ProGRP 在小细胞肺癌管理中的应用

肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤，其中小细胞肺癌（SCLC）约占 20%，与非小细胞肺癌相比其恶性程度高、发展迅速，预后更差。肺癌预后差的根本原因，在于被确诊的肺癌患者多数属于中晚期肺癌，失去了根治性手术治疗的机会。研究数据显示 I 期肺癌的术后 5 年生存率可达 70% 以，然而其临床确诊率不足 15%；。因此，早期发现、早期诊断、早期治疗是提高肺癌临床疗效和患者生存率的关键。

胃泌素释放肽前体（Pro-gastrin releasing peptide, ProGRP）是近年来新发现的一种针对 SCLC 的 TM，正逐渐应用于临床。本文就 ProGRP 近年来在小细胞肺癌全过程管理中的作用和地位做一综述。

1、ProGRP 的来源及特点

1978 年 McDonald 等人从猪的非胃窦组织分离的一种类似蛙皮素的肽类物质，具有促胃泌素分泌作用，因此命名为胃泌素释放肽。GRP 存在于正常人脑、胃肠的神经纤维及胎儿神经内分泌组织。后续研究发现 SCLC 的肿瘤细胞能合成和释放 GRP，GRP 与 SCLC 细胞的生长、转移过程相关，通过检测 GRP 可反映 SCLC 的发生和发展。GRP 在血清中不稳定（半衰期约为 2min）而难以检测到，Miyake 等提出用更稳定的 ProGRP 分子作为 SCLC 检测的肿瘤标志物，但须排除肾小球滤过率降低所导致的血清 ProGRP 升高。

2、ProGRP 在 SCLC 筛查中的作用

出于经济成本等因素考虑，低剂量螺旋 CT 不适合大规模的肺癌人群筛查。肿瘤标志物的检测满足了临床快速、无创、经济的需求。低剂量螺旋 CT 与肿瘤标记物联合检测或肿瘤标志物的联合检测在肺癌的早期筛查中具有更广阔的应用前景。ProGRP 和 NSE 用于小细胞肺癌中的筛查诊断，CEA 和 CYFRA21-1 用于腺癌的诊断，SCC 和 CYFRA21-1 用于鳞癌的诊断，均表现出较高的特异性和敏感性。由于灵敏度原因，目前不推荐单项 TM 指标作为恶性肿瘤的筛查方案。

3、ProGRP 在 SCLC 诊断和鉴别诊断中的价值

不同的肺癌组织分型和分期不仅具有不同的生物特性，而且在临床治疗方案的选择上也存在明显的差异。肺癌组织的分型鉴别为临床个性化治疗方案的制定提供了重要的指导依据。

根据 Catharina 研究报道，肿瘤标记物 ProGRP 在 84pg/ml 水平可以独立作为 NSCLC 和 SCLC 的鉴别诊断指标，其敏感性为 90%，特异性为 95%，且诊断结果不受种族、性别、年龄和是否吸烟因素的影响。刘运秋等人研究中，小细胞肺癌与腺癌或鳞癌相比，ProGR 的血清浓度存在明显统计学差异 $P < 0.01$ 。在 Molina 等研究中，对 SCLC 和 NSCLC 的鉴别上，ROC 曲线显示 ProGRP 的 AUC 为 0.854，高于 NSE 的 0.822。此外，多项研究也进一步证实了 ProGRP 对 SCLC 的诊断敏感性明显高于 NSE。

《中国原发性肺癌诊疗规范（2015 版）》明确 TM 在肺癌诊断和鉴别诊断中的应用价值。临

床可根据需要检测肺癌相关的 TM，作为辅助诊断和鉴别诊断不同病理类型肺癌的重要手段。NSE 和 ProGRP 是诊断 SCLC 的理想指标。若将 NSE、CYFRA21-1、ProGRP、CEA 和 SCC 等指标联合检测，可提高鉴别 SCLC 和 NSCLC 的准确率。

4、ProGRP 在 SCLC 治疗中的疗效评估与监测

Wojcik 等临床研究数据显示，在接受 5 个周期化疗的 SCLC 患者中，血清 ProGRP 水平随着治疗的疗程逐步降低，但 NSE 和 CYFRA 21-1 水平则呈无规律波动。多项研究证实，NSE 与 ProGRP 联合检测可以有效地评估 SCLC 患者化疗疗效，同时对总生存时间的预测作用优于单项。

《中国原发性肺癌诊疗规范（2015 版）》明确 TM 在肺癌疗效评估中的作用。肺癌治疗前（包括手术前、化疗前、放疗前和分子靶向治疗前）需要进行首次检测，选择对患者敏感的 2-3 种 TM 作为治疗后疗效观察的指标。患者在接受首次治疗后，根据 TM 半衰期的不同可再次检测。SCLC 患者在接受化疗后 NSE 和 ProGRP 较之前升高，提示可能预后不良，或生存期较短；而治疗后 NSE 和 ProGRP 明显下降则提示预后可能较好。需要明确的是，仅有血清标志物升高而没有影像学进展时，不要改变肺癌原有的治疗策略。

5、ProGRP 在 SCLC 随访与预后评估的作用

Okusaka 等对肺癌患者化疗随访的研究显示，ProGRP 对 SCLC 患者复发有较好的预测作用，94% 的患者在复发时 ProGRP 水平升高，且升高的平均时间点较临床复发早 35 天。Sunaga 等通过对 127 名原发性肺癌患者的随访发现，局限期病人和治疗后 ProGRP 水平与治疗前水平比值小于 50% 的病人可以获得更长的生存期。ProGRP 对 SCLC 患者的预后也有一定的评估作用，但对生存期的预测优势不显著。

《中国原发性肺癌诊疗规范（2015 版）》建议患者在治疗开始后 1-3 内，应每 3 个月检测 1 次 TM；3-5 年内每半年 1 次；5 年以后每年 1 次。随访中若发现 TM 明显升高（超过 25%），应在 1 个月内复测 1 次，如果仍然升高，则提示可能复发或存在转移。NSE 和 ProGRP 对 SCLC 的复发有较好的预测价值，超过 50% 的患者复发时 NSE 和 ProGRP 水平升高（定义：连续 2 次 NSE 和 ProGRP 升高水平较前次测定增加 >10%，或 1 次测定较之前增加 >50%）；对于 NSCLC 患者，术后 CEA 水平仍升高提示预后不良，应密切随访。

综上所述，ProGRP 对 SCLC 诊断的灵敏度和特异度高于其他 TM，在某些患者不能获得病理情况下有助于鉴别 SCLC 和 NSCLC，对 SCLC 疗效监测和复发诊断优于 NSE。最佳的方式一定是 ProGRP 与 NSE 等多种 TM 的组合检查，并基于模糊数学开发辅助诊断模型所实现，而且最佳组合并不是一成不变，在癌症的不同发展阶段、不同的肺癌组织分型、不同的 TNM 分期中，优化组合 TM 进行检测，将成为现实可行的解决方案。

来源：检验视界网