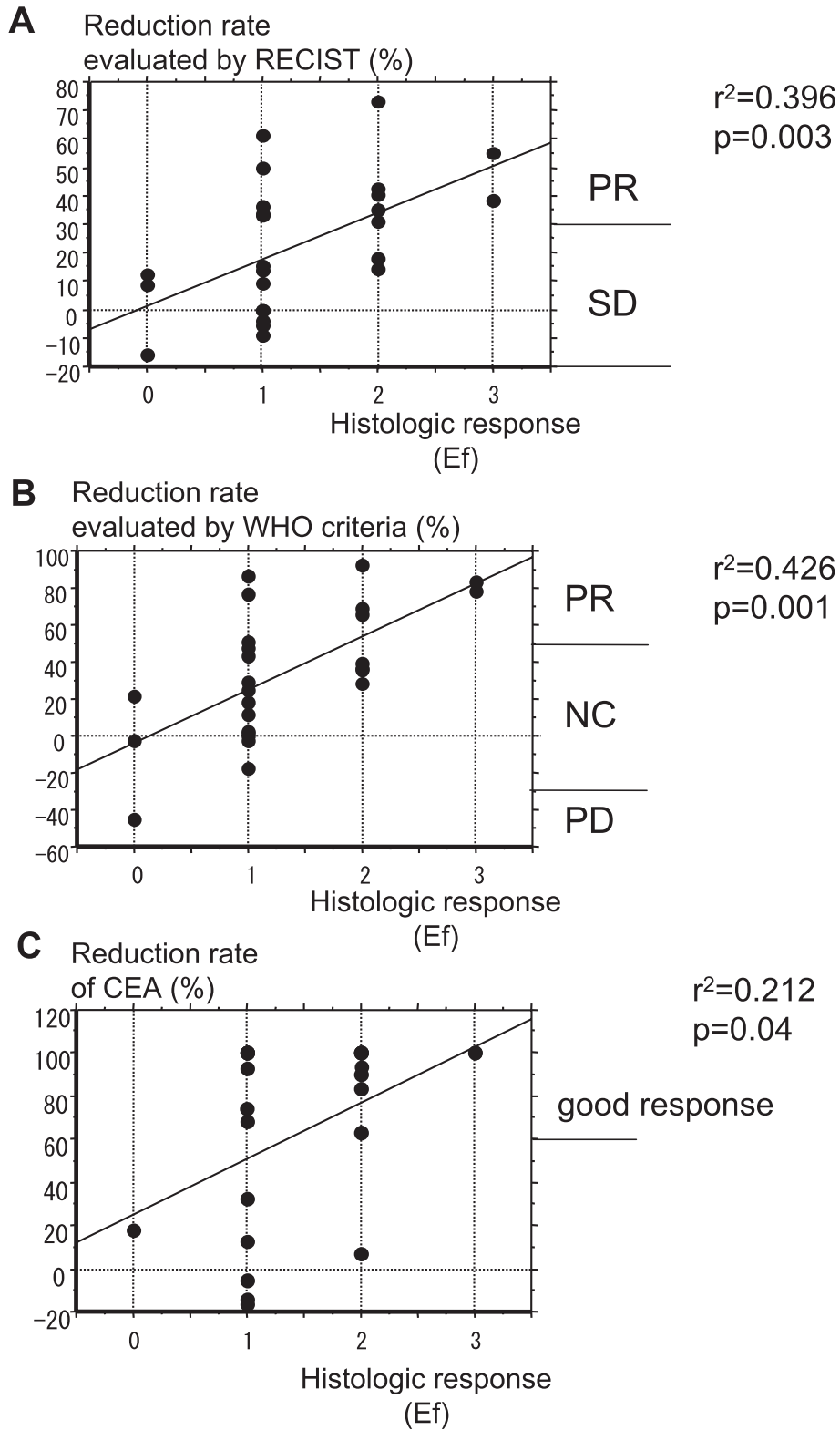
方向測定法から、より簡略化されたRECISTガイドラインによる一方向測定を標準と変更された。<sup>2</sup>

まず検討1ではCEA値はRECIST, WHO基準による判定、病理組織学的効果判定と関連があることが証明された。現在まで胸部CTによる効果判定と組織学的効果判定の比較をした報告はあるが、<sup>12,13</sup> 治療効果判定をするうえでCEA値がどのような変動をするかを統計学的に検討したものは少ない。

検討2ではCEA値減少率が60%以上を有効、60%以下を無効と設定することが最も適切という結果であった。腫瘍縮小を考える場合WHO基準とRECISTの間で体積変化率は同じように設定されている。つまりRECISTのPR(1方向で長径が30%減少)はWHO基準のPRにあたる2方向での50%の面積の縮小(1.0-0.7×0.7)を意味する。同様に3方向では65%の体積の縮小を意味する(1.0-0.7×0.7×0.7)。<sup>14</sup> CEA減少率は腫瘍の体積の減少を意味すると考えられ、本検討において判明したカットオフ値60%はこの点でほぼ合致するものであった。また組織型別にみると腺癌以外の8例中RECISTでのPR例は4例、SD例は4例であった。CEAのカットオフを60%とした場合、RECISTのPR4例中3例がCEAで奏効(陽性的中率75%)、SD例4例中3例が無効(陰性的中率75%)であった。これは全症例を対象とした場合と遜色がなく、腺癌以外でも治療前にCEAが上昇している症例ではCEAは効果判定に有用だと考える。

