

文章编号 1006-8147(2019)03-0234-07

论 著

促胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值

董傲然, 张家丽, 任秀宝, 张新伟

(天津医科大学肿瘤医院生物治疗科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的:探讨促胃泌素释放肽前体(ProGRP)对小细胞肺癌(SCLC)的诊断价值。方法:检测4 251名初治原发性肺癌患者外周血ProGRP、神经元特异性烯醇酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA-199)水平,运用受试者工作曲线(ROC)对检测结果进行临床评价。结果:ProGRP和NSE诊断SCLC灵敏度分别为86.1%、80.2%,特异度分别为96.6%、84.8%。并且在I~II、III、IV期肺癌中ProGRP诊断SCLC的临界值分别为56、72、99 ng/L,灵敏度分别为95.7%、84.6%、85.7%,特异度分别为93.0%、97.1%、98.5%。在I~II期肺癌患者中联合ProGRP与CYFRA21-1/ProGRP、CYFRA21-1/NSE未进一步提高灵敏度、特异度,而在III、IV期,联合CYFRA21-1/NSE诊断SCLC灵敏度分别提高到93.8%、97.0%,在IV期联合CYFRA21-1/ProGRP诊断SCLC特异度提高到99.0%。结论:ProGRP诊断SCLC具有较高的灵敏度及特异度,建议不同分期采用不同的临界值,另外联合CYFRA21-1/ProGRP、CYFRA21-1/NSE能进一步增强对肺癌病理类型鉴别的作用。

关键词 小细胞肺癌;促胃泌素释放肽前体;TNM分期;诊断

中图分类号 R730.4

文献标志码 A

Diagnosis value of pro-gastrin-releasing peptide precursor for small cell lung cancer

DONG Ao-ran, ZHANG Jia-li, REN Xiu-bao, ZHANG Xin-wei

(Department of Biotherapy, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University; National clinical Research Center for Cancer; Key laboratory of Cancer Prevention and Therapy; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the values of progastrin-releasing peptide precursor (ProGRP) in the diagnosis of small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** In this study, ProGRP, and neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen (SCC), cytokeratin 19 (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), and cancer antigen 199 (CA-199) were detected in peripheral blood of 4 251 patients who were diagnosed with primary lung cancer, and ROC curve was used to analyze the results. **Results:** The sensitivities of ProGRP and NSE in the diagnosis of SCLC were 86.1% and 80.2%, and the specificities were 96.6% and 84.8%, respectively. In lung carcinoma, the cut-off values of ProGRP in the diagnosis of SCLC in stage I~II, III, and IV were 56, 72, 99 ng/L, the sensitivities were 95.7%, 84.6%, and 85.7% respectively, and the specificities were 93.0%, 97.1% and 98.5%, respectively. Combination of ProGRP with CYFRA21-1/ProGRP, CYFRA21-1/NSE did not further increase sensitivity or specificity of diagnosis of SCLC in patients with stage I~II lung cancer, but with the combination of CYFRA21-1/NSE and ProGRP in stages III and IV, the sensitivities of diagnosis of SCLC increased to 93.8% and 97.0% respectively, and the specificity increased to 99.0% with the combination of CYFRA21-1/ProGRP and ProGRP in the diagnosis of SCLC among stage IV lung cancer patients. **Conclusion:** ProGRP shows significant higher sensitivity and specificity in the diagnosis of SCLC. Different cut-off values are recommended in different stages. In addition, the combination of CYFRA21-1/ProGRP, CYFRA21-1/NSE could further improve the diagnosis of lung cancer pathological types.

Key words small cell lung cancer; ProGRP; TNM staging; diagnosis

小细胞肺癌(small cell lung cancer, sclc)由于具有生长迅速,多发生血行转移,且治疗方式不同于非小细胞肺癌的特点^[1-2],因此早期明确诊断意义重大。支气管镜或肺穿刺等进行病理学诊断是目前小细胞肺癌确诊的主要手段,但由于部分患者肺功能

较差,或肿瘤位置难以取检等原因,仍有部分患者需借助肿瘤标志物进一步协助诊断。神经元特异性烯醇酶(neuron-specific enolase, NSE)主要分布在神经元和神经内分泌细胞中,被广泛运用于协助诊断SCLC,但其在非恶性肿瘤患者及发生溶血的标本中易呈假阳性^[3-4],研究人员开始寻找特异度更强的肿瘤标志物。新的肿瘤标志物促胃泌素释放肽前体(Pro-gastrin-releasing peptide precursor, ProGRP)由

基金项目 国家科技支撑计划资助项目(2015BAI12B12)

