

# 肿瘤标志物与癌症的个体化治疗

高宇亮

四川省肿瘤医院

DOI:10.12238/fcmr.v4i3.6142

**[摘要]** 肿瘤标志物是反应恶性肿瘤发生、发展以及转移的一类物质,可作为恶性肿瘤的诊断指标,也可作为恶性肿瘤的治疗及预后指标。目前常用的肿瘤标志物包括:癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)、甲胎蛋白(AFP)、 $\beta$ -HSD、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和肝细胞癌抗原(Hepatocyte cancer antigen, HCAA)等。在此,主要讨论以下几种常见肿瘤标志物在癌症治疗中的应用及发展前景。

**[关键词]** 肿瘤标志物; 癌症; 肿瘤细胞

**中图分类号:** R246.5 **文献标识码:** A

## Tumor Markers and Individualized Treatment of Cancer

Yuliang Gao

Sichuan Cancer Hospital

**[Abstract]** Tumor markers are a class of substances that reflect the occurrence, development and metastasis of malignant tumors, which can be used as diagnostic indicators for malignant tumors, as well as treatment and prognosis indicators for malignant tumors. At present, commonly used tumor markers include: carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), alpha-fetoprotein (AFP),  $\beta$ -HSD, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and hepatocyte cancer antigen (HCAA). Here, the application and development prospects of the following common tumor markers in cancer treatment are mainly discussed.

**[Key words]** tumor markers; cancer; tumor cell

### 引言

癌症是一种复杂多样的疾病,每个患者的肿瘤特征和治疗反应都有所不同。因此,实现癌症的个体化治疗变得至关重要。肿瘤标志物作为一种检测手段,能够提供关于肿瘤发展和治疗效果的重要信息。通过检测和监测肿瘤标志物的变化,可以更准确地评估患者的疾病状态和预后,并为个体化治疗提供指导。结合肿瘤标志物的检测结果,医生可以根据患者的特定情况制定针对性的治疗方案,以提高治疗效果和生存率。个体化治疗的实现将为癌症患者带来更加精准和有效的治疗选择,为他们的康复之路带来希望。

### 1 癌胚抗原(CEA)

癌胚抗原(CEA)是由大肠癌和结肠癌的癌细胞产生,在正常组织中不存在。CEA可见于各种癌症,主要用于早期肠癌的筛查、大肠癌患者的诊断、诊断后复发监测及预后评估。早期大肠癌患者中CEA的阳性率可达70%,而晚期大肠癌患者中CEA的阳性率仅为30%,且部分晚期患者可出现复发。由于CEA在早期肠癌和癌前病变中均有表达,且其阳性率较高,因此在临床上,CEA可作为肿瘤细胞恶性程度及预后的指标。此外,CEA还可以用于肿瘤治疗效果的评价。如大肠癌患者化疗后出现CEA水平明显下降时,

说明治疗效果良好;而如果化疗后出现明显升高时,说明治疗效果较差。CEA作为一种肿瘤标志物,还可用于监测恶性肿瘤患者的复发及转移。

目前用于辅助诊断及预后评估的药物主要包括两类:一类是基于单个蛋白的药物(如CA125、AFP),另一类是基于多个蛋白的药物(如EGFR、HER4)。单分子肿瘤标志物检测技术(如双抗夹心法或单克隆抗体夹心法)应用于临床已有二十多年历史。目前已有研究显示:CEA与多种肿瘤有关;以乳腺癌为例,部分乳腺癌患者在治疗后会出现CEA水平升高。在治疗前CEA水平高的患者中,有一部分患者在接受治疗后症状得到了明显缓解;而在治疗后血清中CEA水平降低者则有更多患者获得了生存获益。因此,临床上认为当血清CEA水平升高时需对患者进行密切随访,以判断其复发及转移风险。在此基础上,采用多个不同分子标志物对不同临床分期的癌症进行预测已得到认可。目前研究表明:对于乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠直肠癌和胃癌等多种肿瘤而言,基于肿瘤标志物检测的多基因联合分析能提供较高的灵敏度和特异性,并可获得较高的阳性预测值和阴性预测值。

