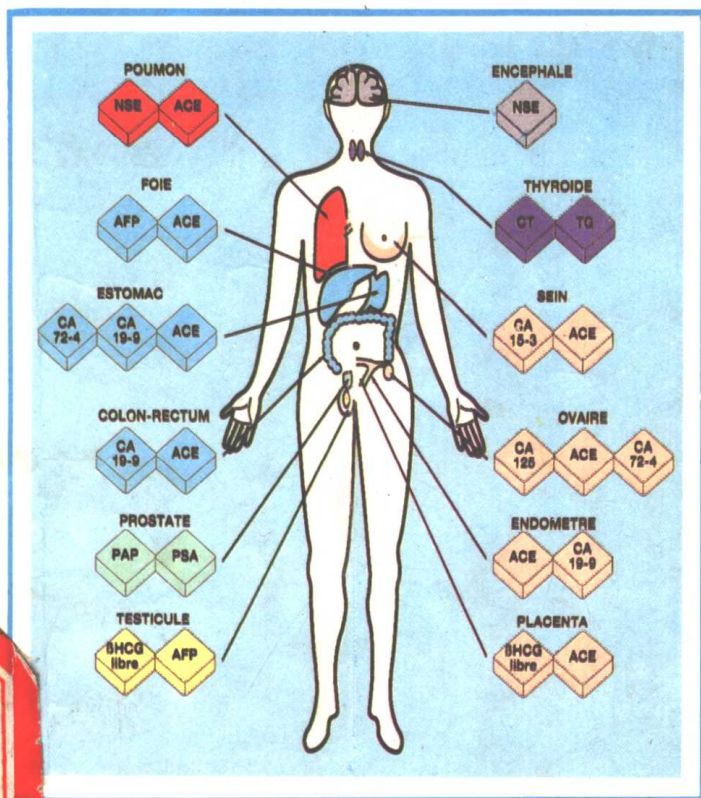


肿瘤标记



(法) 阿兰·菲纳 著
胡志林 译

中国医药科技出版社

肿瘤标记

〔法〕阿兰·菲纳

胡志林 译

中国医药科技出版社

内 容 提 要

所谓“肿瘤标记”是一些分子,最常见者为糖蛋白或多肽,它们由肿瘤组织合成,可自血、尿、渗出液等体液中检测出来,以揭示有肿瘤细胞的存在。它有助于恶性肿瘤的早期诊断,良、恶性肿瘤的鉴别,随着癌症患者病情演变及对治疗的反应,评估瘤块的大小及预后等是抗癌、防癌的有力武器。由于检测方法简便、经济,在发达国家已被列为常规检查项目,在我国也必将得以很快发展。法国在肿瘤标记的研究和实用上处于世界领先地位。

本书介绍了 40 种肿瘤标记的生物学性质,检测方法,常用标准值及其临床意义。随后依 23 个解剖部位的肿瘤,提出可供使用的肿瘤标记。内容新颖全面,条目清晰,简捷实用。

本书适用于开展肿瘤标记检测和正着手开展这一工作的医院、实验室有关人员及从事抗癌、防癌的临床医生、科研人员。

肿瘤标记

[法]阿兰·菲纳

胡志林 译

*

中国医药科技出版社 出版

(北京西直门外北礼士路甲 38 号)

(邮码 100810)

太阳电脑应用所 照排

解放军 4236 工厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

*

开本 787×1092mm 1/32 印张 4

字数:71 千字 印数:1—3 000

1991 年 8 月第 1 版 1991 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-0465-X/R · 0403

定价 3.50 元

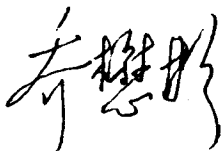
序

现在恶性肿瘤已成为威胁人类生命的大敌。各国政府、广大医务人员、科研工作者都在为抗癌、防癌事业的发展不懈努力。早期发现早期诊断;对疑难病例作出良、恶性的鉴别;对患者预后及对治疗反应作出合理评估;获以简便、经济有效的随查手段,仍然是当前人们努力探讨的重要问题。

