

# 肺癌血清肿瘤标志物的临床意义

赵肖 王孟昭

**【摘要】** 肺癌血清肿瘤标志物在肺癌的早期诊断、病理分型、疾病分期、疗效评估和指导预后等方面起着重要的作用，本文旨在对神经元特异性烯醇化酶（NSE）、胃泌素释放肽（ProGRP）、细胞角蛋白19片段（CYFRA 21-1）、组织多肽抗原（TPA）、鳞状细胞癌相关抗原（SCC-Ag）和癌胚抗原（CEA）这6种重要的肺癌血清肿瘤标志物的临床意义进行综述。

**【关键词】** 肺肿瘤；肿瘤标志物；诊断；治疗

**【中图分类号】** R734.2

## Clinical Utility of Serum Tumor Markers in Lung Cancer

Xiao ZHAO, Mengzhao WANG

Department of Respiratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Mengzhao WANG, E-mail: mengzhaowang@sina.com

**【Abstract】** Lung cancer shows a tendency of higher incidence and higher mortality in recent years, but the overall 5-year survival rate is less than 15%. Serum tumor markers of lung cancer play an important role in early diagnosis, determining of pathology types, staging, evaluation of response, and prognosis of lung cancer. In this review, 6 most important markers were reviewed, including neuron-specific enolase (NSE), pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1), tissue polypeptide antigen (TPA), squamous cell carcinoma associated antigen (SCC-Ag), carcinoembryonic antigen (CEA).

**【Key words】** Lung neoplasms; Biological tumor marker; Diagnosis; Treatment

进入21世纪以后，肺癌已经超过胃癌和肝癌成为我国恶性肿瘤死因的第一位<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌的85%，5年生存率仅15%。小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）的2年生存率仅为1%。70%的肺癌患者在确诊时已经是局部晚期或远处转移（IIIb/IV期），失去了手术机会，缺乏有效的治疗手段<sup>[2]</sup>。如果肺癌患者能在Ia期被诊断，那么5年生存率可提高到80%<sup>[3]</sup>。因此肺癌的早期诊断成为我国临床医生和科研工作者的任务。

肿瘤标志物（tumor markers, TMs）是一类在肿瘤发生、发展过程中，由肿瘤细胞所产生和分泌并释放到血液、体液、组织中反映肿瘤存在和生长的一类物质。好的肿瘤标志物应具有较高的灵敏度和特异性，不但有助于癌症的早期诊断、病理类型的判断和癌症分期，更重要的是能够评估治疗效果和预后并指导个体化治

疗。本文对目前应用于临床的6种血清肿瘤标志物进行综述，包括神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）、胃泌素释放肽前体（pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP）、细胞角蛋白19片段（CYFRA 21-1）、组织多肽抗原（Tissue Polypeptide Antigen, TPA）、鳞状细胞癌相关抗原（squamous cell carcinoma related antigen, SCC-Ag）和癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）。

### 1 神经元特异性烯醇化酶（NSE）

NSE是神经源性细胞分泌的一种蛋白酶，在神经内分泌肿瘤中明显升高。正常人和良性疾病患者的平均NSE血清浓度为（4.2±1.1）ng/mL。一般>12.3 ng/mL-13 ng/mL则认为升高。NSE在SCLC增高明显，在NSCLC也可升高。一些良性疾病和其它器官恶性肿瘤中NSE也可升高，如感染性疾病和甲状腺髓样癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛细胞瘤、视网膜母细胞瘤等。

一些研究<sup>[4-7]</sup>认为NSE对SCLC的诊断敏感性达

作者单位：100730 北京，中国医学科学院，中国协和医科大学，北京协和医院呼吸内科（通讯作者：王孟昭，E-mail: mengzhaowang@sina.com）

64%-74.5%，主要对广泛期患者有较好的诊断作用，但這些研究样本量较小。Shibayama等<sup>[8]</sup>比较了114例SCLC、142例NSCLC、103例肺良性疾病患者和108例正常人的血清NSE浓度，NSE对SCLC的诊断敏感性仅有43%，低于之前的报道。作者认为主要是由于该研究中局限期SCLC占60.5%，而NSE对局限期SCLC的诊断敏感性仅有20.3%。