另外,近年来研究显示:一些药物联合使用时能够提高肿瘤

诊断准确性和肿瘤治疗效果。如:在结直肠癌、肺癌治疗中常与PD-1或PD-L1抑制剂进行联合使用;在乳腺癌治疗中则常与小分子靶向药物(如贝伐单抗)或抗体偶联药物(如伊匹木单抗)联合使用。此外,肿瘤靶向治疗药物联合用药已成为研究热点。如:在结直肠癌中可与抗血管生成药物贝伐单抗联用;在肺癌中则与免疫检查点抑制剂联用;在乳腺癌中可与曲妥珠单抗联用;在胃癌中可与氟尿嘧啶类药物联用。基于以上情况,未来可能会有更多针对特定肿瘤的靶向药物用于临床治疗。因此,肿瘤标志物对于癌症的治疗和预后评估具有重要意义。

## 2 糖类抗原19-9(CA19-9)

CA19-9是一种由上皮细胞产生的糖蛋白,具有肿瘤细胞分泌的能力。CA19-9是乳腺癌患者血清中发现的一种新的肿瘤标志物,其检测方法具有非侵入性,可作为乳腺癌的首选标志物。研究显示,当CA19-9水平升高时,乳腺癌的风险也随之增加。因此,CA19-9水平升高可用于乳腺癌患者的诊断和预后评估。

目前,已有多项肿瘤标志物被用于临床试验,其中以CA19-9应用最广泛。临床上常将其用于评估乳腺癌患者预后、治疗反应和监测治疗后复发情况等。研究显示,在所有乳腺癌患者中CA19-9水平升高者生存期显著缩短。研究显示,在接受过化疗和/或放疗的癌症患者中CA19-9水平升高与肿瘤细胞系存在显著相关性,因此该标志物可作为化疗疗效和放疗疗效评价指标。在一些早期乳腺癌患者中还发现了CA19-9水平升高的现象。然而,目前关于该指标在乳腺癌治疗中的应用价值仍存在争议,需要进一步研究加以证实。

### 2.1 CA19-9在乳腺癌治疗中的作用

目前,乳腺癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗和内分泌治疗。对于乳腺癌的治疗,CA19-9对乳腺癌患者预后具有重要的预测价值,该肿瘤标志物可作为临床上乳腺癌的治疗反应评估指标。有研究显示,CA19-9水平升高者,其5年生存率显著降低,提示该指标可能用于评估乳腺癌患者的预后。但也有研究发现CA19-9与乳腺癌的预后相关性不显著。

CA19-9水平升高是否意味着患者预后不良呢?目前,尚无证据表明CA19-9水平升高会导致乳腺癌患者死亡。在一项针对中国女性乳腺癌患者的多中心回顾性队列研究中,分析了CA19-9水平与肿瘤分期、临床病理特征和预后之间的关系,结果显示,当CA19-9水平升高时,乳腺癌患者的无复发生存率和总生存率均显著降低。因此,虽然CA19-9水平升高与乳腺癌的预后密切相关,但并不意味着其预后不良。

### 2.2 CA19-9应用于乳腺癌临床试验的挑战和展望

由于肿瘤标志物在乳腺癌临床试验中的广泛应用,其临床价值和优势也逐渐显现。但是,由于目前研究多集中于血清标志物的水平监测,其在乳腺癌患者中的实际应用价值缺乏明确的认识。同时,肿瘤标志物是一个复杂的生物系统,其检测结果还受多种因素影响,如肿瘤大小、病灶部位、组织类型、手术方式、放化疗和靶向治疗等。因此,如何对肿瘤标志物进行标准化和规范化管理仍然是亟待解决的问题。

值得注意的是,肿瘤标志物具有高度异质性,因此即使是同一种肿瘤标志物也会在不同肿瘤中发生变化。因此,针对不同类型的肿瘤标志物进行研究有助于提高研究结果的可信度。然而,由于检测方法不同、样本收集时间和保存方法不同以及生物信息学处理和分析的差异,不同临床试验之间结果差异较大。例如,CA19-9在乳腺癌治疗中的应用研究最多。未来研究应加强不同临床试验之间结果比较研究,进一步提高CA19-9在乳腺癌临床试验中的应用价值。

