

林巧稚

连利娟 主编

LIN QIAO ZHI

GYNECOLOGIC
ONCOLOGY

第三版

人民卫生出版社

妇科肿瘤学

K737.3
7-3

妇
科
肿
瘤
学

林巧稚

(第三版)

人民卫生出版社

主 编 连利娟
副主编 刘彤华
刘焜明
郎景和

图书在版编目(CIP)数据

林巧稚妇科肿瘤学/连利娟主编. - 3 版. - 北京:
人民卫生出版社, 1999

ISBN 7-117-03512-9

I. 林… II. 连… III. 女生殖器肿瘤学
IV. R737.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 49114 号

林巧稚妇科肿瘤学
(第三版)

主 编: 连 利 娟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/16 印张: 48.5 插页: 2

字 数: 1366 千字

版 次: 1982 年 6 月第 1 版 2000 年 5 月第 3 版第 7 次印刷

印 数: 34 011—37 010

标准书号: ISBN 7-117-03512-9/R·3513

定 价: 96.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



林 巧 稚

林巧稚 (1901. 12. 23 ~ 1983. 4. 22), 福建省人, 著名妇产科专家。1928年毕业于北京协和医学堂, 获医学博士学位, 历任协和医院妇产科住院医师、助教、副教授、代理科主任等职。1933年在英国曼彻斯特与伦敦大学医学院进修, 1939年在美国芝加哥大学医学院进修。1941年在法国人开设的“中和医院”创建了由中国人在北方开办的第一个妇产科。

林巧稚是我国妇产科学科的开拓者之一。中华人民共和国成立后, 历任协和医院妇产科主任、中国医学科学院副院长。中国科学院学部委员。

编者 (按姓氏笔画排序)

万希润	北京协和医科大学协和医院	谷春霞	北京协和医科大学协和医院
马绍康	北京协和医科大学肿瘤医院	连利娟	北京协和医科大学协和医院
卞美璐	北京中日友好医院	杨剑秋	北京协和医科大学协和医院
王含必	北京协和医科大学协和医院	林巧稚	北京协和医科大学协和医院
王家璧	北京协和医科大学协和医院	林守清	北京协和医科大学协和医院
王桂香	北京协和医科大学肿瘤医院	周春晓	北京协和医科大学肿瘤医院
刘彤华	北京协和医科大学协和医院	郁琦	北京协和医科大学协和医院
刘欣燕	北京协和医科大学协和医院	郁茵华	美国休斯敦 M. D. Anderson 肿瘤研究所
刘树范	北京协和医科大学肿瘤医院		
刘炽明	北京协和医科大学肿瘤医院	郎景和	北京协和医科大学协和医院
刘珠凤	北京协和医科大学协和医院	姜永新	北京协和医科大学协和医院
孙建衡	北京协和医科大学肿瘤医院	徐苓	北京协和医科大学协和医院
孙爱军	北京协和医科大学协和医院	徐峰极	北京协和医科大学协和医院
孙爱达	北京协和医科大学协和医院	徐蕴华	北京协和医科大学协和医院
朱燕宁	北京海军总医院	耿毅	北京协和医科大学肿瘤医院
吴鸣	北京协和医科大学协和医院	高平	北京协和医科大学协和医院
吴令英	北京协和医科大学肿瘤医院	郭丽娜	北京协和医科大学协和医院
吴爱如	北京协和医科大学肿瘤医院	盖铭英	北京协和医科大学协和医院
吴葆桢	北京协和医科大学协和医院	章文华	北京协和医科大学肿瘤医院
宋鸿钊	北京协和医科大学协和医院	黄荣丽	北京协和医科大学协和医院
张友会	中国医学科学院肿瘤研究所	黄惠芳	北京协和医科大学协和医院
张以文	北京协和医科大学协和医院	韩锐	中国医学科学院药物研究所
张震宇	北京陆军总医院	韩美龄	北京协和医科大学协和医院
李爱苓	北京协和医科大学肿瘤医院	潘凌亚	北京协和医科大学协和医院
沈铿	北京协和医科大学协和医院		

三版序言

我们高兴地看到《林巧稚妇科肿瘤学》经再次修改后的第三版问世了，的确像邓家栋教授在1993年二版序中所企望的“始终以崭新的面目出现在读者面前”。

时间虽然只是推移了5、6年，但医学的发展、妇科肿瘤的研究进步却是长足快速，各学科对其渗透和促进，使人感到知识的更新犹如鞭策于身。在这种情势之下，妇科肿瘤专业的同仁们岂敢松懈停歇，而是更加努力奋进。连利娟教授又率编著者对本书二版进行了认真的较大篇幅的修改和补充。

从1982年的第一版至今，这本肿瘤学之所以受到读者青睐，我体会主要有两点：第一，坚持以临床实践为主。书中的内容，从诊断到治疗，都非常实用，很多都是长期工作经验的总结，如滋养细胞肿瘤、卵巢癌的诊治等。但也有新的、先进的实验室和基础研究的成果。第二，坚持以自己的材料为主。这个“自己”不仅仅指本院校、本医院，也包括国内的其他院校和医院。书中不乏旁征博引，但始终突出符合国情的我们自己的经验，这和一般综述汇编、进展报告大相径庭。这就保持了本书的先进性和实用性，成为有特色的参考书和“必备读本”。