作者简介 董傲然(1993-),女,硕士在读,研究方向:生物免疫治疗;
通信作者:张新伟, E-mail: zhangxinwei@tjmuch.com。

于其在血中更加稳定,且诊断 SCLC 的特异度优于 NSE 的特点而受到关注,两者灵敏度的差别说法不一^[5-6],另外 ProGRP 水平也与 SCLC 患者分期密切相关^[7-9]。因此,本研究在更大样本资料里,探讨 ProGRP 与 NSE 对诊断 SCLC 灵敏度、特异度的差别,且在具有明确影像学资料患者中,进一步探究 ProGRP、NSE 在不同分期肺癌患者中诊断 SCLC 的效果是否有差别,以及寻找其他联合方式以进一步提高诊断 SCLC 的灵敏度、特异度。

1 资料与方法

1.1 患者资料 本研究回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 1 月于天津医科大学肿瘤医院住院患者病例资料,并选取其中满足以下条件的患者纳入研究:(1)最终经过明确组织或细胞学病理确诊;(2)初治原发肺癌患者;(3)无合并其他肿瘤;(4)eGFR > 30 mL/min;(5)完善包括 ProGRP、NSE 的肿瘤标志物检查。总计 4251 例肺部肿瘤患者,其中手术 1957 例、纤维支气管镜 1165 例、经皮肺穿刺 807 例、纵隔镜 58 例、浅表淋巴结穿刺或活检 296 例、胸腔积液 206 例、痰涂片 133 例等。根据 2015 版 WHO 病理学诊断标准^[10]:腺癌 2566 例,鳞癌 892 例,腺鳞癌 22 例,唾液腺型肿瘤 19 例,肉瘤样癌 25 例,大细胞癌 63 例,小细胞癌 481 例(其中复合型小细胞肺癌 43 例),非小细胞肺癌-非特指型 183 例。并将腺癌、鳞癌、腺鳞癌、唾液腺型肿瘤、肉瘤样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌-非特指型归为 NSCLC。所有肺部肿瘤患者均采用美国联合癌症分类委员会和国际抗癌联盟 2017 年更新的 TNM 分期,本文为回顾性研究,分期结果根据手术病理及临床分期判断,另外 SCLC 患者也采用美国退伍军人管理局系统医院和国际肺癌研究会制定的 VA 分期方法。

1.2 研究方法 所有患者均在空腹状态抽取静脉血 4 mL,3 000 r/min,离心后提取血清:SCC、CEA、NSE、CA125、CYFRA21-1(血清),ProGRP(血浆)采用电化学发光免疫分析仪进行检测,罗氏配套试剂盒。正常参考值范围:ProGRP 为 0~63 ng/L、NSE 为 0~15.2 μg/L、SCC 为 0~1.5 μg/L、CA199 为 0~39 U/mL、CEA 为 0~5 μg/L、CYFRA21-1 为 0~3.3 μg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0、MedCalc(15.2.2)统计软件。本研究数据采用中位数、四分位数间距表示集中趋势。定性资料用阳性率(%)表示。组间差异采用 Kruskal-Wallis and Mann-Whitney *U* 检验。肿瘤标志物阳性率之间比较采用 χ^2 检验。绘制各个肿瘤标志物诊断不同病理类型的 ROC 曲线,计算曲

线下面积(area under the curve,AUC)及 95%置信区间(95%CI),各组之间 AUC 采用 DeLong's 检验。最佳 cut-off 值为最大约登指数对应的值。采用灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值评价各个肿瘤标志物诊断肺癌的效度。运用二元 Logistic 回归计算肿瘤标志物组合概率值,再运用 ROC 曲线分析。运用 GraphPad Prism 5 软件绘制散点图,以表示不同分期、病理类型与肿瘤标志物、肿瘤标志物比值之间的关系。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肺癌病理类型肿瘤标志物水平 4251 例确诊肺部肿瘤患者的 6 种肿瘤标志物水平分布见表 1,在 SCLC 患者中,ProGRP、NSE 水平高于 NSCLC 且差异具有统计学意义($P<0.001$)(图 1、2)。而在 NSCLC 中,ProGRP(4.2%)假阳性率低于 NSE(28.4%)。较其他 4 种肿瘤标志物,CYFRA21-1(56.8%)、CEA(42.4%)诊断 NSCLC 敏感度高,但特异度低于 SCC(超出正常参考范围上限 9.0%)。

表 1 4251 例非小细胞肺癌、小细胞肺癌患者肿瘤标志物水平
Tab 1 Tumor marker levels in 4251 patients with NSCLC and SCLC

