

血清肿瘤标志物与肿瘤放疗疗效评估的研究进展

赵舒怡 储小飞 樊赛军

【摘要】 肿瘤的发病率逐年提高,已成为困扰全球的公共卫生问题。肿瘤标志物是指特征性存在于恶性肿瘤细胞或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,其释放到肿瘤患者的血液、体液和排泄物中,在一定程度上反映了肿瘤的发生、发展、预后以及肿瘤对包括放射治疗在内的肿瘤治疗的反应。笔者将对一些肿瘤的血清标志物的检测与放射治疗的疗效评估进行阐述。

【关键词】 肿瘤标记,生物学;放射疗法;肿瘤

Progression of study on serum tumor markers in evaluation of tumor radiotherapy Zhao Shuyi, Chu Xiaofei, Fan Saijun. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Fan Saijun, Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 The incidence of cancer has been increasing in recent years, and has become a public health problem in the world. A tumor marker is a biomarker abnormally elevated in the blood, urine, or body tissues of cancer patients, which is typically produced by cancer tissues and can be used to indicate the appearance, development, prognosis of cancer, and the response to therapy, including radiotherapy. This review summarizes the potential role of serum tumor markers in predication of radiotherapy efficiency.

【Key words】 Tumor markers, biological; Radiotherapy; Neoplasms

肿瘤标志物是指特征性存在于恶性肿瘤细胞或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,其释放到肿瘤患者的血液、体液和排泄物中,在一定程度上反映了肿瘤的发生、发展、预后以及肿瘤对包括放射治疗在内的肿瘤治疗的反应。目前,肿瘤标志物可分为6种类型:①肿瘤胚胎性抗原,如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP);②异位激素,如人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG);③酶和同工酶,如乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH);④糖类抗原(carbohydrate antigen, CA),如CA19-9、CA-125;⑤肿瘤表面抗原;⑥癌基因和抑癌基因蛋白产物,如癌基因C-myc、Ras和p53抑制基因蛋白。另外,大量研究表明,miRNA在细胞代谢、增殖、分化和凋亡方面发挥着重要作用,并参与了癌基因和抑癌基因的信号调控,因此,现也将miRNA列为诊断肿瘤的生物医学指标^[1-2]。血清

肿瘤标志物在临床上常用于:①早期预警肿瘤的发生、发展;②动态监测以反映肿瘤治疗效果;③在无法取得肿瘤标本、明确病理诊断时,对肿瘤性质作出某些提示、为试验性治疗提供参考依据^[3]。

1 肺癌

肺癌是包括我国在内的各国家中发病率位于第1位的常见癌症。细胞角蛋白19片段(cytokerantin-19-fragment, CYFRA21-1)在肺癌患者血清中的含量明显升高,其对非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)具有重要的临床价值^[4]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)属于一类位于细胞表面的糖蛋白,是最早发现的肺癌相关血清标志物,其在肿瘤细胞和基质胶原之间的黏附作用中具有重要价值。有报道证实CEA在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中可以作为独立于肿瘤分期的预后因素^[5]。临床研究证实,CA15-3、糖分解烯醇酶、CEA、CA125、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)以及CYFRA21-1等血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.05.018

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81172127、81071906)

作者单位:300192,中国医学科学院北京协和医学院放射医学研究所,天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通信作者:樊赛军(Email: fansaijun@irm-cams.ac.cn)

断中具有重要的价值,且其在患者治疗前后的水平变化与临床疗效相互关联^[6]。

CEA、CA125、SCC-Ag 和 CYFRA21-1 是评价 NSCLC 病情的重要指标^[7]。临床研究表明,晚期 NSCLC 放疗有效的患者在放疗后的常规检查中,血清 CEA、CYFAR21-1、SCC-Ag 和 CA125 水平与放疗前比较明显降低^[8],此项结果也在晚期原发肺癌老年患者中得到证实。且接受放疗后肿瘤标志物水平的降低或升高与疗效也具有一定的相关性^[9]。肿瘤标志物降低组的患者近期疗效显著好于升高组,故血清肿瘤标志物 SCC-Ag 和 CA125 的水平或可以用来评价放疗对晚期 NSCLC 的近期效果^[10]。而另一些研究表明,在 NSCLC 患者中腺癌患者的 CEA、CA125 和 CA15-3 水平低于放疗前,并且在鳞癌患者中 CA125、CA15-3 水平也有所下降^[11]。另外,与常规放疗相比,大分割放射治疗后血清肿瘤标志物 CA125、CYFRA21-1、CEA、SCC-Ag 和 CA199 水平下降更明显^[12]。综上,部分血清肿瘤标志物,如 CYFRA21-1、CA15-3 等对 NSCLC 放射治疗后的疗效评价具有重要指导意义,也在肿瘤转归的监测和监控中起到了重要作用。