血清NSE浓度不仅对SCLC的诊断有提示作用，对其治疗效果和预后也有预测作用。Shibayama等<sup>[8]</sup>研究比较了27例血清NSE水平升高的SCLC患者和47例水平正常的SCLC患者在接受化疗后的客观完全缓解率（18.5% vs 61.7%,  $P < 0.001$ ）、中位生存期（10.5个月 vs 21.3个月,  $P = 0.003$ ）和5年生存率（3.7% vs 27.5%,  $P = 0.003$ ），结果显示了NSE的升高提示预后不良和较短的生存期。

NSE对SCLC的复发也有一定的预测价值。Niho等<sup>[9]</sup>研究显示，在66例复发的SCLC患者中，53%的患者血清NSE水平升高，但NSE并不是复发的强预测因子。在Okusaka等<sup>[10]</sup>的研究中，44例SCLC中26例复发，其中19例NSE水平升高，并且19例中有7例（39%）接受一线化疗后NSE血清水平下降，复发时又重新升高（NSE升高定义为连续两天NSE升高水平较前次测定增加 $>10\%$ ，或一次测定较前增加 $>50\%$ ）。这7例患者血清NSE升高的时间较临床复发平均晚20天（-85天-124天）。血清NSE的水平在治疗后是否变化对生存期并无影响，多项研究<sup>[9-11]</sup>都得出了相同的结论，但样本量均较小，结论是否能扩展到所有SCLC患者需要较大样本量的研究。

NSE对NSCLC诊断的敏感性较低，仅有10%-20%的NSCLC患者血清NSE浓度升高（一般比正常值高1-2倍）。Molina等<sup>[12]</sup>测定了211例NSCLC患者的NSE水平，其中45（21.3%）例升高，无统计学差异；但多变量分析发现NSE的升高与NSCLC患者的生存期呈现负相关，可作为NSCLC患者生存期的独立预测因子。

Paone等<sup>[13]</sup>对50例NSCLC和17例SCLC的研究显示，NSE与CYFRA 21-1联用对鉴别SCLC和NSCLC有97%的准确率，特别是对进展期肺癌病理类型的判断有很大帮助。

## 2 胃泌素释放肽前体（ProGRP）

ProGRP是由胃肠道分泌的一种促胃泌素释放肽（GRP）前体，可存在于胎儿肺的神经内分泌细胞内。ProGRP血清浓度 $>46$  pg/mL-50 pg/mL认为升高，而正常

人和良性疾病患者一般为（ $21.7 \pm 9.1$ ）pg/mL。在SCLC患者中ProGRP血清浓度升高明显，可达到（ $1,673.9 \pm 706$ ）pg/mL。如果ProGRP血清浓度 $>200$  pg/mL，则应高度怀疑SCLC。研究<sup>[14]</sup>显示ProGRP血清中位浓度局限期SCLC患者为472 pg/mL，而广泛期SCLC患者高达1,136 pg/mL。ProGRP在一些良性疾病和其它恶性疾病中也会升高，如肾脏功能衰竭患者的ProGRP血清浓度可高达310 pg/mL，但一般仍低于SCLC患者。

ProGRP对SCLC诊断的敏感性在47%-86%之间<sup>[6,7]</sup>。与NSE相比，ProGRP对于SCLC诊断的敏感性更高，尤其对于局限期SCLC。研究<sup>[8]</sup>显示ProGRP和NSE对SCLC的诊断敏感性分别为64.9%和43.0%（ $P < 0.01$ ），特别对于局限期SCLC ProGRP更显示出明显的优势（56.5% vs 20.3%,  $P < 0.01$ ）。

ProGRP对SCLC患者治疗效果评估和复发监测也起到一定的作用<sup>[15]</sup>。在Okusaka等<sup>[10]</sup>的研究中，26例复发SCLC患者中18例患者一线化疗前ProGRP血清浓度升高，接受化疗后ProGRP血清浓度下降，其中17例（94%）患者在疾病复发时再次升高。ProGRP血清浓度的升高平均较临床复发早35天（-95天-151天）。

