

“全国临床生化质量管理技术与新进展-
质量管理与肿瘤检验专题”

培训班讲义



主办单位：广东省中西医结合学会

广东省中医药学会

广东省临床检验中心

广东省中医院

广东 广州

2018.06.20-23



2018 年“全国临床生化质量管理技术与新进展- 质量管理与肿瘤检验专题”培训班日程安排

一、课程安排

日期	时间	内容		讲者	主持
6-20	14:00-20:00	报到			
6-21	08:30-09:00	开幕式			黄宪章
	09:00-09:30	肿瘤标志物检测的常见问题	庄俊华	周迎春 侯铁英	
	09:30-10:00	肿瘤标志物标准化与一致化进展	王建兵		
	10:00-10:10	茶歇			
	10:10-10:40	通过风险管理降低肿瘤标志物检验结果的差错率	徐宁		
	10:40-11:00	乳腺癌的影像诊断	张建兴		
	11:00-11:20	乳腺癌的分子病理诊断	杨海峰		
	11:20-11:40	乳腺癌的基因检测与临床应用	陈前军		
	11:40-12:00	乳腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	石文		
	12:00-14:30	午餐			
	14:30-15:00	肿瘤标志物检验项目的校准原理、特点与注意事项	吴晓宾	周宏伟 徐邦牢	
	15:00-15:30	肿瘤标志物检验项目的方法学评价、参考区间的验证与临床应用	徐建华		
	15:30-15:40	茶歇			
	15:40-16:10	肿瘤标志物检验项目室内质控失控的处理与案例分析	柯培锋		
	16:10-16:50	鼻咽癌临床与诊	李工		
	16:50-17:30	肿瘤分子诊断进展	熊玉娟		
	17:30-19:30	晚餐			

日期	时间	内容	讲者	主持	
6-22	08:00-09:00	妇科肿瘤（宫颈癌/卵巢癌/子宫内膜癌）临床与诊断	胡向丹	林勇平 石凌波	
	09:00-09:20	卵巢癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	尚陈宇		
	09:20-10:20	泌尿生殖系统肿瘤（前列腺癌/肾癌/膀胱癌/睾丸癌）临床与诊断	龙顺钦		
	10:20-10:40	前列腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	何敏		
	10:40-10:50	茶歇			
	10:50-11:50	消化系统肿瘤（食管癌/胃癌/肝癌/胰腺癌/结直肠癌）临床与诊断	张海波		
	11:50-12:10	结直肠癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	黄惠		
	12:10-14:30	午餐			
	14:30-15:00	肺部小结节良恶性鉴别的实验室诊断	娄加陶	丁海明 梁晶晶	
	15:00-15:40	甲状腺癌临床与诊断	刘振杰		
	15:40-16:00	甲状腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	万泽民		
	16:00-16:10	茶歇			
	16:10-17:10	肺癌临床与诊断	吴万垠		
	17:10-17:30	肺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	李有强		
17:30-17:50	肝癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	肖倩			
	17:50-19:00	晚餐			
6-23	08:00-12:00	撤离			

二、会议事项：

授课地点：广州东山宾馆 会议中心 用餐地点：
 会务联系人：林海标 13751754353 吴晓宾 15989090011

庄俊华



研究员、主任技师、博士生导师，广东省中医院检验医学部学术带头人、主任导师。

社会任职：中国中西医结合学会检验医学专业委员会名誉主任委员，中华中医药学会检验医学分会名誉主任委员，全国卫生产业企业管理协会实验医学专业委员会副主任委员，中国医学装备协会检验分会常务委员，中国合格评定国家认可委员会医学实验室认可主任评审员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会名誉主任委员，广东省中医药学会检验医学专业委员会名誉主任委员，广东省医学会检验分会顾问，广东省医院管理学会临床检验管理专业委员会副主任委员，广东省优生优育协会新生儿疾病筛查专业委员会副主任委员，广东省中西医结合学会中西医结合标准化专业委员会副主任委员，广东省临床检验质量控制中心专家组专家，广东省医疗器械审评专家，广东省医学会医学鉴定专家库专家。《检验医学》杂志编委会顾问。

