

常用肿瘤标志物 临床手册

主 编 王居祥 胡跃清
副主编 邹 玺 戴 虹

Tumoe Marker, TM

CLINICAL HANDBOOK FOR COMMON TUMOR MARKERS



东南大学出版社

SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

江苏省优势学科资助项目

常用肿瘤标志物 临床手册

主 编 王居祥 胡跃清
副主编 邹 玺 戴 虹
参 编 祁明浩 吴 坚

东南大学出版社
· 南京 ·

图书在版编目(CIP)数据

常用肿瘤标志物临床手册/王居祥,胡跃清主编.
—南京:东南大学出版社,2016.1

ISBN 978-7-5641-6060-9

I. ①常… II. ①王…②胡… III. ①肿瘤-生化性状-手册 IV. ①R730.4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 242227 号

常用肿瘤标志物临床手册

出版发行 东南大学出版社

社 址 南京市四牌楼 2 号 邮编 210096

出版人 江建中

网 址 <http://www.seupress.com>

电子邮箱 press@seupress.com

经 销 全国各地新华书店

印 刷 南京玉河印刷厂

版 次 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

开 本 850 mm×1 168 mm 1/32

印 张 10

字 数 300 千

书 号 ISBN 978-7-5641-6060-9

定 价 55.00 元

本社图书若有印装质量问题,请直接与营销部联系。电话(传真):025-83791830

前 言

肿瘤临床实践和研究证明,肿瘤治疗的关键在于早期发现、早期诊断和早期治疗。而肿瘤标志物在肿瘤普查、协助诊断、指导治疗、评价疗效、判断预后及跟踪复查等方面具有重要作用。

同时,在常规体检项目中,常包含有数项肿瘤标志物,其检测值的高低变化,常令检查者紧张不已,惟恐患恶性肿瘤,对此,需要答疑解惑,给予正确指导。

近年有关“肿瘤标志物”这一类的专著很少,一般都包含在肿瘤学书籍中,或分散在杂志中,内容不集中,或较简要,或过于复杂,而且是又以传统的项目居多。但是在临床诊疗实践和肿瘤教学中又很需要和常用,尤其是近年来针对“肿瘤标志物”的研究已成为热门,新的肿瘤标志物层出不穷,特别是分子标志物发展迅速,还有许多新的术语问世,内容不断更新,亟须加以推广。

该书所选择的内容,着重介绍临床常用的观察指标,也是大多数医院能够开展的检测项目,并力求内容新颖,选择性介绍实用的热门研究成果,多数是成熟和比较成熟的项目,以符合时代发展。全书共涉及 200 个标志物,其中重点论述有 80 多个标志物。

同时也考虑到内容简明扼要,携带方便,查找容易,故编写成手册形式。

全书共分三篇:上篇“概述”、中篇“常见肿瘤疾病标志物检测”,下篇“常见肿瘤并发症标志物检测”。最后附有检索,方便查找。

上篇“概述”,讨论临床检测肿瘤标志物的重要意义,介绍常用

的肿瘤标志物如癌胚抗原类、酶类、激素类、蛋白类、肿瘤细胞表面分子和细胞核内相关分子类标志。并着重讨论常用化疗药物个体化治疗的检测,其中有铂类、氟类药物、抗微血管药物、抗叶酸药物、乳腺癌内分泌治疗及分子靶向药物个体化治疗的检测等内容。

中篇“常见肿瘤疾病标志物检测”,这是本书主要内容,系统介绍包括肺癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、肝癌、淋巴瘤等 30 余种肿瘤疾病的相关肿瘤标志物;还介绍了有关的恶性黑色素瘤、软组织肉瘤、骨肉瘤、胸腺肿瘤、恶性间皮瘤、肾上腺皮质癌、畸胎瘤、髓母细胞瘤、泌乳素瘤及类癌等较少见的相关肿瘤疾病标志物。

