

林巧稚妇科肿瘤学

(第二版)

主编 连利娟 副主编 刘彤华 刘焜明 郎景和

人民卫生出版社

林巧稚妇科肿瘤学

第 二 版

主 编 连 利 娟

副主编 刘彤华 刘焯明 郎景和

人 民 卫 生 出 版 社

881.743
(京)新登字 081 号

图书在版编目(CIP)数据

林巧稚妇科肿瘤学 / 连利娟主编. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 1994

ISBN 7-117-00800-8

I. 林… II. 连… III. 妇科学-肿瘤学 IV. R737.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 02895 号

责任编辑 王 兵

林巧稚妇科肿瘤学

第 二 版

连利娟 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社胶印厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 16 开本 52 $\frac{3}{4}$ 印张 5 插页 1224 千字

1982 年 6 月第 1 版 1994 年 10 月第 2 版第 5 次印刷

印数: 21 511—26 010

ISBN 7-117-00800-8/R·801 定价: 55.00 元

〔科技新书目 327—166〕

作 者

(以姓氏笔画为序)

万希润	王家璧	卞美路	孙建衡	孙爱达
刘树范	刘珠凤	刘彤华	张以文	张友会
宋鸿钊	吴爱如	吴葆桢	郎景和	谷春霞
杨剑秋	林巧稚	林守清	连利娟	郭丽娜
徐 苓	徐蕴华	章文华	盖铭英	黄荣丽
黄惠芳	韩 锐	韩美玲		

序 言

11年前,林巧稚教授主编了《妇科肿瘤》一书。那时,她虽在病中,仍能亲自审阅斟酌。我们对她有无限的敬仰和怀念。《妇科肿瘤》一出版即成为广大妇科医师欢迎的重要参考书,虽经再印,仍供不应求。

近年来,国内外妇科肿瘤的进展日新月异。中国医学科学院所属有关医院妇产科的同仁们继承林教授的遗志,在这方面又做出了很多成绩,临床实践和实验研究都积累了丰富的新的经验并更新了观念,多次荣获卫生部级和国家级奖励。因此,以连利娟教授为首的资深医师们对原书进行重新修改与补充。在妇科肿瘤的诊治总论方面,在各类肿瘤的具体阐述上,都增加了很多新的内容,使本书更为实用和具有深入专研的参考价值。

本书的重要的、也是可贵的特点是作者们以总结自己的经验为主,将几十年的资料加以复习,从中找出规律的东西,同时参阅大量的国内外最新文献,经过综合研究再奉献给读者,而不是一般的综述性的汇编。这对于广大同道无疑是很有裨益的。

我也希望本书的著作者们,以及后来者,继续不断深入研究,更新内容,定期再版及修订,使《妇科肿瘤》始终以崭新的面目出现在读者面前。

邓家栋

1993年11月

前 言

本书是林巧稚 1982 年主编的《妇科肿瘤》的第二版。在第一版的基础上,结合近 10 余年来飞跃发展的科学技术,及国内外大量临床资料的经验积累,进一步丰富和充实了原书的内容。全部编者均系中国医学科学院所属北京协和医院、肿瘤研究所、肿瘤医院、药理研究所的老专家、教授和副教授。

现代科学技术的发展,促进了医学科学的长足进步。分子生物学、免疫学、病理学和遗传学等基础学科与临床医学结合得越来越紧密;内窥镜技术、影像技术、放射治疗学、化疗药理学的进展,使妇科肿瘤的诊断和治疗又提高到一个新的水平。为此,本书增加了有关新的基础理论及现代诊疗技术,并参阅和综合了国内外两千余篇文献,结合我们自己数十年临床实践体会,以及一些科研成果,对原书的内容进行了较大补充和修改,尽可能使本书内容达到现代先进水平。

