

体检人员常见肿瘤标志物异常的临床意义

刘 炬,徐志坚,张 凯,左京华,邹 杰,李 槐
(中国医学科学院,北京协和医学院肿瘤医院/肿瘤研究所,北京 100021)

摘 要: [目的] 探讨体检发现肿瘤标志物异常对诊断肿瘤的临床意义。 [方法] 129 例常规体检发现的肿瘤标志物 (CEA、CA199、CA724、CA125、CA242、SCC、NSE、CYFRA211) 升高人员, 对其进行颈部、腹部 CT、内窥镜检查, 女性进行妇科检查, 未明确诊断者进行长期随访 (大于 6 个月)。 [结果] 经过随访, 共发现肿瘤患者 22 例, 其中发现肿瘤标志物升高 6 个月内诊断为恶性肿瘤 15 例 (68.2%), 6 个月至 1 年诊断 3 例 (13.9%), 1 年至 2 年诊断 2 例 (9.1%), 2 年至 3 年诊断 2 例 (9.1%)。 COX 分析显示肿瘤标志物升高的程度 ($RR=1.154, 95\%CI: 1.078\sim 1.237, P<0.001$)、肿瘤标志物逐渐升高 ($RR=3.863, 95\%CI: 1.504\sim 9.919, P<0.005$) 和有相关临床症状 ($RR=3.935, 95\%CI: 1.178\sim 13.14, P<0.05$) 是体检肿瘤标志物升高人员患肿瘤的危险因素。 [结论] 对于体检发现的肿瘤标志物升高人员, 应进行全面的临床检查并进行长期随访。

关键词: 恶性肿瘤; 早期诊断; 肿瘤标志物; 体检

中图分类号: R730.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)12-1029-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2013.12.A016

Clinical Significance of Tumor Marker Elevation in Screened Person

LIU Ju, XU Zhi-jian, ZHANG Kai, et al.

(Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the clinical significance of tumor marker elevation during physical examination in diagnosis for tumor. [Methods] One hundred and twenty-nine screened person with elevated tumor marker (CEA, CA199, CA724, CA125, CA242, SCC, NSE, CYFRA211) were collected. Cervical, thorax, abdominal and pelvic CT, gastric endoscopy and colonoscopy were carried out for them. TCT and HPV were also performed for female. Uncerating persons were followed up for a long term (more than 6 months). [Results] After follow up, there were 22 cancer patients was found. Among them, 15 cases (68.2%) were diagnosed within 6 months from the elevation of tumor markers, 3 cases (13.9%) within one year, 2 cases (9.1%) within two years, and 2 cases (9.1%) within three years. COX analysis showed that degree elevated tumor markers ($RR=1.154, 95\%CI: 1.078\sim 1.237, P<0.001$), tumor markers increased gradually ($RR=3.863, 95\%CI: 1.504\sim 9.919, P<0.005$) and relevant symptoms ($RR=3.935, 95\%CI: 1.178\sim 13.14, P<0.05$) were the cancer risk factors of screened person. [Conclusions] Systemic clinical examination and long-term follow up should be carried out for person with elevated tumor marker.

Key words: cancer; early detection; tumor marker elevation; physical examination

我国恶性肿瘤的发病率和死亡率均呈上升趋势^[1]。早诊早治是战胜癌症的重要的二级预防策略。实现早期诊断最重要的手段是定期体检。随着人们防癌意识的提高和外周血肿瘤标志物检查在体检项

目中的广泛应用,发现许多体检人员有肿瘤标志物升高。而外周血肿瘤标志物升高对于恶性肿瘤诊断意义尚无明确的结论,对这部分人员如何进行检查、随访尚无统一的规范。

常用的外周血肿瘤标志物检查对于早期癌诊断的敏感性较低,如 CA724、CA199、CEA 对于早期胃

收稿日期: 2013-04-07; 修回日期: 2013-08-05
基金项目: 北京希望马拉松专项基金 (N2009YF51)
通讯作者: 李槐, E-mail: lihuai1956@hotmail.com

癌诊断的敏感性分别为 2.3%、11.4%、9.1%^[2]。而且常用的外周血肿瘤标志物升高也可以见于良性疾病,限制了肿瘤标志物检查作为筛查、早期诊断手段的应用。除了 AFP 用于肝癌的早诊筛查、PSA 用于前列腺癌的筛查以外^[3],外周血肿瘤标志物检查还常用于肿瘤患者手术后的随访,如 CA125 检查用于卵巢癌的术后随访,CEA 检查用于结肠癌术后的随访等^[4,5]。