纵观编撰和成书过程，不难看出著者用心之良苦、劳神之艰辛。我知道，他们认真负责地对待每一个病人，集体讨论诊断和处理，甚至每一个疗程、每一种术式的选择与决定，都研讨斟酌再三。他们重视自己的经验，又不拘泥固守于一家之见，善于及时引入新观念、新技术，以形成自己的新经验。还特别强调监测和随诊的重要作用，因而才能总结出较完整全面的材料。我之所以赘言如是，是想说明一本好的肿瘤学专著的完成过程，也是一批好的肿瘤学家的培养过程，后者自然是前者的基础，非一时一日之功矣！

到下一个世纪初，就是林巧稚大夫百年华诞，我们先完成此书以纪念她，不尽缅怀她的教诲。我虽进耄耋之年，却觉壮心不已，尤感欣慰于后有来者。我希望有更多的优秀的妇科肿瘤学家，并希望这本书在我国妇科肿瘤学发展中起到它应有的作用。

宋 鸿 钊

三版前言

这是本书第三版，也是本世纪最后的版本。17年前，为了推动在当时已成为妇女健康主要威胁的妇科肿瘤的防治研究，林巧稚教授不顾疾病困扰，带领协和医院妇产科医师总结经验，阅读大量文献，分头撰写并亲自编著了第一版《妇科肿瘤》。该书的出版受到妇产科学界的欢迎并唤起了众多妇产科医生把妇科肿瘤的防治作为重点研究课题，被评为全国优秀科技图书。9年后再版时，编者与撰稿者系林巧稚教授在中国医学科学院所属院所内的学生或同事，这些已从事妇科肿瘤研究多年的专家、教授和副教授一致同意把《妇科肿瘤》第二版更名为《林巧稚妇科肿瘤学》，藉以缅怀当代的医德楷模林巧稚老师，并企冀将恩师以身作则的严厉而真诚的亲切教诲贯彻于写作以及日常的医疗、教学和科研中。本书的第一、二版经多次印刷仍告销罄，有读者称其为“必备参考书”。我们将以读者的鼓励鞭策自己，不断修订，使本书日臻完善。

妇科肿瘤学作为专门学科已经在本世纪内形成，从事妇科肿瘤临床与实验研究的队伍日益壮大并趋于成熟。这里不能不想到恩师高瞻远瞩和促进妇科肿瘤研究发展的作用。

随着科学技术的迅速发展，妇科肿瘤领域中的分子生物学、免疫学、病理学、内分泌学及药理学等，较数年前又有不少新的进展；对妇科肿瘤的发生、发展、诊断、预后估计及防治等增添了不少新的知识，促使我们更新概念，从深度和广度提高对妇科肿瘤的认识。因此感到对第三版的编著任务很重。所幸者，为使第三版能尽量体现妇科肿瘤研究的现代化并使之信息化，第二版原作者以他们丰富的理论基础与实践经验，欣然承担了对第二版进行全面大幅度修改任务。并且更广泛收集了当今国内外妇科肿瘤临床实验研究趋势与成就的报道，结合中国医学科学院所属院

所有有关妇科肿瘤研究的现况,为第三版增添了不少诊治肿瘤的新内容。例如卵巢交界性肿瘤又有良性型及恶性型的区分,手术后是否需要化疗,有了新的根据。妊娠期卵巢交界性肿瘤更为活跃的增生,随着妊娠结束,又转入退变。子宫肉瘤的病理诊断标准更为准确细致,使年轻妇女患者不必接受一些不必要的切除子宫的手术。对第二米勒系统新的认识,阐明了腹膜原发性浆液性肿瘤及妊娠期正常卵巢和腹膜的瘤样改变的发生机制,从而对正确诊断和处理有了新的启示,避免了切除卵巢或不必要的广泛手术。妊娠滋养细胞疾病又增添了“胎盘原位滋养细胞肿瘤”的新内容。卵巢癌及外阴癌 FIGO 分期后,尚分有低危型、高危型,可以有选择性的缩小手术范围和保留生理生育功能。宫颈癌的 FIGO 分期又有 I_b 期亚型的划分,以期明确诊断并选择最佳治疗手段。对腹股沟淋巴结解剖的重新正确认识,也简化了外阴癌淋巴结切除的手术步骤,减少了对病人的手术创伤。放疗、化疗综合治疗的疗效提高,使晚期外阴癌的手术范围可以缩小,在大多数病例中,可以免于切除尿道或肛门。对儿童所患恶性程度很高的阴道葡萄状肉瘤及内胚窦瘤,因为有了新的联合化疗,使简单的肿瘤局部切除的保守性手术代替了过去的大根治术,疗效更佳,又保留了生理生育功能。新的有效联合化疗、术前先期化疗及其他辅助治疗,使几乎每一种妇科肿瘤,包括外阴癌、宫颈癌、子宫肉瘤、子宫内膜癌及卵巢癌等的疗效都有进一步提高。基因治疗在实验研究方面有了可喜的苗头,参考分子生物学基因的研究结果,使对不同的肿瘤个体的预后,有一个较正确的估价;使治疗方案的制定,包括手术及化疗,尽可能做到恰如其分。癌基因、抑癌基因及多药耐药基因等的研究成果,也将使肿瘤的治疗方面出现新的曙光。其他妇科肿瘤方面的进展还有不少,因限于篇幅,不及备载。

第三版《林巧稚妇科肿瘤学》是在第二版基础上的修改版,并对妇科肿瘤新的基础理论及新的诊治技术作了概括的介绍。各章节后的参考文献也补充了不少新近的材料。本版扩大了撰写队伍,除原有的作者以外,被邀撰稿者中还有中国医学科学院所属各院所的从事妇科肿瘤临床及实验研究的年轻一代教授和副教授,他们将成为下世纪本书继续再版的主力军。