Hirose等<sup>[16]</sup>对178例SCLC患者进行了血清ProGRP和NSE水平的研究。化疗有效后复发患者123例，其中103例患者治疗前血清ProGRP和/或NSE水平升高，在一线化疗完成时和复发时再次测定血清ProGRP或NSE水平。在复发的患者中，血清ProGRP和NSE水平升高的患者分别占69.3%（70/101）和60.2%（56/93）（ $P = 0.38$ ）；两项都升高的占45.1%（41/91），其中至少一项升高的占81.3%（74/91）。复发时血清ProGRP水平升高的患者中，其中63例（84%）治疗前血清ProGRP水平高于正常，只有7例（16%）患者治疗前血清ProGRP水平正常。对于没有复发的患者，均未观察到血清ProGRP和NSE水平的升高。在该研究中只有4例患者血清ProGRP或NSE水平升高发生在临床复发前，3例在临床复发2个月前出现血清学肿瘤标志物异常，1例发生在10个月前。复发时血清ProGRP水平升高对生存期并无影响（7个月 vs 9个月,  $P = 0.17$ ）。而NSE可作为SCLC患者复发后生存期的独立预测指标，复发时血清NSE水平升高的患者较正常水平的患者生存期明显缩短（6个月 vs 14个月,  $P < 0.001$ ）。

ProGRP对SCLC患者的预后也有一定的评估作用，但对生存期的预测没有NSE有优势。有研究<sup>[8]</sup>测定了73例接受化疗的SCLC患者血清ProGRP浓度，并比较了血清ProGRP浓度和生存期的关系。47例血清ProGRP浓度升高

和27例血清ProGRP浓度正常的SCLC患者相比中位生存期（16.4个月 vs 25.7个月， $P=0.038$ ）和5年生存率（10.6% vs 32.9%， $P=0.038$ ）都较低，危险比（Hazard Ratio, HR）为1.65（95%CI: 0.86-3.19,  $P=0.134$ ）。

NSE与ProGRP联合应用可提高SCLC的诊断率，对SCLC患者化疗疗效和生存期预测有很好的评估作用<sup>[9,11,17]</sup>。

10%-30%左右的NSCLC患者的ProGRP血清浓度也会升高，鳞癌患者比腺癌患者升高程度更明显，但一般升高程度 $<120$  pg/mL<sup>[18,19]</sup>。Nisman等<sup>[20]</sup>测定了88例NSCLC患者的血清ProGRP和NSE浓度，通过单变量分析发现血清ProGRP浓度与NSCLC患者生存率有关（ $P=0.03$ ）。

### 3 细胞角蛋白19片段（CYFRA 21-1）

细胞角蛋白19片段是细胞角蛋白中间丝的亚单位，表达于上皮细胞和上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞。血清CYFRA 21-1正常值一般 $<1.5$  ng/mL，如 $>3.2$  ng/mL- $3.6$  ng/mL认为阳性。NSCLC患者的血清CYFRA 21-1升高较明显，部分SCLC患者的血清CYFRA 21-1浓度也会升高。而ProGRP和NSE正常的SCLC的CYFRA 21-1一般并不升高。一些肺良性疾病CYFRA 21-1血清浓度也有可能升高。

以往文献报道血清CYFRA 21-1诊断NSCLC的敏感性差异较大，范围为23%-70%。但对于鳞癌，一般均认为CYFRA 21-1有较高的敏感性。CYFRA 21-1与CEA联合应用诊断NSCLC敏感性达81%，然而即使CEA和CYFRA 21-1都升高对NSCLC的诊断也不具特异性。

Ardizzoni等<sup>[21]</sup>对107例晚期NSCLC患者化疗前和2个疗程后的血清CYFRA 21-1和CEA浓度进行了测定和分析，结果显示患者血清CYFRA 21-1和CEA下降与影像学客观疗效相关，如浓度下降 $>20\%$ 可认为化疗有效，并且血清CYFRA 21-1和CEA浓度是生存的强独立预测因子。其它研究<sup>[22,23]</sup>也得出了相似的结论。

Ando等<sup>[24]</sup>对57例SCLC患者的研究显示，NSE与CYFRA 21-1联用可对SCLC患者的预后进行预测，两者都升高的患者较仅NSE升高的患者死亡风险比明显升高。

联合ProGRP、NSE和CYFRA 21-1对于鉴别SCLC和NSCLC有重要意义。Lou等<sup>[25]</sup>测定了52例晚期转移肺癌患者的ProGRP、NSE和CYFRA21-1血清水平。SCLC患者ProGRP（ $P<0.001$ ）和NSE（ $P<0.03$ ）血清浓度明显升高。多变量分析显示联合这三种肿瘤标志物对于鉴别SCLC和NSCLC有很高的准确度（C Index=0.98）。