体检发现的外周血肿瘤标志物升高是否为恶性肿瘤的早期表现尚不明确。一项包括了 22 000 名绝经后妇女的研究发现,体检 CA125 异常者的死亡风险明显增高(RR=2.76)^[6]。结肠癌患者的肿瘤标志物异常先于临床或影像学复发 3~9 个月出现^[7]。临床工作中发现,部分体检肿瘤标志物异常者经进一步临床检查被诊断为恶性肿瘤或者其他疾病,还有一部分体检者在经过长期随访后被诊断为恶性肿瘤。因此,有必要明确体检发现肿瘤标志物升高的临床意义,为临床检查规范的制定提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月至 2012 年 6 月于中国医学科学院肿瘤医院防癌科咨询门诊就诊的肿瘤标志物升高人员(包括本院和其他体检中心发现的肿瘤标志物异常人员)共 195 名,符合纳入标准并签署知情同意后共入组 182 例。纳入标准为:①新发现 CEA,CA153,CA125,CA199,SCC,CA724,CA242,CYFRA211 数值超过正常值上限,且 1 个月内复查结果仍然超过正常值的上限。②已经发现上述肿瘤标志物异常,经过数月至数年的复查,仍然升高或恢复正常,或发现了导致肿瘤标志物异常病因的体检人员。③发现肿瘤标志物升高后随访时间大于 6 个月。④在发现肿瘤标志物异常之前无恶性肿瘤病史。排除标准:①发现肿瘤标志物异常时间小于 6 个月。②不同意或者无条件(边远地区)对其进行检查或随访。③有慢性肝功能不全、肾功能不全病史。④发现肿瘤标志物异常时已诊断为恶性肿瘤。

1.2 研究方法

经复查确认外周血肿瘤标志物升高后,一方面对体检人员进行详细问诊采集风险因素:包括性别、

年龄、一级亲属恶性肿瘤家族史、既往慢性病史(高血压、糖尿病、冠心病、胃溃疡、慢性肠炎、胆囊炎、肺结核、支气管扩张、痛风)、肿瘤发病危险因素(吸烟史、饮酒史)、乏力、有无消瘦(半年内体重下降 5kg)、有无相关临床症状(如咳嗽、大便习惯改变、下腹痛等)。以上因素以及肿瘤标志物异常的种类、是否逐渐升高、升高的程度作为变量进行肿瘤标志物异常人员患肿瘤的风险评估,采用 SPSS11.0 软件进行 COX 风险比例模型分析。

另一方面对入组人员进行全面检查,包括颈部 CT、腹部盆腔 CT,女性还进行妇科 TCT 和/或人乳头瘤状病毒(HPV)检查。如果无异常发现,进行胃镜和肠镜检查。以上检查如果发现异常则进入临床检查和治疗;如果无异常发现,则每 3 个月复查肿瘤标志物。如果在随访复查过程中肿瘤标志物升高幅度达正常值上限的 2 倍以上,则根据最近一次检查结果重复进行部分检查并密切随访;如果检查结果无明显升高或者恢复正常则 1 年后进行全面的体检包括胸部 CT 检查、腹部超声、盆腔超声、肿瘤标志物、女性妇科检查,是否进行胃镜和肠镜检查根据第一次的检查结果有无异常以及有无临床症状确定。

如果通过以上检查发现异常,在进行治疗后复查升高的肿瘤标志物,如果治疗后肿瘤标志物恢复正常,则确认其为肿瘤标志物升高的原因。

2 结果

2.1 一般情况

2008 年 1 月至 2012 年 6 月共入组 182 例,其中 52 例随访时间未达到 6 个月,1 例因肾功能明显异常可能影响肿瘤标志物的测定值未纳入分析(此病例随访两年未发生肿瘤性疾病),最终纳入分析 129 例。其中男性 56 例,女性 73 例,中位年龄 51 岁。

风险因素分布情况:129 例肿瘤标志物异常人员中一级亲属曾患恶性肿瘤 64 例(49.6%),既往慢性病史阳性 35 例(27.1%),吸烟 37 例(28.7%)、长期饮酒 16 例(12.4%),乏力 8 例(6.2%),有相关临床症状 6 例(4.7%),消瘦 4 例(3.1%)。

