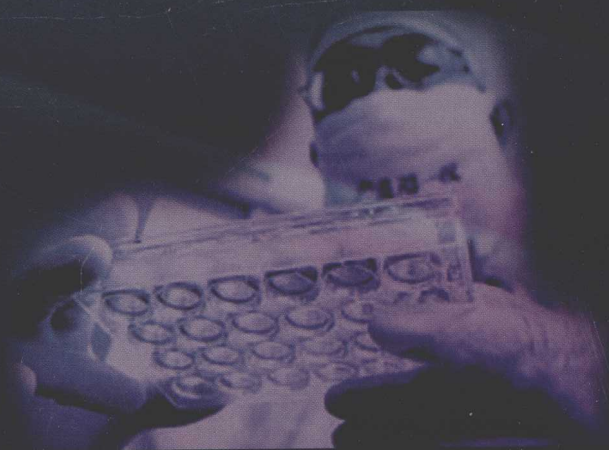


肿瘤标志物

的研究进展和临床应用

Progress in Tumor Marker Research

刘丽娟 郑 亮 王继松 黄振宇 主编

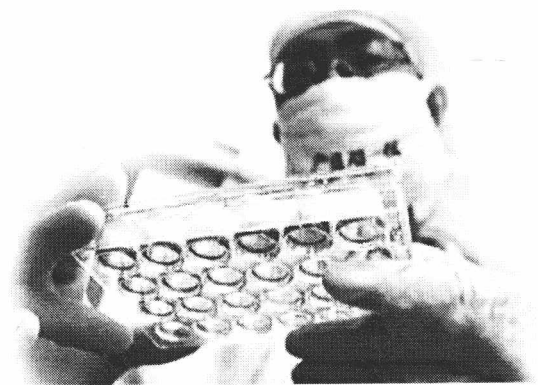


云南出版集团公司
云南科技出版社

肿瘤标志物

的研究进展和临床应用

刘丽娟 郑 亮 王继松 黄振宇 主编



云南出版集团公司
云南科技出版社
· 昆明 ·

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤标志物的研究进展和临床应用/刘丽娟,郑亮,
王继松编著. —昆明:云南科技出版社,2009.10

ISBN 978 - 7 - 5416 - 3490 - 1

I. 肿… II. ①刘…②郑…③王… III. ①肿瘤 - 生化性
状 - 研究②肿瘤 - 实验室诊断 - 研究 IV. R730.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 196100 号

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码:650034)

昆明锦润印刷有限公司印刷 全国新华书店经销

开本:889mm × 1194mm 1/32 印张:10.5 字数:260 千字

2009 年 10 月第 1 版

2009 年 10 月第 1 次印刷

定价:28.00 元

编委会名单

主 编 刘丽娟 郑 亮 王继松
黄振宇

副主编 李 凤 毕研强 吕立峰
亓久德 徐洪燕 张 鹏

编 委 马国良 陈秀美 刘瑞东
吕江峰

前 言

当前,肿瘤标志物的敏感性和特异性都处在不断提高的过程中,有的需要联合检查,检查的结果可能还需分析和鉴别,存在着一定的复杂性;加之目前所用的试剂多为进口,厂家提供的数据标准存在差异,对于肿瘤专科医生来说,需要更多的交流和学习新的知识。因为肿瘤几乎在身体任何器官和组织都能发生,因而涉及几乎所有的临床科室和学科。肿瘤的早期发现和早期诊断,不能完全依靠肿瘤专科医生,肿瘤的诊治进入社区已成为现实和趋势。从某种意义上说,更要依靠基层医院的各科临床医生,掌握肿瘤标志物的相关知识对于他们来说是非常需要的。本书共收录 50 多种肿瘤标志物。从肿瘤标志物的发展史、分类开始,介绍常用肿瘤标志物的属性,各种肿瘤可做的肿瘤标志物及它们的联合检测和组合,以便快速查阅和应用。对于有些不甚常用的和近来新发现的肿瘤标志物以及肿瘤标志物的应用进展,也做了叙述。本书共分三个部分,第一部分讲述肿瘤的分子生物学,第二部分讲述肿瘤标志物的研究进展,第三部分讲述肿瘤标志物的临床应用。如有不足之处,请读者指出,我们定会不断改正。