検討3において病理組織との比較ができるのは手術症例を対象とした本検討の長所である。病理組織学的効果判定(Ef)は抗腫瘍効果を正確に反映しているはずで、生存の代理マーカーとして本来最もすぐれているはずである。Efはあくまで統一の基準で形態評価を行うことを目的とするものではあるがCEA値はおろかRECIST, WHO基準ですら十分な相関をえることができなかった。相関が不十分となる原因として、1)胸部CTによる治療効果判定においては治療により癌細胞が消失しても間質が癒痕、壊死組織として残存する場合腫瘍縮小の妨げになる、2)治療終了から切除期間が短く最大の縮小がえられる前に切除された可能性がある、3)胸壁浸潤癌を11例含むので、相似形に腫瘍が縮小せずCT画像に反映されない<sup>13</sup> ことなどが考えられる。CEA値の変動に関しては化学療法、放射線療法により治療開始後20~60日の間は一過性にCEA値が上昇するという報告がある。<sup>15</sup> 今回の検討においては治療開始からの日数は49~65日(54.5±6.4日)であり、CEA減少率の相関が不良となった原因の可能性もある。

また今回の検討では基準値(5 ng/ml)以上を示した症例を対象としているが、CEAの陽性率は50%以下とさ



**Figure 3.** A. Correlation between tumor reduction rate evaluated by RECIST and histologic response. B. Correlation between tumor reduction rate evaluated by WHO criteria and histologic response. C. Correlation between reduction rate of serum CEA level and histologic response.



れており基準値以下の症例に対しどのように考えていくかも課題である。

本検討は手術症例を対象としたものではあるが、進行肺癌に対する治療と同様の化学療法を施行した症例なので、化学療法施行症例全体を対象を拡大した場合の考察をした。今後、術後再発症例や切除不能肺癌を対象とした、より大規模な検討が望まれる。

## 結 論

腫瘍マーカーは容易に測定可能なものであり、肺癌の診療における CEA は最もよく利用される腫瘍マーカーの一つである。一方 RECIST は治療効果判定基準として国際的にも標準化された「ものさし」である。測定回数を減らし測定誤差の生じる機会が減るよう簡略化されており、専門の放射線科医ではなくて呼吸器内科医や腫瘍内科医、外科医が行っても同等の結果が得る再現性の高い効果判定法である。<sup>16</sup> あくまで治療効果判定の標準的方法は RECIST であるが、評価可能病変がなく使用ができない場合には代理マーカーとして CEA は有用である。

## REFERENCES

1. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. *World Health Organization Offset Publication No 48*. Geneva: WHO; 1979.
2. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
3. Watanabe H, Yamamoto S, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Tumor response to chemotherapy: the validity and reproducibility of RECIST guidelines in NSCLC patients. *Cancer Sci*. 2003;94:1015-1020.
4. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:533-537.
5. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:358-365.
6. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, Hirano H, Okumura Y, Asada H, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:174-179.
7. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Yuki T, Nakagawa A, 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. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:216-221.
8. Hsu WH, Huang CS, Hsu HS, Huang WJ, Lee HC, Huang BS, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level is a prognostic factor in women with early non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:419-424.
9. 竹尾貞徳, 原 信之, 大田満夫. 肺癌患者における術前 CEA 値陽性例の臨床的意義—特に長期観察例における術前術後における経時的測定の意義—. *日胸外会誌*. 1992;40:1089-1094.
10. 南 裕也, 坪田紀明, 吉村雅裕, 宮本良文, 中村 宏, 遠山一成, 他. 肺腺癌症例における血中 CEA の検討—手術による変動と予後の関係—. *日呼外会誌*. 1998;12:766-771.
11. Salgia R, Harpole D, Herndon JE 2nd, Pisick E, Elias A, Skarin AT. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2001;21:1241-1246.
12. 瀬戸真由美, 栗山啓子, 木戸尚治, 黒田知純, 児玉 憲, 土井 修, 他. CT および MRI による肺癌原発巣の治療効果判定—組織学的腫瘍効果判定との比較検討—. *肺癌*. 1997;37:33-40.
13. Konishi K, Kuriyama K, Chino S, Isohashi K, Murata M, Tsuda K, et al. CT evaluation of response to chemotherapy and/or radiotherapy in primary lung cancer: comparison of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and the WHO criteria, and comparison of both methods with the histological evaluation. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 2004;64:41-45.
14. 渡辺裕一. 効果判定. *肺癌の臨床*. 2001;4:111-122.
15. 佐藤俊彦, 藤田徹夫, 柳沼康之, 樋口義典, 森谷浩史, 星野俊明, 他. 切除不能肺癌症例における血清 CEA の意義. *臨放*. 1986;31:1409-1413.
16. Grossi F, Belvedere O, Fasola G, Ceschia T, Meduri S, Sibau A, et al. Tumor measurements on computed tomographic images of non-small cell lung cancer were similar among cancer professionals from different specialties. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:804-808.