

血清胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌鉴别诊断及疗效监测中的价值

韩丹丹, 李明, 葛昕, 李程, 吴坤, 钱立庭

(中国科学技术大学附属第一医院西区、安徽省立医院西区检验科, 安徽 合肥 230031)

摘要:目的 探讨血清胃泌素释放肽前体(ProGRP)在小细胞肺癌(SCLC)鉴别诊断、疗效监测中的临床意义。**方法** 收集2015年12月至2017年7月在安徽省立医院西区诊治的334例患者资料,其中SCLC 134例,NSCLC和肺良性疾病(BLD)患者各100例。回顾性分析其化疗前血清ProGRP、神经烯醇化酶(NSE)和癌胚抗原(CEA)的水平及治疗过程中血清ProGRP水平变化,评估血清ProGRP在SCLC诊治中临床意义。**结果** (1)血清ProGRP和NSE在SCLC患者组均显著高于NSCLC组和肺良性疾病(BLD)组, $P < 0.05$ 。(2)受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析 cut-off 值取185.25时,血清ProGRP对SCLC诊断敏感性74.6%,特异性100%。(3)血清ProGRP水平与SCLC患者临床特征无相关性。(4)化疗前SCLC治疗有效组和无效组血清ProGRP水平差异无统计学意义($1\,556$ 比 $1\,025\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P > 0.05$),治疗有效组血清ProGRP进行性下降,末次化疗后血清ProGRP与治疗前差异有统计学意义($121.8\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$)。治疗无效组血清ProGRP水平在化疗2周期后下降,随后上升。末次化疗后血清ProGRP水平与化疗前差异无统计学意义($989.7\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P > 0.05$)。**结论** 血清ProGRP水平对SCLC鉴别诊断具有高度特异性,SCLC患者治疗过程中ProGRP水平与治疗疗效呈负相关,对SCLC鉴别诊断和疗效预测的具有一定临床意义。

关键词:小细胞肺癌;胃泌素释放肽前体;诊断;疗效

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.021

The value of serum ProGRP in differential diagnosis and curative evaluation in small cell lung cancer

HAN Dandan, LI Ming, GE Xin, LI Cheng, WU Kun, QIAN Litin

(Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of USTC West District, Anhui Provincial Hospital West District, Hefei, Anhui 230031, China)

Abstract: Objective To explore the differential diagnostic and curative evaluation value of gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP) in small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Patients with SCLC who received the first line chemotherapy in Anhui Provincial Cancer Hospital from December 2015 to July 2017 were enrolled and retrospectively analyzed. Clinical characteristic (includes ProGRP, NSE and CEA level before chemotherapy and ProGRP level in chemotherapy courses) and efficacy evaluation were analyzed. **Results** (1) The ProGRP and NSE of serum could distinguish SCLC from non-small-cell lung cancer. (2) The diagnostic sensitivity and specificity of serum ProGRP to SCLC was 74.6% and 100%, respectively, when cut-off was 185.25. (3) All clinical characteristics that had been analyzed showed no statistical significance in terms of prognosis. (4) Before treatment, the level of ProGRP had no statistical significance between effective groups (CR + PR) and ineffective groups (SD + PD). ProGRP level decreased obviously with the chemotherapy in effective groups, which was significantly lower after the last chemotherapy than before treatment. In ineffective groups, ProGRP level declined in the 2 cycles of chemotherapy and then increased. The level of ProGRP were not statistical significant before and after chemotherapy. **Conclusions** The ProGRP assay is specific for diagnosing SCLC. Changes in ProGRP during chemotherapy are significantly associated with image-based response.