目 录

第一部分 恶性肿瘤分子生物学基础

第一章 概述	(1)
第一节 肿瘤的基本概况	(1)
第二节 良恶性肿瘤的鉴别	(3)
第三节 肿瘤的诊断	(5)
第四节 肿瘤的治疗	(24)
第二章 肿瘤起源和演进	(61)
第一节 肿瘤的起源	(61)
第二节 肿瘤的演进	(72)
第三章 肿瘤生长的细胞生物学	(76)
第一节 肿瘤细胞的主要特征	(76)
第二节 肿瘤的异型性	(78)
第四章 恶性肿瘤分子生物学	(80)

第二部分 肿瘤标志物的研究进展

第五章 肿瘤标志物研究概述	(83)
第一节 肿瘤标志物的进展概况回顾	(83)
第二节 肿瘤标志物的应用价值和应用情况	(84)
第三节 肿瘤标志物的分类	(89)
第六章 肿瘤增殖性抗原类肿瘤标志物	(92)



第一节	增殖细胞核抗原	(92)
第二节	生长因子及其受体	(97)
第三节	前列腺素	(100)
第四节	端粒酶	(102)
第五节	DNA 拓扑异构酶	(109)
第六节	CD44	(116)
第七节	免疫球蛋白超家族	(118)
第八节	选择素家族	(123)
第七章	白血病系列分化抗原肿瘤标志物	(126)
第一节	引言	(126)
第二节	免疫分型常用的 CD 免疫抗原标志物及其意义	(128)
第八章	糖蛋白类肿瘤标记物	(149)
第一节	糖类肿瘤标记物	(149)
第九章	抑制性抗原类肿瘤标志物	(153)
第一节	肿瘤坏死因子	(153)
第二节	酶类标志物	(159)
第三节	基质金属蛋白酶抑制剂	(163)
第四节	血管抑制素	(178)
第五节	金属硫蛋白	(183)
第六节	泛素连接酶	(190)
第十章	与微转移相关的肿瘤标志物	(195)
第一节	黏附分子	(195)
第二节	多聚酶联反应方法	(196)
第十一章	胚胎性类肿瘤标志物	(204)



第十二章 激素和异位激素类肿瘤标志物	(207)
第十三章 其他多肽及蛋白类肿瘤标志物	(211)
第十四章 肿瘤标记物的联合应用	(214)
第三部分 肿瘤标志物的临床应用	
第十五章 肿瘤标志物临床应用	(216)
第十六章 肿瘤标志物临床应用中的几个问题	(219)
第一节 选择最佳组合	(219)
第二节 合理应用及注意事项	(222)
第三节 肿瘤标志物在肿瘤早期诊断中的应用	(224)
第四节 肿瘤标志物在肿瘤疗效判断和监测中的应用	(226)
第五节 可能影响肿瘤标志物检测结果的因素	(229)
第十七章 临床常见肿瘤的肿瘤标志物检测	(233)
第一节 肺癌	(233)
第二节 鼻咽癌	(237)
第三节 原发性肝癌	(243)
第四节 食管癌	(248)
第五节 胃癌	(250)
第六节 结肠癌、直肠癌	(255)
第七节 胰腺癌	(259)
第八节 乳腺癌	(264)
第九节 卵巢癌	(274)
第十节 宫颈癌、子宫内膜癌	(277)
第十一节 前列腺癌	(284)



