

中国人群肺癌血清标志物临床应用及参考区间建立规范化流程专家共识

中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会

摘要 肺癌血清标志物检测是一种无创性检测方法,其在肺癌的辅助诊断、疗效监测和预后评估中有着重要价值。大量的临床研究发现,单一的肺癌血清标志物的诊断效果不理想,而联合检测则提高了标志物的诊断能力,且与病理组织类型的一致性较好。其中,细胞角蛋白片段 19 (cytokeratin fragment 19, CYFRA21-1)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag) 对非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 有较好的灵敏度和特异性,而神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 和胃泌素释放肽前体 (pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP) 对小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 有较好的灵敏度和特异性。人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 虽然缺乏组织特异性,但可提高对 SCLC 和腺癌的检测灵敏度。肺癌血清标志物与低剂量 CT 联合检查可进一步提高肺癌的检出率。此外,参考区间是肿瘤标志物临床应用不可缺少的一部分,而规范化参考区间的建立是保证参考区间可靠性的重要步骤。本共识就肺癌血清标志物的临床应用,包括各标志物的联合检测方法、结果解读以及建立肺癌血清标志物参考区间的规范化流程方面进行了阐述。

关键词 肺癌 肿瘤标志物 参考区间 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20211020

Expert consensus on the clinical utilization of lung cancer serum biomarkers and establishment of standardized reference intervals for Chinese population

Tumor Biomarker Committee of Chinese Anticancer Association

Correspondence to: Shukui Wang; E-mail: sk_wang@njmu.edu.cn

Abstract The detection of serum biomarkers for lung cancer is a noninvasive procedure, with important value in the diagnosis, therapeutic effect monitoring, and prognosis evaluation of lung cancer. Numerous clinical studies have reported limited diagnostic efficacy of detection using a single lung cancer serum biomarker but that combinatory detection improved the diagnostic performance of the markers and was highly correlated with histotype. Among the biomarkers, cytokeratin fragment 19 (CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen (CEA), and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) showed higher sensitivity and specificity for non-small cell lung cancer (NSCLC), while neuron-specific enolase (NSE) and pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) showed preferential sensitivity and specificity for small cell lung cancer (SCLC). Although human epididymis protein 4 (HE4) lacks histotype specificity, its use can improve the detection sensitivity of SCLC and lung adenocarcinoma when combined with other markers. Combinatory examination of serum biomarkers of lung cancer with low-dose computed tomography can further improve the detection rate. A reference interval is an indispensable parameter for the clinical application of tumor markers, and its standardization is important for ensuring its reliability. This consensus expounds the clinical application of serum biomarkers of lung cancer, including the combined detection method, result interpretation, and establishment of reference intervals of serum biomarkers.

Keywords: lung cancer, tumor marker, reference interval, expert consensus

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤^[1]。按组织类型不同肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC 占有肺癌的 80% 以上,包括腺癌、鳞癌和大细胞癌,以腺癌为最多见。SCLC 分两类,包含许多不同类型的细胞。根据显微镜下所见的形态不同分为:1)小细胞癌(燕麦细胞癌);2)结合型小细胞癌。吸烟是 SCLC 的主要风险因子。

由于肺癌早期的临床表现不明显,多数患者诊断

时已属晚期,5 年生存率较低。因此,提高肺癌的早期诊断率是提高 5 年生存率的关键。

肺癌血清标志物检测因简便易行、无创性且费用低而受到广泛重视^[2-4]。然而,目前临床使用的肺癌血清标志物对肺癌的诊断效果仍存在多种不足,造成这些不足的原因与人们开展肺癌标志物临床研究所采取的方法缺乏规范性,导致所得的结果缺乏一致性,以及临床实践中对肺癌标志物的应用不恰当等因素有关。一些肺癌血清标志物虽然对患者的疗效监测和预后评