科学发展一日千里,临床遇到的问题层出不穷,书中不足之处恐在所难免,敬希广大读者提出批评指正。

成书过程中,承蒙各方面领导和同志们的关注,还得到香港陆士诚先生的支持,在此谨致谢忱。

连利娟

1993 年 10 月 29 日

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·····	(15)
第 3 章	遗传学与妇科肿瘤·····	(37)
第 4 章	抗肿瘤药物的药理及其选择·····	(49)
第 5 章	妇科肿瘤放射治疗基本知识·····	(90)
第 6 章	阴道镜检查·····	(99)
第 7 章	腹腔镜检查·····	(113)
第 8 章	宫腔镜检查·····	(124)
第 9 章	淋巴造影术·····	(131)
第 10 章	卵巢癌放射免疫显像诊断·····	(138)
第 11 章	妇科肿瘤 B 超声学诊断·····	(150)
第 12 章	外阴阴道恶性肿瘤病理·····	(168)
第 13 章	外阴表皮内肿瘤·····	(179)
第 14 章	外阴恶性肿瘤·····	(194)
第 15 章	阴道癌·····	(222)
第 16 章	子宫颈癌的流行病学·····	(227)
第 17 章	子宫颈癌的细胞诊断学·····	(244)
第 18 章	子宫颈癌病理·····	(273)
第 19 章	子宫颈上皮内瘤变及早期浸润癌·····	(285)
第 20 章	子宫颈浸润癌的诊断、分期及影响预后因素·····	(300)
第 21 章	子宫颈浸润癌的放射治疗·····	(316)
第 22 章	子宫颈浸润癌手术治疗·····	(328)
第 23 章	子宫颈癌的放射及手术联合治疗·····	(344)
第 24 章	晚期及复发性子宫颈癌·····	(353)
第 25 章	子宫肌瘤·····	(359)
第 26 章	子宫内膜增生的病理·····	(372)
第 27 章	子宫内膜不典型增生的临床表现及治疗·····	(378)
第 28 章	子宫内膜癌的病理·····	(390)
第 29 章	子宫内膜癌的临床表现与治疗·····	(404)
第 30 章	子宫内膜癌的放射治疗·····	(420)
第 31 章	子宫肉瘤的病理·····	(428)
第 32 章	子宫肉瘤的临床表现及治疗·····	(439)
第 33 章	卵巢肿瘤分类及分期·····	(449)

第 34 章	卵巢恶性肿瘤的病情监测	(458)
第 35 章	卵巢上皮性肿瘤病理	(474)
第 36 章	卵巢上皮性癌及交界性瘤的临床表现、治疗及预后	(489)
第 37 章	卵巢上皮癌的手术治疗	(526)
第 38 章	卵巢上皮癌的化疗	(533)
第 39 章	卵巢上皮癌的二次探查手术	(546)
第 40 章	卵巢胚胎瘤、内胚窦瘤和原发性绒癌病理	(555)
第 41 章	卵巢内胚窦瘤及混合型恶性生殖细胞肿瘤的临床表现及治疗	(560)
第 42 章	卵巢畸胎瘤的病理及分类	(571)
第 43 章	卵巢未成熟畸胎瘤的临床表现、生物特性、治疗及预后	(576)
第 44 章	卵巢无性细胞瘤和性腺母细胞瘤病理	(587)
第 45 章	卵巢无性细胞瘤临床表现、治疗及预后	(591)
第 46 章	卵巢恶性生殖细胞肿瘤保留生育机能的治疗	(597)
第 47 章	卵巢性索间质肿瘤病理及分类	(605)
第 48 章	卵巢颗粒细胞、泡膜细胞瘤、纤维瘤的临床表现及治疗	(619)
第 49 章	卵巢支持间质细胞瘤的临床表现及治疗	(632)
第 50 章	卵巢转移性肿瘤	(640)
第 51 章	卵巢小细胞癌	(651)
第 52 章	恶性腹膜间皮瘤	(656)
第 53 章	输卵管癌病理	(664)
第 54 章	输卵管癌的临床表现、诊断及治疗	(667)
第 55 章	良性葡萄胎	(680)
第 56 章	恶性葡萄胎	(693)
第 57 章	绒毛膜上皮癌	(699)
第 58 章	绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎的化学药物治疗	(707)
第 59 章	幼少女生殖器恶性肿瘤	(720)
第 60 章	女性生殖器黑色素瘤	(728)
第 61 章	妊娠期生殖器恶性肿瘤	(740)
第 62 章	妊娠期非生殖系统的恶性肿瘤	(746)
第 63 章	子宫内膜异位症	(757)
第 64 章	子宫内膜异位症的新进展	(779)
第 65 章	子宫肌腺病	(798)