学术成果：获广东省科技进步二等奖 2 项（第 1、第一），三等奖 1 项（第 1），广州中医药大学科技一等奖 1 项（第 1）、二等奖 1 项（第 1），中华中医药学会科学技术二等奖 1 项（第 9）；国家发明专利 1 项（第 1）；国家食品药品监督管理局医疗器械(诊断试剂)生产批文 1 项（第 1）。主持和主要完成国家级（包括 863 计划、十一五重大专项）省级和厅局级等课题 10 多项；第 1 主编出版专著 7 本，副主编/参编专著多本。发表第一和通讯作者论文 60 多篇，其中 SCI 收录论著 8 篇。第一导师培养博士后 1 名，博士生 4 名，硕士生 17 名。

王建兵



硕士，主任技师，硕士研究生导师。发表论文 20 余篇，主编专著 1 本(第二)，参编专著 9 本；主持 4 项科研课题，参与 19 项科研课题；获广东省科学技术进步奖二等奖 1 项（第三）、三等奖 1 项（第六）；中国合格评定国家认可委员会校准实验室技术评审员。

徐宁简介



徐宁，医学博士，主任技师，硕士研究生导师；主要从事临床免疫检验和实验室质量管理工作；现任广东省中医院检验科主任，中国中医药学会检验医学分会常委、副秘书长，广东省健康管理学会检验医学专业委员会副主任委员，广东省免疫学会临床检验专业委员会副主任委员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会常委，广东省预防医学会微生物与免疫学会常委，广东省肝脏病学会检验诊断专业委员会常委，等学会任职；先后入选广东省中医院“青年拔尖人才”、广州中医药大学“千百十工程”培养人才；中国合格评定国家认可委员会主任评审员。

主编、参编专著 10 部，发表论文 80 余篇，主持、参与国家、省部等各级课题 20 余项，获得省部级科技进步二等奖 2 项、三等奖 1 项，校级科技进步一等奖 2 项、实用新型专利 2 项。



Prof. Zhang Jian Xing

张建兴

主任医师，硕士研究生导师

广东省中医院超声影像科主任

广东省中西医结合学会超声专业委员会副主任委员

广东省泌尿生殖协会超声医学分会副主任委员

中国医师协会超声医师分会浅表专委会委员

中国超声医学工程学会仪器开发委员会委员

海医会超声专家委员会青年委员

广东省超声医学工程学会常务理事、副秘书长

广东省医师协会超声医师分会常委

广东省医学会超声医学分会常委

广东省医疗行业协会影像分会委员

长期从事乳腺及浅表器官的超声诊断及介入治疗。擅长乳腺癌的早期诊断、乳腺疑难病例的超声诊断及介入治疗。主持多项省部级课题，在 SCI 及国内核心期刊发表专业论文 20 余篇。主编人民卫生出版社《乳腺超声诊断学》，参与专著多部。

杨海峰



病理学副主任医师，硕士研究生导师
广东省中医院(大学城医院) 病理科负责人
广东省中西医结合学会病理学分会 常委
中国民族医药学会精准医学分会 常委
广东省中西医结合学会免疫学肾病专业委员会 常委
广东省医学会病理学分会数字和分子病理学组 委员
中国医药生物技术协会组织生物样本库分会中医药学组

委员

世界中医药联合会“免疫学分会”及“肿瘤精准医学专业委员会” 理事
广东省中医院乳腺 MDT 团队 核心专家组成员：获得“2018CSCO-Pfizer 鹰机长空乳腺癌人机并战项目西南赛区决赛 第二名”，“2018 中国抗癌协会 BEST 乳腺癌多学科全程诊疗实践行“广东城市赛 第一名等奖项”。

近 5 年主持广东省自然科学基金 1 项，参加国家自然科学基金 5 项。

以第一作者或通讯作者在 SCI 杂志发表论文 7 篇(H Index: 6)，国内核心期刊发表论文 10 余篇，参编论著 1 部。

陈前军



医学博士，主任医师
广东省中医院乳腺科大科主任
中华中医药学会乳腺病分会 主任委员
广东省中医药学会乳腺病专业委员会 主任委员
广东省保健学会乳腺保健分会 主任委员
广东省健康管理学会乳腺病分会 副主任委员
广东省胸部肿瘤防治研究会乳腺癌专业委员会 副主任委员
广东省医学会乳腺病分会 常委
世界中医联合会外科分会 常务理事
广东省乳腺健康科普专家
广东省中医院“拔尖人才”
广州中医药大学“千百十人才计划”
美国 UCLA 访问学者

