

# ctDNA对晚期SCLC预后评估相关性分析

孙颖<sup>1\*</sup>, 孙锦晨<sup>2</sup>, 孙萍<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

Email: #sunping20039@hotmail.com

收稿日期: 2020年8月20日; 录用日期: 2020年9月4日; 发布日期: 2020年9月11日

## 摘要

目的: 对比循环肿瘤DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA)与传统肿瘤指标神经元特异性烯醇化酶 (Neuron-specific-enolase, NSE)、癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen, CEA)、乳酸脱氢酶(Lactic dehydrogenase, LDH)对SCLC患者近期疗效的预测, 分析ctDNA与SCLC临床病理特征及预后的关系。方法: 收集2017年7月~2019年8月于我院肿瘤内科病理确诊的62例初治的SCLC患者的血液样本。ECOG评分: 0~1分。行4周期化疗。分别在化疗前、2周期化疗前1天、4周期化疗前1天抽取空腹静脉血检测ctDNA、CEA、NSE、LDH。参照RECIST1.1实体瘤疗效评价标准将患者分为进展组(PD)与非进展组(CR + PR + SD), 比较治疗前后ctDNA与NSE、CEA、LDH变化, 进而对比上述指标对SCLC患者近期疗效的评估价值。采用受试工作者曲线(ROC)确定化疗前ctDNA高低表达临界值, 分为ctDNA高表达组和低表达组, 对SCLC患者进行随访, 分析ctDNA与SCLC临床病理特征及预后的关系。结果: 纳入62名患者中, 49名SCLC患者检测到ctDNA, 该49名患者被纳入此研究。1) 化疗2周期后, ctDNA在进展组表达高于非进展组( $p < 0.01$ ), NSE、CEA、LDH表达在进展组及非进展组中相比无统计学差异( $p$ 均 $> 0.05$ )。2) 化疗4周期后, ctDNA在进展组表达高于非进展组( $p < 0.01$ )。NSE ( $p < 0.01$ )在进展组表达高于非进展组, CEA、LDH表达在进展组及非进展组相比无统计学差异( $p$ 均 $> 0.05$ )。3) ctDNA高表达与广泛期( $p < 0.01$ ), 多部位转移( $p = 0.019$ )以及低钠血症( $p = 0.013$ )有关。4) 发现ctDNA高表达组PFS较低表达组短( $8.051 \pm 0.536$  Vs  $9.910 \pm 0.560$ ;  $\chi^2 = 4.356$ ,  $p = 0.037$ ), OS在ctDNA高表达组和低表达组中无明显差异( $10.874 \pm 0.408$  Vs  $11.166 \pm 0.428$ ;  $\chi^2 = 0.059$ ,  $p = 0.807$ )。结论: 1) ctDNA较NSE可以更早地预测小细胞肺癌治疗的近期疗效。2) 化疗前ctDNA高表达与广泛期, 多部位转移以及低钠血症有关, 提示ctDNA高表达患者预后较ctDNA低表达患者更差。

## 关键词

ctDNA, SCLC, 肿瘤标志物, 血清学标志物, 预后

# Correlation Analysis of ctDNA in the Prognosis Evaluation of Advanced SCLC

Ying Sun<sup>1\*</sup>, Jinchun Sun<sup>2</sup>, Ping Sun<sup>2#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Email: #sunping20039@hotmail.com

Received: Aug. 20<sup>th</sup>, 2020; accepted: Sep. 4<sup>th</sup>, 2020; published: Sep. 11<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