第十二节	睾丸癌	(291)
第十三节	膀胱癌	(294)
第十八章	肿瘤标志物测定操作注意事项及其他	(299)
第一节	放射免疫分析操作的辐射防护	(299)
第二节	肿瘤标志物检测结果的分析	(305)
第三节	选择最佳组合	(311)
第十九章	临床常用标志物的检测方法	(314)
第一节	血清学水平的检测	(315)
第二节	组织学水平的检测	(316)
第三节	流式细胞术检测	(317)
第四节	多聚合酶链反应法检测	(321)
第五节	反转录 PCR 法检测	(321)
第六节	差异显示	(322)
第七节	生物芯片分析系统检测	(323)
第八节	电镜检测	(324)



第一部分 恶性肿瘤分子生物学基础

第一章 概 述

第一节 肿瘤的基本概况

一、概 述

肿瘤(Tumor, neoplasm)是一种基因病,但并非是遗传的;它是指细胞在致癌因素作用下,基因发生了改变,失去对其生长的正常调控,导致异常增生。可分为良性和恶性肿瘤两大类。前者生长缓慢,与周围组织界限清楚,不发生转移,对人体健康危害不大。后者生长迅速,可转移到身体其他部位,还会产生有害物质,破坏正常器官结构,使机体功能失调,威胁生命。

恶性肿瘤也叫癌症(Cancer)是目前危害人类健康最严重的一类疾病。在美国,恶性肿瘤的死亡率仅次于心血管疾病而居第二位。据我国2000年卫生事业发展情况统计公报,城市地区居民死因第一位为恶性肿瘤,其次为脑血管病、心脏病。我国最为常见和危害性严重的肿瘤为肺癌、鼻咽癌、食管癌、胃癌、大肠癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、白血病及淋巴瘤等。

肿瘤组织由实质和间质两部分构成,肿瘤实质是肿瘤细胞,是肿瘤的主要成分,具有组织来源特异性。肿瘤的间质起支持和营养肿瘤实质的作用,不具特异性,一般由结缔组织和血管组成,有时还可有淋巴管。



癌症病变的基本单位是癌细胞。人体细胞老化死亡后会有新生细胞取代它,以维持机体功能。可见,人体绝大部分细胞都可以增生,但这种增生是有限度的,而癌细胞的增生则是无止境的,这使患者体内的营养物质被大量消耗。同时,癌细胞还能释放出多种毒素,使人体产生一系列症状。如果发现和治疗不及时,它还可转移到全身各处生长繁殖,最后导致人体消瘦、无力、贫血、食欲不振、发热及脏器功能受损等。

人体几乎每个部位都可能遭受癌症侵害。本来,人体这个生物机器运行得天衣无缝,然而癌症改变了这种情形,它的任务就是破坏。如果继续下去,就将拖垮人体。但是,肿瘤不像病毒,不是体外入侵者,它的成分和正常组织一样,因此机体无法对它进行识别免疫。

肿瘤是常见病,多发病,其中恶性肿瘤是目前危害人类健康最严重的一类疾病。不仅人类患肿瘤,动、植物也有肿瘤。

肿瘤是机体在各种致瘤因素作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的调控,导致单克隆性异常增生而形成的新生物。这种新生物常形成局部肿块,因而得名。

肿瘤性增生与非肿瘤性增生具有本质的区别。非肿瘤性增生为机体生存所需,所增生的组织能够分化成熟,并且能够恢复原来正常组织的结构和功能,且这种增生是具有一定限度的,一旦原因去除后就不再继续。正常细胞转化为肿瘤细胞就具有异常的形态、代谢、功能,并在不同程度上失去了分化成熟的能力。肿瘤生长旺盛,并具有相对自主性。即使后来致瘤因素不存在时仍能持续生长。



第二节 良恶性肿瘤的鉴别

一、概 述

良性肿瘤与恶性肿瘤之间有时并无绝对的界限,某些肿瘤的组织形态介于两者之间,称为交界性肿瘤。如卵巢交界性浆液性乳头状囊腺瘤和黏液性囊腺瘤。即使是恶性肿瘤其恶性程度亦各不相同。有些良性肿瘤可发生恶性变化,个别恶性肿瘤也可停止生长甚至消退。如结肠息肉状腺瘤可恶变为腺癌,个别的恶性肿瘤如恶性黑色素瘤也可由于机体的免疫力增强等原因,可以停止生长甚至完全消退。又如见于少年儿童的神母细胞瘤的瘤细胞有时能发育为成熟的神经细胞,有时甚至转移灶的瘤细胞也能发育成熟,使肿瘤停止生长而自愈。但这种情况十分罕见。