近年来,肿瘤标记等在特异性、敏感性、检查方法和临床实用价值等方面有了长足的发展,是对恶性肿瘤患者的诊断、评估、随访的“新武器”,已在全世界得到普遍关注和实际应用。

法国在生物学肿瘤标记领域方面处于世界先进行列。法文本肿瘤标记一书被译成中文出版无疑将会对中国应用肿瘤标记学技术向恶性肿瘤进行斗争起到推动作用。对我国肿瘤患者带来福音。天津市一向重视抗癌工作,也在积极开展肿瘤标记学技术,这本书的出版对天津市在肿瘤标记领域发展国际交流与合作起到促进作用。

本文内容丰富、新颖,条目清晰,实用性强,具有先进性和代表性,我愿意推荐给广大读者,使之成为我国开展肿瘤标记学的好教材。



天津市卫生局局长

1991. 7. 14

CIS bio international

Filiale de Compagnie ORIS INDUSTRIE SA



希思世界生物公司

希思世界生物公司(CIS bio international)属 Oris 集团,是一家在生物学、核医学和放射治疗学领域处于领先地位的公司。

有 160 多位专家在该公司科研发展部工作,他们与法国、欧洲、及美国等高级科研单位紧密合作,为医疗单位提供性能良好可靠的高技术产品与服务。

希思世界生物公司在医学领域的发展和创新的主要集中在肿瘤学、内分泌学、和心血管病学。

公司三大类产品享有世界性声誉,即:

1. 用于医学分析的产品:如将敏感性和特异性混为一体的定量测定药盒及高性能的自动化仪表设备;
2. 用于核医学中影像学产品:即借助于放射性药物或单克隆特异抗体进行形态学或功能性检查;
3. 与放射治疗有关的射源和器械:所提供的射源和器械性能极为安全可靠。

希思公司的产品透过 6 个子公司和 50 个销售网点遍布全世界,是希思公司全体员工严格认真、持续努力工作的硕果。

laboratoire cerba

biologie médicale spécialisée



赛巴实验室

赛巴实验室(Le laboratoire CERBA)属于 ORIS 集团,是法国乃至欧洲第一个专门从事医学生物学研究与应用的实验室。

赛巴实验室以其高科技实力,向所有从事健康保健的专业人员提供人类生学方面的最新成果。

由于实验室处于医学研究与实用第一线这一特殊地位,引起她帮助每位医生进行诊断性尝试的意愿,以获得更有效的诊断方法。

这种尝试的新颖与独创性又使实验室发展出一系列完整的服务:各种精细技术、快速高质量分析、标本收集、复杂生物学检查结果解释的个体化、提供文献资料、专业培训……赛巴实验室是当今尖端医学的亲密伙伴。

目 录

第一章 引言.....	1
第一节 理想的肿瘤标记.....	1
第二节 肿瘤标记的分类.....	2
第二章 肿瘤标记.....	6
第一节 癌胚抗原(ACE)	6
第二节 高香草酸(Acide homovanillique)	8
第三节 透明质酸(Acide hyaluronique)	9
第四节 5-羟-吲哚-乙酸(5-HIA)	10
第五节 脂类唾液酸(LASA)	11
第六节 香草扁桃酸(VMA)	12
第七节 蚕素(Bombesine)	14
第八节 癌抗原 125(CA125).....	14
第九节 癌抗原 15-3(CA15-3).....	16
第十节 癌抗原 19-9(CA19-9).....	18
第十一节 癌抗原 50(CA50).....	19
第十二节 癌抗原 72-4(CA72-4).....	21
第十三节 癌抗原 195(CA195).....	22
第十四节 癌抗原 549(CA549).....	22
第十五节 降钙素(Calcitonine)	23
第十六节 儿茶酚胺类(Catecholamines)	24