Pujol等<sup>[26]</sup>对128例NSCLC患者的研究显示鳞癌患者血清CYFRA 21-1浓度升高较明显，平均血清浓度达 $5.6$  ng/mL，其它病理类型的肺癌患者血清CYFRA 21-1浓度仅轻度升高（平均血清浓度 $<4$  ng/mL）；血清CYFRA 21-1浓度与疾病严重程度有关，IV期NSCLC患者的CYFRA 21-1血清浓度升高明显，平均可达 $7.4$  ng/mL，而局限期NSCLC患者血清CYFRA 21-1平均浓度仅为 $3.8$  ng/mL。2,063例NSCLC患者的meta分析<sup>[27]</sup>显示CYFRA 21-1血清浓度高的患者生存期少于正常浓度的患者，可作为一项独立预后因素。

### 4 组织多肽抗原（TPA）

TPA是细胞角质蛋白8、18和19的循环多肽复合物，血清TPA浓度与细胞增殖和肿瘤生长速度有关。TPA对于肺癌的诊断并不具有特异性，在很多其它类型的恶性肿瘤中TPA血清浓度都可升高。一些良性疾病也可引起TPA的升高，如感染性疾病、急性肝炎、妊娠和一些自身免疫性疾病。Buccheri等<sup>[28]</sup>测定了226例肺癌患者的血清TPA浓度，其中137例（61%）水平升高（ $>100$  U/L），平均血清浓度为 $204$  U/L。TPA升高水平与组织类型无关，但与肿瘤分期有关，TNM分期越晚血清TPA浓度越高。

TPA的升高也预示着预后不良。Matsuguma等<sup>[29]</sup>对344例完全切除的I期NSCLC患者进行了前瞻性研究，其中12%的患者术前血清TPA浓度升高，与血清TPA浓度正常的患者相比其5年生存率下降（66% vs 81%， $P=0.031,1$ ）。

### 5 鳞状细胞癌相关抗原（SCC-Ag）

SCC-Ag是一种细胞结构蛋白，在各组织来源的鳞状细胞癌其血清浓度升高，皮肤病和肺部感染时也会升高。正常人的血清SCC-Ag浓度一般 $<1.5$  ng/mL。SCC-Ag对NSCLC诊断的敏感性为15%-55%，而对SCLC的诊断敏感性仅有15.5%。在排除肾衰竭的情况下，SCC-Ag升高高度提示NSCLC可能。

SCC-Ag对于肺鳞癌患者的诊断敏感性较高。Molina等<sup>[19]</sup>的研究中，472例NSCLC患者中101例（21.4%）血清SCC-Ag浓度升高，平均浓度为（ $0.8\pm 0.4$ ）ng/mL，而175例SCLC患者的血清SCC-Ag均正常，平均浓度为（ $0.5\pm 0.1$ ）ng/mL；在310例良性疾病患者中有6例血清SCC-Ag浓度升高。其中75例鳞癌患者SCC-Ag血清浓度升高明

显, 50例为I期-III期鳞癌患者, 平均SCC-Ag血清浓度为1.35 ng/mL, 25例为IV期鳞癌患者, 平均血清SCC-Ag浓度为2.5 ng/mL; 290例非鳞癌患者中血清SCC-Ag浓度升高的患者仅占6.5%, 平均血清SCC-Ag浓度<0.7 ng/mL。

对200例肺鳞癌患者的研究<sup>[30]</sup>显示, SCC-Ag对肺鳞癌的诊断敏感性为0.72 (95%CI: 0.65-0.78), 其中76%的患者SCC-Ag≤2.8 ng/mL, 中位生存期为12个月; 24%的患者SCC-Ag>2.8 ng/mL, 中位生存期为8个月; 多变量分析显示SCC-Ag的升高对生存期并无影响 (RR=1, 95%CI: 0.71-1.52)。

对354例 (鳞癌占23%) 完全切除的I期NSCLC患者的研究<sup>[29]</sup>认为术前血清SCC-Ag浓度与患者预后相关, 术前12%的患者血清SCC-Ag浓度升高, 与血清SCC-Ag浓度正常的患者相比5年生存率下降 (63% vs 82%,  $P=0.004, 5$ )。