## 3 甲胎蛋白(AFP)

甲胎蛋白(AFP)是胚胎时期肝脏或其他肝脏组织在胚胎形成过程中分泌的一种糖蛋白,正常情况下血清中AFP含量很低,其正常值为0-5ng/ml。当胎儿出生后,体内的胎儿血液中的AFP会迅速被母体肝脏所清除,约6个月后血清中AFP含量才逐渐恢复到正常值,因此一般正常人血清中的AFP含量不超过500ng/ml。但某些肝炎、肝硬化患者血清中AFP的水平可能高于500ng/ml,而肝癌患者血清中的AFP水平可能高于500ng/ml,这是因为肝癌患者肝细胞的生长速度明显快于正常肝细胞,产生大量的新生血管进入血液循环,使血清中的AFP含量升高。此外,孕妇体内的胚胎组织也会分泌少量的AFP,这会导致孕妇血清中AFP水平升高。

研究表明,当甲胎蛋白浓度超过500ng/ml时就能敏感地检测到肝癌细胞生长与增殖。因此甲胎蛋白(AFP)可作为肝癌早期诊断及预后评估的指标。由于甲胎蛋白不受性别、年龄、妊娠及其他与肝癌相关疾病的影响,因此常作为一种无创、灵敏、特异的肿瘤标志物用于肝癌的诊断和随访。当血清中AFP>500ng/ml时,提示肝细胞癌、肝硬化和原发性肝癌发生;当血清中AFP<500ng/ml时,则提示无肝炎和原发性肝癌发生。由于甲胎蛋白具有较高的敏感性和特异性,可作为肝癌的辅助诊断指标。研究表明,当患者血清中AFP>500ng/ml时就可以诊断为肝癌。

随着科技的进步与医学技术的发展,肝脏疾病诊断及手段也不断提高。如应用肝穿刺活检组织检查可以明确患者是否患有肝硬化;采用甲胎蛋白检测作为肝癌高危人群的筛查手段,可以降低肝癌发病率;运用高分辨率MRI、CT及PET/CT等影像学技术也可以发现一些早期肝硬化患者及肝癌患者。目前使用甲胎蛋白测定作为原发性肝癌诊断指标具有一定优势:(1)甲胎蛋白测定方便、快捷;(2)甲胎蛋白可直接反映肝细胞癌生长、增殖、侵袭、转移等情况;(3)甲胎蛋白对早期发现肝癌患者具有重要价值。

## 4 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$ 是一种由多种细胞分泌的可溶性蛋白,属于促炎性细胞因子,在炎症、组织损伤和肿瘤等多种生理及病理过程中都发挥重要作用。肿瘤细胞表达TNF- $\alpha$ 的能力更强,因此TNF- $\alpha$ 被认为是肿瘤发生、发展的重要因素。TNF- $\alpha$ 主要由单核巨噬细胞、T细胞、B细胞等产生,参与多种炎症反应。肿瘤细胞中TNF- $\alpha$ 水平升高会导致患者血清中TNF- $\alpha$ 水平升高,且与肿瘤患者

预后密切相关。有研究显示,联合使用PD-1抗体可降低TNF- $\alpha$ 的水平,提高疗效。此外,有研究表明,使用不同抗肿瘤药物对TNF- $\alpha$ 的影响存在差异。

目前针对TNF- $\alpha$ 的靶向药物主要有:(1)CD47抑制剂:包括阿糖胞苷、沙利度胺、维奈托克等;(2)CTLA-4抑制剂:包括依维莫司、赛妥珠单抗、依达赛珠单抗等;(3)EGFR抑制剂:包括厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼等;(4)TNF受体拮抗剂:包括厄洛替尼、阿法替尼联合卡培他滨、拉帕替尼等;(5)VEGF抑制剂:贝伐单抗。上述靶向药物在治疗肿瘤方面均显示出良好的疗效。

#### 4.1 CD47抑制剂

CD47是一种被广泛应用于肿瘤治疗的表面受体,但其作用机制复杂,且目前尚无有效治疗药物。CD47属于细胞表面糖蛋白,能与TNF- $\alpha$ 结合并使之失活。CD47在肿瘤细胞中的表达较正常细胞高,且表达量随肿瘤类型而改变。目前临床上应用最广泛的是阿糖胞苷,它可以通过抑制CD47的表达而诱导肿瘤细胞凋亡。但有研究发现,阿糖胞苷治疗后,肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)数目和肿瘤面积明显增加。因此,有必要探讨阿糖胞苷是否可以通过CD47的表达来预测治疗效果。在一项针对小鼠模型的研究中,使用阿糖胞苷治疗后,CAFs数目增加且肿瘤面积减小。该结果表明,阿糖胞苷在肿瘤治疗方面具有很大潜力。但目前尚无针对CD47抑制剂的临床试验或其他临床研究证实其疗效及安全性。