第十七节	5-S-半胱氨酰-多巴(5-S-Cysteinyl-dopa)	26
第十八节	脱羧凝血酶元(DCP)	27
第十九节	多巴胺(Dopamine)	28
第二十节	酶(Enzymes)	29
第二十一节	铁蛋白(Ferritine)	36
第二十二节	甲胎蛋白(α -Foetoproteine)	38
第二十三节	人绒毛促性腺激素(HCG)	40
第二十四节	激素类(参照副肿瘤综合征)	41
第二十五节	单克隆免疫球蛋白	41
第二十六节	变肾上腺素类(Metanephrines)	42
第二十七节	β_2 微球蛋白(β_2 Microglobuline)	43
第二十八节	新蝶呤(Neopterin)	45
第二十九节	神经元烯醇酶(NSE)	47
第三十节	骨钙蛋白(Osteocalcine)	49
第三十一节	52K 蛋白(Proteine 52K)	50
第三十二节	前列腺特异抗原(PSA)	52
第三十三节	上皮生长因子受体(EGF 受体)	54
第三十四节	激素受体	54
第三十五节	鳞状上皮癌抗原(SCC)	57
第三十六节	5-羟色胺(Serotonine)	59
第三十七节	胰蛋白酶抑制因素(TATI)	60
第三十八节	甲状腺球蛋白(Thyroglobuline)	61
第三十九节	组织多肽抗原(TPA)	62
第四十节	绒毛蛋白(Villine)	64
第三章	罹病器官与肿瘤标记	78

第一节	结肠与直肠	78
第二节	胃	81
第三节	肝脏	82
第四节	小肠	84
第五节	骨髓	85
第六节	食道	86
第七节	卵巢	87
第八节	胰脏	89
第九节	皮肤与粘膜	90
第十节	嗜铬细胞瘤和肾上腺髓质瘤	91
第十一节	胎盘	93
第十二节	胸膜	94
第十三节	肺脏	95
第十四节	前列腺	96
第十五节	乳腺	98
第十六节	耳鼻喉科	101
第十七节	副肿瘤综合征	102
第十八节	神经系统	106
第十九节	睾丸	107
第二十节	甲状腺	108
第二十一节	子宫	110
第二十二节	膀胱	111
第四章	未来展望	113
第一节	抗化疗肿瘤与抗化疗瘤肿瘤标记	113
第二节	肿瘤基因	115
后 记		118

第一章 引言

第一节 理想的肿瘤标记

理想的肿瘤标记是一个抽象概念,目前还未实现。依要求应是一种体内循环的物质,它可通过体外各种检测方法,来侦测和随查恶性肿瘤。自发现第一个肿瘤胚胎性抗原以来(甲胎球蛋白、癌胚抗原),人们已取得长足进展,对某种肿瘤越来越具有特异性的新的生物学标记在被不断发现。这些标记物是一些分子,最常见者为糖蛋白或是多肽,它们由肿瘤组织合成,可自血、尿、渗出液,及各种体液中测定,以揭示有肿瘤细胞存在。某种癌瘤理想的生物学标记的使用,应可达下述目的。

- 早期诊断
- 鉴别良、恶性疾患
- 随查癌症病情演变及治疗效果
- 评估瘤块大小

目前尚应加上作为医学影像学一部分的应用及作为治疗手段的潜在可能性。

事实上绝对理想的瘤标记并不存在,而是根据统计学确

定某一标记物最有价值的阈值,作为目前使用该肿瘤标记的定量标准。人们所规定的阈值既照顾到敏感性,又照顾到特异性,而这一阈值又同时能达到最低假阳性率和最低假阴性率的要求。目前常遇到的情况是:增加敏感性(降低阈值),便要损害特异性(假阳性率增加)。在用于评估肿瘤大小时,虽测定值高能反映瘤块大,但测定值低于正常或稍有增高时,瘤块体积仍可能很大,因为肿瘤有可能分泌很少量或完全不分泌该抗原标记物(如肿瘤坏死的情况)。原别上肿瘤标记不足以作为某一肿瘤阳性诊断的依据,但也遇到一些标记,当该标记浓度超过阈值时,肿瘤一定是恶性的实况,于是属这类的肿瘤标记,便被抗癌工作者视为监察治疗效果(如手术、放疗、辅助性化疗)的主要手段

除某些特殊情况外(如 HCG、PSA),血清某一肿瘤标记浓度增高,只是在统计学上具有使人们考虑更可能是某种组织学类型,常位于某一解剖部位的肿瘤的意义。

单克隆抗体技术的掌握,是人们对肿瘤标记了解迅速演进的源泉,使人们先在实验室研究中证实,然后用免疫测定法在生物学介质中对其测定。相信在不久的将来,人们一定能获得更为敏感,更为特异,更合于前述理想肿瘤标记要求的肿瘤标记。