患者	NSCLC	SCLC
CEA>5 ng/mL	1 601(42.5%)	171(35.6%)
中位数	4.0	3.7
25%	2.2	2.0
75%	10.9	7.7
SCC>1.5 μg/L	866(23.0%)	44(9.1%)
中位数	0.9	0.8
25%	0.6	0.5
75%	1.4	1.0
CYFRA21-1>3.3 μg/L	2 144(56.9%)	207(43.0%)
中位数	3.7	3.1
25%	2.5	2.2
75%	6.6	4.5
CA199>39 U/mL	483(12.8%)	51(10.6%)
中位数	12.2	12.6
25%	7.5	8.1
75%	22.6	22.2
ProGRP>63 ng/L	157(4.2%)	414(86.1%)
中位数	34.6	679.0
25%	28.0	177.4
75%	43.2	2 340.3
NSE>15.2 μg/L	1 071(28.4%)	418(86.9%)
中位数	13.1	34.1
25%	11.3	20.4
75%	15.9	71.9

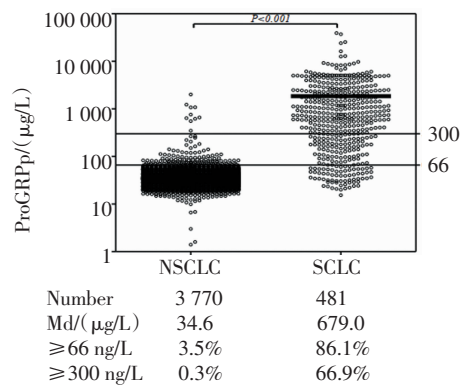


图 1 非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的 ProGRP 水平
Fig 1 ProGRP distribution in patients with NSCLC, SCLC

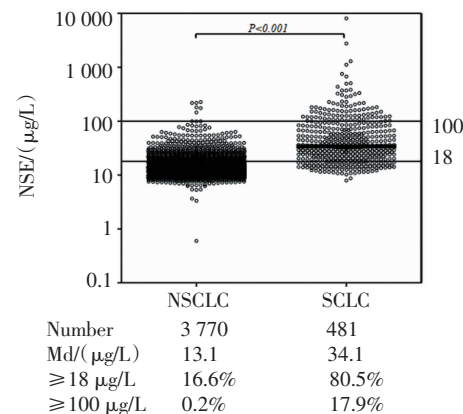


图 2 非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的 NSE 水平
Fig 2 NSE distribution in patients with NSCLC, SCLC

2.2 各个肿瘤标志物对不同病理类型的诊断价值 ROC 曲线分析结果表明 ProGRP 诊断 SCLC 的灵敏度、特异度、AUC 均高于 NSE [(灵敏度: 86.1% vs 80.2%, 特异度: 96.6% vs 84.8%, AUC: 0.938 vs 0.893 (95%CI: 0.022 8~ 0.067 1, $P<0.001$)] (图 3~5), 约登指数定义最佳临界值分别为 66 ng/L 及 18 μg/L。以此值作为诊断标准, 本研究发现 ProGRP 诊断 SCLC 阳性率高于 NSE ($\chi^2=6.9, P=0.009$), 在 NSCLC 中 ProGRP 阴性率高于 NSE ($\chi^2=11.7, P=0.001$), 在 NSCLC 中, NSE 假阳性率明显 (28.4%) 高于 ProGRP 假阳性率 (4.2%) (表 2、3)。综合上述结果, ProGRP 联合 NSE 诊断较 ProGRP 单独诊断进一步提高灵敏度 [灵敏度: 91.5% vs 86.1%, AUC: 0.968 vs 0.937 (95%CI: 0.018 4~0.044 5, $P<0.001$)]。

2.3 不同分期时肿瘤标志物的诊断价值 在 I、II 期 SCLC 和 NSCLC 中, ProGRP、NSE 中位数及诊断小细胞肺癌的临界值相近 (表 4), 遂将肺癌患者分为 I~II 期 (NSCLC vs SCLC=1 657 例 vs 23 例)、III (NSCLC vs SCLC=895 例 vs 182 例) 及 IV 期 (NSCLC vs SCLC=1 073 例 vs 168 例), 分别运用