第 1 章 免疫学与妇科肿瘤

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进展。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,能将该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消退型肿瘤,而进行性生长,值得深入探讨(详第 4 节宫颈癌)。

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 呈递,方能与 TCR 结合。这种细胞可统称为抗原呈递细胞(Antigen-presenting cell, APC)。巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞都有抗原呈递能力,其共同特点是细胞表面表达有 MHC II 类抗原分子。

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,降解为小的片断(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。因此, T_h 的活化受 MHC 的限制;抗原与自身 MHC 不同的 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(Autocrine)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,至少需要两种不同信号,一是 TCR 所识别的相应抗原,另一是由 T_h 提供淋巴因素。TCR-CD3

所识别的是抗原—MHC I 类分子复合物,因此,CTL 对靶细胞的杀伤作用,受 MHC I 类分子所限制。TCR 与抗原结合后,CTL 前体细胞才能对淋巴因子起反应,使之成熟为有细胞毒活性的效应细胞。在这些淋巴因子中,IL-2 无疑起主导作用。此外,IL-4、IFN- γ 和 IL-6 也起一定的作用。

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。另一是淋巴毒素(即 β 肿瘤坏死因子, TNF- β),作用于肿瘤细胞的 TNF 受体,引起 DNA 断裂和细胞的凋亡(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。

巨噬细胞是对肿瘤细胞进行非特异性杀伤作用的主要效应细胞。巨噬细胞经 IFN- γ 激活后有很强的广谱细胞毒作用,但不损伤正常细胞。许多生物反应调节剂(Biologic response modifiers, BRMs),如各种细菌菌苗(BCG、小棒状杆菌菌苗等)、细菌提取物(OK432、MDP 等)和各种多糖,都有程度不同的激活巨噬细胞的作用。活化的巨噬细胞在与肿瘤细胞接触后,释放细胞毒因子,其中包括 α 肿瘤坏死因子(TNF- α)和活性一氧化氮(NO)。TNF- α 与 TNF- β 一样,也是通过 TNF 受体引起肿瘤细胞 DNA 断裂,导致细胞凋亡。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。活化的巨噬细胞能分泌多种不同的细胞毒因子,是其广谱抗瘤作用的基础。然而,对巨噬细胞如何区别肿瘤细胞和正常细胞,目前还不清楚。

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,外周血中的 LGL,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),已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。对结果应结合临床表现作出恰当的解释。

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)后洗去未与抗原结合的抗体,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,最后加入酶底物显色,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膜上,用同位素标记的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,对诊断内胚窦癌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。有时卵巢粘液腺瘤 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、促滤泡激素和促黄体生成激素的 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。所以,免疫治疗只应作为一种辅助性治疗手段,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,它只能消灭经其它疗法残留下来的肿瘤细胞。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 根据免疫反应的性质,免疫治疗大致可分为以下几种类型。

(一)主动性免疫治疗

1. 特异性免疫治疗 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。考虑到人类肿瘤的免疫原性弱,许多工作致力于增强其免疫原性的研究。宫颈癌的病因很可能与人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)有关,其免疫原性强,应是最适于用瘤苗进行免疫治疗的妇科肿瘤。