估有一定价值,然而在早期肺癌的诊断灵敏度方面和对各期肺癌的总体诊断效果仍不理想。因此,临床亟需探索新的肺癌生物标志物。本共识就中国人群肺癌血清标志物的临床应用以及各标志物参考区间的建立流程进行了阐述和总结,目的是为临床诊断实验室和临床医生提供更加明确规范的诊断参考依据。

1 肺癌血清标志物在肺癌诊断、疗效监测和预后评估中的价值

目前临床上常用的肺癌血清标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白片段 19(cytokeratin fragment 19, CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)和人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)等。通过对血清标志物 CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP、SCC-Ag、HE4 等指标进行联合检测可以提高其在肺癌诊疗中的价值^[5]。

1.1 肿瘤标志物在 NSCLC 诊疗中的应用

1.1.1 CEA 肺癌患者血清中的 CEA 水平显著升高,以腺癌最为显著。CEA 水平随临床分期的进展而升高^[5]。CEA 还可用于肺癌治疗的疗效判断和复发监测,尤其是肺腺癌的预后评估。血清 CEA 持续升高,提示预后不良。治疗有效者血清 CEA 浓度可恢复至基线水平^[6]。血清 CEA 用于肿瘤治疗后的随访和复发监测时,应该在治疗后 2 年内,每 3 个月检测 1 次,3~5 年内每 6 个月检测 1 次^[7]。CEA 与低剂量 CT 联合检查可以显著提高肺癌筛查的效果^[8]。

1.1.2 CYFRA21-1 肺癌患者血清 CYFRA21-1 明显升高,尤其是对肺鳞癌有较高的灵敏度和特异性^[9]。血清 CYFRA21-1 水平与 NSCLC 临床分期的进展相关。肺癌术后, CYFRA21-1 在 1~2 天内迅速下降至正常水平,如其下降缓慢常提示肿瘤残留。当 CYFRA21-1 和 NSE 同时升高,患者罹患大细胞肺癌的可能性大。除了用于评估 NSCLC 外,研究还发现 CYFRA 21-1 与 NSE 联用对 SCLC 患者的预后预测也有重要价值, CYFRA21-1 和 NSE 均升高的患者较仅 NSE 升高的患者死亡风险比明显升高^[10]。因此除了 NSCLC, CYFRA21-1 还可用于评估 SCLC 患者的疗效和预后^[11]。

1.1.3 SCC-Ag 血清 SCC-Ag 浓度与 SCC 分化程度和临床分期有关^[12]。血清 SCC-Ag 水平对鳞癌有很高的特异性,并随疾病进展而升高。在 SCC 患者中, SCC-Ag 的阳性率约 60%,在其他类型的肺癌中, SCC-Ag 阳性表达率不足 30%。SCC-Ag 与 CEA 和 CYFA21-1 联用可用于 NSCLC 的鉴别诊断和预后监

测^[3,13]。健康女性的 SCC-Ag 血液浓度约为 1.9 $\mu\text{g/L}$,多数研究中选择 2.0~2.5 $\mu\text{g/L}$ 作为医学决定水平^[14]。血清 SCC-Ag 水平的升高,提示 NSCLC 存在的可能性较大,尤其是鳞状上皮细胞性肺癌^[9]。

1.1.4 HE4 越来越多的研究关注血清 HE4 水平与肺癌的关系。各种不同组织类型的肺癌患者血清 HE4 水平均升高,对肺癌的筛查有辅助作用。HE4 在 NSCLC 中升高最明显,尤其是腺癌^[15]。HE4 在肺良性疾病和其他系统恶性肿瘤中也会升高。然而也有报道认为 HE4 在 SCLC 中高表达^[16]。因此, HE4 的组织特异性仍待进一步确定。