面对科学技术日益飞速发展的趋势,本版的信息难免存有遗漏或不足,还望读者多加批评指正。让我们共同研讨妇科肿瘤的诊断与防治,以造福于妇女大众,亦有利于再版。

在本书的修订过程中,得到了人民卫生出版社的大力支持,以及各方面领导和同志们的关注,谨此致谢。

连利娟

1999年2月

目 录

第1章	免疫学与妇科肿瘤	1
第2章	内分泌学与妇科肿瘤	14
第3章	妇科肿瘤分子生物遗传学进展	36
第4章	抗肿瘤药物的药理及其选择	53
第5章	妇科肿瘤放射治疗基本知识	83
第6章	阴道镜检查	91
第7章	腹腔镜检查与腹腔镜手术	102
第8章	宫腔镜检查及其手术	117
第9章	淋巴造影术	124
第10章	卵巢癌的放射免疫显像诊断	130
第11章	妇科肿瘤的超声诊断	139
第12章	外阴阴道恶性肿瘤病理	156
第13章	外阴表皮内肿瘤	166
第14章	外阴恶性肿瘤	184
第15章	阴道癌	205
第16章	子宫颈癌的流行病学	209
第17章	子宫颈癌的细胞诊断学	223
第18章	子宫颈癌病理	243
第19章	子宫颈上皮内瘤变及早期浸润癌	253
第20章	子宫颈浸润癌的诊断、分期及影响预后因素	266
第21章	子宫颈浸润癌的放射治疗	280
第22章	子宫颈浸润癌手术治疗	290
第23章	子宫颈癌的放射及手术联合治疗	303
第24章	晚期及复发性子宫颈癌	311
第25章	子宫肌瘤	317
第26章	子宫内膜增生的病理	329
第27章	子宫内膜不典型增生	335
第28章	子宫内膜癌的病理	345

第 29 章	子宫内膜癌的临床表现与治疗	356
第 30 章	子宫内膜癌的放射治疗	373
第 31 章	子宫肉瘤的病理	380
第 32 章	子宫肉瘤的临床表现及治疗	390
第 33 章	卵巢肿瘤的分类与分期	403
第 34 章	卵巢恶性肿瘤的病情监测	410
第 35 章	卵巢上皮性肿瘤的病理	425
第 36 章	卵巢上皮性癌与交界性瘤的临床	440
第 37 章	卵巢上皮癌的手术治疗	476
第 38 章	卵巢上皮癌的化学治疗	482
第 39 章	卵巢上皮癌的二次探查手术	495
第 40 章	卵巢胚胎癌、卵黄囊瘤和原发性绒癌病理	503
第 41 章	卵巢卵黄囊瘤及混合型恶性生殖细胞肿瘤的临床及治疗	508
第 42 章	卵巢畸胎瘤的病理及分类	517
第 43 章	卵巢未成熟畸胎瘤	523
第 44 章	卵巢无性细胞瘤和性腺母细胞瘤的病理	533
第 45 章	卵巢无性细胞瘤的临床	537
第 46 章	卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育功能的治疗	543
第 47 章	卵巢性索间质肿瘤分类及病理	549
第 48 章	卵巢颗粒细胞瘤、泡膜细胞瘤和纤维瘤的临床与治疗	563
第 49 章	卵巢支持间质细胞瘤的临床及治疗	576
第 50 章	卵巢转移性肿瘤	584
第 51 章	卵巢小细胞癌	593
第 52 章	恶性腹膜间皮瘤	600
第 53 章	输卵管癌的病理	609
第 54 章	输卵管癌的临床及治疗	612
第 55 章	葡萄胎	623
第 56 章	侵蚀性葡萄胎	634
第 57 章	绒毛膜癌	639
第 58 章	胎盘原位滋养细胞肿瘤	646
第 59 章	绒毛膜癌和侵蚀性葡萄胎的化学药物治疗	648
第 60 章	幼少女生殖器恶性肿瘤	659
第 61 章	女性生殖器黑色素瘤	668
第 62 章	妊娠期生殖器恶性肿瘤	678
第 63 章	妊娠期非生殖系统恶性肿瘤	686
第 64 章	子宫内膜异位症	697
第 65 章	子宫内膜异位症的新进展	715
第 66 章	子宫肌腺病	733
中文索引		740
中英文对照表		755

第1章

免疫学与妇科肿瘤

第1节 肿瘤免疫反应	(2)
一、肿瘤抗原	(2)
二、肿瘤免疫反应的诱导	(2)
三、免疫效应细胞对肿瘤细胞的杀伤作用	(3)
第2节 肿瘤的免疫诊断	(4)
一、用单抗检测肿瘤相关抗原	(4)
二、肿瘤的免疫影像定位	(5)
第3节 肿瘤的免疫治疗	(5)
一、一般原则	(5)
二、免疫治疗的类型	(5)
第4节 宫颈癌	(8)
第5节 卵巢癌	(9)
一、卵巢癌的生物学特征	(9)
二、卵巢癌的免疫治疗	(10)