## 6 癌胚抗原 (CEA)

CEA是由胃肠道细胞分泌的一类糖蛋白, 可引起机体的免疫反应, 其升高主要见于消化系统肿瘤, 肺癌患者血清CEA也可升高。CEA经肝脏代谢, 因此肝脏的良性疾病也可导致CEA升高, 尤其是胆管阻塞和胆汁淤积。早期研究显示健康的吸烟者较非吸烟者血清CEA浓度高。文献报道正常血清CEA值为2.5 ng/mL-6.9 ng/mL, 大部分研究CEA阳性判断值为5 ng/mL。良性疾病导致的CEA升高通常<10 ng/mL。

血清CEA浓度升高有助于肺癌的诊断。在Molina<sup>[19]</sup>的研究中, 472例NSCLC患者其中256例 (54.2%) 血清CEA浓度升高, 平均浓度为5.8 ng/mL; 175例SCLC患者中84例 (48%) 血清CEA浓度升高, 平均浓度为4.8 ng/mL; 而310例良性疾病患者中仅16例患者血清CEA浓度升高, 平均浓度<3 ng/mL。182例鳞癌患者平均血清CEA浓度<6 ng/mL; 205例腺癌患者CEA血清浓度升高明显, I-III期肺腺癌患者平均血清浓度为6.4 ng/mL, IV期肺腺癌患者平均血清CEA浓度为19.5 ng/mL。

CEA单独升高对NSCLC并无诊断意义, 因为在其它很多恶性肿瘤中CEA都会升高。CEA和CYFRA 21-1联合应用对NSCLC的预测较有意义。联合CEA、SCC-Ag和Cyfra21-1对NSCLC的诊断和评估具有很高的敏感性。

Matsuguma等<sup>[29]</sup>测定了355例可完全切除的I期NSCLC患者的血清CEA、Cyfra21-1、SCC、CA19-9、CA125、TPA、NSE、SLX浓度。研究显示在众多的NSCLC肿瘤

标志物中, 对手术完全切除的I期患者进行预后评估CEA是最好的预测指标。与术前血清CEA浓度正常的患者相比, CEA升高的患者5年生存率下降 (52% vs 89%,  $P<0.000, 1$ ), 因此认为对于术前CEA升高的完全切除的I期NSCLC患者, 应密切随访或积极进行术后辅助化疗。

研究<sup>[31]</sup>测定了1,000例临床I期的NSCLC患者术中和术后的血清CEA浓度。其中术前632例正常, 368例升高。在368例血清CEA浓度升高的患者中, 242例术后降到正常水平以下。术前CEA水平正常和CEA水平升高患者的5年生存率分别是75.2%和53.8% ( $P<0.000, 1$ )。术前CEA血清浓度升高的患者术后CEA水平也与生存率相关。术后CEA水平降到正常值以下的患者与术后CEA仍然升高患者的5年生存率分别为62.6%和35.2%。因此术后CEA水平仍升高, 预示着预后不良, 应密切随访。在该研究中有13例患者术前血清CEA浓度>50 ng/mL, 虽然都是I期患者, 9例复发时便为远处转移, 但3例患者生存期长于5年。

对于不可手术切除的晚期NSCLC患者, 治疗前CEA血清浓度的升高也预示着较短的生存期。Cedres等<sup>[32]</sup>对320例 (鳞癌23.8%、腺癌39.7%) NSCLC患者血清CEA水平和无疾病进展期、生存期的关系进行了研究。其中275例为进展期NSCLC, 血清CEA水平升高的患者与CEA水平正常患者相比, 无疾病进展期 (5.3个月 vs 7.4个月,  $P=0.011$ ) 和生存期 (10.0个月 vs 14.0个月,  $P=0.085$ ) 都缩短。

Pollan等<sup>[33]</sup>对390例NSCLC患者的研究显示, CEA血清浓度的升高对鳞癌患者的生存期并无影响, 但对于腺癌患者和其它类型NSCLC, CEA血清浓度的升高预示着预后不良。