1.2 肿瘤标志物在 SCLC 诊疗中的应用

1.2.1 NSE SCLC 患者血清 NSE 水平显著性升高,而腺癌和鳞癌患者的 NSE 水平接近,两者均显著低于 SCLC,因此 NSE 具有良好的鉴别诊断价值。晚期肺癌患者的 NSE 水平明显高于早期肺癌。血清 NSE 水平随患者年龄增长而升高^[17]。肺癌治疗后 NSE 水平下降,复发时会再度升高,因此 NSE 对 SCLC 的诊断和治疗效果监测有一定价值。NSE 也可用于 SCLC 化疗的疗效监测,在患者首次化疗开始后 24~72 h, NSE 水平因肿瘤细胞溶解等出现短暂性升高,是化疗有效的前兆; NSE 水平在化疗开始后 1 周或第 1 轮化疗结束前出现快速下降,提示化疗有效。疾病复发时血清 NSE 水平再次升高,且通常早于临床表现。连续 2 次 NSE 和 ProGRP 升高的幅度较前次测定增加 10% 以上,或 1 次测定较之前增加 50% 以上对 SCLC 的复发具有较好的预测价值^[2-4]。约 10%~20% 的 NSCLC 患者癌组织中有神经内分泌分化,因而也会出现血清 NSE 水平升高^[18]。在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性的肺癌患者,接受 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗后监测血清 NSE 水平可判断患者生存期^[19]。使用 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC 患者术前血清 NSE 高水平可提示预后较差。

1.2.2 ProGRP ProGRP 水平升高多见于神经内分泌源性肿瘤,包括 SCLC、类癌、具有神经内分泌特性的未分化大细胞肺癌、甲状腺髓样癌、其他神经内分泌癌以及具有神经内分泌特性的雄激素非依赖性前列腺癌^[20]。肺癌患者血清 ProGRP 明显升高,对 SCLC 有较高的灵敏度和特异性,并随临床分期的进展而升高,因此被广泛用于 SCLC 的辅助诊断、疗效监测及预后评估^[10]。血清 ProGRP 在监测化疗效果和治疗后复发中的效果优于 NSE。但在部分 ProGRP 阴性患者中, NSE 可检出阳性。因此,临床上推荐将 ProGRP 与 NSE 联合使用以提高 SCLC 诊断的灵敏度。

ProGRP 因其作为单个的标志物对 SCLC 诊断的特异性优于其他标志物。因此,可以通过其血清水平的改变来鉴别诊断 SCLC 和良性肺部疾病^[3]。

单一血清肺癌生物标志物与组织病理类型特异性的关系见表 1。

表 1 单一肺癌血清标志物与组织病理类型的相关性

血清标志物名称	组织类型
ProGRP	SCLC
NSE	SCLC
SCC-Ag	鳞状上皮细胞癌
CEA	腺癌、大细胞肺癌
CYFRA21-1	NSCLC(鳞癌、腺癌、大细胞癌),某些SCLC
HE4	SCLC、腺癌、鳞状上皮细胞癌

2 肺癌血清标志物检测存在的问题及其结果解读注意事项

血清肿瘤标志物并非组织类型绝对特异性,其他恶性肿瘤或良性肿瘤,甚至良性疾病时也会出现升高。

1)CEA 是一种广谱的肿瘤生物标志物,在许多恶性肿瘤包括食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、肺癌、淋巴瘤、乳腺癌、子宫内膜癌和宫颈癌也会升高^[21-23]。尿毒症时血清 CEA 水平明显升高。CEA 在支气管哮喘、肺气肿、慢性阻塞性肺部疾病、肺纤维化和气管异物时也会升高^[24]。血清 CEA 在炎症、胆道阻塞和代谢异常如高血糖也可出现升高。此外,间质性肺疾病患者、使用索拉非尼和依维莫司治疗的肾癌合并肺转移患者血清中的 CEA 和其他一些肿瘤标志物也可升高^[25]。因此,当血清 CEA 水平升高时应注意鉴别诊断。

2)前列腺癌、膀胱癌、Hodgkin's 淋巴瘤和多发性骨髓瘤患者血清 NSE 水平也可出现轻度升高。NSE 在神经或神经内分泌肿瘤如黑色素瘤、精原细胞瘤、肾细胞癌、默克尔细胞瘤、类癌、生殖细胞瘤、未成熟畸胎瘤、恶性嗜铬细胞瘤和髓质胸腺瘤中,以及缺血性中风、脑出血、癫痫发作、心肺复苏后昏迷和脑外伤时也会升高^[26]。