免疫学是专门研究外界有害物质侵入机体后, 机体如何消灭入侵者, 保护机体不受其害的科学。对免疫学的研究是从抗感染免疫开始的。每当有害的微生物侵入机体, 机体的免疫系统能针对有害微生物产生免疫反应。其中包括抗原特异性抗体和免疫活性细胞的激活, 以及一些非特异性免疫成分的活化。免疫系统能够精确地识别什么是体内的正常成分 (“己”), 什么是外界侵入的异常成分 (“非己”), 它只对 “非己” 成分起免疫反应并将其清除。在正常情况下, 免疫系统不对 “己” 成分产生反应, 否则会导致自身免疫性损伤和疾病。

抗感染免疫的研究带动了整个免疫学的发展。现在已知, 来自外界的 “非己” 成分并不限于致病微生物。同种移植物, 由于与宿主的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 抗原不相匹配, 也会被视为 “非己” 成分, 而遭受被排斥的命运。肿瘤细胞是由体内的正常细胞转变而来的, 由于具备许多不同于正常细胞的生物学特征, 其中有些也可被机体的免疫系统视为 “非己” 成分并对它产生免疫反应。然而, 这种抵御肿瘤生长的免疫反应远不如抗同种移植物免疫反应那样有效, 虽然二者在许多方面是相似的。肿瘤免疫学一方面要弄清

肿瘤免疫反应的实质, 另一方面探讨如何加强反应的强度, 有效地控制肿瘤的生长, 并与其它行之有效的治疗方法相配合, 以提高疗效, 防止肿瘤复发、转移。

第1节 肿瘤免疫反应

一、肿瘤抗原

任何一种免疫反应都是由抗原启动的。肿瘤特异性抗原 (tumor specific antigen, TSA) 是用小鼠肿瘤移植实验揭示出来的。用化学致癌物诱发纯系小鼠产生肿瘤, 将肿瘤再移植到同系小鼠体内, 肿瘤进行性生长并导致宿主死亡。若在肿瘤生长中途将肿瘤完全切除, 小鼠可免于死, 还对该肿瘤再次接种产生抵抗力, 使再次接种的该肿瘤不再生长, 或长到一定大小后自行消退。这种抵抗力有特异性, 因为再次接种来源于同系小鼠的另一种肿瘤仍能进行性生长。将产生了抵抗力的小鼠脾细胞转输给另一同系小鼠, 能将对肿瘤的抵抗力传递过去。这些实验有力地说明, 肿瘤确能被宿主视为“非己”, 产生特异的免疫排斥反应。TSA 的特异性在化学致癌物诱发的肿瘤表现得最突出。同一致癌物在同系动物诱发的不同肿瘤, 即使组织学类型相同, 也各具独特的抗原。致癌病毒引起的肿瘤则不同, 同一病毒引起不同肿瘤往往有共同抗原性。

不同 TSA 引起的免疫反应强度不一。能引起强反应的, 其免疫原性 (immunogenicity) 强, 反之则免疫原性弱。一般来说, 致癌病毒诱发的肿瘤免疫原性最强, 化学致癌物诱发的肿瘤免疫原性次之, 动物的自发性肿瘤免疫原性最弱。自发性肿瘤和某些免疫原性弱的诱发肿瘤被移植到同基因动物体内后, 多半难以引起宿主的免疫反应, 肿瘤进行性生长, 属进展型肿瘤。免疫原性强的肿瘤因能引起宿主的免疫排斥反应, 肿瘤多自行消退, 故称为消退型肿瘤。

人类肿瘤不是诱发的, 属自发的肿瘤之列, 其免疫原性大多是弱的, 并以此解释人类肿瘤的进行性生长。有人甚至完全否定人类肿瘤抗原的存在, 并尽量避免使用 TSA 这个术语, 只含混地称之为肿瘤相关抗原 (tumor associated antigen, TAA)。迄今还没有找到肿瘤特异的抗原。然而, 分子肿瘤学研究证明, 在细胞癌变过程中

原癌基因的异常活化可由基因的点突变所致。点突变引起其蛋白产物异常, 是正常细胞所没有的。例如, c-ras 基因点突变使其产物 p21 异常, 成为机体内本来不存在的“非己”成分。原以为原癌基因突变的产物局限于细胞内, 不能被免疫系统所识别。现在的认识是, 这些内生的“非己”成分可以在细胞内通过与 MHC I 类分子形成复合物的方式表达于细胞表面, 供免疫系统所识别。此外, 可能由病毒引起的肿瘤 (如宫颈癌), 在肿瘤细胞表面可表达免疫原性强的病毒基因产物。然而, 一种免疫原性强的肿瘤为何不属于消退型肿瘤, 而进行性生长, 值得深入探讨 (详第4节宫颈癌)。

肿瘤抗原研究近年取得令人瞩目的进展。比利时学者 T. Boon 从人黑色素瘤克隆出细胞毒性 T 细胞 (CTL) 所识别的肿瘤抗原基因。迄今, 他们已分离到 MAGE、GAGE、BAGE 等基因系列, 并证明这些基因在其他肿瘤如乳腺癌、肺癌、食管癌等也不同程度地表达, 为人类肿瘤主动免疫治疗奠定了理论基础并提供了现实可能。