2. 非特异性免疫治疗 总的来看,用瘤苗作主动免疫治疗的效果不佳。因此,大量的免疫治疗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达到控制肿瘤生长的目的。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(BRMs)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)被动免疫治疗 被动免疫治疗是给病人输注肿瘤特异性抗体。由于单克隆抗体的问世,被动免疫治疗日益受到重视。单独使用单抗的疗效并不理想。如今,单抗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,且比游离药物强的多。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 $100\sim 1000\mu\text{m}$,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 等,1990)。放射免疫治疗需用很高的比放射性的同位素,在到达肿瘤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 $(\text{Fab}')_2$ 作放射免疫治疗。

以单抗为工具进行导向治疗仍面临不少问题有待解决。首先是单抗的质量,尤其是专一性决定着导向的准确性。现有的肿瘤单抗都或多或少地与某些正常细胞起交叉反应。因此,要把化疗药物完全集中到肿瘤是困难的。这在应用免疫毒素时更需持慎重态度。其次是肿瘤细胞的不均一性(Heterogeneity)使肿瘤相关抗原不可能表达在每一个肿瘤细胞。那些不表达的肿瘤细胞会逃脱肿瘤单抗导向的药物作用。放射免疫治疗在这方面则优于药物导向治疗,因为射线所形成的交叉火力能损伤在其射程范围内的所有肿瘤细胞。另一重要问题就是抗抗体的产生。这是因为目前用杂交瘤技术制备的单抗都是小鼠免疫球蛋白。抗抗体与抗体所形成的免疫复合物会被网状内皮系统所清除而大大降低疗效。如今许多研究试图将小鼠的免疫球蛋白“人化”(Humanization),或用基因工程的方法人工合成人的免疫球蛋白,取代小鼠杂交瘤产生的免疫球蛋白。细菌毒素或植物毒素都是高分子量蛋白,反复使用也会刺激机体产生抗体,使疗效下降。

(三)继承性免疫治疗 将有免疫活性的自体的或异体的免疫细胞及(或)其产物输给肿瘤患者,提供现成的免疫力,达到治疗目的,就是继承性免疫治疗。

1. 淋巴因子激活的杀伤细胞(Lymphokineactivated killer, LAK) 所谓 LAK 是将外

周血淋巴细胞在体外经淋巴因子 IL-2 激活 3~5 天而扩增为具有广谱抗瘤作用的杀伤细胞。将 LAK 输给带瘤小鼠不但使原发瘤消退,还可使已确立的肿瘤转移消失。从 1984 年末开始用自体 LAK 加基因重组 IL-2 给已失去常规治疗可能的晚期肿瘤患者治疗,结果证明疗效以恶性黑色素瘤和肾癌较好,完全缓解(CR)和部分缓解(P. R., 肿瘤缩小 50% 以上)率分别为 21% 和 35%(Rosenberg, 1991)。制备自体 LAK 需用细胞分离机先将外周血白细胞尽可能多地分离出来。这不仅需要特殊仪器设备,对患者也造成一种威胁。国内在应用 LAK 作过继性免疫治疗时,大多用正常人的成分血分离淋巴细胞,或用人工流产胎儿的脾细胞制备 LAK。

对 LAK 前体细胞的认识还不一致。一般认为 LAK 前体细胞为 NK 细胞,但在 IL-2 作用下,出现了 T 细胞的一些表型。

2. 肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating lymphocyte, TIL) TIL 是从肿瘤组织分离的,是宿主对肿瘤的反应。动物实验证明,TIL+IL-2 治疗小鼠肿瘤肺转移,效果较 LAK 强。若与环磷酰胺合用,TIL+IL-2 的效果更好。TIL 具有 CTL 表型($CD3^+$ 、 $CD4^-$ 、 $CD8^+$),主要对自体肿瘤起杀伤作用,受 MHC I 类分子所限制。对黑色素瘤的研究揭示,TIL 的作用受 HLA-A2 限制;用转基因技术将 HLA-A2 基因导入来自不同患者的黑色素瘤,均可被 TIL 所杀伤。这说明黑色素瘤具有受 MHC 限制的共同抗原。然而,在 TIL 中可能还有不受 MHC 约束的 CTL。对黑色素瘤的治疗结果表明,TIL 的疗效略高于 LAK,与环磷酰胺合用,TIL+IL-2 的 CR+PR 率为 39%。