3)CYFRA21-1 在肾和泌尿系统恶性肿瘤,肺间质病变、肺结核、口腔鳞癌、卵巢癌、肝内胆管癌、乳腺癌以及膀胱癌时也会升高^[27]。严重肝损伤、肾功能衰竭的患者血清 CYFRA21-1 水平可能会假性升高。

4)甲状腺髓样癌、尤文肉瘤、肾功能不全患者会出现血清 ProGRP 浓度升高^[28]。美国临床生化学会指南建议,血清 ProGRP>150 pg/mL 时优先考虑 SCLC 或神经内分泌瘤,若无肾功能受损且 ProGRP>200 pg/mL 时则高度怀疑肺癌,当 ProGRP>300 pg/mL 时尤其考虑 SCLC。因此,当 ProGRP 水平升高而与患者临床

表现不符时,应首先评估患者血清肌酐水平。值得注意的是,一部分的 NSCLC 患者也会出现血清 ProGRP 升高,其中以腺癌占多数。因此,出现 ProGRP 轻度升高时应结合其他临床表现对患者进行鉴别诊断。

5)肺腺癌、肝癌、肾和其他器官炎症患者会出现血清 SCC-Ag 水平升高。

6)HE4 在卵巢癌、子宫内膜癌、肺良性疾病等疾病中升高^[29]。

7)血清肿瘤标志物水平还受到其他干扰因素的影响,如血液透析可引起 NSE 和 SCC-Ag 升高。

8)肿瘤患者在长期随访过程中,若改变肿瘤标志物的检测方法/检测平台可能会导致结果偏差,因此不同的检测方法所得的结果不宜直接进行比较。若监测过程中改变检测方法,应重新建立患者的肿瘤标志物基线水平,以免产生错误的医疗解释。

3 肺癌血清标志物的临床应用专家共识

目前,临床上常用的肺癌血清标志物是 ProGRP、NSE、SCC-Ag、CRYFRA21-1 和 CEA。近年来也有探索 HE4 作为肺癌生物标志物的研究。肺癌血清标志物联合检测可提高其检测灵敏度和(或)特异性,提高与病理诊断的一致性,助力肺癌精准治疗。

1)肺癌血清标志物单项检测用于诊断肺癌的灵敏度较低。各血清标志物与组织类型有一定的相关性,当患者的肺癌血清标志物检测结果出现提示多于 1 种组织相关性时,应考虑癌组织存在复合组织类型的可能性。当患者在治疗过程中出现肿瘤标志物水平异常更替,即从一种标志物异常变成另一种标志物异常时,应考虑因治疗而引起的组织类型改变的可能性。合理地联合应用可提高肺癌的诊断和鉴别诊断能力,且有助于治疗效果的监测和预后评估。当联合检测结果出现不同趋势,即两种或三种标志物联合检测的结果矛盾时,应注意排除检测干扰、混合组织类型的存在以及治疗后组织类型的转化,应进行综合分析,必要时应给予复查甚至进行不同检测平台比对确认。

2)ProGRP+NSE 二联检对 SCLC 有较高的诊断价值,ProGRP+NSE+HE4 三联检可以进一步提高检测灵敏度。

3)SCC-Ag+CYFRA21-1 二联检对肺鳞癌有较高的诊断价值。

4)CEA+CYFRA21-1 二联检对 NSCLC 特别是肺腺癌有较高的诊断价值。CEA+CYFRA21-1+HE4 三联检进一步提高组织特异性、阳性预测值和阴性预测值。