## 7 联合应用几种肿瘤标志物对于NSCLC和SCLC的鉴别

Molina等<sup>[19]</sup>测定了647例肺癌患者 (NSCLC 472例, SCLC 175例) 的多种肿瘤标志物, 包括NSE、ProGRP、CYFRA 21-1、SCC、CEA、CA125, 发现在这几种肿瘤标志物中ProGRP和CYFRA 21-1分别对SCLC和NSCLC的诊断敏感性最高。联合上述几种肿瘤标志物鉴别SCLC和NSCLC可达77.4%的准确率。Molina为临床工作者提供了一个实用的病理类型鉴别步骤, 见图1。

目前肿瘤标志物研究还存在很多问题。肿瘤标志物在肿瘤的诊断、疗效评估和预后预测等方面主要作为辅助指标应用。近几十年寻找新的肿瘤标志物研究并无突

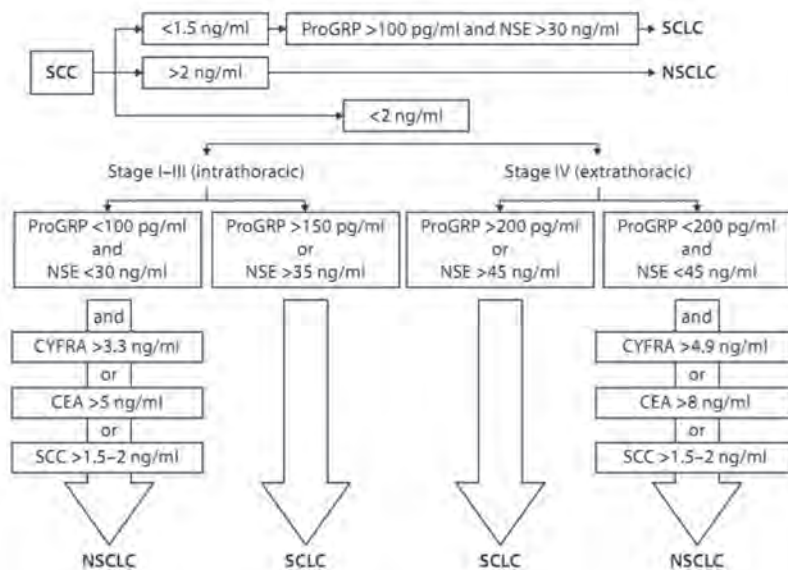


图 1 SCLC和NSCLC病理类型判断步骤

Fig 1 Algorithm to suggest the specific histological diagnosis using serum tumor markers

破，正在研究中的肿瘤标志物很多，但是很少能应用于临床。目前肿瘤标志物研究中主要存在以下几个问题<sup>[34,35]</sup>：临床试验均为回顾性的研究，没有事先设定明确的检验假设；试验的样本量较少，大多数临床试验结论没有统计学意义；临床试验中设定的主要观察指标并非最佳选择；由于研究方法、阳性判断值和主要观察指标的不同，各试验所得到的结论不具有可比性。

因此应在临床试验实施前完善试验设计，使试验的可信度更高，而且肿瘤标志物的研究应以应用于临床为目标。临床肿瘤研究试验评估方案（PACCT）中关于肿瘤标志物研究的指南草案<sup>[36]</sup>指出，临床研究设计应遵循以下步骤：确定潜在有意义的肿瘤标志物、临床试验设计的改进和细化、临床应用的初步评估、试验设计标准化、试验和临床应用的最终确认。

今后对于肿瘤标志物的研究应向以下方向发展：①通过大规模临床实验验证肿瘤标志物的特异性，包括其它疾病，特别是感染性疾病；②通过技术的进步，找到针对肺癌不同病理类型的更加特异的肿瘤标志物；③联合几种不同的肿瘤标志物进行诊断。

参考文献

- 1 Chen WQ, Zhang SW, Zou XN. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China. *Thoracic Cancer*, 2010, 1(1): 35-40.
- 2 Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5):

- 584-594.
- 3 Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2194-2195.
- 4 Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, et al. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration*, 2002, 69(1): 25-29.
- 5 Greenberg AK, Lee MS. Biomarkers for lung cancer: clinical uses. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, 13(4): 249-255.
- 6 Molina R, Auge JM, Filella X, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign, and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1, and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res*, 2005, 25(3): 1773-1778.
- 7 Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res*, 2003, 23(2): 885-893.
- 8 Shibayama T, Ueoka H, Nishi K, et al. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer*, 2001, 32(1): 61-69.
- 9 Niho S, Nishiwaki Y, Goto K, et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer*, 2000, 27(3): 159-167.
- 10 Okusaka T, Eguchi K, Kasai T. Serum levels of Pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(1): 123-127.
- 11 Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung can-