Key words: Small cell lung cancer; Gastrin-releasing peptide precursor; Diagnostic; Curative evaluation

目前世界范围内肺癌占有所有癌症死亡的30%,是对人类危害最大的恶性肿瘤,其中小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)恶性程度高,占肺癌

的10%~15%,其发病率也呈上升趋势^[1-2]。SCLC确诊时多为广泛期,对放化疗敏感,近期客观缓解率高,但绝大多数患者治疗后短期内出现复发和转移^[3-4]。早诊断早治疗对患者预后具有很大意义^[5]。SCLC的特点是神经内分泌组织分化和各种激素和神经肽的产生^[6]。胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)是一种可在血液

基金项目:安徽省重点研究与开发项目(1704a0802153)

通信作者:钱立庭,男,教授,博士生导师,研究方向为肿瘤放疗,

E-mail:18919685630@163.com

循环中检测到的神经内分泌细胞的特定产物,目前被认为是 SCLC 最有效的循环诊断标志物^[7-8]。本研究通过对 SCLC 患者血清中 ProGRP 水平的连续监测,及对其与传统肺部肿瘤标志物神经烯醇化酶(neuronal specific enolase, NSE)和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的比较,评估其对 SCLC 诊断和监测化疗效果的能力,为 ProGRP 作为 SCLC 诊断和疗效判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 12 月至 2017 年 7 月在安徽省立医院西区诊治的 134 例 SCLC 患者临床资料,另外收集 NSCLC 和肺良性疾病(BLD)患者各 100 例。共入选患者 334 例,其中 SCLC 患者 134 例中,男 117 例(87.3%),女 17 例(12.7%),年龄中位值 64 岁(44~87 岁),吸烟者 74 例,局限期 6 例、广泛期 128 例;NSCLC 患者 100 例,其中鳞癌 48 例,腺癌 49 例,大细胞癌 2 例,梭型细胞肉瘤 1 例;良性肺疾病组 100 例,其中肺部感染 49 例、肺结核 26 例、肺间质病变 1 例,慢性阻塞性肺疾病 11 例,支气管扩张 12 例、肺脓肿 1 例。

本研究入选的患者无并发其他原发性恶性肿瘤,肝肾功能正常[总胆红素(TBil)<1.5 倍正常上限,天冬氨酸氨基转移酶(AST)和(或)丙氨酸氨基转移酶(ALT)<3 倍正常上限;血肌酐<1.5 倍正常上限],入选时未接受相关肿瘤的化疗、靶向治疗或肺部肿瘤切除手术。所有肺癌患者均通过病理学或细胞学确诊。SCLC 患者的分期采用美国退伍军人管理局和国际肺癌组织制定的分期标准,NSCLC 患者的分类和分期采用美国联合癌症分类委员会和国际抗癌联盟的 TNM 分期(2010 年)。本研究获安徽省肿瘤医院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 标本收集与检测 (1)标本收集:首次确诊并入组患者首次化疗前采集清晨空腹静脉血样本,SCLC 患者每次化疗周期末采集清晨空腹静脉血样本。血液样本采集后 2 h 内 1 350 g 离心 12 min 分离得无溶血、脂血血清用于检测,不能即时检测血清样本置于-80℃保存,用于后续检测。(2)标本检测:化学发光免疫分析仪 Cobas 601(德国罗氏公司);ProGRP 试剂盒(德国罗氏);NSE 试剂盒(德国罗氏);CEA 试剂盒(德国罗氏)等。按照仪器和试剂盒检测说明书,在我科实验室检测完成。

1.3 治疗方案和疗效评价 (1)治疗方案:化疗计划包括铂类(顺铂、洛铂)与依托泊苷的联合治疗。对局限期(LD)患者的治疗包括联合胸外放射治疗。

(2)疗效评价:对治疗的效果通过影像学技术进行监测,用实体肿瘤疗效评估标准(RECIST)来解释肿瘤大小的测量,以确定对治疗有完全、部分或无反应判断。在化疗结束后进行疗效评估。根据对治疗的反应,患者分为两类:治疗有效[完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)]和治疗无效[疾病稳定(stable disease, SD)或进展(progressive disease, PD)]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据的统计学处理,计量资料(偏态分布)采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。用受试者特征(ROC)曲线评价诊断灵敏性和特异性。Cut-off 值被定义为 Youden (Youden = 敏感性 + 特异性 - 1)最大时的检测值。对于分组计量变量比较采用秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义,三组间两两比较 $P < 0.0167$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前三组 ProGRP、NSE 和 CEA 的水平比较 血清 ProGRP 水平在 SCLC 组均明显高于 NSCLC 和 BLD 组($\chi^2 = 154.791, P < 0.001$),NSE 水平在 SCLC 组均明显高于 NSCLC 和 BLD 组($\chi^2 = 96.18, P < 0.001$);NSCLC 和 BLD 组间血清 ProGRP 和 NSE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 CEA 水平在 SCLC 和 NSCLC 组均高于 BLD 组($\chi^2 = 46.377, P < 0.001$),CEA 水平在 SCLC 和 NSCLC 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 化疗前三组患者血清 ProGRP、NSE、CEA 水平/
 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	ProGRP/ ng · L ⁻¹	NSE/ mg · L ⁻¹	CEA/ mg · L ⁻¹
SCLC	134	1345 (124.85,4509.5)	37.53 (16.61,77.64)	3.85 (2.2,13.11)
NSCLC	100	45.54 (34.29,64.77)	13.97 (10.33,19.34)	4.85 (2.69,26.25)
BLD	100	42.5 (32.91,65.58)	13.38 (11.24,16.1)	2.32 (1.55,3.51)