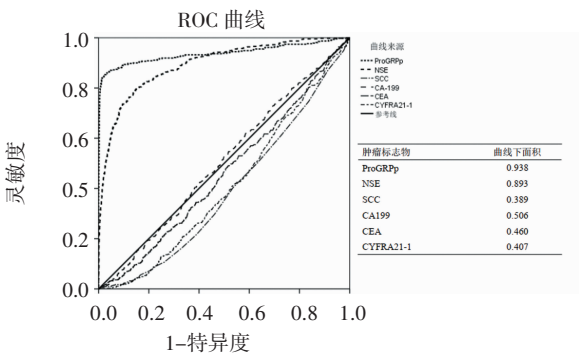


图 3 肿瘤标志物诊断小细胞肺癌的 ROC 曲线分析
Fig 3 Analysis of ROC curve of tumor markers for diagnosis of SCLC

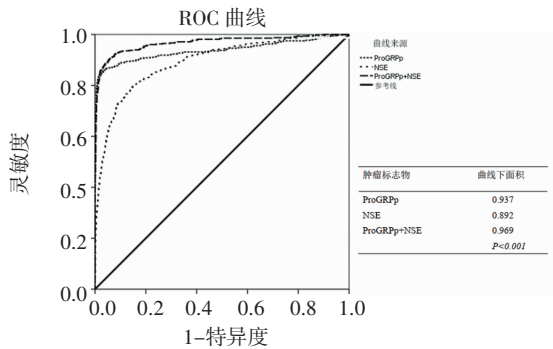


图 4 ProGRP 与 NSE 鉴别诊断小细胞肺癌与非小细胞肺癌的 ROC 曲线分析
Fig 4 Analysis of ROC curve of ProGRP and NSE for diagnosis of SCLC and NSCLC

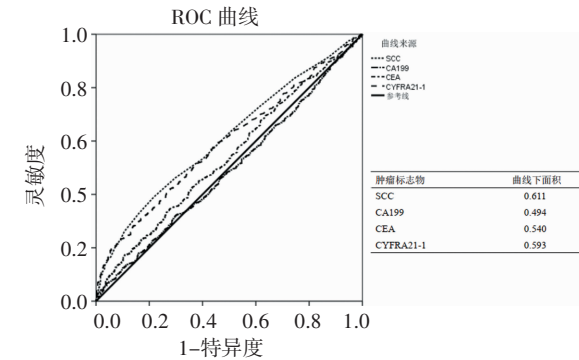


图 5 肿瘤标志物诊断非小细胞肺癌的 ROC 曲线分析
Fig 5 Analysis of ROC curve of tumor markers for diagnosis of NSCLC

表 2 在小细胞肺癌中 ProGRP 与 NSE 关系

NSE	ProGRP		总数
	阳性	阴性	
阳性	367	51	392
阴性	47	16	95
总数	414	67	481

表 3 在非小细胞肺癌中 ProGRP 与 NSE 关系

NSE	ProGRP		总数
	阳性	阴性	
阳性	64	1 007	1 071
阴性	93	2 606	2 699
总数	157	3 613	3 770

ROC 曲线可知在 I ~ II、III 及 IV 期肺癌患者中,ProGRPp 诊断 SCLC 的临界值分别为 56、72、99 ng/L, NSE 诊断 SCLC 的临界值分别为 15、22、27 $\mu\text{g/L}$, 另外,ProGRPp、NSE 在 I ~ II、III 及 IV 期肺癌患者诊断 SCLC 灵敏度分别为 :95.7% vs 60.9%、84.6% vs 71.4%、85.7% vs 78.6%, 特异度分别为 :93.0% vs 82.7%、97.1% vs 91.3%、98.5% vs 88.4%。并且在 I ~ II (0.884 vs 0.692)、III (0.919 vs 0.876) 及 IV (0.937 vs 0.891) 期肺癌患者中 ProGRPp 诊断 SCLC 的 AUC 值均高于 NSE ($P < 0.05$)。图 6、7 进一步证明 ProGRPp 诊断 SCLC 的灵敏度、特异度优于 NSE。表 5 分别为 I ~ II、III 及 IV 期 ProGRPp、NSE 取不同值时,诊断为小细胞肺癌的可能性。另外,在小细胞肺癌中,CYFRA21-1/ProGRPp、CYFRA21-1/ NSE 随分期升高,其值逐渐下降 ($P < 0.001$);而在 NSCLC 中,CYFRA21-1/ProGRPp、CYFRA21-1/NSE 随分期

表 4 肿瘤标志物在不同分期非小细胞肺癌和小细胞肺癌中的水平
Tab 4 Distribution of tumor markers in different stages of NSCLC and SCLC