良性肿瘤与恶性肿瘤无论从宏观到微观,从外表到内部结构,尤其是分子细胞学本质都有明显的不同。医生们凭借专业知识、临床经验,借助某些特殊的检查方法,一般都能准确地区分肿瘤的良、恶性,甚至其恶性程度。当然也存在有介于良恶性之间者,这便难以区别了。

二、良性肿瘤的特点

生长缓慢,肿块的周围有一层完整的纤维性包膜,将肿块裹住,因此其边界清楚,与周围的其他组织不粘接,触摸起来有滑动感。由于有外包膜之故,肿瘤的生长只能如鼓气球一样膨胀地增大,瘤细胞不会逸出而发生“转移”。在普通光学显微镜下,这种瘤细胞的形态与正常细胞相似,有时很难区分,如果是某种腺瘤,还可能有腺体结构存在,细胞内有分泌颗粒,腺腔内还可能有排出的黏液,表明这些细胞还具有特殊的功能。一个人患有良性肿瘤时,一般在开始时不会有什么明显的症状,只是在肿瘤生长较大时,挤



压它所在的脏器或相邻的器官,于是出现压迫症状,甚至影响肿瘤所在脏器的正常生理功能。良性肿瘤由于有完整的包膜,与周围组织不粘连,因此在手术切除之后,一般都不会复发,预后较好。

三、恶性肿瘤的特点

生长速度快,可在短时间内体积明显增大,肿块的外周没有包膜,或包膜不全,因此其边界不清。癌细胞还可伸向周围组织,与邻近正常细胞犬牙交错,紧密粘连,摸起来固定不动,宛如树根,盘根错节,并贪婪地吸取机体营养,正是恶性肿瘤的这种生长方式,使得手术时很不容易切除干净,残留的癌细胞会东山再起,引起复发。此外,这种恶性细胞之间的“离心力”很大,它们会早早地脱离其原来的巢穴(医学上称为原发病灶),奔向他方,在那里定居下来产生新的转移灶。恶性肿瘤细胞在显微镜下观察多呈多形性,大小不一,细胞核对细胞浆比例大,染色深,细胞排列不规则。患恶性肿瘤的病人很可能于早期便出现低烧,食欲不振、体重下降而显得消瘦等症状。如果未能在早期得到正确的治疗,常会发生不良的后果。

然而,肿瘤虽有恶性与良性之分,各有其特点,但这种区别也不是绝对的。例如某些属于恶性范畴的“肉瘤”,在早期也可以如良性肿瘤一样,呈“吹气球”似地生长;而少数的良性肿瘤,如皮肤血管瘤,与周围组织也无明确的界限,也没有包膜。此外,良性与恶性固然主要决定于细胞本身的遗传学特点,但肿瘤所在部位常常是影响后果的重要因素,例如某些垂体肿瘤,虽然其生长方式和细胞形态看起来属于良性,但若患者不能得到及时的治疗,会导致失明、头痛,甚至致命的后果。也有个别肿瘤就其细胞形态看符合恶性特征,但极少发生转移,因此只有局部的压迫作用,这种肿瘤对患者的生命威胁便不太严重了。不过,笔者要指出的是良性和恶性有时是可以转化的,譬如有些肿瘤原来属于良性,但在日后的生长过程中演变成恶性,生长速度加快,对机体的危害加大。所以