(四)细胞因子治疗 近 10 年来,一系列细胞因子被发现,已分离纯化,基因被克隆的不下 20 多种,其中不少具有抗癌潜力。有的是直接对肿瘤细胞起抑制作用和杀伤作用,有的是通过增强机体的免疫功能发挥作用,有的兼有两种作用。

IL-2 除与 LAK 或 TIL 联合应用外,也可单独使用。对黑色素瘤和肾癌均有一定疗效,只是 CR+PR 不同程度地低于与 LAK 联合应用者(Rosenberg, 1991),而且 IL-2 的剂量过大,可能引起寒战、发热、体重增加(水潴留所致)、动脉血压下降、肾功能障碍等一系列毒副作用。由于毛细血管通透性升高所致之液体渗漏,严重时可引起威胁生命的肺水肿。IL-2 与 IFN- α 、TNF- α 、单抗(抗 CD3)或化疗药物(如环磷酰胺)合用,有一定的协同作用,使 IL-2 的用量减少,可起增效减毒作用。

干扰素已较广泛地用于肿瘤的治疗。IFN 有 3 种, α 、 β 、 γ 。INF- α/β 为病毒感染白细胞/成纤维细胞的产物,IFN- γ 是 T_h 的产物。 α 和 β 型 IFN 的结构 30% 同源,共享一个受体,有极相似的生物活性,能抑制病毒复制,抑制细胞(包括肿瘤细胞)增殖,能激活 NK 和巨噬细胞,诱导 MHC I 类分子表达。IFN- γ 除有以上活性外,有更强的免疫调节作用,包括激活 CTL、诱导 MHC II 类分子表达和 Fc 受体表达。IFN- γ 与 IFN α/β 的基因无同源性,也无交叉抗原性,有自己的受体。基因重组的 IFN- α 早已用于临床,在诸多肿瘤中的毛细胞白血病的疗效最好,CR+PR 率可达 80% 以上,其次为慢性髓细胞性白血病和低恶度淋巴瘤和皮肤型 T 细胞淋巴瘤。一种罕见的 APUD 肿瘤(包括小肠类癌)经 IFN- α 治疗,缓解率高达 80%,并使症状和一些严重的并发症大为减轻。尽管 IFN- γ 比 IFN- α 有更多的免疫调节功能,I、II 级临床试验结果表明,其结果并不优于 IFN- α 。例如,IFN- α 和 IFN- γ 对慢性髓性白血病的缓解率分别为 71% 和 38%(Balkwill, 1989)。干扰素治疗实体瘤,除 Kaposi 肉瘤(缓解率为 34%)外,疗效均不佳,卵巢癌的缓解率在 13%。

肿瘤坏死因子(TNF- α)治疗小鼠肿瘤,效果不错。小鼠能耐受 400 μ g/kg 的剂量,而此剂量是使肿瘤消退所必需的。然而,人类对 TNF- α 的最大耐受量为 8 μ g/kg,仅相当于治疗小鼠肿瘤剂量的 2%。这可能是 TNF- α 治疗人类肿瘤疗效不佳的原因之一。事实上,并非每种肿瘤都对 TNF 敏感。有些肿瘤细胞因缺少 TNF 的受体;有些肿瘤细胞即使有高亲和性受体,也对 TNF- α 不敏感。因此,问题可能出在与受体结合后的过程。动物实验表明,TNF- α 通过对肿瘤血管内皮的损伤引起出血性坏死。这种改变发生在肿瘤的中心部份,边缘部分的肿瘤细胞还要靠宿主的免疫活性细胞(CTL)去消灭。因此,如果没有有效的 CTL 反应,TNF- α 疗效也要打折扣。由于 TNF- α 的毒副作用,目前推荐瘤内注射或作区域性灌注,可取得较好疗效。