二、肿瘤免疫反应的诱导

(一) 辅助性 T 细胞 (helper T cell, T_h) 的活化

淋巴细胞有两大亚群, T 细胞和 B 细胞。它们都能识别独特的抗原并在识别过程中实现自身的活化。然而, 两者识别抗原的机制不同。B 细胞表面有膜结合的免疫球蛋白, 遇到抗原时, 两者结合, 使 B 细胞活化, 并在 T 细胞因子参与下增殖、分化为分泌免疫球蛋白 (抗体) 的浆细胞。T 细胞表面有结构类似于膜结合免疫球蛋白的抗原受体 (T cell receptor, TCR), 系由以二硫键联接的两条跨膜肽链 (多数 T 细胞为 α , β 链, 少数为 γ , δ 链) 所构成的异二聚体。 α/β (或 γ/δ) 链又与 CD3 分子形成复合体, 共同组成 TCR。TCR 与 B 细胞的膜结合免疫球蛋白不同, 它不能直接与可溶性抗原相结合。抗原需先由另一细胞群加工处理后向 T_h 递呈, 方能与 TCR 结合。这种细胞可统称为抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC)。巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞都有抗原递呈能力, 其共同特点是细胞表面表达有 MHC II 类分子。

所谓抗原加工是在 APC 内将从细胞外摄取

的完整的蛋白分子经酸性水解酶处理,降解为小的片段(肽),然后与MHC II类分子结合形成复合物,表达于APC表面。MHC分子有高度多态性, T_h 只能识别与自身MHC II类分子结合的抗原肽。因此, T_h 的活化受MHC的限制;抗原肽与不同于自身的MHC II类分子结合形成的复合物,不能被 T_h 所识别,也不能使 T_h 活化。

(二) 淋巴因子分泌

TCR-CD3复合体与抗原-MHC II类分子复合物结合后几分钟内,T细胞的许多基因即开始转录,包括淋巴因子基因和淋巴因子受体基因的转录。其中与 T_h 活化、增殖有密切联系的当属IL-2和IL-2受体的分泌和表达。IL-2为T细胞生长因子,对表达了IL-2受体的 T_h 细胞起自泌(autoocrine)和旁泌作用(paracrine),使 T_h 大量增殖、活化。活化的 T_h 还分泌其它淋巴因子,有促使B细胞增殖、分化的IL-4、IL-5、IL-6;还有能激活巨噬细胞和自然杀伤细胞(natural killer, NK)的 γ 干扰素(gamma interferon, IFN- γ),和刺激造血的几种集落刺激因子(colony-stimulating factors, CSFs)等。

(三) 细胞毒性T细胞的产生

细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)是细胞免疫的主要效应细胞,是对肿瘤细胞特异杀伤的效应细胞。CTL的前体细胞是在胸腺内成熟有特异TCR但尚无细胞毒活性的T细胞。CTL前体细胞分化为CTL,首先其TCR需与肿瘤抗原结合。如前所述,TCR所结合的并非完整抗原,而是蛋白的肽片段。然而,肿瘤抗原不是从胞外摄取的,而是肿瘤细胞内生的蛋白,其在胞内的降解由蛋白酶小体(proteasome)完成。所形成的肽片段(一般为9~11个氨基酸残基),经TAP转运系统带入内质网,在那里与MHC I类分子结合,形成肽-MHC I复合物,最终被转运至瘤细胞表面表达,供CTL识别。可见,瘤细胞对内生的蛋白也有加工、递呈能力,可视为非专业APC。与巨噬细胞、树突状细胞等专业APC不同,瘤细胞一般不表达MHC II类分子,不能加工、递呈胞外摄取的抗原,不能提供CTL完全活化所需之共刺激信号。TCR与抗原结合后,CTL前体细胞才能对 T_h 细胞分泌的淋巴因子起反应。其中,IL-2起细胞增殖、活化作用。此外,TNF、IFN- γ 也起一定作用。

三、免疫效应细胞对肿瘤细胞的杀伤作用

能对肿瘤细胞起杀伤作用的免疫效应细胞有CTL、巨噬细胞和NK细胞。

CTL的作用是特异性的,并受MHC I类分子所限制。CTL不能识别不表达自身MHC I类分子的肿瘤细胞,肿瘤细胞得以逃脱免疫细胞的攻击。CTL与肿瘤细胞结合并被激活后,便向肿瘤细胞释放细胞毒因子。目前认为CTL至少能释放两种因子消灭肿瘤细胞。一是所谓的穿孔素,或称孔形成蛋白(perforin, or pore-forming protein, PFP),在肿瘤细胞壁打孔,使细胞外液进入细胞,引起肿瘤细胞的渗透性溶解。另一是粒酶(granzyme)经由PFP打的孔进入靶细胞,对蛋白起分解作用。此外,CTL表达FasL与瘤细胞表达的Fas结合可导致瘤细胞DNA断裂和凋亡(apoptosis)。CTL在肿瘤细胞死亡时即与其脱离接触,转而攻击另一个靶细胞。

巨噬细胞除作为诱导细胞免疫反应得抗原递呈细胞外,又是对肿瘤细胞进行非特异性杀伤的主要效应细胞。巨噬细胞经IFN- γ 激活后有很强的广谱细胞毒作用。许多生物反应调节剂(biologic response modifiers, BRMs),如各种细菌菌苗(卡介苗、小棒状杆菌菌苗OK432等)、细菌提取物(胞壁酰二肽等)和各种多糖,都有程度不同的激活巨噬细胞的作用。活化的巨噬细胞与肿瘤细胞接触,触发细胞毒因子释放,其中包括 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)和活性一氧化氮(NO)。TNF- α 通过TNF受体引起肿瘤细胞DNA断裂,导致细胞凋亡。然而,不是所有肿瘤细胞都对TNF- α 敏感,但活化的巨噬细胞对那些TNF- α 不敏感细胞仍能有效地起杀伤作用。这是因为活化的巨噬细胞还能分泌细胞毒活性很强的NO,诱导肺泡巨噬细胞释放NO,能显著抑制肺癌肺转移(任圆,等,1996)。