	中位数		Cut-off 值
	NSCLC	SCLC	
ProGRPp/(ng/L)			
I	35.1	152.5	55.7
II	34.5	166.1	61.5
I ~ II	35.0	166.0	56.0
III	34.7	634.8	72.0
IV	33.9	1466.6	99.0
NSE/($\mu\text{g/L}$)			
I	11.8	15.0	14.5
II	13.0	15.9	15.8
I ~ II	12.1	15.3	14.5
III	13.6	29.8	22.0
IV	15.0	56.4	27.4
CYFRA21-1/($\mu\text{g/L}$)			
I	2.6	2.4	2.5
II	3.4	2.5	3.4
III	4.5	2.6	3.1
IV	6.0	3.8	6.0
SCC/($\mu\text{g/L}$)			
I	0.8	0.85	0.9
II	1.0	0.9	1.1
III	1.1	0.8	1.1
IV	0.8	0.7	1.2
CEA/($\mu\text{g/L}$)			
I	2.6	3.6	12.0
II	3.6	1.7	2.0
III	4.6	2.8	2.0
IV	11.5	5.1	12.0

越来越晚,其值逐渐增大 ($P < 0.001$)。通过 ROC 分析,CYFRA21-1/ ProGRPp 在肺癌患者中诊断 SCLC 临界值在 I ~ II、III、IV 期,分别为 0.04、0.03、0.03, CYFRA21-1/NSE 在 I ~ II、III、IV 期均为 0.2 (图 8、9)。另外在 I ~ II ($\chi^2 = 121.2, P < 0.001$)、III ($\chi^2 = 99.6, P < 0.001$)、IV ($\chi^2 = 115.9, P < 0.001$) 期 NSCLC 中 CYFRA21-1/ NSE 假阳性率均高于 CYFRA21-1/ ProGRPp, 在 III 期 ($\chi^2 = 14.8, P < 0.001$) SCLC 中 CYFRA21-1/ ProGRPp 真阳性率高于 CYFRA21-1/NSE,而在 I ~ II ($\chi^2 = 2.4, P = 0.1$)、IV 期 ($\chi^2 = 2.3, P = 0.1$) CYFRA21-1/ ProGRPp 与 CYFRA21-1/NSE 无差异。

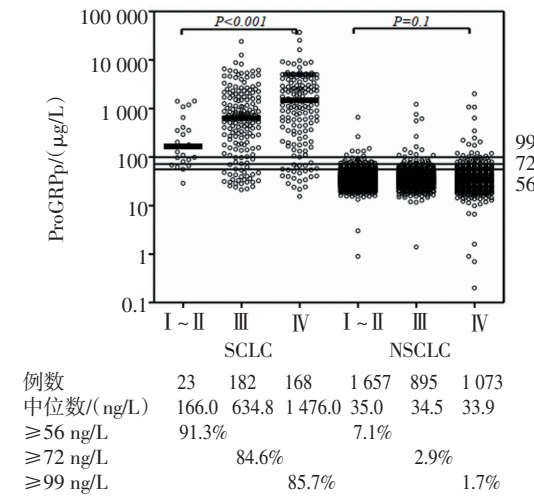


图 6 I ~ II、III、IV 期非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的 ProGRPp 水平

Fig 6 ProGRPp distribution in patients with NSCLC and SCLC in stage I ~ II, III and IV

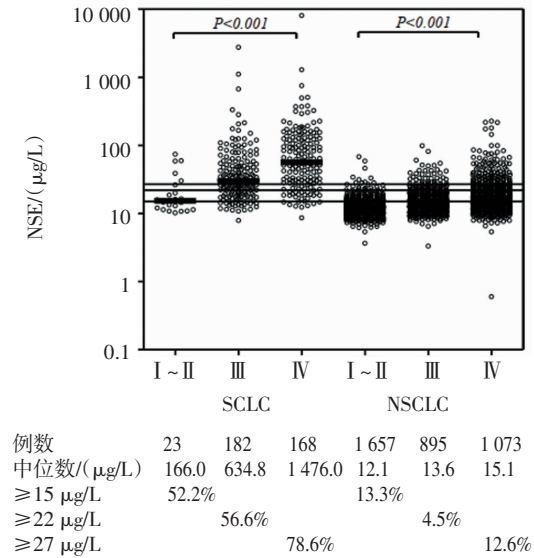


图 7 I ~ II、III、IV 期非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的 NSE 水平
Fig 7 NSE distribution in patients with NSCLC and SCLC in stage I ~ II, III and IV

表 5 I~II、III、IV期肺癌患者 ProGRPp、NSE 不同水平诊断 SCLC 的可能性

Tab 5 Probabilities of SCLC according to ProGRP and NSE serum levels in stage I~II, III, IV