第二节 肿瘤标记的分类

有很多物质可在癌患者身上出现,而正常人中则很少或

完全不出现,这些物质便可称为肿瘤标记。由于这些物质就其来源、生化结构、活动方式、及参与肿瘤形成过程哪一部分的不同,而且人们在不断地、快速地发现新的特异性分子,这使得人们对肿瘤标记的分类方法总是跟不上要求,我们在这里提出的分类标准,希望能最大范围地包括目前已知的肿瘤标记,但不会是十全十美的。

I. 由肿瘤分泌的标记

它包括大量已证实具有临床意义的标记。本书将对这些物质作专节描述,这里仅提出一个总的分类表。

A. 胚胎性蛋白

1. 胎儿肿瘤抗原

——癌胚抗原

——甲胎球蛋白

2. 胎盘蛋白

——人绒毛膜促性腺激素

——胎盘碱性磷酸酶(Reagan 异构酶)

B. 成熟细胞的标记

1. 激素

a. 胺及其衍生物

——儿茶酚胺及其衍生物

——5-羟色胺

——5-羟吲哚乙酸

——5-S-半胱胺酰多巴

b. 蛋白及肽

——降钙素

——甲状旁腺素、胃泌素、胰岛素、促肾上腺皮质激素

C. 留甾体激素

2. 酶

3. 单克隆免疫球蛋白

4. 借助一种或多种单克隆或多克隆抗体特异性处理, 自肿瘤提取的抗原

——癌抗原 CA50、CA125、CA15-3、CA19-9、CA549、CA72-4

——前列特异抗原(PSA)

——胰蛋白酶抑制因子(TATI)

——组织多肽抗原(TPA)、鳞状上皮癌抗原(SCC)

5. 葡萄糖胺聚糖:透明脂酸

II. 证实宿主对肿瘤侵犯的反应的标记

这组标记不能特异性证实某一种肿瘤,但这组标记能很容易地用于对某一患者或某一肿瘤演变情况进行随查。亦可证实有转移灶的出现。属这组标记者有:

——铁蛋白

—— β_2 微球蛋白

——SP1 糖蛋白

——甲状腺球蛋白

——多胺类(精胺、亚精胺、腐胺),它参与生长过程的调节,可作为细胞动力学改变的指标。

——与增殖有关的病毒性标记,这里强调与 Burkitt 氏淋巴瘤诊断有关的抗 EBV 特异性抗体(抗 EA、VCA、和 EBNA)

III. 只出现在肿瘤本身而不排泌到循环体液的标记物

肿瘤细胞具有或是在其细胞膜上,或是在其细胞浆或细胞核上,强烈表现肿瘤结构特异性及与肿瘤形成过程密切关

系的敏感力。这些标记不被排泌到循环体液中,因此无法从外周进行观测,只是由于诸如免疫组织化学、细胞测量学、免疫闪烁摄影、和放射性配体使用等新技术的发展,才使得这组标记物可被使用。

目前,通过细胞穿刺或选用手术切除标本等方法,只要取材富于细胞成份,便可对雌素和孕激素受体作定量测定,作为肿瘤标记已被用于乳癌患者。同样对前列腺癌患者也使用了雄激素受体测定。

通过一种或多种单克隆抗体可对异常胞膜抗原作出进一步了解,并用细胞测量法对淋巴细胞族和髓性单核细胞族进行分析,便可对大多数白血病和淋巴瘤进行分类。通过细胞免疫学方法,证实浆细胞细胞内含有大量单克隆免疫球蛋白,便可确定有无分泌性骨髓瘤的存在,既使在电泳检查时未见血清典型峰值也是如此。

最近 metcalfe 氏描述一种结肠—直肠癌的标记(称为 B5),位于患者的正铁血红素表面上。

最后应当指出:一组能改变特异性肿瘤形成过程的标记未被包括在本分类中,它是一种染色体组合标记,即寻找由一种肿瘤基因所译制的一种特异性肿瘤基因或特异性蛋白,并证实这一基因在正常的大量复制,便可在不久的将来确立一种用于恶性肿瘤早期诊断的新的生物学方法。