**Purpose:** Compare Circulating Tumor DNA (ctDNA) with traditional tumor indicators Neuron-specific-enolase (NSE), Carcino-embryonic antigen (CEA), and lactate dehydrogenase (LDH) to predict the short-term efficacy of SCLC patients, analyze the relationship between ctDNA and the clinicopathological characteristics and prognosis of SCLC. **Methods:** Collect blood samples of 62 newly-treated SCLC patients who were pathologically diagnosed in the Oncology Department of our hospital from July 2017 to August 2019; ECOG score: 0 - 1 points; perform 4 cycles of chemotherapy. Fasting venous blood was drawn to detect ctDNA, CEA, NSE, and LDH before chemotherapy, 1 day before 2 cycles of chemotherapy, and 1 day before 4 cycles of chemotherapy. According to the RECIST1.1 solid tumor efficacy evaluation standard, the patients were divided into progressive group (PD) and non-progressive group (CR + PR + SD), and the changes of ctDNA and NSE, CEA, LDH before and after treatment were compared, and the above indicators were compared to SCLC patients in the near future. The evaluation value of efficacy was also compared. The test worker curve (ROC) was used to determine the cutoff value of ctDNA expression before chemotherapy, and divided into ctDNA high expression group and low expression group. SCLC patients were followed up to analyze the relationship between ctDNA and SCLC clinicopathological characteristics and prognosis. **Results:** 62 patients were included, ctDNA was detected in 49 SCLC patients, and these 49 patients were included in this study. 1) After 2 cycles of chemotherapy, the expression of ctDNA in the progressive group was higher than that in the non-progressive group ( $p < 0.01$ ), and the expressions of NSE, CEA, LDH were not statistically different between the progressive group and the non-progressive group ( $p < 0.05$ ). 2) After 4 cycles of chemotherapy, the expression of ctDNA in the progressive group was higher than that in the non-progressive group ( $p < 0.01$ ). The expression of NSE ( $p < 0.01$ ) in the progressive group was higher than that in the non-progressive group, and the expression of CEA and LDH was not statistically different between the progressive group and the non-progressive group ( $p > 0.05$ ). 3) High expression of ctDNA is related to extensive phase ( $p < 0.01$ ), multi-site metastasis ( $p = 0.019$ ) and hyponatremia ( $p = 0.013$ ). 4) It was found that the low PFS expression group of the ctDNA high expression group was short ( $8.051 \pm 0.536$  Vs  $9.910 \pm 0.560$ ;  $\chi^2 = 4.356$ ,  $p = 0.037$ ), and the OS was higher in ctDNA. There was no significant difference between the expression group and the low expression group ( $10.874 \pm 0.408$  Vs  $11.166 \pm 0.428$ ;  $\chi^2 = 0.059$ ,  $p = 0.807$ ). **Conclusion:** 1) ctDNA can predict the short-term efficacy of small cell lung cancer treatment earlier than NSE. 2) Before chemotherapy, the high expression of ctDNA is associated with extensive stage, multi-site metastasis and hyponatremia, suggesting that the prognosis of patients with high ctDNA expression is worse than that of patients with low ctDNA expression.

## Keywords

ctDNA, SCLC, Tumor Markers, Serological Markers, Prognosis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,大部分患者发现时已经是晚期[1]。近期肺小细胞癌发病率逐年增加。其治疗一直都是以化、放疗为主,虽对其极度敏感,但是发生远处转移速度相当快[2],预后一般很差,五年生存率仅有 5%~10% [3]。故目前迫切需要一种新的手段帮助我们更早发现疾病进展。

在肿瘤发生的早期即可在外周血中检测到循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA),这是一种存在于体液中的细胞外 DNA,是游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA)中的一类,约占其 0.1%~1%,主要来源于坏死或凋亡的肿瘤细胞或循环肿瘤细胞[4]。故 ctDNA 可以一定程度上体现肿瘤负荷变化,本文旨在研究 ctDNA 对晚期 SCLC 化疗前后的疗效评估、监测病情进展及预后的意义。

## 2. 研究对象与方法

在收集 2017 年 7 月~2019 年 8 月于我院肿瘤内科就诊的 62 例 SCLC 患者的血液样本,所有患者原发病灶经病理证实均为 SCLC,且均为初次诊断。ECOG 评分: 0~1 分。其中 49 例患者检测出 ctDNA,并纳入研究,所有患者或其家属均签署书面知情同意书加入研究。本研究已取得伦理委员会许可。