	PPV(I ~ II 期)/%	PPV(III 期)/%	PPV(IV 期)/%
ProGRPp≥56 ng/L	15.1(21/118)	67.1(157/234)	60.2(151/251)
ProGRPp≥72 ng/L	38.3(18/47)	85.6(154/180)	79.2(145/183)
ProGRPp≥99 ng/L	63.6(14/22)	91.9(148/161)	88.9(143/162)
ProGRPp≥150 ng/L	80.0(12/15)	95.9(140/146)	93.2(138/148)
ProGRPp≥300 ng/L	88.9(8/9)	96.9(123/127)	96.2(127/132)
ProGRPp≥400 ng/L	85.7(6/7)	96.6(115/119)	96.8(122/126)
ProGRPp≥500 ng/L	83.3(5/6)	96.4(107/111)	96.7(118/122)
NSE≥15 μg/L	5.2(12/233)	33.3(160/480)	22.7(159/700)
NSE≥22 μg/L	20.0(6/30)	62.5(130/208)	39.4(141/358)
NSE≥27 μg/L	33.3(5/15)	72.0(103/143)	49.4(132/267)
NSE≥40 μg/L	50.0(3/6)	84.4(65/77)	67.9(108/159)
NSE≥70 μg/L	100(1/1)	94.4(34/36)	82.2(74/90)
NSE≥100 μg/L	0(0/0)	100(20/20)	90.0(54/60)

PPV(阳性预测值)=[真阳性/(真阳性+假阳性)]×100%

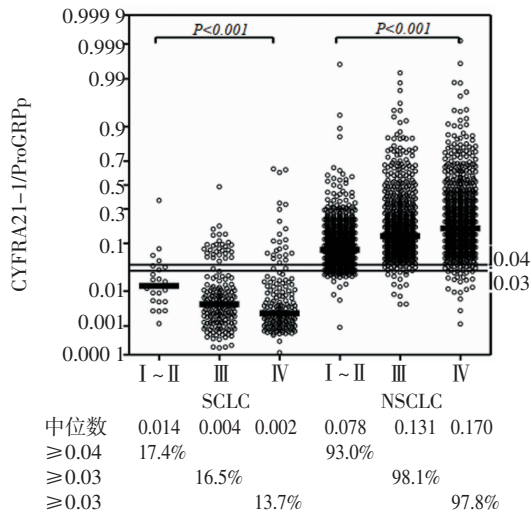


图 8 CYFRA/ProGRPp 在 I~II、III、IV期非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的分布情况

Fig 8 Distribution of CYFRA/ProGRPp in patients with NSCLC and SCLC in stage I~II, III and IV

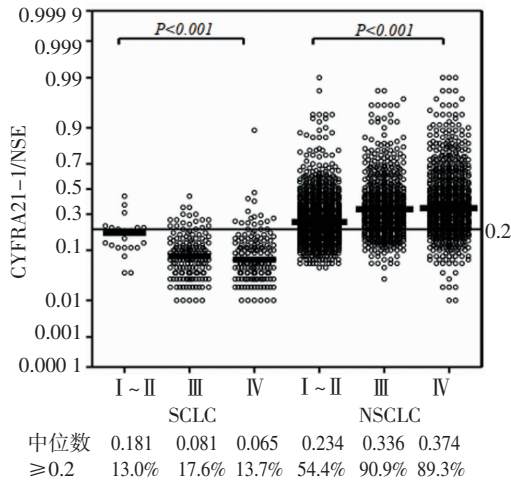


图 9 CYFRA/ NSE 在 I~II、III、IV期非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者的分布情况

Fig 9 Distribution of CYFRA/ProGRPp in patients with NSCLC and SCLC in stage I~II, III and IV

2.4 ProGRPp、NSE 联合 CYFRA21-1 诊断 SCLC、NSCLC 运用 ROC 曲线可知,在 I~II 期肺癌患者中联合 ProGRPp 与 CYFRA21-1/ProGRPp、CYFRA21-1/NSE 未进一步提高灵敏度、特异度,而在 III、IV 期,联合 ProGRPp ≥ 72 ng/L、ProGRPp ≥ 99 ng/L 与 CYFRA21-1/NSE ≥ 0.2 后,诊断 SCLC 灵敏度分别提高到 93.8%、97.0%,在 IV 期肺癌患者中诊断 SCLC,联合 ProGRPp ≥ 99 ng/L 与 CYFRA21-1/ProGRPp ≥ 0.03 后特异度提高到 99.0%。