下篇“常见肿瘤并发症标志物检测”,讨论了常见的肝转移、胸膜转移、腹膜转移等并发症的相关肿瘤标志物。

本书可成为肿瘤专科医师、内科、外科、妇科及其他各医学学科临床医生的参考书;亦可为进修医生、实习医生的临床实习、临床教学查房的工具书。

本书为专业和科普相结合的医学著作,文笔通俗易懂,可为非医学专业人士了解肿瘤疾病诊疗方法的专业手册。

在本书编写过程中尽管我们力求完美,而随着肿瘤治疗学科研究与治疗技术的快速发展,新的肿瘤标志物项目不断被发现,所以书中或有遗缺和不当之处,诚请读者批评指正。

编者

2015 年 5 月

目 录

上篇 概述

1. 肿瘤标志物的临床意义	3
肿瘤标志物的定义	3
肿瘤标志物的发展简况	3
理想的肿瘤标志物应具备的特点	4
临床检测肿瘤标志物的意义	4
2. 常见肿瘤标志物的分类	6
胚胎性蛋白类	6
蛋白质抗原类	8
酶类	10
激素类	12
糖蛋白抗原类	13
组织肿瘤标志物类	16
3. 肿瘤个体化治疗靶标检测	22
化疗药物靶标检测	22
分子靶向药物靶标检测	25
肿瘤个体化治疗检测组合方案	27

中篇 常见肿瘤疾病标志物检测

1. 原发性脑肿瘤常用标志物..... 31
(NSE, AFP, MGMT, 1p/19q 杂合性缺失, Ki-67、p53, HVA、VMA, SVV(Survivin), 因子Ⅷ抗原检测, FGF-2, Tau)
2. 鼻咽癌常用标志物..... 36
(EBV, SCC, TSGF, SVV, p16, EGFR, ras、myc、sis、src、myb 等基因)
3. 喉癌常用标志物..... 42
(SVV, Ki-67)
4. 口腔恶性肿瘤常用标志物..... 45
(SCC, EGFR, HPV, p16, IL-8、HGF, 脱落细胞学检查)
5. 甲状腺常用标志物..... 49
(TSH, TRH, Tg, CT, BRAF、RAS、RET/PTC、PAX8/PPAR γ , CEA、CA19-9)
6. 肺癌常用标志物..... 53
(NSE, CEA, Cy21-1, SCC, CA125、CA19-9、CA242, Fer, EGFR 第 18、19、21、20(S768I)外显子检测, EGFR, ALK, VEGF, KRAS, SVV, myc, p53, Cyclin D1, COX-2, ToPo II, MMP-9, 其他)
7. 胸腺肿瘤常用标志物..... 67
(血常规, 免疫功能检测, 其他)

8. 恶性间皮瘤常用标志物·····	70
(胸水、腹水的癌细胞检测, C-ERC 和 N-ERC, 透明质酸酶, SMRP、CEA, LDH)	
9. 乳腺癌常用标志物·····	73
(CA15-3, CEA, TPA、TPS, Fer, ER、PR, Her-2/neu (C-erbB-2), Ki-67, BRCA, VEGF, EGFR, mTOR, COX-2, E-cadherin, Cyclin A2, p53, OB, E2, FSH, LH, 其他)	
10. 食管癌常用标志物 ·····	93
(CEA、SCC、CYFRA21-1、p3-Ab, SCC, COX-2, PCNA, p53, Cyclin D1, VEGF, NF-kappa B, EGFR, Her-1/Neu)	
11. 胃癌常用标志物 ·····	99
(Hp, CA72-4, CEA、CA19-9、CA125、AFP、CA50、CA242, HER-2, VEGF/VEGFR, EGFR, p53, Ki-67, MMP, SVV, E-cadherin, COX-2, PG、CK19、MG7-Ag、PTEN、K-ras 等)	
12. 胃肠间质瘤常用标志物·····	109
(CD117, CD34, C-kit 及 PDGFR α 基因突变)	
13. 结直肠癌常用标志物·····	112
(OB, CEA, CA19-9, CA50, CA242, K-ras, BRAF, Ki-67, NM23, p53, SVV, PIK3CA, COX-2, MIC-1, MMP, 其他)	
14. 小肠恶性肿瘤常用标志物·····	123
15. 肝癌常用标志物 ·····	126
(AFP, AFP-L3, γ -GT, ALP, AFU, Fer, CEA,	