- cer. *Oncology*, 1999, 57(2): 143-148.
- 12 Molina R, Filella X, Augé JM, *et al.* Tumour markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol*, 2003, 24(4): 209-218.
- 13 Paone G, De Angelis G, Munno R, *et al.* Discriminant analysis on small cell lung cancer and non-small cell lung cancer by means of NSE and CYFRA 21.1. *Eur Respir J*, 1995, 8(7): 1136-1140.
- 14 Lamy PJ, Grenier J, Kramar A, *et al.* Pro-gastrin-releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2000, 29(3): 197-203.
- 15 Wójcik E, Kulpa JK, Sas-Korczyńska B, *et al.* ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2008, 28(5): 3027-3033.
- 16 Hirose T, Okuda K, Yamaoka T, *et al.* Are levels of pro-gastrin-releasing peptide or neuron-specific enolase at relapse prognostic factors after relapse in patients with small-cell lung cancer? *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 224-228.
- 17 Naito T, Ono A, Takahashi T, *et al.* The monitoring of serum pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron-specific enolase (NSE) during chemotherapy is useful for the prognostic assessment of patients with small cell lung cancer (SCLC). *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: A2695.
- 18 Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*, 2004, 37(7): 505-511.
- 19 Molina R, Augé JM, Bosch X, *et al.* Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumour Biol*, 2009, 30(3): 121-129.
- 20 Nisman B, Biran H, Ramu N, *et al.* The diagnostic and prognostic value of ProGRP in lung cancer. *Anticancer Res*, 2009, 29(11): 4827-4832.
- 21 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(12): 2842-2849.
- 22 Nisman B, Biran H, Heching N, *et al.* Prognostic role of serum cytokeratin 19 fragments in advanced non-small-cell lung cancer: association of marker changes after two chemotherapy cycles with different measures of clinical response and survival. *Br J Cancer*, 2008, 98(1): 77-79.
- 23 Wang J, Yi Y, Li B, *et al.* CYFRA21-1 can predict the sensitivity to chemoradiotherapy of non-small-cell lung carcinoma. *Biomarkers*, 2010, 15(7): 594-601.
- 24 Ando S, Suzuki M, Yamamoto N, *et al.* The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and Cyfra21-1 in small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2004, 24(3): 1941-1946.
- 25 Lou E, Johnson ML, Sima C, *et al.* Analysis of a panel of serum biomarkers in patients with metastatic lung cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 18080.
- 26 Pujol JL, Grenier J, Daures JP, *et al.* Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res*, 1993, 53(1): 61-66.
- 27 Pujol JL, Molinier O, Ebert W, *et al.* CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer*, 2004, 90(11): 2097-2105.
- 28 Buccheri G, Ferrigno O. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring, and prognosis of lung cancer. *Chest*, 1988, 93(3): 565-570.
- 29 Matsuguma H, Suzuki H, Ishikawa Y, *et al.* Prognostic value of preoperative serum tumor markers, including CEA, Cyfra21-1, SCC, CA19-9, SCC, CA125, TPA, NSE, and SLX, in patients with completely resected pathological stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18): 7681.
- 30 Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, *et al.* Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem*, 2002, 48(11): 1931-1937.
- 31 Okada M, Nishio W, Sakamoto T, *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(1): 216-221.
- 32 Cedres Perez S, Nuñez I, Longo M, *et al.* Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels and prognosis in early and advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 21054.
- 33 Pollan M, Varela G, Torres A, *et al.* Clinical value of p53, c-erbB-2, CEA and CA125 regarding relapse, metastasis and death in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2003, 107(5): 781-790.
- 34 Hammond ME, Taube SE. Issues and barriers to development of clinically useful tumor markers: a development pathway proposal. *Semin Oncol*, 2002, 29(3): 213-221.
- 35 Ransohoff DF. Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 309-314.
- 36 <http://www.cancerdiagnosis.nci.nih.gov/scientificPrograms/pacct/mark-erdev.htm>

(收稿: 2010-12-16 修回: 2011-01-14)

(本文编辑 孙丹)