即使诊断为良性肿瘤,无论医生还是患者本人都应随时注意,切不可麻痹,放松警惕。诚然也有个别的恶性肿瘤会发生“自动消退”现象,即由于某种人们还不十分清楚的原因,病人未经适当的治疗,癌细胞却自主地退化了、死亡了或分化了,病人“不治而愈”迄今报道的有神经母细胞瘤、膀胱癌、绒毛膜上皮癌、肾上腺瘤、黑色素瘤、肝癌等。在儿童,消退似乎与年龄有关,现知1岁以下的儿童患神经母细胞瘤、肾母细胞瘤或睾丸癌卵巢癌的预后,比起以后发病者要好得多,这提示与某一发育的特定时期的生长因素有关,消除了这种因素,则依赖于这种因素的肿瘤必将不能维持下去。还有学者认为,消退是出于机体免疫功能的再度增强之故。此外,有的病人是在患急性感染性疾病如丹毒、肺炎后而消退的,由此还启发人们采用高温治疗癌症的方法。然而,作为医生或是患者切不可亟盼这种“千载难逢”的可能性。须提请注意的是,有些肿瘤要证明它的良恶性仍是十分困难的,尤其是位于机体深部的器官和组织,对于诸如内分泌腺的某些肿瘤,更难有良恶性的截然分界。

第三节 肿瘤的诊断

一、概述

癌症能否早期诊断涉及的环节较多,一方面取决于病人对疾病的认识,另一方面则取决于初诊医生的责任感和医疗水平。医生应善于听取病人的陈述,亲自动手进行体格检查,从中发现重要的线索,并由此分析判断是否需要特殊检查。癌症诊断大致分为两大步骤,一是定性,即确诊是否患恶性肿瘤,并明确其组织学类型和分化程度;二是分期,即明确病变范围,了解癌症浸润转移情况,以初步判断预后并决定治疗原则。



二、定性诊断

根据肿瘤诊断依据的可靠性,可将诊断水平分为五级。

一级:临床诊断。仅根据临床症状、体征,参考疾病发展规律,在排除非肿瘤性疾病后做出诊断,该诊断不能作为治疗依据。

二级:专一性检查(理化)诊断。根据临床症状、体征,结合具有一定特异性的物理或生化检查结果而做出的诊断,如肝癌根据超声波和(或)AFP,肺癌根据胸片,消化道肿瘤根据X线钡剂造影,胰、肾、脑等深部组织根据CT或MRI扫描结果做出诊断。

三级:手术诊断。根据手术或内镜肉眼直观到新生物而做出诊断。

四级:细胞病理学诊断。根据脱落细胞学,穿刺细胞学做出诊断。白血病根据外周血液涂片细胞学检查做出诊断。

五级:组织病理学诊断。经粗针穿刺、钳取、切取或切除肿瘤组织,取其活体组织制片进行组织病理学诊断,包括白血病的骨髓穿刺涂片检查诊断。

上述诊断依据的可靠性依次递增,组织病理学诊断是目前肿瘤定性诊断标准方法,这是借助光学显微镜和其他组织化学与电子影像技术的描述性诊断方法。细胞学诊断也是肿瘤定性诊断,尤其是普查癌症的重要方法。由于细胞学诊断的局限性,只要能活检都应争取行组织病理学诊断。细胞的结构与细胞恶性行为密切相关,但这种相关并非绝对。新的肿瘤分类法要求明确了解癌变组织的部位、细胞自主性生长的特点、癌浸润和转移的方式以及机体调控的渠道的完整性等。癌细胞周期诊断、癌基因和抑癌基因诊断是深入认识和诊断癌细胞特性的新方法。

三、分期诊断

确诊为癌症后的下一步重要工作是评估病变范围,即分期诊断。分期诊断有两个目的:即提示治疗的纲要和估计预后。分期是以解剖学为基础,反映病变的大小和扩散方式。制定统一和规