自然杀伤(NK)细胞为非T非B细胞,占外周血淋巴细胞的5%~10%。NK细胞来源于骨髓,不依赖于胸腺,在胸腺以外发育成熟。NK细胞体积大,胞内含嗜天青颗粒,属大颗粒淋巴细胞(large granular lymphocyte, LGL)。然而,LGL并非均一的细胞群,外周血LGL中,只有70%显示NK活性。与巨噬细胞不同,

NK 细胞无需预先激活即显示出细胞毒活性,但在 IL-2、IFN 作用下,其细胞毒活性加强。NK 细胞在体外经高浓度 IL-2 作用一定时间后,其细胞毒活性不但显著提高,而且能杀伤原来对 NK 细胞不敏感的肿瘤细胞。这种细胞即淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine activated killer, LAK),可用于肿瘤的继承性免疫治疗 (详后)。

第 2 节 肿瘤的免疫诊断

用免疫学技术对肿瘤进行诊断,是基于肿瘤细胞具有不同于正常细胞的标志。这些标志,包括 TAA,大多是量的增多,而不是质上的差别。假阳性和假阴性反应都在一定程度上存在。应结合临床表现对结果作出恰当的解释。

70 年代以前,肿瘤的免疫诊断水平不高,因为不能制备特异性高的抗体。1975 年 Köhler 和 Milstein 成功地用杂交瘤技术制备单克隆抗体 (单抗),将免疫诊断 (包括肿瘤的免疫诊断) 水平提高到崭新的水平。根据抗体生成的克隆选择学说,每一种抗体都是由一个抗体生成细胞经过无性繁殖而形成的细胞克隆,如同一个家族 (但不是有性繁殖) 所产生的。用通常的方法制备的抗血清是由不同细胞克隆分泌的各种抗体的混合,特异性不高。单克隆抗体的制备是将抗体生成细胞与骨髓瘤细胞融合形成杂交瘤,将抗体的特异性与瘤细胞无限增殖能力巧妙地结合起来。

一、用单抗检测肿瘤相关抗原

用单抗检测体液中的 TAA 浓度,已成为某些肿瘤的常规辅助诊断手段。目前常用放射免疫测定法和酶联免疫吸附法。放射免疫测定 (radioimmunoassay, RIA) 的原理是在同位素标记的纯化抗原 (已知的) 和未标记的抗原 (待测的) 之间竞争对抗体的结合;待测标本中的抗原含量愈多,标记抗原同抗体的结合愈少,反之亦然。测定抗原抗体复合物的放射性即可推算出待测标本中的抗原浓度。酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 是将待测抗原包被于平底塑料培养板之孔底,加入抗体 (一抗),洗去未与抗原结合的抗体后,再用酶标记的抗抗体 (即二抗,一般用兔抗鼠或羊抗鼠免疫球蛋白的抗体) 与一抗结合,充分洗涤后

加入酶底物显色,从颜色深浅推算出抗原的浓度。如有针对同一抗原分子的不同抗原决定簇的两个单抗,可采用双抗夹心法:先用一个单抗包被孔底,加入待测抗原,洗去未结合的无关抗原,然后加入酶标的另一单抗,显色。

Western 免疫印迹法亦常用来检测抗原。所谓印迹是将大分子物质 (核酸、蛋白) 从一固相介质转移到另一固相介质。Western 印迹法可从一个复杂的蛋白混合物检出某一特定的蛋白 (抗原)。先对蛋白混合物 (如血清) 进行凝胶电泳,将分子量大小不同的蛋白分开;将凝胶上的蛋白转移到硝酸纤维素膜上,用同位素或酶标记的单抗处理膜,再施行放射自显影或酶底物显色,即可检出抗体所针对的抗原。

可供免疫诊断妇科肿瘤的肿瘤标志有甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、胎盘抗原、CA125 等。其中,免疫测定 AFP,对诊断内胚窦瘤和监测疗效极有价值 (Romeo 1981)。CEA 在结肠癌、胰腺癌有相当高的阳性率,对妇科肿瘤多只能用作追踪观察 (包括宫颈癌、卵巢粘液囊性腺癌) 病情的发展。CEA 还有助于鉴别宫颈腺癌和子宫内膜癌,后者的 CEA 多为阴性。有时卵巢粘液腺癌 CEA 也升高,应注意与腺癌区别。

胎盘来自胎儿,能产生一些带癌胚性质的物质,其中绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 诊断滋养层细胞肿瘤,已常规应用于妇科肿瘤临床。约有一半的绒毛膜上皮癌是继发于葡萄胎,在清除葡萄胎后 HCG 若持续阳性甚至继续升高,即为需要进行化疗的指征。HCG 也是指导化疗的重要指标。HCG 由两条肽链组成 (α 链和 β 链),HCG 的 α 链与促甲状腺激素、卵泡刺激素和黄体生成激素的 α 链结构相同,因此,宜用 HCG β 链单抗进行测定,以避免交叉反应。然而,有的病人 HCG α 链升高,但测不出 β 链;这些病人最终都发生了转移。因此,有人推荐在测定 HCG 或 HCG β 链的同时,也测 α 链的水平,以增强对结果解释的可靠性 (Hussa, 1982)。胎盘碱性磷酸酶是滋养层细胞膜结合的酶,有热稳定和热不稳定两种同工酶。临产胎盘的碱性磷酸酶为热稳定型,在妊娠 6~10 周为热不稳定型。绒毛膜上皮癌时,热不稳定型碱性磷酸酶升高,提示此癌是在妊娠早期 (13 周前) 发生的。热稳定碱性磷酸酶升高见于宫颈

癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌；热不稳定碱性磷酸酶升高还见于骨肉瘤、肝癌和卵巢癌。因此，这一肿瘤标志缺乏肿瘤专一性。

针对 CA₁₂₅ 的单抗 OC₁₂₅ 目前最常用于免疫诊断卵巢上皮癌（连利娟，等，1985；吴爱如，等，1988）。阳性率在 80% 左右，也是监测病情、判断预后的有用指标。除卵巢上皮癌外，其它肿瘤（如胃肠道肿瘤）也可表达 CA₁₂₅，检测时应注意鉴别。

二、肿瘤的免疫影像定位

针对肿瘤相关抗原的单抗，经放射性同位素标记后，原则上都可用于肿瘤的影像定位。大量的临床前研究是以移植于裸鼠的人类肿瘤进行的。影像定位的可靠性和质量当然首先取决于单抗的专一性。此外还取决于抗体分子的大小、同位素的选择、核成像仪的水平、肿瘤内的血流分布和血管通透性等诸多因素。抗体属大分子，不易通过血管壁，宜使用免疫球蛋白的 (Fab')₂ 或 Fab 片断，不但灵敏度提高（可检出较小的肿瘤），抗体不至通过免疫球蛋白的 Fc 段与网状内皮系统的细胞（巨噬细胞、枯否细胞）的 Fc 受体结合，因此能更多更快地在瘤内聚积。近年来采用单光子计算机断层仪（single photon computerized tomography, SPECT）能三维测定放射性，使成像更为精确。然而，经常采用的放射性同位素 ¹³¹I，因其 γ 射线能量过强（364keV）而不适于 SPECT 检测。可用 ^{99m}Tc（140keV）或 ¹²³I（159keV）取代（Mach 等 1990）。

免疫影像定位多用于检出小的肿瘤转移灶，如用 ^{99m}Tc 标记的抗 HCG 单抗揭示绒癌的转移。对卵巢癌进行此项检查有助于了解癌的侵犯范围和淋巴结转移情况（连利娟，等，1988；杨秀英等，1991）。一般认为，免疫影像法可检出 1g 左右的肿瘤，有时是 B 超和 CT 漏诊的肿瘤。

第3节 肿瘤的免疫治疗

一、一般原则

在本章之首虽提及，肿瘤免疫与移植免疫在本质上有许多共同之处。然而，由于同种抗原的免疫原性强，极易引起对移植物的排斥反应。肿

瘤抗原的弱免疫性则不易引起排斥肿瘤的免疫反应。加之，由于来自肿瘤细胞和宿主的某些免疫抑制因子，也使对肿瘤的免疫排斥反应难以产生，或使已建立的免疫反应难以发挥作用。因此，为保持同种移植植物不被排斥需进行免疫抑制疗法，而为消灭肿瘤则需采取各种手段，在消除免疫抑制因子的基础上施行以增强肿瘤免疫排斥反应为目的免疫治疗。免疫治疗只应作为一种辅助治疗手段，在常规治疗消除了绝大部分肿瘤负荷之后施行。在这种情况下，机体的免疫反应性得到改善，才有可能对弱免疫原产生免疫反应。

在理论上，免疫治疗是一种理想的治疗方法，它是一种全身治疗，按零级动力学消灭肿瘤细胞，而不损及正常细胞。但是，它的潜力有限，只能消灭经其它疗法残留的肿瘤细胞。对晚期肿瘤患者单纯施行免疫治疗，疗效往往不佳。

二、免疫治疗的类型

（一）主动性免疫治疗

1. 瘤苗 取手术切除的肿瘤组织，经 X 射线照射（使之失去细胞增殖能力但仍保持其免疫原性）后与免疫佐剂制成瘤苗，给病人接种，以激发以 CTL 为主要效应细胞的免疫反应。由于受自身 MHC 的限制，只应采用自体的肿瘤制备瘤苗。为提高瘤苗的免疫原性作过多种尝试。其中以向肿瘤细胞转导细胞因子基因，是迄今最好的方法。在各种细胞因子基因中，以 IL-2 和 GM-CSF 基因单独或联合效果突出。转导基因的瘤细胞不仅失去成瘤性，而且可以诱导全身性抗肿瘤免疫反应（Dranoff, et al. 1993; Gansbacher, et al. 1990）。

2. 肽疫苗 采用肿瘤抗原肽是近几年来肿瘤免疫治疗的新策略，进展很快，前景看好（黄兰青，1996）。目前的水平是，凡已克隆的肿瘤抗原基因，便可从其核苷酸序列推断其编码蛋白，从蛋白的氨基酸序列找到能与特定的 MHC I 类分子相结合肽片段。以黑色素瘤为例，MAGE-1 的第 161~169 氨基酸残基 EADPTGHSY 经结合试验证明能与 HLA-A1 分子结合；MAGE-3 的第 271~279 氨基酸残基 FLWGPRALV 能与 HLA-A2 分子结合，MAGE-3 的第 167~176 氨基酸残基 MEVDPIGHLY 能与 HLA-B44 分子结合。这些肽片段在胞浆内形成