### 2.1. 研究对象的纳入及排除标准

纳入标准:病理诊断为原发性肺小细胞肺癌。排除标准:1) 合并其他部位肿瘤;2) 合并心、脑、肾等脏器严重病变;3) 合并各种急慢性感染;4) 严重精神疾病、神经系统疾病患者。

### 2.2. 治疗方法及疗效评价

1) 治疗方法:

2) 一线治疗:EP (依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>, d1-3 + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, d1)方案,21 天为 1 周期。共进行 4 周期治疗。

3) 若化疗过程中疾病进展,进行二线治疗:IP (伊立替康 60 mg/m<sup>2</sup>, d1,8,15 + 顺铂 30 mg/m<sup>2</sup>, d1,8),28 天为 1 周期。

4) 疗效评价标准:每周期进行影像学检查,参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准判断疗效[5]。完全缓解(CR, Complete remission):病灶完全消失,维持 4 周以上;部分缓解(PR, partial reponse):肿瘤最大径之和缩小 $\geq 30\%$ ,维持 4 周以上;疾病稳定(SD, stable disease):介于 PR 和 PD 之间;疾病进展(PD, progressive disease):病灶或肿瘤最大径之和增大 $> 20\%$ ,或出现新病灶。

### 2.3. 标本采集及检测方法

抽取 SCLC 患者化疗前,第 2 周期化疗和第 4 周期化疗前 1 天空腹静脉血 5 ml 于 EDTA 抗凝管中,充分混匀,2 h 内以 4000 r/min 离心 5 min 分离血浆,并将其保于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待集齐检测。ctDNA 水平测定步骤:严格按照 QIAamp DNA Blood Mini Kit 试剂盒操作步骤分离并提纯 ctDNA。运用 nanodrops 2000 分光光度计检测所获样本 ctDNA 浓度。并利用 ROC 曲线确定化疗前 ctDNA 高低表达临界值。将患者分低表达组、高表达组。

**NSE、LDH、CEA 指标检测方法:**采集所有患者清晨空腹静脉血 5 ml,首先对血液样本进行离心分离出血清。选取全自动生化分析仪与酶联免疫法定量测定血清标本中 NSE、LDH 与 CEA 水平。

### 2.4. 随访

本研究对患者随访 1 年,收集患者无进展生存期 PFS 和总生存率 OS 情况。

## 2.5. 统计学分析

采用以 SPSS 17.0 统计学软件处理数据, 计量资料以均数±标准差表示, 采用 T 检验比较数据, 采用 Pearson 相关检验相关性。计数资料采取构成比描述, 并选用  $\chi^2$  检验比较; 用 Kaplan Meier 法绘制生存曲线, 用 Log-rank 法比较生存率,  $P < 0.05$  视为有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料

本次共纳入 62 例患者。49 例患者检测出 ctDNA, 并纳入研究, 男性患者 38 人, 女性患者 11 人, 其中局限期 16 人, 广泛期 33 人。治疗 2 周期后进展组 12 人, 非进展组 37 人。治疗 4 周期后进展组 23 人, 非进展组 26 人。

### 3.2. ctDNA 与临床病理特征关系

采用受试工作者曲线(ROC)确定化疗前 ctDNA 高低表达临界值(17.226 ng/mL) (见图 1), 分低表达组 19 人, 高表达组 30 人。并与相关临床病理特征分析表明, 广泛期患者高表达者 28 人, 而低表达者仅 5 人, 两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 23.758, P < 0.01$ ); 多器官转移者 27 人中有 25 人高表达, 而单器官转移者 6 人中 3 人高表达, 经统计学检验差异有意义( $\chi^2 = 5.495, P < 0.019$ ); 低钠血症共 36 人, 其中 29 人高表达, 血清钠正常者 13 人, 5 人高表达, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.109, P < 0.013$ )。余临床特点与 ctDNA 表达情况差异无统计学意义( $P$  均大于 0.05), 详见表 1。