5)肺癌血清标志物的动态监测对肺癌诊断有一定帮助,若某项肿瘤标志物持续升高提示患恶性肿瘤

的可能性大。在临床工作中应根据情况建议定期复查,即 1 个月复查 1 次,连续 3 次复查后作出临床决策。

6) 单个或血清标志物联合检测结合影像学和胸水肿瘤标志物检查可用于手术、化疗、靶向治疗和放疗后疗效判断和预后评估。

7) 肿瘤标志物缺乏组织专一性,因此当某项检测结果升高时需要注意鉴别诊断。

8) 已知血清 ProGRP、NSE、SCC-Ag、CEA、CYFRA21-1、HE4 水平均随年龄增长而升高,因此应建立个体基线水平并进行动态监测。

9) 肺癌血清标志物检测过程中应注意不同检测平台和检测方法的结果不宜互用,复查时应在同一检测单位进行。

10) 应注重肺癌血清标志物在治疗效果监测及患者预后评估中的价值。

11) 当血清标志物检测出现下列情况时应给予复查:与临床诊断明显不符;短期内的两次检测结果差异性较大或自相矛盾;肾功能不全引起的血清肿瘤标志物升高。

肺癌血清标志物最佳联合检测的诊断效果与肺癌组织病理类型的关系见表 2。

表 2 肺癌血清标志物联合检测的诊断效果与组织病理类型的关系

组织类型	建议肺癌血清标志物联检模式
NSCLC(腺癌、鳞癌、大细胞癌)	CEA+CYFRA21-1+SCC-Ag或 CEA+CYFRA21-1+SCC-Ag+HE4*
鳞状上皮细胞癌	CYFRA21-1+SCC-Ag
腺癌	CEA+CYFRA21-1或CEA+CYFRA21-1+HE4*
SCLC	ProGRP+NSE或ProGRP+NSE+HE4*

*: 可进一步提高诊断效果的联检模式

4 肺癌血清标志物参考区间建立流程及专家共识

美国临床和实验室标准协会(CLSI)指南中的 EP28-A3C 是参考区间建立的依据^[30]。根据 CLSI 指南规定,参考区间的建立需遵循以下的步骤和方法^[31]:

1) 样本量: 按照 CLSI 指南的规定,每个参考区间最低样本数量为 120 个,然而建立参考区间时还需考虑年龄和性别分层以及区域差异,因此某一项标志物的参考区间建立,应根据具体情况决定样本量。

2) 伦理与知情同意的原则: 拟开展的临床研究必须通过医疗机构的伦理委员会批准,遵守参与者知情同意的原则和患者隐私保护的原则。

3) 正常人入组条件: 入组者需经过问卷调查,排除恶性肿瘤或有恶性肿瘤史、心脑血管疾病(包括高血压)、肝脏疾病、肾脏疾病、严重感染包括肺部感染、糖尿病、大手术后、孕妇、月经期、哺乳期、吸烟、酗

酒、疾病治疗过程中、焦虑、家族遗传性疾病或使用维生素补充剂等。待入组对象如能进行必要的体格检查和实验室检查则更理想。

4) 地理/区域的选择: 代表大范围如全国性的参考区间应考虑地理区域、环境对检测结果的影响。在地域因素的考虑中,采样中心就需涵盖东、南、西、北、中不同的地域,寒冷与温暖地区,综合性医院与专科医院,必要时还要考虑海拔和饮食习惯等因素。

5) 年龄及性别匹配的原则: 多区域采样的参考区间建立时,每个参与医院的样本中男性和女性的数量要基本相等;各年龄段分布要均匀,避免样本出现年龄、性别偏倚的现象。

6) 样本采集: 不同参与医院所采用的采血管应尽可能一致,采血流程、样本处理方法、检测手段应一致,并指定专人负责。

7) 数据统计分析: 首先检验和去除离群值(如 Dixon 法),然后检验数据的正态性,若是偏态分布,数据须先转换为正态或近正态分布后才能往下进行分析。随之用 Z 检验确定是否需分亚组参考区间,若结果的 $Z > Z^*$,亚组是必需的。值得注意的是,只要性别分析中 $Z > Z^*$,无论年龄组中的 Z 是否大于 Z^* 均要进行年龄分组,即需要不同年龄段的参考区间。