2.2 ProGRP 与传统肿瘤标志物 NSE、CEA 对 SCLC 的鉴别诊断价值的比较 以 BLD 作为对照进行 ROC 分析,ProGRP、NSE 及 CEA 对 SCLC 的诊断 AUC_{ROC} 分别为 0.907、0.847 及 0.711,ROC 95% CI 分别为 (0.869, 0.945)、(0.797, 0.898) 及 (0.647, 0.776),ProGRP 和 NSE 诊断价值优于 CEA,ProGRP 和 NSE 诊断价值差异无统计学意义。

表2 ProGRP、NSE 和 CEA 对 SCLC 的诊断效率/% (例/例)

诊断标志物	Cut-off 值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	AUC _{ROC}	AUC 95% CI
ProGRP	185.25	74.6(100/134)	100(100/100)	100(100/100)	74.6(100/134)	0.907	(0.869,0.945)
NSE	22.52	66.4(89/134)	97(97/100)	96.74(89/92)	68.3(97/142)	0.847	(0.797,0.898)
CEA	3.81	50.7(68/134)	83(83/100)	80(68/85)	55.7(83/149)	0.711	(0.647,0.776)

ProGRP 对 SCLC 的诊断 Cut-off 值取 185.25 时 Youden 指数最大,此时诊断的敏感性和特异性分别为 74.4% 和 100%,阳性预测值和阴性预测值分别为 100% 和 74.6%。NSE 的诊断 Cut-off 值为 22.52 时诊断的敏感性和特异性分别为 66.4% 和 97%,阳性预测值和阴性预测值分别为 96.74% 和 68.3%。CEA 的诊断 Cut-off 值取 3.81 时诊断的敏感性和特异性分别为 50.7% 和 83%,阳性预测值和阴性预测值分别为 80% 和 55.7%。见图 1、表 2。

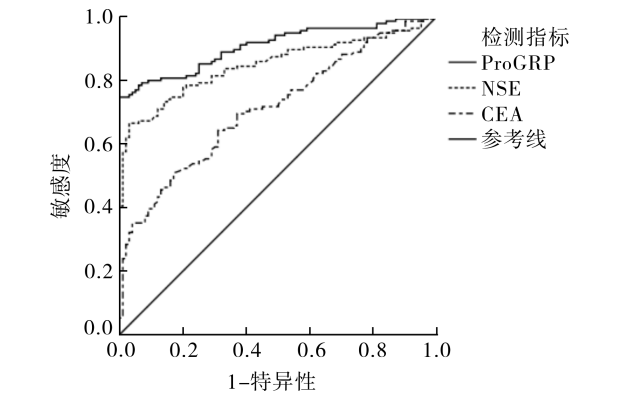


图1 血清 ProGRP、NSE、CEA 诊断 SCLC 的 ROC 曲线(BLD 为对照组)