129 例中 CEA 升高 52 例,CA199 升高 18 例,CA724 升高 17 例,CA125 升高 15 例,CA242 升高

12例,SCC升高6例,NSE升高5例,CYFRA211升高4例。

2.2 随访结果

129例体检肿瘤标志物异常人员中位随访时间24个月。共发现肿瘤患者22例,其中恶性肿瘤18例,交界性肿瘤2例,畸胎瘤2例。其中肺癌8例、肠癌5例、胃癌2例、子宫内膜癌1例、食管癌1例、甲状腺髓样癌1例、卵巢交界性肿瘤2例、卵巢畸胎瘤2例。

确诊肿瘤标志物升高后6个月内诊断为肿瘤的有15例,占全部肿瘤例数的68.2%;6个月至1年内诊断为肿瘤的有3例,占13.6%;1年至2年间诊断为恶性肿瘤的有2例,占9.1%;2年至3年间诊断为恶性肿瘤的有2例,占9.1%。22例中,18例为可手术的患者;4例为不能手术患者,其中3例为肺癌,1例为肠癌。

通过随访发现,129例入组人员中,有39例在随访过程中肿瘤标志物水平恢复正常范围,占30.2%;非肿瘤性良性疾病导致的肿瘤标志物升高有8例(6.2%);持续升高未发现明确病因者60例,占46.5%。129例体检肿瘤标志物升高人员具体随访结果见Table 1。

2.3 危险因素分析

以性别、年龄、肿瘤标志物异常的种类、升高的程度(正常上限的倍数)、是否持续升高、一级亲属恶性肿瘤家族史、既往慢性疾病史的有无、是否吸烟、是否长期饮酒、乏力、消瘦的有无、相关临床症状的有无为变量,COX多因素风险比例模型分析发现肿瘤标志物升高的程度($RR=1.154, 95\%CI: 1.078 \sim 1.237; P<0.001$)、逐渐升高($RR=3.863, 95\%CI: 1.504 \sim 9.919; P<0.005$)、有相关临床症状($RR=3.939, 95\%$

$CI: 1.178 \sim 13.14; P<0.05$)为肿瘤标志物异常人员患肿瘤的危险因素。

3 讨论

本文是一项回顾性临床研究,报告了一般人群中发现的肿瘤标志物异常经长期随访后的临床意义。通过研究发现,体检过程中发现的肿瘤标志物异常人员,部分为恶性肿瘤患者、部分为亚临床恶性肿瘤患者。而这部分患者的发现需要通过较一般体检更加详细深入的临床检查才能发现,还有一部分患者需要长期随访才能得到诊断。发现这些患者,对于提高治疗效果挽救生命具有重要的意义。

129例体检肿瘤标志物异常人员中,各标志物升高例数的分布不同,常见肿瘤标志物如CEA、CA199、CA724、CA125升高例数较多,其他肿瘤标志物例数较少。CEA是目前各大医院和体检中心最常用的肿瘤标志物,这也可能导致CEA异常的例数最多。经过中位2年的随访,CEA异常人员中14例诊断为恶性肿瘤,其中肺癌6例、结直肠癌5例、胃癌1例、食管癌1例、甲状腺癌1例。八种肿瘤标志物中,CEA和CA199异常的人员中患肿瘤性疾病的人员比例最高,分别为26.9%和27.8%。

一般体检项目中多采用胸部X线片,有些医疗机构甚至采用胸部透视检查筛查肺部肿瘤,腹部盆腔多采用超声进行检查,一般不包括胃镜和肠镜检查,因此常常不能发现早期肺癌、胃癌、肠癌等疾病。如果采用胸部CT、腹部CT、胃镜、肠镜等临床检查则明显增加体检者的经济负担和放射线受量,因此,这些检查不能作为常规体检项目使用。但发现肿瘤标志物异常后,以此为线索通过进一步的CT、内

镜等检查,能够发现一般体检中未被发现的早中期肿瘤患者。本组已诊断的22例肿瘤患者中,18例为早中期可手术的患者,3例为晚期肺癌患者,1例为晚期肠癌患者。因此,对于体检发现的肿瘤标志物异常升高的人员,有必要进行全面的临床检查,以早期确诊早期恶性肿

Table 1 Follow-up results of 129 screened person with elevated tumor marker

Tumor marker	Cancer(%)	Non-cancer(%)	Recovered(%)	Unexplained(%)	Total
CEA	14(26.9)	3(5.8)	7(13.5)	28(53.8)	52
CA199	5(27.8)	0	4(22.2)	9(50.0)	18
CA724	1(5.9)	0	10(58.8)	6(35.3)	17
CA125	2(13.3)	5(33.3)	5(33.3)	3(20.0)	15
CA242	0	0	4(33.3)	8(66.7)	12
SCC	0	0	2(33.3)	4(66.7)	6
NSE	0	0	3(60.0)	2(40.0)	5
CYFRA211	0	0	4(100)	0	4
Total	22(17.1)	8(6.2)	39(30.2)	60(46.5)	129