#### 4.2 CTLA-4抑制剂

CTLA-4是一种T细胞免疫球蛋白超家族成员,能够结合肿瘤相关巨噬细胞表面的CTLA-4分子,并激活T细胞。CTLA-4的过度表达与许多肿瘤的发生和发展密切相关,尤其是在淋巴系统恶性肿瘤中。CTLA-4抑制剂可阻断T细胞表面的配体CTLA-4,从而抑制T细胞介导的免疫反应,从而达到抑制肿瘤生长和转移的目的。目前,临床上使用的CTLA-4抑制剂主要有依维莫司、赛妥珠单抗和依达赛珠单抗等。依维莫司是一种针对PD-L1的单克隆抗体,可阻断PD-L1与细胞表面的CTLA-4分子结合,从而抑制T细胞激活,并减少肿瘤浸润淋巴细胞中表达PD-L1的肿瘤浸润淋巴细胞数量。

#### 4.3 EGFR抑制剂

EGFR是一种位于细胞表面的跨膜蛋白,属于表皮生长因子受体家族成员,主要功能为调控肿瘤细胞的增殖和侵袭。EGFR异常激活会导致肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移,并可通过多种机制引起下游信号传导通路的异常激活,从而促进肿瘤的发生发展。目前针对EGFR阳性的癌症主要有两大类药物:(1)

靶向性药物:包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等,主要通过抑制EGFR信号传导通路,发挥抗肿瘤作用;(2)免疫治疗:包括免疫检查点抑制剂,主要通过激活免疫系统来发挥抗肿瘤作用。EGFR靶向药物治疗肺癌方面取得了巨大的成功,但同时也出现了耐药问题。随着越来越多的靶向药物临床试验结果公布,以及更多晚期肺癌患者在一线接受EGFR靶向治疗后获得完全缓解或部分缓解后,更多肺癌患者开始关注EGFR靶向药物治疗耐药问题。目前对EGFR靶向药物耐药后的研究结果还不一致,多数研究结果表明,部分靶向药物在EGFR阳性肺癌患者中仍有一定疗效。

### 5 肝细胞癌抗原(HCAA)

HCAA是由肝细胞发生癌变而产生的一种糖蛋白,在多种恶性肿瘤中有不同程度的表达,其中肝癌的表达率约为60%~70%,其与肿瘤的发生、发展、预后以及转移密切相关。在肝癌患者中,HCAA的平均水平可高达40  $\mu$ g/L。HCAA可以作为诊断肝细胞癌的辅助指标,对于临床早期诊断和治疗具有重要意义。而对于已发生转移的患者,则需要结合其他肿瘤标志物综合判断。目前,在临床上应用较为广泛的是HCC联合治疗方案,主要包括:①肝细胞癌(HCC)联合靶向治疗方案:索拉非尼+TALib;②肝细胞癌联合化疗方案:索拉非尼+TALib;③肝细胞癌联合抗血管生成治疗方案:索拉非尼+贝伐珠单抗;④肝细胞癌联合免疫治疗方案:阿替利珠单抗+TALib。

### 6 结束语

肿瘤标志物在个体化治疗中具有重要作用,可以辅助癌症的诊断、预后评估、治疗监测和靶向治疗选择。然而,标志物的检测结果应综合考虑其他临床和实验室检查结果,由专业医生进行综合评估和决策。

#### [参考文献]

- [1]刘宝瑞,谢丽.miRNA:新一代肿瘤生物标志[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(01):1-5.
- [2]唐秋,胡巧英.肿瘤标志物循环微小RNA的临床研究现状[J].国际肿瘤学杂志,2015,42(11):832-834.
- [3]夏想厚,谷俊朝.肿瘤标志物研究的历史、现状和趋势[J].肿瘤研究与临床,2009,21(12):793-795.
- [4]谢志贤,刘倩.从肿瘤标志物应用所引发的思考[J].中华全科医师杂志,2013,12(7):499-500.

#### 作者简介:

高宇亮(1989-),男,汉族,四川成都人,硕士,从事癌细胞研究。