2 乳腺癌

美国国家临床生化研究所乳腺癌专家组建议将 CA15-3 和 CA27-29 作为晚期乳腺癌的手术指标之一。血清 CA15-3 水平测定检出的是黏蛋白 1^[13]。目前,CA15-3 比 CA27-29 研究得更为广泛。在约 70% 的无症状乳腺癌患者中,CA15-3 水平升高先于临床发现远处转移病灶^[14]。此外,有重要临床意义的肿瘤标志物并无增加^[15]。

临床研究表明,可将 CA15-3 与 CA125 或 CYFRA21-1 结合作为术后乳腺癌的检测指标^[16-18]。放疗前和放疗后的乳腺癌患者血清 CEA、AFP 和 CA15-3 水平均高于健康对照组。乳腺癌组放疗后与放疗前相比,上述 3 种血清肿瘤标志物水平有所下降^[19]。

3 结直肠癌

结直肠癌是目前发病率位于第 3 位的常见癌症。直肠癌术后复发再次手术的几率较低,放射治疗是其主要的治疗手段,虽然放疗并没有提高总体生存率,但能降低局部复发的风险,而复发是导致

结直肠癌死亡的重要原因之一^[20]。在术后复发和局部晚期的直肠癌姑息治疗中,放射治疗是重要的手段之一^[15]。

结直肠癌是第一个使用肿瘤标志物辅助治疗的癌症之一。CA19-9 分析检测的是一种含唾液酸化的 Lewis 血型抗原表位的黏蛋白^[21]。与 CEA 相比,CA19-9 检测对于结直肠癌的诊断灵敏度较低。而 CA242 分析检测的也是类黏蛋白分子。尽管与 CEA 相比,CA242 对结直肠癌的诊断灵敏度较低,但 CA242 分析可以作为 CEA 的补充用于结直肠癌患者的监测。此外,大量前期研究表明,术前 CA242 水平检测可用于结直肠癌的预后评估^[22-23]。CEA 和 CA19-9 水平检测可用于监测随后的根治性切除手术、监测疾病晚期的治疗、确定预后等。CEA、CA19-9、CA242 可作为独立于分期的指标。在接受适形放疗后,患者血清中 CEA、CA19-9 和 CA242 水平较放疗前降低,再次复发后较未复发时水平升高^[24]。

4 前列腺癌

前列腺癌是泌尿系统常见的肿瘤,前列腺癌的发生率存在地区差异。在我国,前列腺癌的整体发病率并不高,但近年来呈现上升趋势。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)主要由正常的或癌变的前列腺细胞产生,可在血清中检测到。虽然特异性不强,但是在任何情况的疾病状态下,对前列腺癌患者的最佳治疗都需要使用肿瘤标志物 PSA^[25-26]。前列腺酸性磷酸酶是最早报道的用于前列腺癌诊断的肿瘤标志物。骨源性标志物骨钙素是骨代谢的标志物,但其活性不能对骨性增生或破坏程度进行判断^[27]。

当 PSA 水平 $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$ 时,前列腺癌根治术后辅以放疗已经显示了最佳疗效。美国肿瘤放射治疗学会和美国肿瘤学会已经定义,经外部照射治疗辅以或不辅以激素治疗后,PSA $\geq 2 \mu\text{g/L}$ 时为生化复发^[28]。研究表明,在放疗中期,患者 PSA 水平已开始下降,并持续下降至放疗后,15 个月时降至最低值^[29]。

5 睾丸癌

AFP 是清蛋白的同系物,在胎儿期可作为载体蛋白。妊娠初期,AFP 由卵黄囊分泌。AFP 用作

婴儿期最常见的睾丸癌-睾丸卵黄囊瘤标志物。血清 HCG 水平高是预后不良的重要因素之一,若持续升高,复发风险也相应增加。虽然已发现大量的血清标志物,如胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phosphatase, PALP),但是目前只有 HCG、LDH 和 AFP 具有独立诊断和评估睾丸癌预后的价值,其他肿瘤标志物的临床价值还有待进一步研究证实。AFP 和 HCG 对睾丸癌的诊断、预后分期和监测都有重要意义。LDH 对预后分期具有指导意义,测定上述血清肿瘤标志物可以指导临床操作,选择正确的治疗方案。血清 AFP、HCG、LDH 水平的升高提示预后不良^[15]。精原细胞瘤复发的患者经调强适形放疗后,肿瘤标志物 AFP 与 β -HCG 水平下降^[30]。

