

正确认识肿瘤标志物的临床意义

白晓枫,赵平(中国医学科学院肿瘤医院 腹部外科,北京 100021)

中图分类号: R730.4 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2010)06-0006-02

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2010.06.002

恶性肿瘤严重地威胁着广大人民群众的生命安全及身心健康。2008年4月29日卫生部门公布了我国第3次死因调查结果:癌症是我国第2位死因,占死因总数的22.3%,但在城市地区,癌症死亡率已成为第1位死因。和20世纪70年代和90年代的2次死因调查相比较,癌症死亡率分别上升了83.1%和25.5%。我国每年癌症死亡人数>150万人;癌症新发病人数>200万人;每年用于癌症病人的费用约1000亿,约占全国卫生总费用的20%。早期诊断是治愈肿瘤的关键。目前临床应用多种殊检查以期提高肿瘤的早期诊断率,包括X线检查、超声检查、CT检查、磁共振检查、内镜镜检查等。这些检查手段能够从不同角度、不同侧面对肿瘤进行诊断,各有其局限性。肿瘤标志物(tumor marker, TM)的出现使人们对肿瘤的早期诊断寄予了极大希望。肿瘤标志物的检测对肿瘤辅助诊断及判断肿瘤预后、转归、评价疗效,都具有重要的意义。随着分子生物学和人类基因组计划的进展,越来越多的特异的肿瘤标志物被发现和应用,为肿瘤的早期诊断提供了一个新的途径。然而,许多研究报道过分夸大了肿瘤标志物的作用,误导了一些临床工作者和广大群众对肿瘤标志物检测意义的理解,正确评价肿瘤标志物的作用并在临床工作中合理应用意义重大。

1 何谓肿瘤标志物

肿瘤标志物是指在肿瘤的发生和增殖过程中,由肿瘤细胞本身所产生的或者由机体对肿瘤细胞的反应而产生的,反映肿瘤存在和生长的一类物质,包括蛋白质、激素、酶(同工酶)、多胺及癌基因产物等。1846年发现的Bence-Jones蛋白被应用于多发骨髓瘤的诊断使其成为第一个被报道的肿瘤标志物,1963年发现了AFP,1965年发现了CEA,1978年Herberman在美国

NCI召开的人类免疫及肿瘤免疫诊断会上首次提出肿瘤标志物的概念以后,肿瘤标志物广泛应用于临床。目前发现的具有临床意义的肿瘤标志物已达100多种。理想的肿瘤标志物应有以下特征:①灵敏度高;②特异性好;③能对肿瘤进行定位;④与病情严重程度、肿瘤大小或分期有关;⑤能监测对肿瘤治疗的效果;⑥测肿瘤的复发;⑦预测肿瘤的预后。但至今为止,尚无一种“理想”的肿瘤标志物。由于肿瘤基因的复杂性,没有一种肿瘤是单一类型的,故发现“理想”的肿瘤标志物就十分困难。

2 肿瘤标志物在肿瘤普查中的作用

能否早期发现肿瘤是评价肿瘤普查方案是否有效的依据,其检测方法应该简便易行、安全可靠且对机体无损伤,兼具有较高的敏感性和特异性,检测结果准确可靠,假阳性和假阴性极少。用肿瘤标志物进行普查应考虑下列原则:①该肿瘤标志物对早期肿瘤的发现具有较高的灵敏度。②测定方法的灵敏度、特异性高和重复性好。③筛查费用经济、合理。④筛查时肿瘤标志物异常升高,但无症状和体征,必须复查和随访。但实际上没有一种肿瘤标志物的特异性和灵敏度均能达到100%,从而使肿瘤标志物用于普查受到限制。以结肠癌的普查为例,其发病率为37/10万,如对一组人群以癌胚抗原(CEA)进行结肠癌普查,其假阳性数高达4998人,而检出的结肠癌患者只有26人,这样就造成了大量医疗资源和检查费用的浪费。因此,这一类肿瘤标志物一般不适宜对无症状的人群进行普查。现已证实,除了AFP有助于提高对肝癌高危人群肝癌的筛查早诊,PSA、F-PSA及其比值有助于前列腺癌的早期诊断,其他肿瘤标志物的检测对于肿瘤的早期诊断并不具有很大的意义,其临床价值主要体现在分析疗效、判断预后、预测复发及转移等。

3 提高对肿瘤标志物阴性的正确认识

虽然许多肿瘤标志物的敏感性可以达到80%以上,但是由于肿瘤的异质性,相当一部分患者在肿瘤发病过程中没有相应肿瘤标志物的表达,导致许多医生和患者盲目乐观的面对肿瘤标志物的阴性结果,没有做进一步的辅助检查,结果失去了治疗肿瘤的大好时机,造成很多遗憾。例如像AFP这种对原发性肝癌的早期诊断具有相当意义的肿瘤标志物,其阳性率也仅达到79%~90%(AFP诊断原发性肝癌的阳性阈值为 $>400\text{ng/ml}$)。也就是说,还有10%~30%的原发性肝癌的患者,AFP是正常的或只有轻度的升高。因此,在临床工作中,医生在面對肿瘤标志物结果的阴性报告时应同样提高警惕,应根据患者的具体情况仔细询问病史,认真进行体格检查,结合相应的辅助检查,避免不必要的漏诊发生。