后,在内质网中与 MHC I 类分子结合后可表达于黑色素瘤细胞表面,它们虽不一定足以诱发宿主的免疫反应,却可成为免疫攻击的靶子。根据这些片段的氨基酸序列人工合成肿瘤抗原肽,在免疫佐剂协助下进行免疫接种,能诱导特异 CTL 形成。或借助 APC,尤其是树突状细胞的抗原递呈作用,将抗原肽递呈给 $CD8^+$ T 细胞并使之活化。这两种主动免疫法已用于治疗黑色素瘤病人,得到明显效果 (Rosenberg, et al.1998; Hsu, et al.1996; Nestle, et al.1998)。

研制肽疫苗还可利用癌基因、抑癌基因产物的肽片段。H-Ras、p⁵³ 基因改变在人类恶性肿瘤中阳性率较高。由于点突变,其产物可被免疫系统视为“非己”成分。有的癌基因,如 HER-2/neu,虽无突变,由于基因扩增而异常高表达,也可成为免疫效应细胞攻击的靶子。此外,由于染色体易位或基因缺失而形成异常的融合基因,其编码蛋白也可成为“非己”成分。

在妇科肿瘤中,宫颈癌的病因与人类乳头瘤病毒 (HPV) 关系密切 (zur Hausen, 1991)。HPV 病毒整合到宫颈癌细胞基因组中,其产物 (HPV 早期抗原 E6、E7) 经胞内加工处理,表达于癌细胞表面。可以按其能与相应 MHC I 类分子结合的肽片段,制成肽疫苗。亦可用 E6/E7 基因构建表达载体,制成疫苗 (详后)。

3. 独特型疫苗 根据 Jerne 免疫网络学说,抗体 (Ab_1) 可变区,即所谓的独特型 (idiotypic),可以引发抗独特型抗体 (anti-idiotypic antibody),即抗抗体 (Ab_2)。后者可反馈地调节 Ab_1 的作用。 Ab_2 的独特型又可诱导 Ab_3 ,从而形成复杂的免疫网络。由于 Ab_1 既能与抗原结合,又能与 Ab_2 结合,因此 Ab_2 可视为抗原的内影像 (internal image)。因为抗独特型抗体 (Ab_2) 模拟抗原决定簇的结构,可取代抗原诱发抗肿瘤免疫反应 (Nisonoff, 1991; Bona, 1996)。近有报道,用抗 p53 Ab_1 免疫小鼠,不但可引发 Ab_2 产生,也诱导出针对 p53⁺ 肿瘤细胞的 CTL 反应。这表明体内产生的 Ab_2 便能起到抗原的作用 (Ruiz, et al.1998)。Ruiz 等是将抗体重链和轻链可变区基因克隆,根据基因序列,人工合成 VL-CDR3 和 VH-CDR3,作为 Ab_1 的独特型进行免疫。这实际上也属肽疫苗范畴。

4. 非特异性疫苗 采用与肿瘤无关的抗原,

所激发的免疫反应虽不是直接针对肿瘤抗原的,通过各种非特异性免疫活动也能在一定程度上控制肿瘤生长。常用的有卡介苗、小棒状杆菌菌苗和许多统称为生物反应修饰剂的制剂。卡介苗和小棒状杆菌菌苗,尤其是瘤内注射,对宫颈癌、外阴癌、外阴黑色素瘤有一定疗效,但对局部和全身的副反应需要注意处理。这些 BRM 的抗癌机制大多与激活巨噬细胞、NK 细胞和刺激细胞因子分泌有关。

(二) 抗体导向治疗

如今,肿瘤单克隆抗体已作为携带化疗药物或毒素的运载工具,对肿瘤施行抗体导向治疗。用化学方法制备药物 (或毒素) 与单抗的结合物,利用单抗的相对专一性,使药物 (或毒素) 更多地聚集于肿瘤,以提高抗癌效应并减少对正常细胞的损伤。用人肿瘤的裸鼠移植模型做的实验证明,结合物对瘤细胞有选择性杀伤作用,且比游离药物强。用单抗与化疗药物的结合物治疗肿瘤,由于所携带的药物分子的数量有限,其效果不如单抗与毒素的结合物,即免疫毒素。常采用细菌毒素 (白喉毒素、假单胞菌外毒素) 和植物毒素 (蓖麻毒蛋白) 的 A 链制成免疫毒素 (A 链是有毒部分, B 链是与细胞结合的部分)。实验证明,一个分子的毒素即可杀死一个肿瘤细胞。对一些容易产生多药抗性的肿瘤 (如卵巢癌),免疫毒素的疗效优于单抗与化疗药物的结合物。免疫毒素的疗效要求单抗与肿瘤细胞结合后能被内吞入细胞内,否则不能发挥作用。有些单抗不能被内吞,故不适于制备免疫毒素。

放射性同位素标记的肿瘤单抗可用作影像定位,也可用于治疗,即放射免疫治疗。借助肿瘤单抗的导向,放射治疗局限在肿瘤组织。因此可选用适于内照射的发射中等至高等能量的 β 粒子的放射性核素。其射程在 100~1000 μ m,可对肿瘤起交叉“火力”效应,使那些不表达或低表达肿瘤相关抗原的肿瘤细胞不能幸免 (Mach, et al.1990)。放射免疫治疗需用很高的比放射性的同位素,在肿瘤聚积之前会对全身造成一定的辐射损伤,尤其是骨髓造血功能的抑制,是其主要缺点。和影像定位一样,应该使用单抗的 (Fab')₂ 作放射免疫治疗。

以单抗为工具进行导向治疗仍面临一些问题有待解决。首先是单抗的质量,尤其是作用的专一性决定着导向的准确性。现有的肿瘤单抗都或