6 小结与展望

血清肿瘤标志物可以作为监测肿瘤发展、转移、复发以及评价预后、疗效的指标。但是由于很多肿瘤标志物受限于人体本身的健康状态影响,可能会出现假阳性的结果,故一般情况下不作为初步筛查的指标,只能用于已确诊病例并结合影像学及病史资料作为监测指标。并且由于单一肿瘤标志物具有局限性,需要选择多种标志物联合检测以提高灵敏度。理想的肿瘤标志物应具有灵敏度高、特异度高、可定位的特点,能用于评估病情、监控治疗效果、预测预后等。

目前,血清肿瘤标志物的研究缺少水平较高的临床数据支持,但是一些临床数据已提示血清肿瘤标志物也是评价放疗疗效和预后的重要因素之一。miRNA 作为肿瘤生物标记的研究也尚在起步阶段。放疗前后血清肿瘤标志物的临床数据尚少,而放疗是一些肿瘤的重要治疗手段或者辅助治疗手段,因此,需要加大肿瘤标志物与肿瘤放射治疗适应症、疗效和预后相关性的研究。一些研究方向包括:①观察患者接受放疗前后相应血清、体液和其他排泄物中肿瘤标志物的变化和分布、半衰期等指标,筛选出合理的肿瘤标志物,为今后的临床治疗放疗方案的选择、制定、疗效的评价等提供一定的切实可行的生物标志物;②采用动物模型,人为干预肿瘤标志物,有的放矢地研究肿瘤标志物对肿瘤放疗疗效和预后的直接影响;③结合影像学资料及病史筛选出的血清肿瘤标志物,制定出具有临床指导意

义且能够评价放疗疗效和预后的标准和治疗方案。这些关键问题的研究结果势必为肿瘤标志物作为临床肿瘤放疗的重要评价指标提供实验基础和临床依据,从而进一步确定肿瘤放疗的适应症、提高疗效、改善预后以及肿瘤患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 陈荣,刘光辉,周总光.外周血 microRNA 作为肿瘤标志物的研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(9): 1020-1023.
- [2] 许建,武治印,于典科.血清 microRNA 在肿瘤诊断和预后评估中的应用[J].科学通报,2010,55(1): 2-6.
- [3] 赵士艳,聂秀丽,杨莉,等.肿瘤标志物研究进展[J].标记免疫分析与临床,2011,18(1): 59-62.
- [4] Pujol JL, Grenier J, Parrat E, et al. Cytokeratins as serum markers in lung cancer: a comparison of CYFRA 21-1 and TPS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(3 Pt 1): 725-733.
- [5] Yang X, Wang D, Yang Z, et al. CEA is an Independent prognostic indicator that is associated with reduced survival and liver metastases in SCLC[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 59(2): 113-119.
- [6] 阿合力·那斯肉拉,巴尔夏古丽·扎比胡拉,穆朝东.血清 CEA CYFAR21-1 SCC CA125 水平对晚期非小细胞肺癌放疗疗效的评估价值[J].实用癌症杂志,2014,29(9): 1055-1057.
- [7] Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors[J]. Tumour Biol, 2003, 24(4): 209-218.
- [8] 王颖轶,陈书长.肿瘤标志物对晚期非小细胞肺癌患者放疗疗效的评估价值[J].实用癌症杂志,2014,29(1): 23-25.
- [9] 吴艳涛,兰潇.血清肿瘤标志物对晚期原发性肺癌老年患者放疗疗效的评估价值[J].癌症进展,2015,13(2): 209-212.
- [10] 郭健,高志斌,贺少枫,等.肿瘤标志物与晚期肺癌立体定向放疗疗效的相关性[J].临床肺科杂志,2012,17(11): 2048-2050.
- [11] 王杰,胡学宁,陈大兴.血清肿瘤标志物对晚期 NSCLC 放疗疗效的评估价值[J].实用癌症杂志,2014,29(6): 626-628.
- [12] 闫云宇,翟福山,王安峰,等.图像引导下大分割放疗对局部晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及转移侵袭相关指标的影响研究[J].中国医药导报,2013,10(32): 42-44, 47.
- [13] Wei X, Xu H, Kufe D. MUC1 oncoprotein stabilizes and activates estrogen receptor alpha[J]. Mol Cell, 2006, 21(2): 295-305.
- [14] Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(6): 1865-1878.
- [15] 鄢盛恺, Ulf-Håkan S, Rolf L, et al. 美国临床生化科学院检验医学实践指南: 睾丸、前列腺、结直肠、乳腺及卵巢癌肿瘤标志物的应用[J].临床检验杂志,2012,30(2): 116-160.
- [16] 陶冀,游廉,王锡山.乳腺癌肿瘤标志物 CEA、CA15-3 表达水平的临床意义[J].中国肿瘤临床,2005,32(13): 751-754.

