

腫瘤指數判讀之 臨床意義

| 高育青醫師 | 高雄醫學大學附設醫院血液腫瘤科

隨著癌症預防的知識日益普及，民眾對於癌症篩檢的概念也大幅提升。但到底什麼是腫瘤指標 (Tumor markers)？是否可以藉此診斷癌症？也是許多接受健康檢查後、帶著異常的報告就醫患者的疑惑。

腫瘤指標，通常是由腫瘤本身產生的物質或是因腫瘤形成間接導致其他細胞製造的成分都泛指為腫瘤指標。許多 tumor markers 是蛋白質或胜肽，可以存在於血液、體液或其他組織內。而藉由偵測這些物質，在臨床上可以輔助診斷、幫助分期、預測預後、評估療效與追蹤疾病是否復發。

腫瘤指標是否可以直接應用在癌症篩檢？依據腫瘤指標特異性不同及病患本身罹病風險高低，篩檢的準確性會有落差。過高的偽陽性率也會造成不必要的恐慌和醫療資源之浪費。因此以下介紹基本常見的腫瘤指標：CEA、SCC-Ag、CA-125、CA 15-3、AFP、CA 19-9、PSA、Beta2-microglobulin、TPA 和 Chromogranin A。希望讓讀者在臨床應用上有所幫助。

癌胚胎抗原 CEA (Carcinoembryonic Antigen)

CEA 增加在許多良性或惡性疾病下都可以發生，因此不建議單用 CEA 指數升高診斷癌症。臨床上建議，間隔 3-6 個月再追蹤 CEA 指標或配合病史詢問、身體檢查、糞便潛血反應 (fecal occult blood test, FOBT) 及內視鏡檢查或影像學檢查，會更有效率地篩檢出大腸直腸癌症。

一般來說，CEA baseline 在抽菸者、男性和年老者偏高，無法明確有一個閾值定義異常。整體而言，CEA 上升最常見於惡性大腸直腸癌，CEA 指數也常與腫瘤分化情形相關，研究指出 80% 分化良好的大腸直腸癌會製造 CEA，但卻在分化不佳 (poorly-differentiated) 者只有 60% 會產生 CEA。

非癌症情況，CEA 增加的原因可以是：抽菸、感染、消化道潰瘍、發炎性腸炎 (Inflammatory bowel disease)、胰臟炎、甲狀腺低下、肝硬化和肝炎、乳房良性疾病。惡性腫瘤相關 CEA 增加：大腸直腸癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、食道癌、小腸和肝膽胰惡性腫瘤、乳癌和其他癌症。如果 CEA 指標很高 (> 20 ng/mL)，暗示著高度可能是轉移性的大腸直腸癌。CEA 可以作為預測及追蹤指標，當開完刀之後

Cancer

CEA 指數下降，可能會有比較好的無疾病存活期和存活率。

鱗狀細胞癌 SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen, SCC-Ag)

SCC 是鱗狀細胞癌之參考指標，只要是鱗狀上皮細胞的器官組織癌化病變都有機會讓 SCC 異常增加。像是頭頸癌、食道癌、肺部鱗狀細胞癌、子宮頸癌、肛門癌和外陰癌。因此 SCC 有輔助診斷及治療前後監測的功能，持續追蹤可早期偵測疾病復發 (≥ 2 ng/mL)。

在良性疾病方面，可能發生 SCC antigen 增加的情形包含：肺部疾病 (肺結核、ARDS 急性呼吸窘迫症候群、sarcoidosis 類肉瘤病和支氣管囊腫)、皮膚問題 (濕疹、天皰瘡、乾癬和紅皮症 erythroderma epidermitis) 等。

癌症抗原 CA-125 (Cancer Antigen 125)

整體而言，約八成的卵巢癌患者會有 CA-125 表現異常增加。但在早期卵巢癌只有 50% 會發現 CA-125 異常，疾病晚期指標陽性率會更高。卵巢癌異質性高。也並非每一種組織型態都有此表現。而 CA-125 抗原非高特異性，其存在於體內不同的器官組織中，包含：輸卵管表皮組織、子宮內膜、腹膜、胸腔肋膜、心包膜和分泌型乳腺等等。正常生理情形可能會影響 CA-125 的血中濃度，健康停經前婦女會有稍高的 CA-125、接受子宮切除術後的女性 CA-125 較正常低。