范的分期标准,有利于判断预后,有利于制定治疗方法,有利于人们在同一标准下选择病人进行临床试验,评价疗效及进行学术交流。

常用的分期方法有两类。一类是 I 临床分期法,即分为 0、I、II、III、IV 期。临床分期法主要是根据大量病例研究及随访结果,按病人的生存率进行归类分期。另一类是 TNM 分期法。T 代表局部肿瘤,N 代表区域淋巴结,M 代表有无远处转移。TNM 分期即确定局部肿瘤的大小(T),有无区域淋巴结转移及转移的程度(N),有无远处转移(M)。20 世纪 40 年代,肿瘤分期一般分为局限型、区域型和远处转移型,长期追踪已显示这种分期方法的优点。TNM 分期法是在此基础上建立和完善的。TNM 分期法详细描述了肿瘤的病变范围。TNM 分期又可分为临床 TNM 分期(CTNM 分期)和病理 TNM 分期(PTNM 分期),后者比前者评估预后及指导治疗更有价值。肿瘤大小与淋巴结转移及远处转移密切相关。

四、诊断方法

用于肿瘤诊断的方法包括:内镜、影像学、生化、肿瘤标志物、细胞学、病理学、免疫组织化学等。其中组织病理学检查是确诊癌症的最可靠方法。

1. 影像学检查

(1)X 线检查 该检查的基本技术包括 X 线平片、体层摄影、造影检查。其中 X 线平片检查是 X 线检查最基本的方法,它主要适用于具有良好自然对比部位的检查,如胸部平片。体层摄影用于进一步检查胸片上的异常影像,如显示肿瘤病灶的层面。脑、脊髓、消化道、泌尿系统的肿瘤则需要造影检查。造影检查也用于血管和淋巴系统显影检查。X 线胸片检查是诊断肺部肿瘤的首选方法,必要时结合体层摄影,可对大多数肺部肿瘤做出较准确的判断。

(2)CT 检查 CT 检查的最大特点是能直接检查出许多实质器



官内部的肿瘤。CT 检查还能显示器官的轮廓、形态、病变范围、病灶与邻近器官的关系。CT 检查在癌症诊断、分期、预后判断、设计放疗计划、治疗后随访等方面,占有重要地位。该检查主要是依据组织密度变化及解剖结构变化等情况做出判断。螺旋 CT 检查可减少扫描时体内器官移动所造成的影像误差,保持影像的连续性。

①颅内肿瘤:CT 扫描是脑瘤诊断的常用方法。多数脑瘤的密度与正常脑组织的密度有差异,CT 扫描可以观察肿瘤的部位、数目、大小、坏死、肿瘤周围组织水肿等情况。

②头颈部肿瘤:CT 扫描检查在诊断眼、眼眶、鼻、鼻咽、鼻窦、喉肿瘤方面有较好的优势。高分辨力可以显示肿瘤的部位、大小、周围软组织及骨受侵犯的情况。

③胸部肿瘤:与普通 X 线胸片相比较,CT 扫描在诊断纵隔肿瘤方面有较好的优势,它可以显示纵隔的全貌。胸部 CT 扫描用于检查普通 X 线胸片难以观察到的肿瘤,如静脉食管旁、心后区、脊椎旁、气管腔内等部位的小肿瘤。CT 扫描检查可以观察到肿瘤的大小、肿瘤是否侵犯胸膜、肺门淋巴结、纵隔淋巴结等。

④腹部肿瘤:CT 扫描对于腹部空腔脏器的显示效果不佳,但对实质性脏器的显示效果较好,如肝脏、胰腺、肾脏、腹膜后淋巴结。腹部 CT 扫描的优点是,可以在同一断面显示多个脏器,了解多病灶与周围组织的关系。

⑤盆腔肿瘤:盆腔内组织结构复杂,普通 CT 图像分析较困难。在膀胱、阴道、结肠直肠内充填造影剂,能较清楚地显示盆腔内是否有肿瘤病变、病灶的部位、范围与邻近器官的关系。

(3)MRI(磁共振)检查 MRI 检查诊断肿瘤的原理是基于核内磁性变化,经模数转换及图像处理而成为直观的图像。与 CT 比较,MRI 检查的主要优点:①可以显示机体任何解剖截面的图像,可多层面直接成像,可更直观地了解肿瘤病变范围、起源和侵犯的结构,对肿瘤定位、定性提供重要帮助。②对比度高,CT 只有一个