- CA19-9、CA125、CA242、CA15-3, CRP, BIL, CHE, PK 及同功酶, GP73, GPC-3, HSP-70, GST- π , EGFR, VEGF/VEGFR, HBV, HCV, MIF, 其他)
16. 胆道肿瘤常用标志物..... 141
(γ -GT, γ -GT 同功酶, ALP, CEA、CA19-9、CA125、E-cadherin 等)
 17. 胰腺癌常用标志物..... 145
(CA19-9, CA242, CA50, CEA, PCAA, K-ras, POA, RNase, MMPs, MIC-1)
 18. 胃肠胰神经内分泌肿瘤常用标志物..... 153
(CgA, Syn, Ki-67, NSE)
 19. 肾癌常用标志物..... 157
(VHL, CA IX, mTOR, PTEN, 端粒酶, Ki67, P53, BCL-2)
 20. 膀胱癌常用标志物..... 164
(NMP22, BTA, FB/FDP, 端粒酶, VEGF, DNA 测定, 血型相关抗原, M344、19A211、T138、DD23, Cadherins, Integrins, Ras, c-myc、mdm2、p53、p63 等)
 21. 前列腺癌常用标志物..... 170
(PSA, F-PSA, Ki-67, BRCA1、BRCA2, PAP, AR, PTEN, MIC-1, PSMA, 激素水平, 染色体异常, 其他)
 22. 睾丸癌常用标志物..... 179
(AFP, HCG, LDH)
 23. 阴茎癌常用标志物..... 183
(HPV)

24. 卵巢癌常用标志物·····	185
(CA125, CA724、CA19-9、CA15-3、TPA, BRCA, HE4, SVV, OPN, LPA, Mesothelin, Prostatein, p53、p16、Survivin、Cyclin B1、Cyclin D1、Cyclin E6 联合检测, MR-1, 其他)	
25. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤常用标志物·····	195
(HCG, AFP, CEA, LDH)	
26. 子宫颈癌常用标志物·····	198
(HPV, SCC, Podoplanin, CD34, 其他, DNA 倍体分析)	
27. 子宫内膜癌常用标志物·····	205
(PR、ER, HE4)	
28. 外阴及阴道癌常用标志物·····	208
29. 恶性淋巴瘤常用标志物·····	210
(染色体异常, CD19, CD20, CD22, CD30, CD52, CD68, CD80/CD86, Bcl-2, Ki67, p16, p53, HBV, EB 病毒, Hp 检测, BCL-11, 其他)	
30. 急性白血病常用标志物·····	224
(血象, 骨髓像, 染色体、细胞免疫学检测、骨髓细胞培养, 融合基因、变异基因)	
31. 慢性粒细胞白血病常用标志物·····	230
(诊断条件, CML 分期, 常用检测指标)	
32. 多发性骨髓瘤常用标志物·····	235
(诊断标准, 血象, 骨髓细胞学检查, M-蛋白检测, 血清 β_2 -MG 检测, PCL1, 细胞遗传学检测, 尿和肾功能	

检查及其他检测)

- 33. 软组织肉瘤常用标志物 242
- 34. 皮肤癌常用标志物 245
(HPV)
- 35. 黑色素瘤常用标志物 248
(LDH, NSE, BRAF, NRAS, C-KIT, ERBB4, CD-KN2A, CDK4)
- 36. 骨肉瘤常用标志物 253
(血钙、尿钙, ALP 及 ALP 同功酶, Runx2, p53, 其他)
- 37. 肾上腺皮质癌常用标志物 258
(Cushing 综合征的检测, 女性男性化的检测, 肾上腺皮质癌检测)
- 38. 泌乳素瘤常用标志物 261
(PRL, LH、FSH、雌激素、睾丸酮等)
- 39. 畸胎瘤常用标志物 263
(AFP, HCG, CEA)

下篇 常见肿瘤并发症标志物检测

- 1. 恶性胸水常用标志物 269
(LDH, ALP, CEA, CA125、CA19-9, SF、 β_2 -MG、AFP 等)
- 2. 恶性腹水常用标志物 273
(LDH, CEA, SF, 溶菌酶, 脂质测定, AFP、FN、ADA 等)

3. 恶性心包积液常用标志物	276
4. 肝转移癌常用标志物	278
(AFP, AFU, CEA, CA19-9、CA125、CA15-3, CRP, γ -GT 及 γ -GT 同功酶, ALP 及 ALP 同功酶, CHE, PK 同功酶, GST- π)	
5. 骨转移癌常用标志物	283
(血钙、尿钙, ALP 及 ALP 同功酶, NTX、CTX, BSP, 血钾、氯化物、血磷、尿素氮、肌酐、甲状旁腺等)	
6. 高钙血症常用标志物	289
7. 神经系统副肿瘤综合征常用标志物	291
(抗 Hu 阳性, 抗 Yo 阳性, 抗 Ri 阳性, 抗 VGCC 阳 性)	
8. 恶性肿瘤并发血栓形成常用标志物	296
附 肿瘤标志物检索	300