8) 参考区间的产生: 所制作的参考区间应同时提供 95% 百分位和 90% 可信区间。不同的检测系统应建立相应的参考区间。相同区域、相同检测系统可使用同一个参考区间。检测系统供应商提供的全国通用的参考区间可通过实验室内自建的参考区间验证。

9) 标志物参考区间的建立: 需要考虑到项目测定结果产生的生物变异和分析干扰。明显误差值或离群值剔除后,需补充必需的样本数以满足 CLSI 要求。

肿瘤标志物参考区间的建立流程见图 1。

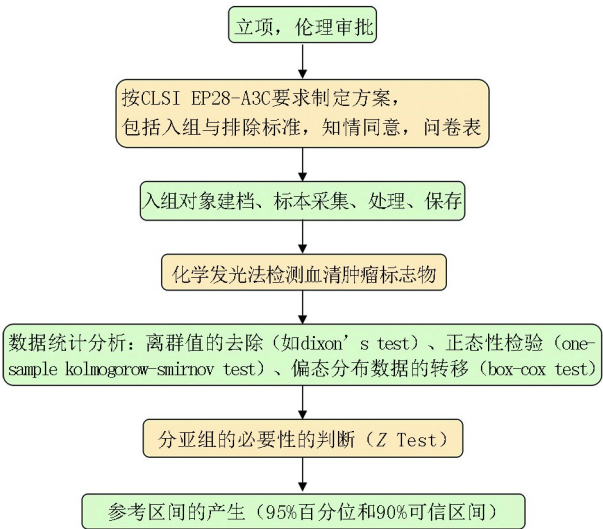


图 1 肿瘤标志物参考区间建立流程

专家共识委员会

专家组组长

王书奎 南京医科大学附属南京医院
邢金良 空军军医大学基础医学院
黄华艺 美国罗斯威尔帕克综合癌症中心

执笔人

黄华艺 美国罗斯威尔帕克综合癌症中心

专家组成员(按姓氏笔画排序)

王书奎 南京医科大学附属南京医院
王树滨 北京大学深圳医院
邢金良 空军军医大学基础医学院
李 刚 河南省人民医院
李 明 中国科学技术大学附属第一医院
李 荣 南方医科大学南方医院
李 艳 武汉大学人民医院
李新辉 中南大学湘雅医院
杨 辰 苏州市立医院
张 义 山东大学齐鲁医院
陆元志 暨南大学附属第一医院
陈奎生 郑州大学第一附属医院
欧阳能太 中山大学孙逸仙纪念医院
周建平 陕西省人民医院
赵 征 陕西省肿瘤医院
袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄华艺 美国罗斯威尔帕克综合癌症中心
蒋 黎 四川省人民医院
谢晓冬 中国人民解放军北部战区总医院
瞿 卫 南京医科大学附属南京医院