3 讨论

目前关于 NSCLC 分子、分型及免疫检查点的研究愈来愈深入,不同的分子分型、免疫靶点的 NSCLC 治疗方式也随之不同^[11-14],而对于 SCLC 患者来说,目前能提供相对确切证据的只有几种细胞毒药物,中位生存期仅 10~12 个月^[15]。所以明确诊断患者肺癌病理类型,并及时给予正确的治疗方式,对患者来说意义重大。肿瘤标志物的出现成为气管镜活检、经皮穿刺等有创检查外,诊断肺癌的重要手段。而这些肿瘤标志物诊断不同的肺癌病理类型的特异度较弱,本研究旨在探究 ProGRPp 与 NSE 及其他肿瘤标志物联合诊断的方式,以及能否进一步提高鉴别诊断不同病理类型的灵敏性及特异性。

由于 ProGRPp 具有高于 NSE 灵敏度及在血中稳定性更强的优点,逐渐被广泛运用于临床,但 ProGRPp 劣势在于肾功能不全患者中呈假阳性^[16],本研究剔除 eGFR < 30 mL/min 患者,也解释了为何本研究 ProGRPp 灵敏度、特异度高于以往研究(敏感度:60%~70%,特异度:90%)^[6, 17-19]的原因,主要与降低其假阳性结果有关。另外,无论是在全部肺癌患者中,还是 I~II、III、IV 期,ProGRPp 诊断 SCLC

的灵敏度、特异度均高于NSE,而在肺癌患者中联合ProGRPp与NSE诊断SCLC,灵敏度及AUC值均较两者单独诊断SCLC升高。

大部分研究是将全部肺癌患者作为研究对象,运用ROC曲线对应约登指数得出小细胞肺癌的最佳临界值^[20-22]。但本研究以不同分期患者为研究对象,发现鉴别诊断SCLC、NSCLC时不同分期并不能只运用单一ProGRPp临界值,而要根据不同分期运用不同的临界值协助诊断。由于SCLC发现时多已发生远处转移,失去手术机会,本研究中I~II期SCLC病例资料较少,笔者将会在今后的研究中进一步收集早期SCLC患者资料。ISOBM推荐在除外肾功能异常的患者中,ProGRPp ≥ 300 ng/L及NSE ≥ 100 μ g/L^[19,23]作为在肺癌患者中诊断SCLC的最佳cut-off值,其值高于本研究结果,但ProGRPp ≥ 300 ng/L对应灵敏度明显低于本研究结果(76.6% vs 86.1%),Yang等的研究表明不存在ProGRPp ≥ 300 ng/L的NSCLC患者,本研究提示仍有0.3%患者ProGRPp超过该值,出现以上差别考虑由不同人群之间存在差异所致。另外本研究I~II期的临界值低于正常参考值范围,进一步证明现有ProGRPp阳性参考值范围未将不同分期时,临界值也发生变化的因素考虑在内。除此之外,笔者也发现部分大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)患者中ProGRPp(47.4%)、NSE(42.1%)超过cut-off值(66 ng/L、18 μ g/L),2015版WHO指南认为SCLC同LCNEC均属于神经内分泌癌,且以往很多研究推荐LCNEC接受SCLC治疗方案^[24],但最新研究表明LCNEC患者接受NSCLC治疗方案获益更加明显^[25],另外,关于LCNEC与SCLC与NSCLC的生物学关系仍不清楚,LCNEC患者中约有35%~45%发生类似SCLC的RB1&TP53基因突变,另外有45%LCNEC患者发生类似NSCLC的STK11+KEAP1基因突变^[26-28]。因此,本研究未将LCNEC及SCLC归为一组进行进一步研究。

CYFRA21-1、SCC、CEA、CA-199被广泛应用于NSCLC的诊断中,研究表明,CYFRA21-1诊断NSCLC的灵敏度最高,SCC、CYFRA21-1与鳞癌关系密切,CEA升高的患者诊断为腺癌的可能性更大,而CA-199较其他标志物在诊断NSCLC的灵敏度、特异度均较低^[29-30]。本研究发现仍有部分NSCLC患者ProGRPp水平升高,导致ProGRPp诊断SCLC的假阳性率升高,笔者进一步探究联合与NSCLC相关的肿瘤标志物是否能降低ProGRPp诊断的假阳性率,本研究中ROC曲线也提示SCC、CYFRA21-1

诊断NSCLC的AUC均大于CEA、CA-199($P<0.001$)。不同于往研究中通过联合SCC >1.5 ng/mL、CYFRA21-1 >3.3 ng/mL与proGRPp进一步提高诊断小细胞肺癌的方法^[29,31],本研究发现CYFRA21-1与ProGRPp、NSE比值随分期的变化趋势,SCC与ProGRPp、NSE比值并未表现出上述变化趋势,考虑不排除因上皮细胞癌变时,血清中的CYFRA21-1含量会升高^[32],CYFRA21-1诊断NSCLC的灵敏度较高^[29-34]有关。为验证本研究确立诊断标准的灵敏度、特异度,笔者将会在今后的研究中采用多中心、多阶段进行验证。