在细胞因子中有一类能促进造血的细胞因子——集落刺激因子(CSF),包括 IL-3、G-CSF、M-CSF 和 GM-CSF。基因重组 M-CSF 和 GM-CSF 已开始临床应用。它们对骨髓生成粒细胞和单核细胞有很强的刺激作用,与化疗合并应用能减轻和防止药物对骨髓造血的抑制,促进化疗结束后血象的恢复。GM-CSF 与自体骨髓移植合并应用能促进骨髓移植植物尽快发挥功能,缩短骨髓造血“真空”的时间。CSF 对肿瘤化疗的进展正在起着重要的推动作用。

(五)免疫基因治疗 以逆转录病毒为载体将基因导入细胞内并表达其产物,已成功地用来治疗因腺苷脱氨酶缺乏所致遗传性严重联合免疫缺陷。对肿瘤的基因治疗可采用不同的途径和方法。就免疫基因治疗而言,可以考虑将细胞因子的基因导入淋巴细胞,使淋巴细胞保持功能活化的状态。例如,将 IL-2 基因转导入 TIL,通过 IL-2 受体,IL-2 对 TIL 起自泌性或旁泌性激活作用。实践证明,外源性 IL-2 基因,因受 T 细胞自身的基因调控,很难表达。将细胞因子基因导入肿瘤细胞能较好地表达,将导入了外源性基因的肿瘤细胞接种到同基因动物体内后,不但肿瘤自行消退,而且可使在同处、甚至远处接种的亲代肿瘤(即未经基因导入的肿瘤)消退。有这种作用的细胞因子基因包括 IL-2、IL-4、IFN- γ 、GM-CSF 基因等(Gansbacher 等,1990;Tepper 等,1989;Dranoff 等,1993)。关于免疫基因治疗,在介绍宫颈癌的免疫治疗时还会涉及。

第 4 节 宫 颈 癌

宫颈癌是最常见妇科肿瘤。流行病学和分子病毒学研究已相当充分证明,人类乳头瘤病毒(HPV)极可能是宫颈癌的主要病因。迄今,已经确定 HPV 有 60 多个不同亚型,其中约 20 个亚型与肛门、生殖器病变有关。按这些病变发展成恶性肿瘤的危险大小,可将这些亚型大致分为“高危”和“低危”两大组。HPV-6 和 HPV-11 与性病湿疣有关,但这种病变很少恶变,故属“低危”亚型。HPV-16 和 HPV-18 属“高危”亚型,它们与宫颈癌的癌前病变——宫颈上皮内新生物(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)有密切关系。Zur Hausen 等首先从人宫颈癌组织中克隆出 HPV-16 和 HPV-18,并以此为探针发现约 70% 的宫颈癌含有整合的 HPV DNA。在我国宫颈癌高发区的调查研究也证实,宫颈癌主要与 HPV-16 有密切联系(吴爱如等,1992)。

HPV 为双链闭合 DNA 病毒,其基因组合有 8 个早期基因(E1~E8)。病毒 DNA 整合到宿主细胞 DNA 是随机的,但常发生在 HPV 基因组的 E1/E2 区。E2 编码的产物已被

证明是一种起负调控作用的蛋白,对 HPV-16 和 HPV-18 的启动子起阻抑作用,抑制 E6 和 E7 早期基因的转录。HPV 在 E1/E2 区整合,破坏了 E2 对病毒基因转录的调控,导致 E6、E7 失控表达。现已证明,HPV16、HPV18 等“高危”亚型的 E6、E7 有使正常细胞转化的作用。用“高危”HPV 的 E6、E7 基因共同传染人的原代角化细胞,能使细胞永生化。因此,E6、E7 属于细胞转化基因。E6 和 E7 分别能与抑癌基因产物 P53 和 RB 结合使后者失活,从而促进细胞恶变。