**Table 1.** Relationship between ctDNA and clinicopathological characteristics

**表 1.** ctDNA 与临床病理特征关系

	例数	高表达者	低表达者	$\chi^2$ 值	P 值
性别					
男	38	24	14	0.027	0.869
女	11	6	5		
年龄					
>40 岁	39	25	14	0.205	0.651
≤40 岁	10	5	5		
吸烟史					
有	43	27	16	0.024	0.877
无	6	3	3		
分期					
局限期	16	2	14	23.758	<0.01
广泛期	33	28	5		注 a
单器官转移部位					
骨转移	1	0	1	1.588	0.208
脑转移	5	3	2		
肝转移	0	0	0		
肠转移	0	0	0		
转移类型					

Continued

单器官转移	6	3	3	5.495	0.019
多器官转移	27	25	2		注 b
多器官转移部位					
骨转移					
有	16	15	1	0.075	0.784
无	11	10	1		
肝转移					
有	13	12	1	0.003	0.957
无	14	13	1		
脑转移					
有	23	21	2	0.669	0.414
无	4	4	0		
肠转移					
有	3	3	0	0.491	0.484
无	24	22	2		
血清钠					
正常	13	5	8	6.109	0.013
低钠血症					
轻度(Na+ < 130 mmol/L)	10	8	2		
中度(Na+ < 125 mmol/L)	14	12	2		
重度(Na+ < 120 mmol/L)	12	9	3		

注: a, b, c, *P* 均<0.05 有统计学意义。

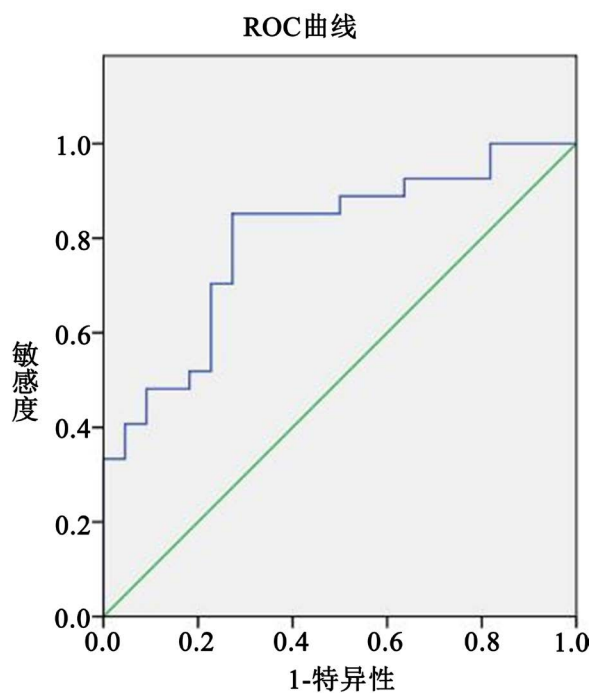


Figure 1. ROC curve  
图 1. ROC 曲线

### 3.3. ctDNA 与近期疗效的关系

分别比较化疗前与化疗 2 周期及化疗前与化疗 4 周期 ctDNA 变化。发现在化疗过程中, 进展组治疗 2、4 周期均较治疗前升高, 而非进展组均降低。差异均有统计学意义。详见表 2 和表 3。

**Table 2.** The relationship between ctDNA and the short-term efficacy of 2 cycles of chemotherapy (ng/mL)

**表 2.** ctDNA 与化疗 2 周期近期疗效的关系(ng/mL)

组	治疗前	2 周期
进展	19.274 ± 4.137	20.645 ± 4.295 注 a
非进展	14.259 ± 5.125	11.898 ± 4.323 注 c

**Table 3.** The relationship between ctDNA and the short-term efficacy of 4 cycles of chemotherapy (ng/mL)

**表 3.** ctDNA 与化疗 4 周期近期疗效的关系(ng/mL)

组	治疗前	4 周期
进展	19.274 ± 4.137	22.897 ± 4.731 注 b
非进展	14.259 ± 5.125	10.176 ± 3.764 注 d