- [17] 高寒, 姜军, 杨新华, 等. 5种血清标志物的不同组合对提高乳腺癌诊断的意义[J]. 第三军医大学学报, 2007, 39(12): 1255-1257.
- [18] 崔红霞, 韩存芝, 杜丽莉, 等. 肿瘤标志物在监测乳腺癌患者复发转移中的意义[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(10): 842-845.
- [19] 李彦格, 刘会芝, 薛晓英, 等. 恶性肿瘤放疗前后血中肿瘤标志物含量的变化[J]. 河北医药, 2009, 31(8): 970-971.
- [20] Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers needed to test and treat[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(7): 986-999.
- [21] Kitsuki H, Katano M, Morisaki T, et al. CEA-mediated homotypic aggregation of human colorectal carcinoma cells in a malignant effusion[J]. Cancer Lett, 1995, 88(1): 7-13.
- [22] 王晶晶, 陈康, 徐万菊. 直肠癌患者手术前后血清 CA199 和 CA242 水平测定及预后评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(21): 1667-1668.
- [23] 周伟, 黄林平, 韦佳明, 等. CEA、CA19-9 和 CA242 动态变化评判 82 例结肠直肠癌治疗效果及预后分析[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6): 556-558.
- [24] 魏瑞, 张阳德, 何勇太, 等. 直肠癌的三维适形放疗及多肿瘤标志物的变化[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(16): 913-916.
- [25] Hong SY, Cho DS, Kim SI, et al. Prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir following maximal androgen blockade independently predict prognosis in patients with metastatic prostate cancer[J]. Korean J Urol, 2012, 53(9): 607-613.
- [26] Lumen N, Fonteyne V, De Meerleer G, et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis[J]. Int J Urol, 2012, 19(2): 100-108.
- [27] 左其明, 周占松. 前列腺癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(24): 4456-4458.
- [28] Rafferty B, Rigsby P, Rose M, et al. Reference reagents for prostate-specific antigen (PSA): establishment of the first international standards for free PSA and PSA (90:10)[J]. Clin Chem, 2000, 46(9): 1310-1317.
- [29] Schaefer U, Mücke O, Willich N. Prostate-specific antigen (PSA) and radiotherapy in locally confined prostate cancer[J]. Anticancer Res, 1999, 19(4A): 2645-2648.
- [30] Kita Y, Imamura M, Mizowaki T, et al. Late recurrence of nonseminomatous germ cell tumor successfully treated with intensity-modulated radiation therapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(8): 835-837.

(收稿日期: 2015-08-16)

·读者·作者·编者·

2015 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷
CI(confidence interval), 可变区间
CT(computed tomography), 计算机断层摄影术
CV(coefficient of variation), 变异系数
DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸
DTPA(diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸
FDG(fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖
GTV(gross tumor volume), 大体肿瘤体积
IL(interleukin), 白细胞介素
IMRT(intensity-modulated radiation therapy), 调强适形放疗
MDP(methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐
MIBI(methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈
MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像
MTT(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 四甲基偶氮唑盐
PBS(phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液
PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应
PET(positron emission tomography), 正电子发射断层显像术
RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

ROI(region of interest), 感兴趣区
RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction), 逆转录-聚合酶链反应
SER(sensitization enhancement ratio), 放射增敏比
SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层显像术
SUV(standardized uptake value), 标准化摄取值
SUV_{max}(maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值
SUV_{min}(minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值
T₃(triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸
T₄(throxine), 甲状腺素
TNF(tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子
TNM(tumor, node, metastasis), 肿瘤、结节、转移
T/NT(the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值
TSH(thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素
WBC(white blood cell count), 白细胞计数

本刊编辑部