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 闫存玲,郭子健.肺癌实验室诊断专家共识[J].山东大学学报(医学版),2018,56(10):9-17.
- [3] 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.
- [4] 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(3):100-120.
- [5] Lee DS, Kim SJ, Kang JH, et al. Serum carcinoembryonic antigen levels and the risk of whole-body metastatic potential in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2014, 5(8):663-669.
- [6] Arrieta O, Villarreal-Garza C, Martínez-Barrera L, et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer: a prospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:254.
- [7] Słodkowska J, Szturmowicz M, Rudzinski P, et al. Expression of CEA and trophoblastic cell markers by lung carcinoma in association with histological characteristics and serum marker levels[J]. *Eur J Cancer Prev*, 1998, 7(1):51-60.
- [8] Ando S, Kimura H, Iwai N, et al. The significance of tumour markers as an indication for mediastinoscopy in non-small cell lung cancer[J]. *Respirology*, 2003, 8(2):163-167.
- [9] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.
- [10] 赵肖,王孟昭.肺癌血清肿瘤标志物的临床意义[J].中国肺癌杂志,2011,14(3):286-291.
- [11] Pujol JL, Quantin X, Jacot W, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2003, 39(2):131-138.
- [12] Niklinski J, Furman M, Laudanski J, et al. Prognostic value of pre-treatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 1992, 1(6):401-406.
- [13] Body JJ, Sculier JP, Raymakers N, et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer[J]. *Cancer*, 1990, 65(7):1552-1556.
- [14] 中华医学会检验分会,卫生部临床检验中心,中华检验医学杂志编辑委员会.肿瘤标志物的临床应用建议[J].中华检验医学杂志,2012,35(2):103-116.
- [15] Korkmaz ET, Koksall D, Aksu F, et al. Triple test with tumor markers CYFRA 21.1, HE4, and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer[J]. *Clin Biochem*, 2018, 58:15-19.
- [16] Wang X, Fan Y, Wang J, et al. Evaluating the expression and diagnostic value of human epididymis protein 4 (HE4) in small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6847-6853.
- [17] Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(8):1151-1159.
- [18] Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, et al. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: WHO Press, 2004.
- [19] Suh KJ, Keam B, Kim M, et al. Serum neuron-specific enolase levels predict the efficacy of first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(4):245-252.
- [20] 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[J]. *Tumour Biol*, 2009, 30(3):121-129.
- [21] Hao C, Zhang G, Zhang L. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162:213-227.
- [22] Chevinsky AH. CEA in tumors of other than colorectal origin[J]. *Semin Surg Oncol*, 1991, 7(3):162-166.
- [23] Allard WJ, Neaman IE, Elting JJ, et al. Nonspecific cross-reacting antigen 50/90 is elevated in patients with breast, lung, and colon cancer[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(5):1227-1234.
- [24] Sun Y, Ge YL, Li LQ, et al. Elevated carcinoembryonic antigen and bronchial obstruction caused by a rotten vegetable leaf mimic lung cancer: A case report[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1):e23579.
- [25] Komatsu H, Izumi N, Tsukioka T, et al. Elevation of serum car-

- cinoembryonic antigen concentration caused by everolimus-induced lung injury: a case report[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 24(3):151-153.
- [26] Naito A, Taguchi S, Nakagawa T, et al. Prognostic significance of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the urinary bladder[J]. *World J Urol*, 2017, 35(1):97-103.
- [27] Gui X, Ma M, Ding J, et al. Cytokeratin 19 fragment is associated with severity and poor prognosis of interstitial lung disease in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8):3913-3922.
- [28] Honda Y, Katagiri H, Takahashi M, et al. Pro-gastrin-releasing peptide as a marker for the Ewing sarcoma family of tumors[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(11):1468-1478.
- [29] Nagy B Jr, Nagy B, Fila L, et al. Human epididymis protein 4: a novel serum inflammatory biomarker in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2016, 150(3):661-672.
- [30] CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 3rd ed[M]. Pennsylvania: Wayne, 2010.
- [31] Li Y, Li M, Zhang Y, et al. Age-stratified and gender-specific reference intervals of six tumor markers panel of lung cancer: A geographic-based multicenter study in China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(6):e23816.

(2021-07-02 收稿)

(编辑:孙悦 校对:范娟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

致谢审稿专家

《中国肿瘤临床》秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,以为读者提供高质量的学术内容为己任,邀请肿瘤学学科带头人及优秀学者作为审稿专家对每篇稿件进行把关与指导。在此,《中国肿瘤临床》编辑部全体人员对于承担 2021 年第 48 卷第 22 期文章审稿工作的专家致以诚挚感谢,其公平、客观、准确、详实的审稿意见使文章质量得到了有效提高。专家名单列示如下(按姓氏笔画顺序):

王孝深	教授	复旦大学附属肿瘤医院
卢 铀	教授	四川大学华西医院
刘海生	副主任医师	河北医科大学第四医院
汤宏峰	主任医师	浙江大学医学院附属儿童医院
孙宏亮	副教授	中日友好医院
李悦国	副教授	天津医科大学肿瘤医院
杨国仁	研究员	山东省肿瘤医院
吴福生	主任医师	浙江大学医学院附属第一医院
周云丽	教授	天津医科大学肿瘤医院
赵路军	主任医师	天津医科大学肿瘤医院