在叙述肿瘤的免疫原性时曾明确提出,致瘤病毒引起的肿瘤,其免疫原性最强。这是从研究病毒引起的动物肿瘤得出的结论。这类免疫原性强的肿瘤在同基因动物体内往往被宿主所排斥,说明它们具有 TSA。然而,HPV 诱发的人宫颈癌为何能在人体内进行性生长?近年的研究为此重要问题找到了初步答案。

一、HPV-16 E6、E7 蛋白能引起宿主特异性肿瘤排斥反应 来源于 C3H/HeN 小鼠的黑色素瘤 K1735M2 是免疫原性弱的肿瘤,移植于同基因小鼠体内后进行性生长。用基因转导技术将 HPV-16 E6 或 E7 基因导入 K1735M2 并使之表达,然后接种于同基因体内,其免疫原性并未改变,仍然进行性生长。若预先用导入了 E6 或 E7 基因的来源于 C3H/HeN 小鼠的成纤维细胞免疫同基因小鼠,即能诱导出以 E6 或 E7 为靶抗原的特异性肿瘤排斥反应,使接种于体内的表达 E6 或 E7 的小鼠黑色素瘤 K1735M2 不再进行性生长。这种免疫排斥作用是由 CD8⁺ 的 CTL 所介导的。

这个实验提示,HPV-16 E6 和 E7 蛋白既有细胞转化活性,又有免疫原性(Chen, 1991,1992)。

二、表达 E6 或 E7 的肿瘤在正常(未经免疫)的宿主体内为何不能诱导出特异的肿瘤排斥反应? 目前认为,要使 T 细胞被激活,只有 TCR 与抗原二者的结合是不够的,还需要一些协同刺激信号。缺少协同刺激信号,TCR 与抗原的结合不但不能使 T 细胞活化,反而导致特异的免疫无反应性(即出现免疫耐受)。T 细胞表面有 CD28 分子,以前不知道其功能,也不知道什么是其配体。后来找到表达在 B 细胞、巨噬细胞等细胞上的 B7 分子,是 CD28 的配体。B7 与 CD28 的结合,为激活 T 细胞提供了协同刺激因子。基于这一认识,遂将 B7 基因导入表达 HPV-16 E-7 的 K1735M2 黑色素瘤细胞内,并观察其能否诱导出有效的肿瘤免疫排斥反应。结果表明,将表达 B7 和 HPV-16 E7 的 K1735M2 黑色素瘤细胞(B7⁺E7⁺)接种到同基因小鼠体内,肿瘤短暂生长后自行消退。接种的 B7⁺E7⁺肿瘤细胞不但不能生长,而且可使在另一处接种的 B7⁻E7⁺肿瘤消退。这种免疫排斥反应是由 CD8⁺CTL 介导的(Chen,1992)。

以上介绍的研究虽是在免疫功能正常的小鼠体内做的,对了解人类肿瘤如何逃脱宿主免疫系统的攻击,对人类肿瘤的免疫治疗,无疑具有重要的参考价值。这种免疫治疗可以归入免疫基因治疗之列。为有效地诱导宿主的肿瘤免疫反应,可以采用基因转导技术,将任何必需的基因导入肿瘤细胞。例如将 MHC I 类分子的基因导入,使肿瘤细胞表达 MHC I 类分子;将 IL-2 基因导入,使局部分泌 IL-2,以补 T_H 辅助功能的不足。目前,肿瘤基因治疗仍在实验阶段,是很有前途的。

第 5 节 卵 巢 癌

卵巢癌以难治著称。卵巢癌不易早期发现,初诊时病期已晚,手术难以达到根治,需靠