2.3 SCLC 患者化疗前血清 ProGRP 的水平与临床特征的关系 在 134 例确诊 SCLC 患者中,ProGRP 的水平与患者性别、年龄、是否吸烟、KPS 评分和疾病分期均无相关性。见表 3。

2.4 血清 ProGRP 水平对 SCLC 化疗效果的监测意义 134 例患者中有 108 例患者接受完整化疗,周期≥2。化疗结束后进行疗效评估,分别有 7 例和 62 例患者获得了 CR 和 PR,16 例患者 SD,其余 23 例患者在治疗期间 PD。结果显示:化疗前患者血清 ProGRP 水平与治疗反应无相关性,治疗有效(CR + PR)和无效组(SD + PD)血清 ProGRP 水平中位数分别为 1 556 ng · L⁻¹ 和 1 025 ng · L⁻¹ ($P > 0.05$), ProGRP > 185.25 ng · L⁻¹ 患者阳性率分别为 72.46% 和 74.36% ($P > 0.05$)。在化疗 2 周期后,有效组患者血清 ProGRP 水平显著下降(1 556 比 142.1 ng · L⁻¹, $P < 0.05$),无效组患者下降幅度小于有效组患者(1 025 比 349 ng · L⁻¹, $P <$

0.05),有效组患者 ProGRP > 185.25 ng · L⁻¹ 阳性率为 44.93% 低于无效组 61.54% ($P < 0.05$);化疗

表3 SCLC 患者不同临床特征化疗前血清 ProGRP 水平比较

因素	例数	ProGRP/ [ng · L ⁻¹ , M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	Z 值	P 值
性别				
男	117	1 025(105.2,4 411)	-0.828	0.408
女	17	2 424(216.3,4 901.5)		
年龄				
≤60 岁	54	1 432.5(124.85,3 566.75)	-0.330	0.743
>60 岁	80	1 189.65(133.33,4 875)		
吸烟情况				
无	60	1 492(150.73,4 609.5)	-0.339	0.735
有	74	955.5(105.9,399.75)		
KPS 评分				
≤80 分	19	1 742(59.46,5 000)	-0.176	0.860
>80 分	115	1 025(129.8,4 464)		
肿瘤分期				
局限期	6	582.65(178.96,2 231.75)	-0.592	0.597
广泛期	128	1 544(114.95,4 477.5)		

注:KPS:卡氏功能状态评分标准(Karnofsky)

4 周期后,有效组患者血清 ProGRP 水平呈进行性不显著下降(142.1 比 100.8 ng · L⁻¹, $P > 0.05$),而治疗无效组呈增加趋势(349.5 比 672 ng · L⁻¹, $P < 0.05$),此时无效组 ProGRP > 185.25 ng · L⁻¹ 患者阳性率 65.63% 显著高于有效组 39.68% ($P < 0.05$);末次化疗后,治疗无效组患者血清 ProGRP 水平显著高于有效组患者(121.8 比 789.7 ng · L⁻¹, $P < 0.05$),ProGRP 水平高于 cut-off 值患者的比例分别为 36.23% 和 74.36%,无效组显著高于有效组患者,见图 2。

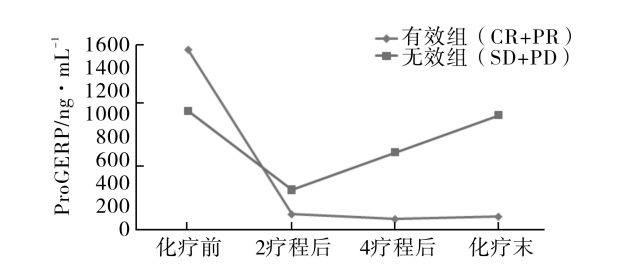


图2 SCLC 患者血清 ProGRP 水平变化与疗效的相关分析

3 讨论

SCLC 起源于支气管黏膜或腺上皮内的 Kulchitsky 细胞或可向神经内分泌分化的干细胞, SCLC 患者的肿瘤细胞能合成并释放 ProGRP, 继而转化为 GRP 参与肿瘤的生长和转移^[9-10]。在过去的 10 年中 ProGRP 已经从实验室走到临床应用, 成为 SCLC 诊断的重要肿瘤标志物。本研究通过对目前常用的 3 种 SCLC 肿瘤标志物进行对比, 发现 CEA 在肺癌组水平高于 BLD, 而对 SCLC 无鉴别意义, 其对肺部肿瘤在筛查上诊断意义强。而 NSE 和 ProGRP 在 SCLC 组显著高于 NSCLC 组, 而在 NSCLC 和 BLD 差异无统计学意义, 其对 SCLC 具有鉴别诊断意义, 但是对于 NSCLC 的鉴别诊断不强。此外本研究显示 ProGRP 对 SCLC 诊断敏感性 74.4%, 特异性 100%, 对 SCLC 的诊断有较高的特异性, 且不受性别、年龄、吸烟及身体基本状态影响。

