

肿瘤标志物及在临床上的应用

肿瘤标志物的概念

肿瘤标志物是指在肿瘤发生和发展过程中肿瘤细胞自身分泌的或机体对肿瘤反应产生的一类物质，其存在或改变提示肿瘤的存在和发展状况，为临床上预测肿瘤行为提供依据。

肿瘤标志物的发展史

1847 年，从煮沸的酸化尿中的沉淀蛋白，发现了本周氏蛋白，本周氏蛋白现已被确认为多发性骨髓瘤的标志。

肿瘤标志物的发展历史大体可分四个阶段：

第一阶段，1846 年—1928 年，发现了本周氏蛋白；

第二阶段 1929 年—1962 年，发现一些激素、酶、同工酶和蛋白在肿瘤发生时异常，有些至今仍应用于肿瘤临床；

第三阶段 1963 年—1975 年，发现了胚胎蛋白标志，这期以发现甲胎蛋白（AFP）和癌胚抗原（CEA）为主要特征，这两标志的发现推动了肿瘤标志的临床应用，肿瘤标志物开始用于肿瘤辅助诊断、治疗监测；

第四阶段 1976 年至今，大量的肿瘤标志物随单克隆抗体技术诞生而涌现，许多癌细胞产生的物质都有了相应的抗体，如 CA15-3、CA125 等。近十余年来，分子生物学技术的发展使测定癌基因、抑癌基因成为常规工作，肿瘤标志物进入了分子水平。

临床上，从癌症的早期筛查、辅助诊断到预后评估及复发监测等方面，肿瘤标志物均可发挥作用：

早期筛查

针对高危人群的癌症早期筛查对于提高生存率和治疗有效性具有重要作用。如日本最早使用血清 PG 水平进行胃癌筛查，使得胃癌死亡率持续降低。不少肿瘤标志物对某种恶性肿瘤的鉴定具有较高灵敏度和特异性，如 proGRP 指标对于小细胞肺癌、CYFRA21-1 用于非小细胞肺癌、HE4 用于卵巢癌筛查以及前列腺特异性抗原（PSA）用于前列腺癌的筛查等。然而，由于没有任何指标具有 100% 的特异性和灵敏度，因而通常单项指标不作为筛查判定依据，更为推荐的是几项有效指标的联合检测，可大大提高筛查的检出率和准确性。

早期筛查应只针对高危人群，健康人群的早期筛查是不推荐的。

辅助诊断

同样是由于敏感性和特异性的制约，肿瘤标志物尚未能成为首选诊断标准。而是采用多项指标的联合检测，作为辅助诊断手段。然而，对于原发位置不明的转移癌，肿瘤标志物具有较

高辅助诊断价值。例如：绒毛膜癌患者会有人绒毛膜促性腺激素（HCG）升高；AFP 与 HCG 升高提示生殖细胞癌；前列腺癌患者会有血 PSA 升高；CA125 与 CA15-3 升高分别提示卵巢癌和乳腺癌。在良恶性不明的情况下，肿瘤标志物也可对诊断起到决定性的作用。CA125 在鉴别绝经后女性盆腔占位的良恶性中具有较好价值，升高的 CA125 提示肿物为恶性可能性大。在肝细胞癌的诊断中 AFP 具有较强的价值，出现直径大于 2 cm 的肝占位时，若 AFP 大于 200 $\mu\text{g/L}$ 则强烈提示肝癌。

预后和疗效预测

判断癌症的预后对及时制定癌症治疗方案具有重要作用。根据预后情况可以知道肿瘤是否被过度或过轻的治疗，手术切除是否彻底等。传统的预后判断因素主要是肿瘤大小、分级和淋巴结转移等。肿瘤标志物通常与这些预后因素具有高度的相关性，且可以更早的进行预后评价和对疗效进行预测。例如：CEA 被广泛用于判断大肠癌患者预后，相比低水平患者，高水平 CEA（如 5 $\mu\text{g/L}$ ）患者预后较差。AFP、HCG 与乳酸脱氢酶（LDH）可联合应用于生殖细胞肿瘤的预后判断。目前，这三项指标已被用于国际抗癌联盟（UICC）分期系统中。此外，有研究显示 CA125、细胞角蛋白 19 的可溶性片段（CYFRA21-1）与 PSA 分别在卵巢癌，肺癌和前列腺癌中具有判断预后价值。

疾病复发监控

治疗后癌症的持续跟踪随访是肿瘤标志物的另一个主要应用。研究显示，癌症复发导致的血液肿瘤标志物改变要早于其临床症状和影像学改变。因此，定期检测肿瘤标志物对于复发的及早发现和延长患者的生存期成效显著。例如：CEA 已被应用于肠癌复发的检测，一些癌症治疗指南推荐每 2~3 个月检测 CEA 以判断肠癌是否复发。另一个广泛应用的例子是应用 AFP 和 HCG 监视生殖细胞肿瘤是否复发，美国临床肿瘤协会（ASCO）推荐在患者治疗的第一年每 1~2 个月检测 1 次，第二年检测频率为 2~4 个月，第三年为 3~6 个月。CA125 也被用于检测卵巢癌复发，一般推荐每 3 个月检测 1 次。对于前列腺癌，PSA 检测也已经广泛的开展。在临床切除癌灶后，PSA 应该降到极低水平甚至不能检出；若检测值仍大于 0.2 $\mu\text{g/L}$ ，则提示存在复发风险。CA15-3 目前可用于乳腺癌复发检测，但不同的指南对 CA15-3 的检测存在争议。