注: a 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 2.962, P = 0.006$ 。

注: b 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 5.651, P < 0.001$ 。

注: c 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 3.55, P = 0.002$ 。

注: d 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 4.922, P < 0.001$ 。

### 3.4. NSE 与近期疗效的关系

分别比较化疗前与化疗 2 周期及化疗前与化疗 4 周期 NSE 变化。发现在化疗过程中, 进展组均值上升, 而非进展组均值下降。但仅化疗前与化疗第 4 周期的差异均有统计学意义。详见表 4 和表 5。

**Table 4.** The relationship between NSE and the short-term efficacy of 2 cycles of chemotherapy (ng/L)

**表 4.** NSE 与化疗 2 周期近期疗效的关系(ng/L)

组	治疗前	2 周期
进展	35.31 ± 9.28	36.7 ± 9.31 注 a
非进展	36.57 ± 11.21	35.09 ± 6.95 注 c

**Table 5.** The relationship between NSE and the short-term efficacy of 4 cycles of chemotherapy (ng/L)

**表 5.** NSE 与化疗 4 周期近期疗效的关系(ng/L)

组	治疗前	4 周期
进展	35.31 ± 9.28	42.02 ± 10.66 注 b
非进展	36.57 ± 11.21	29.95 ± 8.34 注 d

注: a 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 1.657, P = 0.109$ 。

注: b 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 3.482, P = 0.002$ 。

注: c 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.511, P = 0.615$ 。

注: d 与治疗前比较有统计学意义,  $T = 2.415, P = 0.025$ 。

### 3.5. CEA、LDH 与近期疗效的关系

分别比较化疗前与化疗 2 周期及化疗前与化疗 4 周期 CEA 及 LDH 变化。统计学分析示治疗前后差异均无统计学意义。详见表 6~9。

**Table 6.** The relationship between CEA and the short-term efficacy of 2 cycles of chemotherapy (ng/L)  
**表 6.** CEA 与化疗 2 周期近期疗效的关系(ng/L)

组	治疗前	2 周期
进展	5.99 ± 2.83	6.34 ± 2.92 注 a
非进展	5.87 ± 2.26	5.77 ± 2.31 注 c

**Table 7.** The relationship between CEA and the short-term efficacy of 4 cycles of chemotherapy (ng/L)  
**表 7.** CEA 与化疗 4 周期近期疗效的关系(ng/L)

组	治疗前	4 周期
进展	5.99 ± 2.83	6.09 ± 2.21 注 b
非进展	5.87 ± 2.26	6.19 ± 2.71 注 d

注: a 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 1.349, P = 0.189$ 。

注: b 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.365, P = 0.718$ 。

注: c 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.402, P = 0.692$ 。

注: d 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.865, P = 0.397$ 。

**Table 8.** The relationship between LDH and the short-term efficacy of 2 cycles of chemotherapy (U/L)  
**表 8.** LDH 与化疗 2 周期近期疗效的关系(U/L)

组	治疗前	2 周期
进展	249.89 ± 64.50	255.54 ± 71.71 注 a
非进展	207.18 ± 53.73	194.48 ± 47.05 注 c

**Table 9.** The relationship between LDH and the short-term efficacy of 4 cycles of chemotherapy (U/L)  
**表 9.** LDH 与化疗 4 周期近期疗效的关系(U/L)

组	治疗前	4 周期
进展	249.89 ± 64.50	266.83 ± 64.37 注 b
非进展	207.18 ± 53.73	196.75 ± 49.25 注 d

注: a 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.378, P = 0.708$ 。

注: b 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 1.280, P = 0.212$ 。

注: c 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.892, P = 0.383$ 。

注: d 与治疗前比较无统计学意义,  $T = 0.662, P = 0.515$ 。

### 3.6. ctDNA 表达与预后的关系

随访患者至 2020-6, 中位随访时间 12 个月(3.9~12 个月), 发现高表达组 PFS 较低表达组短( $8.051 \pm 0.536$  Vs  $9.910 \pm 0.560$ ;  $\chi^2 = 4.356, p = 0.037$ ), ctDNA 与 PFS 呈负相关, OS 在高表达组和低表达组无明显差异( $10.874 \pm 0.408$  Vs  $11.166 \pm 0.428$ ;  $\chi^2 = 0.059, p = 0.807$ ), 提示 ctDNA 与小细胞肺癌预后相关; 详见图 2 及图 3。