SCLC 对一线化疗药敏感, 但多数患者在一线治疗后再一年内即出现复发或转移^[11-12], SCLC 的目前以放化疗为主要手段, 靶向治疗正在探索当中^[13-14]。而疗效的精准监测对于精准治疗和治疗方法的改进具有很大的指导意义。本研究得到结果显示 SCLC 患者治疗过程中 ProGRP 水平与治疗疗效呈负相关。我们使用 ROC 曲线来探索血清 ProGRP 水平对化疗有无效果的预测价值, 获得其对疗效评估的最佳灵敏度/特异性下的 Cut-off 值。ProGRP > 185.25 定义为水平升高, 检测结果阳性。对于化疗有效和无效患者组, 在化疗前, 患者血清 ProGRP 水平分别为 $1\,556\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $1\,025\text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 阳性率分别为 72.46% 和 74.36%, 末次化疗后分别为 36.23% 和 74.36%。可以看出在有疗效患者组 ProGRP 水平显著下降, 而无效组没有变化。在化疗过程中监测发现有效组患者和无效组患者 ProGRP 水平呈现不同的变化趋势。治疗有效组患者血清 ProGRP 水平及阳性率显著持续性下降, 而治疗无效组患者血清 ProGRP 水平及阳性率在化疗 2 周期出现一过性下降, 两周期后 SCLC 患者 ProGRP 水平反弹上升, 这与 SCLC 首次放化疗敏感有关, 但是易发生耐药, 耐药后一线药物治疗效果差的临床特点一致。这些研究结果表明 ProGRP 水平变化与疗效一致, 可以用于临床疗效评估。

总而言之, ProGRP 对于肺部神经内分泌肿瘤是一个高度特异性肿瘤标志物, 特别在 SCLC 的诊断、疗效检测和预测具有很大的临床意义, 为 SCLC 患者的诊治提高临床参考。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1): 1-10.
- [3] 张爽, 柳菁菁, 程颖. 小细胞肺癌个体化治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2017 44(12): 571-575.
- [4] TARTARONE A, LEROSE R, AIRTA M. Somatostatin analog therapy in small cell lung cancer [J]. Semin Nucl Med, 2016, 46(3): 239-242.
- [5] PAUL A, BUNN JR, JOHN M, et al. Small Cell Lung Cancer; Can recent advances in biology and molecular biology be translated into improved outcomes? [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(4): 453-474.
- [6] DONG L, LIXUAN W, BINGHE X, et al. Association of GWAS-identified Lung Cancer Susceptibility Loci with Survival Length in Patients with Small-Cell Lung Cancer Treated with Platinum-Based Chemotherapy [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118689. DOI: 10.1371/journal.pone.0118689.
- [7] 杨兴, 孙桂荣, 丛培珊, 等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(8): 726.
- [8] LI Z, DAN L, LEI L, et al. The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients [J]. BMC Cancer, 2017, 17: 96.
- [9] HYUNG-JOO O, HA-YOUNG P, KI-HYUN K, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9): 2530-2537.
- [10] BENJAMIN N, HOVAV N, HAIM B, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 114(4): 469-476.
- [11] 柯红, 聂成刚, 王小松, 等. 奈达铂顺铂联合依托泊苷治疗小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 23(39): 1949-51.
- [12] KOINIS F, KOTSAKIS A, GEORGOULIAS V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(1): 39-50.
- [13] 邵为朋, 王晓伟, 刘德若. 小细胞肺癌目前治疗的策略与未来方向 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(6): 421-426.
- [14] 徐轲, 张妍蓓, 张晶晶. 含铂化疗方案治疗小细胞肺癌疗效和安全性的系统分析 [J]. 安徽医药, 2015, 19(11): 2187-2191.

(收稿日期: 2017-08-29, 修回日期: 2017-10-17)