上篇

概述

肿瘤标志物的临床意义

肿瘤标志物的定义

肿瘤标志物(tumor marker,以下简称标志物或 TM)是指具有区分肿瘤细胞与正常细胞的生物学和分子特征的标志物质;主要是指在肿瘤发生、发展过程中由癌细胞合成、分泌的物质;或是机体对肿瘤新生物的反应而产生的物质,这些物质存在于肿瘤细胞和组织中,也可进入血液和其他体液中,并伴随肿瘤的发生和发展,这些物质逐渐呈现异常表达。这类物质一般不存在或极少量存在于正常人体内,或仅见胚胎中。而在肿瘤患者体内却显现异常表达,超过正常人体内含量。

肿瘤标志物的发展简况

肿瘤标志物的研究有其漫长的历史过程,自 1846 年 Bence-Jones 从浆细胞瘤患者尿液中发现第一种肿瘤标志物——本周氏蛋白以来,已有 160 余年历史,其后不断有重大发现。如 1920 年代,肿瘤分泌异位激素及促性腺激素作为绒毛膜滋养层细胞及芽细胞肿瘤的标志物;1940—1950 年代发现肿瘤引起某些血清酶及同功酶活性异常升高;1960 年代在慢性粒细胞白血病细胞中发现费城染色体,开创了肿瘤遗传学标志物的基础;1964 年发现 AFP 在肝

癌诊断中的价值、CEA 与结肠癌的关系;1975 年单克隆抗体技术的出现,促进了检测肿瘤标志物的发展;1980 年开始肿瘤研究进入癌基因时代后,1981 年哥伦比亚大学的 Mihael Wigler、哈佛大学的 Rober Weinberg 和美国国立癌症研究所的 Mariano Barbacid 同时从人膀胱癌培养细胞株 T24 分离到的 Ras 癌基因,以后陆续分离到百余种癌基因,使肿瘤的诊断技术也进入了分子生物学组阶段。

随着分子生物学技术的发展,从分子水平发现的基因结构或功能改变,导致一定的生物学行为、功能及基因产物的非正常表达,并与肿瘤的发生、发展密切相关,所以检测癌基因、抑癌基因及其产物,也在标志物范畴。由于这些物质存在于细胞膜上或细胞内,如激素受体、生长因子、白细胞表型、分子基因等,故把此类物质称为细胞标志物。

理想的肿瘤标志物应具备的特点

理想的标志物应具备以下特点:①敏感性高,能被早期检测出肿瘤征兆;②特异性好,能鉴别肿瘤和非肿瘤患者应达 100% 准确;③具有器官特异性,能对肿瘤进行定位;④血清中浓度测定与肿瘤体大小、临床分期相关,可用以协助判断分期;⑤半衰期短,从而能较快反应体内肿瘤的实际状态、动态变化,监测治疗效果、复发和转移;⑥测定方法精密、准确性高、操作简便、试剂价廉。但至今尚无一种兼备上述特点的理想标志物。所以要求对标志物进行综合分析。

临床检测肿瘤标志物的意义

肿瘤临床实践和研究证明,肿瘤治疗的关键在于早期发现、早期诊断和早期治疗。而肿瘤标志物在肿瘤普查、诊断、指导治疗、

评价疗效及判断预后等方面具有重要作用。

尽管大多数标志物还存在特异性不强、敏感性不高等缺点。但多年来,肿瘤标志物的应用,为临床医生提供了大量有价值的信息,成为诊疗肿瘤疾病必不可少的检查手段和检测项目。通过测定标志物的存在或含量的改变,探索肿瘤的存在、性质、来源、分化等内容,以此辅助诊断肿瘤,虽然很少单独依赖标志物作出明确诊断,但可以依据含量变化对肿瘤筛查、辅助诊断、分析病程、指导治疗、评估疗效、监测复发或转移、判断预后等方面,具有很高临床意义和实用价值。