## 4. 讨论

小细胞肺癌恶性程度极高, 患者 2 年生存率仅仅约在 1% [6]。预后极差, 与其倍增时间不长, 生长分数高相关, 虽然临床证实小细胞肺癌对于放疗、化疗均十分敏感, 然而到后期肿瘤复发并发生转移几率很高[7]。正常人的血液中存在游离的 DNA, 即 cfDNA (Cell free DNA), 而当此 DNA 存在突变时, 即为 ctDNA, 这种突变一般为点突变, 多在肿瘤情况发生, 所以 ctDNA 能较为特异的提示肿瘤的发生[8]。正常人因为免疫系统作用, 血液中测定的 cfDNA 往往处于较低水平[9]。在肿瘤细胞生长的病理过程中多

会发生坏死、凋亡，导致 ctDNA 大量释放[10]。使得 ctDNA 对肿瘤具有较好的提示作用。而当原发灶肿瘤细胞转移侵入血液时，释放的 ctDNA 可能诱导相关炎性细胞因子的释放，进而刺激肿瘤营养血管的形成，对帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的清除起到一定作用[11]。已有研究证实，在外周血检测到的 ctDNA 可作为肿瘤发生转移的指标之一[12]。

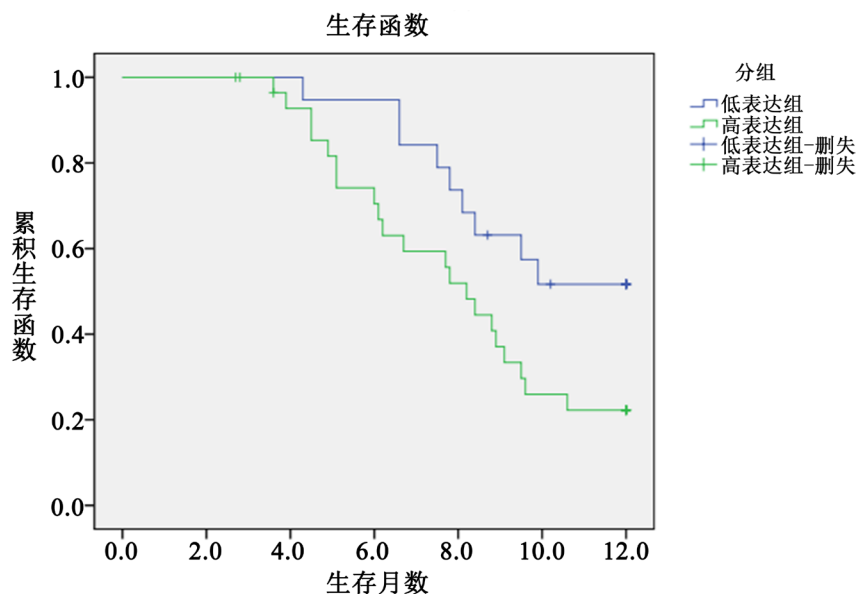


Figure 2. PFS survival time (months)

图 2. PFS 生存时间(月)