在良性非癌情況下，CA-125 上升可能是子宮內膜異位症、骨盆腔發炎、子宮腺瘤、子宮肌腺症等。而在卵巢癌患者，CA-125 則和腫瘤大

小與 FIGO 分期呈現正相關。CA-125 是否適用於所有無症狀婦女的篩檢目前尚無定論，主要還是輔助其他診斷工具 (配合經陰道超音波及其他影像檢查)；而 CA-125 是可以用來做術後追蹤及偵測早期復發的指標。

癌症抗原 CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)

CA 15-3 是含碳水化合物的蛋白質抗原稱為黏蛋白。CA 15-3 增加和乳癌的關聯性強，許多研究指出在晚期乳癌 CA 15-3 的敏感性比早期乳癌更高。因此在乳癌的篩檢時，應該配合超音波及乳房攝影檢查才能進一步確診。

在良性情況下，CA 15-3 增加可能是良性肝臟疾病 (肝硬化) 或良性乳房疾病。CA 15-3 在其他惡性癌症也會增加：肺癌、胰臟癌、卵巢癌、大腸直腸癌和肝癌。CA 15-3 主要功能是預測疾病預後、偵測早期乳癌的復發、評估術後是否有殘存腫瘤、轉移乳癌的治療效果。

甲型胎兒蛋白 AFP (α -fetoprotein)

AFP 是胎兒的肝臟和卵黃囊製造，也會進入母體血液循環，正常而言在出生後 18 個月之後，AFP 就會和成人一樣 (< 10 ng/mL)。AFP 是診斷肝癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 的工具之一，約六成到八成的肝癌病人可以看到 AFP 上升。但在懷孕期、肝內膽管癌、生殖細胞腫瘤與未分化畸胎瘤、淋巴癌或是大腸癌伴隨肝臟轉移時，AFP 都會升高。

病毒性肝炎、酒精性肝炎、肝硬化的病人因罹患 HCC 的風險增加，定期接受 AFP 篩檢 (> 20 ug/dL)，再配合超音波和其他影像學檢查，是可以幫助診斷早期肝癌。AFP 也是預後及追

Cell

蹤的指標，可以預測肝臟移植之後是否復發。

而 AFP 會在生殖細胞瘤 (non-seminomatous germ cell tumors) 增加，針對 yolk sac tumor 和 embryonal carcinoma 有高敏感性。因此在這些疾病的診斷與追蹤上，AFP 和 LDH、HCG (Human Chorionic Gonadotropin) 一樣非常重要。

癌症抗原 CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9)

CA 19-9 是由正常胰臟和膽道細胞分泌，少部分則是胃、腸道、子宮內膜和唾液腺產生，因此 CA19-9 不是一個準確的罹癌指標，也並非胰臟特異性的腫瘤指標。但針對膽道和胰臟惡性腫瘤，CA19-9 相對上有較高敏感性和特異性。如果臨床上病人合併有體重減輕、腹痛、黃疸的症狀，或是影像上有證據顯示胰臟病灶時，CA 19-9 診斷價值就更高。反之，若無症狀病患，腫瘤體積還很小，CA 19-9 異常的機率較低。

有少部分 Lewis 血型為 Le (a-,b-) 者，不會分泌 CA19-9，則可能導致偽陰性狀況。CA 19-9 在惡性腫瘤下會增加，如：胰臟癌、膽道癌、胃腺癌、大腸直腸癌、肺癌和甲狀腺癌。CA 19-9 在良性疾病下增加，例如：膽管炎、阻塞性黃疸、胰臟炎和子宮內膜疾病等等。

健康人常是意外發現 CA 19-9 升高，此時，建議要再繼續密集追蹤，假使 CA19-9 持續上升或是合併症狀，才需要安排進一步檢查。CA 19-9 主要還是應用在癌症追蹤治療及輔助偵測癌症復發。

攝護腺特異抗原 PSA (Prostate Specific Antigen)

PSA 是由男性攝護腺及尿道旁腺體 (perio-urethral glands) 的柱狀上皮細胞產生。PSA 在正常生理狀態下上升的原因很多，包含種族 (印尼男性有較低的 PSA)、身體質量指數 (BMI) (體重越重可能會使 PSA 減少)、藥物 (NSAIDs, statins 和 thiazides 可能會減低 PSA)、長途騎自行車、年紀，其他像是肛門指診檢查 (digital rectal examination, DRE)、接受攝護腺切片術後、射精、攝護腺炎、良性攝護腺肥大或是急性尿液滯留都可能是 PSA 升高的原因。

因為隨著年齡增加，攝護腺肥大機會增加，導致 PSA 上升。在不同年紀的 PSA 正常值定義不同：40-49 歲，total PSA 值在 0-2.5 ng/mL；50-59 歲，0-3.5 ng/mL；60-69 歲，0-4.5 ng/mL；70-79 歲，0-6.5 ng/mL。