瘤患者,降低肿瘤死亡率。

从 22 例肿瘤性疾病患者的病种分布中可以看出,异常的肿瘤标志物种类与疾病之间关系无明显的规律可循。临床工作中应该对体检人员进行全面的检查包括颈部、胸部 CT、胃镜和肠镜的检查,女性还应该进行妇科检查。值得注意的是,5 例 CA199 异常升高被诊断为恶性肿瘤的病例中,2 例为卵巢交界性肿瘤,2 例为畸胎瘤,1 例为胃癌。因此,对于体检过程中发现的肿瘤标志物异常人员,应进行全面的检查,女性应注重妇科的检查,尤其是盆腔 CT 的检查,以避免漏诊超声检查阴性的卵巢肿瘤如畸胎瘤。

22 例诊断为肿瘤性疾病的患者中约 2/3 是在发现肿瘤标志物异常后半年内被诊断为肿瘤,另 1/3 是在发现肿瘤标志物异常半年甚至 2 年以上才被诊断为恶性肿瘤。因此,体检发现肿瘤标志物异常后,需要进行长期的随访直至诊断出引起肿瘤标志物异常的疾病或者随访至肿瘤标志物恢复正常,以免错过宝贵的早期诊断时机。

COX 多因素风险比例模型分析显示,肿瘤标志物升高的程度越高,肿瘤标志物异常人员患恶性肿瘤的风险越高。如果肿瘤标志物在每次复查中持续升高,则肿瘤标志物异常人员患恶性肿瘤的几率明显增加。临床工作中尤其需要注意的是,应详细询问肿瘤标志物异常人员是否有临床症状和体征,如有无腹泻、便秘症状,有无腹部疼痛症状,有无腹部包块,有无腹部局部压痛等,相关的临床症状可以为明确诊断提供非常有价值的诊断线索。

美国的一项包括 27 000 人的恶性肿瘤家族史的调查中,一般人群中一级亲属恶性肿瘤家族史的阳性率约为 25%^[8]。本组 129 例肿瘤标志物异常人员中,64 例(49.6%)一级亲属患恶性肿瘤,高于一般人群中恶性肿瘤一级亲属家族史阳性率。说明遗传因素在一般人群肿瘤标志物异常的发生中起到了一定的作用。

本研究也证明了癌症的发生是一个漫长的过

程,部分肿瘤患者从出现肿瘤标志物升高到诊断为恶性肿瘤有一定的时间间隔,发展到晚期更需要一个过程。因此,外周血传统肿瘤标志物检查在体检中的应用价值有待进一步扩大范围进行观察与评价。此项研究为回顾性研究,研究结论尚需要更大样本量的前瞻性研究证实。在随访肿瘤标志物异常的过程中,如果能结合各种常见恶性肿瘤的患病危险因素进行研究,可能使临床检查更具有针对性。

参考文献:

- [1] Chen WQ,Zhang SW,Zheng RS,et al. A report of cancer incidence and mortality from 38 cancer registries in China,2007[J]. China Cancer,2011,20(3):162-169.[陈万青,张思维,郑荣寿,等.中国肿瘤登记地区 2007 年肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2011,20(3):162-169.]
- [2] Kodama I,Koufuji K,Kawabata S,et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA [J]. Int Surg,1995,80(1):45-48.
- [3] Bangma CH,Blijenberg BG,Schröder FH. Prostate-specific antigen:its clinical use and application in screening for prostate cancer [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl,1995,221:35-44.
- [4] Bast RC Jr,Xu FJ,Yu YH,et al. CA 125:the past and the future[J]. Int J Biol Markers,1998,13(4):179-187.
- [5] Wichmann MW,Lau-Werner U,Müller C,et al. Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer [J]. Anti-cancer Res,2000,20(6D):4953-4955.
- [6] Jeyarajah AR,Ind TE,MacDonald N,et al. Increased mortality in postmenopausal women with serum CA125 elevation[J]. Gynecol Oncol,1999,73(2):242-246.
- [7] Flanagan FL,Dehdashti F,Ogunbiyi OA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer [J]. Ann Surg,1998,227(3):319-323.
- [8] Ramsey SD,Yoon P,Moonasinghe R,et al. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: Implications for cancer screening and prevention[J]. Genet Med,2006,8(9):571-575.