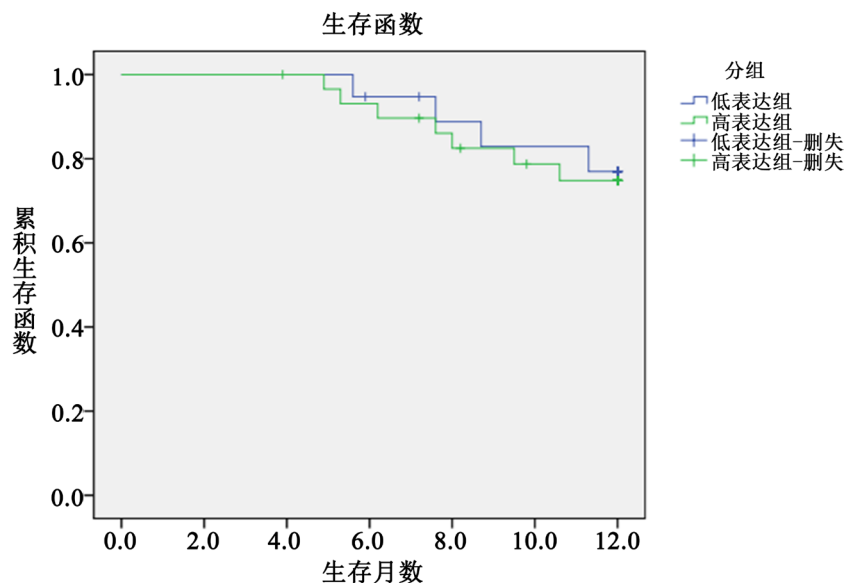


Figure 3. OS survival time (months)

图 3. OS 生存时间(月)

健康人检测循环肿瘤 DNA 往往处于较低水平，基本于 3~63 ng/mL 间，而当肿瘤细胞在循环系统坏死后，其循环肿瘤 DNA 会上升，基本约于 122~462 ng/mL 间[13]。国外相关文献证实，ctDNA 水平与患者所患肿瘤病情进展程度及治疗后相关反应有关[14]。而 ctDNA 在恶性肿瘤晚期时含量较病情早期多有



升高,而随着肿瘤病情不断发展恶化,其 ctDNA 含量也随之升高[15]。这提示 ctDNA 能够反映机体肿瘤负荷。本次研究也证实,在广泛期及肿瘤已经多部位转移的患者中,ctDNA 含量较高,与之前研究相符。

相关肿瘤指标如 NSE、CEA 等已广泛应用,NSE 在小细胞肺癌的早期诊断,疗效评估有一定作用[16]。本研究也提示 NSE 高表达与 PD 组患者有关。但 NSE 在局限期小细胞肺癌患者中敏感性低,在其它类型肿瘤中也可升高[17]。CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,在多种肿瘤均可出现升高,单独通过 CEA 来评价小细胞肺癌的价值相对较差[18]。本次研究也证实 CEA 与小细胞肺癌的近期疗效无关。LDH 广泛存在于人体各个组织中,有学者提出利用 LDH 评估小细胞肺癌具有一定意义,在病程处于广泛期的小细胞肺癌 LDH 是其独立预后因素[19]。而本次研究结果提示,LDH 与小细胞肺癌的近期疗效仍无关。这与于溪等人的研究相符[20]。

ctDNA 作为一种较为新颖的评估方法,对于评价小细胞肺癌具有较好的优势。根据本研究结果提示,ctDNA 能够较 NSE 更早预测近期疗效。而对于已经发生远处转移,尤其是存在肝转移的小细胞肺癌患者,NSE 及 LDH 可明显升高[21]。但此时往往提示意义不大,相较 ctDNA 有较大劣势。此次研究提示 ctDNA 较既往较良好的肿瘤标志物更能早期提示病情预后。

本次研究随访 1 年,发现 ctDNA 高表达组 PFS 较低表达组短( $P < 0.05$ ),提示血浆 ctDNA 表达情况与小细胞肺癌预后密切相关。研究表明,在非小细胞肺癌、乳腺癌及卵巢癌等恶性肿瘤中,多数 ctDNA 在治疗前是影响肿瘤预后的独立危险因素[22],但在小细胞肺癌预后中的评估价值尚不确定。本次研究探索 ctDNA 和临床病理特征关系,发现在肺小细胞癌广泛期、多处转移及合并低钠血症的患者中,ctDNA 含量明显高于局限期、单部位转移及无低钠血症患者。故 ctDNA 在 SCLC 患者广泛期、多处转移及低钠血症情况下高表达。对比化疗前后 ctDNA, NSE, CEA, LDH 与近期疗效的关系,发现 ctDNA 和 NSE 高表达时,患者表现为疾病进展,且 ctDNA 较 NSE 能更早提示疾病进展( $P < 0.05$ ),有统计学意义。而 LDH、CEA 与近期疗效无明确统计学意义。因此考虑 ctDNA, NSE 高表达与 PD 患者有关,且 ctDNA 能更早提示疾病进展。