总之,ProGRPp较NSE对诊断SCLC有着更高灵敏度、特异度。除此之外,不同的分期运用的临界值并不相同,早期肺癌肿瘤负荷较低,肿瘤标志物水平也较低,诊断的效能进一步降低,应该对于不同分期的患者采用不同的临界值进行协助诊断。本研究的诊断标准对不同病理类型肺癌具有较高的灵敏度及特异度。

参考文献:

- [1] Meuwissen R, Linn S C, Linnoila R I, et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model[J]. Cancer Cell, 2003, 4(3): 181
- [2] Byers L A, Rudin C M. Small cell lung cancer: where do we go from here [J]. Cancer, 2015, 121(5): 664
- [3] Dong Y, Zheng X, Yang Z, et al. Serum carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase as biomarkers for diagnosis of nonsmall cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(Supplement): 34
- [4] Berger R, Richichi R. Derivation and validation of an equation for adjustment of neuron-specific enolase concentrations in hemolyzed serum[J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10(2): 260
- [5] Stieber P, Dienemann H, Schalthorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide(ProGRP)-a useful marker in small cell lung carcinomas[J]. Anticancer Res, 1999, 19(4A): 2673
- [6] Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma[J]. Cancer Res, 1994, 54(8): 2136
- [7] Wojcik E, Kulpa J K. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8: 231
- [8] Kim H R, Oh I J, Shin M G, et al. Plasma proGRP concentration is sensitive and specific for discriminating small cell lung cancer from nonmalignant conditions or non-small cell lung cancer[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(5): 625
- [9] Oh H J, Park H Y, Kim K H, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9): 2530
- [10] Travis W D, Brambilla E, Nicholson A G, et al. The 2015 world health organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243

- [11] Zhou C, Wu Y L, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735
- [12] Disis M L. Mechanism of action of immunotherapy[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(Suppl 5): S3
- [13] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823
- [14] Hellmann M D, Rizvi N A, Goldman J W, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 31
- [15] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115
- [16] Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(4): 469
- [17] Tang J H, Zhang X L, Zhang Z H, et al. Diagnostic value of tumor marker pro-gastrin-releasing peptide in patients with small cell lung cancer: a systematic review[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(10): 1563
- [18] Yang H J, Gu Y, Chen C, et al. Diagnostic value of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(6): 1039
- [19] Yang D W, Zhang Y, Hong Q Y, et al. Role of a serum-based biomarker panel in the early diagnosis of lung cancer for a cohort of high-risk patients[J]. *Cancer*, 2015, 121: 3113
- [20] Gong Z, Lu R, Xie S, et al. Overexpression of pro-gastrin releasing peptide promotes the cell proliferation and progression in small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(2): 312
- [21] Huang Z, Xu D, Zhang F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(10): 1019
- [22] Peng Y, Wang Y, Li J, et al. Utility of NSE, ProGRP and LDH in diagnosis and treatment in patients with small cell lung cancer[J]. *Zhong guo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(9): 590
- [23] Stieber P, Dienemann H, Schalthorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)—a useful marker in small cell lung carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(4A): 2673
- [24] Fasano M, Della Corte C M, Papaccio F, et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8): 1133
- [25] Derks J L, Van Suylen R J, Thunnissen E, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regimen matter[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6): pii: 1601838
- [26] Miyoshi T, Umemura S, Matsumura Y, et al. Genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 757
- [27] Derks J L, Leblay N, Thunnissen E, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 33
- [28] Rekhtman N, Pietanza M C, Hellmann M D, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3618
- [29] Liu L, Teng J, Zhang L, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2013989
- [30] Chen F, Wang X Y, Han X H, et al. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11295
- [31] Molina R, Auge J M, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology [J]. *Tumour Biol*, 2009, 30(3): 121
- [32] Gu J, Wang X, Zhao H, et al. Diagnosis value of the detection of CYFRA21-1 in non-small cell lung cancer [J]. *Zhong guo Fei Ai Za Zhi*, 2010, 13(12): 1118
- [33] Plebani M, Basso D, Navaglia F, et al. Clinical evaluation of seven tumour markers in lung cancer diagnosis: can any combination improve the results[J]. *Br J Cancer*, 1995, 72(1): 170
- [34] Mizuguchi S, Nishiyama N, Iwata T, et al. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis x in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(1): 216

(2018-09-06 收稿)