第二章 肿瘤标记

第一节 癌胚抗原(ACE)

癌胚抗原是 1965 年首先由 Gold 等人提出,是一种分子量在 200,000 左右的糖蛋白,每一分子平均由 45%的蛋白质和 55%的碳水化合物所组成。

ACE 属胚胎性致癌抗原,在妊娠头两个月时存在于胎儿的肠管、胰、和肝脏。过去使用家兔的多克隆抗体仅证实结肠癌患者有 ACE,由于单克隆抗体的使用,人们发现 ACE 除存在于胚胎性肿瘤组织外,在结肠、肺、乳腺组织亦存在,只是正常组织内抗原量较肿瘤组织中的含量低很多。

定量测定 ACE 可采用免疫酶标和放免技术,如使用的放免技术可靠,其阈值通常定为 5.5ug/升。

ACE 的半衰期尚未准确测出,一些报告指出:在直肠结肠癌病变被完全切除后,ACE 浓度恢复至正常水平要经几天到一个月;而支气管肺癌患者需三个月。法国卫生部门规定:在完全切除性术后,ACE 浓度应在 6 周内恢复正常。

非癌患者人群的 ACE

——吸烟但未患癌人群,ACE 浓度升高者占 13.6%,而不吸烟者,仅为 1.8%。

——结肠癌患者约有 15~20%表现有 ACE 浓度升高。

——7~20%肠道炎患者 ACE 浓度高于正常,其升高的程度与肠道炎症病变范围大小有关

——有人记述:肾功能不全者 ACE 浓度升高

凡为上述非恶性肿瘤患者,ACE 浓度的增高仅为中等程度,约在 5.5~30 μ g/升。

ACE 与恶性肿瘤

诊断价值:对一组 956 例年龄超过 60 岁的人群作 ACE 浓度测定发现,44 例浓度升高。表现 ACE 浓度增高者,6 例患有癌症,21 例在 5 年后再次检查时,仅有 2 例被证实为癌症,这表明 ACE 的特异性很差。在该项研究的开始时,18 例癌患者的 ACE 浓度在正常范围,这表明该标记物的敏感性很差,故结论应为:ACE 无助于新发癌的诊断。

——评估预后价值:即 ACE 与癌患者临床病期间的关系。

ACE 浓度与癌瘤的分化程度有关,分化差者浓度低,甚至在正常范围,分化良者浓度高,对结肠直肠癌患者本身或是已出现转移灶者,ACE 浓度的改变与病变的期别有着极为准

确的相互关系。ACE 浓度与结肠癌 Duke 氏分期* 间相互关系即为典型范例。

——对结肠癌患者经治疗后临床病情演变的评估：在结肠切除术后，ACE 浓度不能降至正常范围，应考虑有癌瘤复发，此时应先除外患者并发有使 ACE 浓度升高的良性病变。

——对其它癌瘤如肺癌、乳癌等 ACE 在诊断及预后判断的价值与结肠癌相同。同时有人注意到骨肉瘤、甲状腺髓样癌、肝脏肿瘤患者，ACE 浓度显示有升高。

在某些生物体液中亦可作 ACE 浓度测定如

——胰液和胆汁(胰腺癌)

——胸腔积液(间皮瘤和肺转移灶)

——腹腔脏器恶性肿瘤患者，尿液中 ACE 浓度增高可与血清中 ACE 浓度无关。

总之，对确诊为结肠癌、乳癌、肺癌患者，ACE 在随查治疗后病情演变和评估预后中，是一项很好的标记物，但在早期诊断中无任何价值。

第二节 高香草单酸(Acide Homovanillique)

高香草酸(HVA)是多巴胺的主要代谢产物，是儿茶酚胺经羧化和氨基氧化而成，这一分解代谢主要在肝脏进行。

* 结肠癌的 Duke 氏分期 A:肿瘤限于粘膜和/或粘膜下层 B:肿瘤侵犯肌层但未超过肌层 C:肿瘤侵犯浆膜层和/或侵犯淋巴结