4 合理评价肿瘤标志物的异常结果

绝大多数肿瘤标志物可同时存在于恶性肿瘤及某些良性肿瘤、炎症、甚至正常组织中,没有特异性为100%的肿瘤标志物,因此肿瘤标志物的升高不一定是肿瘤造成的。比如病毒性肝炎和肝硬化患者以及孕妇的AFP可能升高,梗阻性黄疸或风湿病患者的CA19-9数值可以高出正常值数倍,前列腺增生、前列腺炎可以有PSA的轻、中度升高,子宫内膜异位症可以有CA125的轻、中度升高,甚至长期吸烟者CEA也会有轻度升高。因此,肿瘤的诊断不能单独依靠肿瘤标志物的检查。单次肿瘤标志物的轻度升高或每次检查的结果没有大的变化时临床意义并不大,只有动态的持续升高才有意义。对体检中发现的某个或某几个肿瘤标志物的持续升高应该提高警惕,需要进一步通过B超、CT、MR、内镜或最先进的PET/CT等手段检查,必要时须通过病理检查才能明确诊断。

肿瘤标志物的变化对评价治疗效果和判断预后具有非常重要的意义。如经手术治疗后肿瘤标志物由升高降为正常,表明手术成功;术后没有或略有下降,随即重新升高,提示手术可能有肿瘤残留;术后下降,过段时间后又明显升高,提示肿瘤复发或转移。这种提示往往早于临床症状出现前数月。肿瘤标志物的升降能提示肿瘤患者的预后,对治疗计划的调整具有指导意义。治疗后肿瘤标志物下降说明治疗有效;治疗后肿瘤标志物继续升高,应更换治疗方案,如果更换治

疗方案后肿瘤标志物持续升高,往往预示着复发或转移。另有一点需要临床医生注意的是,化疗、放疗或手术后立即测定肿瘤标志物的浓度,可能会有短暂的升高,这是由于肿瘤坏死所致,正确的检测时间是治疗后6周。

5 合理联合应用肿瘤标志物

多种肿瘤标志物联合检测可提高诊断的敏感性。肿瘤是单一变异细胞多次克隆的结果,其发生是多步骤、多基因的癌变过程。肿瘤细胞生物学特性具有复杂性及多态性,每个肿瘤实体中都存在着生物学特性有很大不同的细胞,细胞表面的受体、抗原表位、表达的基因产物、生长速度、浸润性、转移性,对化疗与放疗的敏感性等方面都可能相去甚远。这些细胞在肿瘤标志物的合成、表达、释放等方面可能不尽相同。因此同一种肿瘤可含一种或多种肿瘤标志物,而不同肿瘤或同种肿瘤的不同组织类型既可有共同的肿瘤标志物,也可有不同的肿瘤标志物。为了提高肿瘤标志物检测的阳性率,选用一些特异性较高的肿瘤标志物进行联合检测,可以提高肿瘤标志物的应用价值。

肿瘤标志物联合应用时还应注意一个问题,那就是联合应用的合理性问题,由于部分肿瘤标志物之间的相关性极高,如CA199和CA50之间的相关性可达到95%~98%,即95%~98%的被检者如CA199正常,则CA50也正常,CA199异常,则CA50也异常,这时就可以选用一些灵敏度更高的肿瘤标志物,如CA724。再比如CA242较少受到黄疸的影响,在胆道、胰腺良恶性疾病的鉴别诊断中具有较高价值。

6 肿瘤标志物的定期随访原则

许多临床医生并不了解肿瘤标志物的随访原则,对患者的肿瘤标志物随访的建议也是各不相同。中华医学会检验医学分会肿瘤标志物专家委员会提出的建议是:恶性肿瘤治疗结束后,应根据病情对治疗前升高的肿瘤标志物作定期随访监测。不同的肿瘤标志物半衰期不同,所以监测的时间和周期也不同。大部分国内外专家建议,治疗后6周做首次测定;3年内每3个月测定1次;3~5年每半年1次;5~7年每年1次。随访中如发现有明显升高,应1个月后复测1次,连续2次升高,可预示复发或转移。此预示常早于临床症状和体征,而有助于临床及时处理。

收稿日期:2010-04-01

正确认识肿瘤标志物的临床意义

作者：[白晓枫](#)，[赵平](#)
作者单位：[中国医学科学院肿瘤医院, 腹部外科, 北京, 100021](#)
刊名：[中国医刊](#)[ISTIC](#)
英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF MEDICINE](#)
年，卷(期)：2010, 45 (6)

本文读者也读过(10条)

1. [马亚兵](#), [刘新春](#) [水与电解质补充量的计算](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (4)
2. [第13版《实用内科学》内容精要——呼吸系统篇](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (5)
3. [吴宪宏](#) [复苏后生命支持的有关问题](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (8)
4. [刘昶](#) [第11讲昏迷\(下\)](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (5)
5. [杨跃进](#), [许海燕](#) [冠心病早期诊断策略](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (8)
6. [张冬青](#) [肿瘤标志物检测及其应用](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (4)
7. [肖红丽](#), [齐海宇](#), [阴赅茜](#) [心肺复苏的常见问题](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (6)
8. [董学武](#) [基层医院眩晕患者的诊断与治疗](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (8)
9. [朱春梅](#) [变应性鼻炎与哮喘的关系](#)[期刊论文]-[中国医刊](#)2010, 45 (7)
10. [张建伟](#), [王成锋](#), [刘骞](#), [赵平](#) [胰腺中央切除术在胰腺外科中的应用](#)[会议论文]-2010

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyk201006002.aspx