## 5. 结论

综上,ctDNA 作为较新颖的一类肿瘤指标,能较好地提示 SCLC 患者病情变化及预后。虽本研究限于条件病例较少,但值得进一步研究与推广。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Yang, C.F., et al. (2016) Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients with Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1057-1064. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8171>
- [3] Noda, K., et al. (2002) Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 85-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003034>
- [4] Diehl, F., et al. (2008) Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics. *Nature Medicine*, **14**, 985-990. <https://doi.org/10.1038/nm.1789>
- [5] Eisenhauer, E.A., et al. (2009) New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). *European Journal of Cancer*, **45**, 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [6] Miao, Y., et al. (2013) miR-27a Regulates the Self Renewal of the H446 Small Cell Lung Cancer Cell Line *in Vitro*. *Oncology Reports*, **29**, 161-168. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2095>
- [7] Murray, N. and Turrisi, A.R. (2006) A Review of First-Line Treatment for Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **1**, 270-278. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)31579-3](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(15)31579-3)
- [8] 于金军. 循环肿瘤 DNA 的检测及研究现状[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(7): 3407-3412.
- [9] Nagata, S., Hanayama, R. and Kawane, K. (2010) Autoimmunity and the Clearance of Dead Cells. *Cell*, **140**, 619-630.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.014>

- [10] Jahr, S., *et al.* (2001) DNA Fragments in the Blood Plasma of Cancer Patients: Quantitations and Evidence for Their Origin from Apoptotic and Necrotic Cells. *Cancer Research*, **61**, 1659-1665.
- [11] Sausen, M., *et al.* (2015) Clinical Implications of Genomic Alterations in the Tumour and Circulation of Pancreatic Cancer Patients. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7686.
- [12] 吕坤, 洪琼川, 邓友君. 循环肿瘤 DNA(ctDNA)在早期肺癌的相关性研究[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(6): 611-613.
- [13] Fleischhacker, M. and Schmidt, B. (2007) Circulating Nucleic Acids (CNAs) and Cancer—A Survey. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1775**, 181-232. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2006.10.001>
- [14] Dawson, S.J., *et al.* (2013) Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 1199-1209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213261>
- [15] Alix-Panabieres, C. and Pantel, K. (2016) Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. *Cancer Discovery*, **6**, 479-491. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1483>
- [16] 鲁文育, 周新民, 徐海平. 小细胞肺癌患者化疗前后 NSE、ProGRP 含量与化疗所致癌细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7): 983-986.
- [17] 李岸凤, 赵咏梅, 刘运秋. NSE 和 ProGRP 表达水平与小细胞肺癌病理分期的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(2): 177-180.
- [18] 孙树凯, 等. 血清 ProGRP, NSE 和 CEA 检测对小细胞肺癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 32(1): 77-79.
- [19] Wojcik, E., *et al.* (2008) ProGRP and NSE in Therapy Monitoring in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Anti-Cancer Research*, **28**, 3027-3033.
- [20] 于溪, 等. 乳酸脱氢酶和神经元特异性烯醇化酶水平与广泛期小细胞肺癌预后的关系[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(5): 425-428.
- [21] 王伟力, 等. 治疗前乳酸脱氢酶、神经元烯醇化酶水平与小细胞肺癌预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(10): 2272-2274.
- [22] Azevedo, A.S., *et al.* (2015) Metastasis of Circulating Tumor Cells: Favorable Soil or Suitable Biomechanics, or Both? *Cell Adhesion & Migration*, **9**, 345-356. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1059563>