Total PSA 是由游離態 PSA (free PSA) 和與 α 1-antichymotrypsin 結合的 PSA (PSA-ACT=complexed PSA) 組成。藉由 Free PSA/Total PSA 比值可輔助判斷是否為攝護腺癌。研究統計，Free PSA/Total PSA >25%，良性攝護腺疾病可能性較高；而比值 <25%，越低則暗示攝護腺癌機會越高。

是否用 PSA 篩檢攝護腺癌目前證據尚不明確，攝護腺癌之診斷還是要配合觸診、攝護腺超音波等檢查為主。若攝護腺癌確診之後，PSA 在預後的危險程度分級扮演重要角色，也應用在治療效果評估和術後追蹤。

β 2- 微球蛋白 (Beta2-microglobulin, B2M)

B2M 是主要組織相容性複合物 (MHC Class I) 的成分之一，呈現在所有的有核細胞上，也是一個中分子量的蛋白質，經由腎臟代謝。B2M 增加會出現於腎臟功能異常、長期透

析狀態、發炎(類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡和 Sj gren's 症候群等等)、感染、淋巴惡性腫瘤、慢性淋巴性白血病或多發性骨髓瘤患者。因此並非所有的 B2M 增加就等於血液惡性疾病。B2M 是多發性骨髓瘤重要的診斷分期和追蹤的指標之一。

組織多胜肽抗原 (Tissue polypeptide antigen, TPA)

TPA (tissue polypeptide antigen) 是屬於正常上皮細胞細胞質的骨架成分 (epithelial cytoskeleton), TPA 上升會出現在正常與異常的細胞快速增生狀態。因此 TPA 並不是癌症特異性的指標, 而是提示警訊, 代表有可能惡性腫瘤存在。TPA 也可以輔助做為療效評估和追蹤。

嗜鉻粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA)

嗜鉻粒蛋白 A (CgA) 是一種酸性醣蛋白 (Acidic glycoprotein), 儲存在神經內分泌細胞中。在多種神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumors) 都會分泌 CgA, 可做為癌症指標。特別是胃腸道及胰臟內分泌腫瘤 (Gastroenteropancreatic NETs) 中, CgA 指標的敏感性高。小細胞肺癌、神經母細胞瘤 (Neuroblastoma) 和嗜鉻性細胞癌 (Pheochromocytoma), CgA 也會增加。而在非腫瘤之 CgA 上升, 可能是胰臟炎、慢性胃炎、肝硬化、發炎性腸炎、甲狀腺亢進、藥物 (Proton pump inhibitors、Histamine-2 receptor antagonists) 等。CgA 的血中濃度在神經內分泌腫瘤的治療反應和有預後相關性, 也是追蹤的指標。

結語

無論何種腫瘤指標皆無法直接做為癌症診斷, 醫師會整體評估臨床症狀、個人過去病史、

危險因子暴露、家族癌症史、理學檢查、實驗室數據、和影像學檢查等各種資訊, 提供病人合適建議, 做更進一步處置。篩檢的目的, 主要是期望可以早期偵測癌症, 早期治療。腫瘤指標正常, 無法百分之百確定沒有癌症, 仍需搭配其他影像篩檢; 腫瘤指標異常, 也不見得就是癌症, 不需要過度恐慌。希望讀者可以藉此文章, 更了解腫瘤指標的臨床上價值, 如果有任何疑問, 依然建議轉診給血液腫瘤專科醫師做後續處置。

參考資料:

Ann Coloproctol 2019;35(6):294-305
 Tumour Biol. 1998;19(6):517-26
 Cancers 2020, 12, 3730
 Advances in Clinical Chemistry Volume 71, 2015, Pages 1-23
 Journal of Oncological Sciences Volume 3, Issue 1, April 2017, Pages 5-11
 Med Sci Monit. 2016; 22: 3154-3162
 Liver International. 2019;39:2214-2229
 Sci Rep 10, 8820 (2020)
 Adv Exp Med Biol. 2015;867:247-60
 BMJ 2018;362:k3519
 Cancer Epidemiology 54 (2018) 48-55
 Endocrine-Related Cancer, 25(1), R11-R29
 Neuroendocrinology 2012;95:344-350



作者

| 高育青醫師
 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 /
 血液腫瘤內科主治醫師 /
 高雄醫學大學醫學系畢業

邀稿 | 陳彥旭
 蕭惠樺