石文



硕士，广东省中医院二沙岛分院检验科主管技师。主持厅局级课题 1 项，参与国家级省部级课题 4 项；发表专业论文 6 篇；参与编写论著 3 部。

吴晓宾



主管技师，医学硕士，广东省中医院“朝阳人才”培养对象，青年岗位能手。主要从事临床生化检验诊断工作。主持厅局级课题 1 项，参与省部级课题多项，发表论文 10 余篇，其中 SCI 收录 1 篇。

徐建华



男，医学博士，主任技师，硕士生导师。广东省中医院拔尖人才，青年岗位能手，二沙岛医院检验科主任。工作中一直从事临床生物化学与质量管理研究，近年主持或参与国家和省市课题 20 多项，在《Clinical Chemistry》、《Clinical laboratory》、《Molecular BioSystems》、《中华医学杂志》、《中华检验医学杂志》等发表论文 40 多篇，获得省和市科技进步奖 5 项（主要完成人），国家授权专

利 1 项。

目前担任中国合格评定委员会医学实验室技术评审员；广东省健康管理学会检验医学专业委员会副主任委员，广东省医学会检验医学分会信息与工程学组副组长，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会常委，广东省中西医结合学会医学实验室自动化专业委员会常委，广东省肝病学会检验医学专业委员会常委，广东省精准医学应用学会精准检测分会常委，广东省医学会检验专业委员会生化

专家简介

学组委员，广东省医学教育协会生化与分子生物学专业委员会委员；《中华检验医学杂志》、《临床检验杂志》、《中国组织工程研究》、《热带医学杂志》审稿专家，广东省和广州市科技基金项目评审专家。

柯培锋



男，主任技师。广东省中医院大德路医院检验科主任。

学术成果：获广东省科技进步二等奖 2 项、广州中医药大学科技进步一等奖 1 项；国家专利 2 项；主持省级、厅级等各级课题研究 5 项，参与国家重大科技专项、十一五、十二五等各级课题研究 10 多项；编写人民卫生出版社医学检验本科规划教材 2 本（副主编 1 本，编委 1 本）；编写其它专著 8 部（人民卫生出版社副主编 2 部，编委 6 部）。近几年以第一作者或通讯作者发表论文 30 多篇（其中 SCI 3 篇，单篇 IF7.66）。

社会任职：中国合格评定国家认可委员会（CNAS）实验室认可主任评审员、评审组长，中国老年医学学会检验医学分会常委、代谢与肾病学组成员，广东省医学会检验分会青年委员会副主任委员、临床实验室管理学组成员，中国医师协会检验医师分会代谢疾病检验医学专业委员会委员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员会常委，广东省医疗器械管理学会专家，广东省专业标准化技术委员会委员，广东省医疗仪器设备及器械标准化技术委员会（GD/TC16）委员，广东省中西医结合学会实验室自动化专业委员会常委，广东省健康管理学会检验医学专业委员会常委，广东省医疗安全协会检验医学专业委员会常委，中国医药生物技术协会组织生物样本库分会中医药学组委员，中国医促会基层检验技术标准化分会免疫学组委员，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会委员，广东省中医院朝阳计划人才，《中华检验医学杂志》审稿专家，《国际检验医学杂志》特邀审稿专家、青年编委，《现代检验医学杂志》审稿专家。

李 工



医学博士。广东省中医院大学城医院放疗科科长。从事恶性肿瘤的放射治疗工作 20 年，广东省医学会放射肿瘤学会常务委员，广东省细胞生物学会常务理事，广东省中西医结合肿瘤学会委员。熟练地运用放射治疗并结合化疗及生物治疗对常见多发的恶性肿瘤进行有效的治疗，积累了丰富的

专家简介

临床经验。擅长乳腺癌，鼻咽癌，喉咽癌，结直肠癌，宫颈癌，肺癌，食道癌，脑瘤及淋巴瘤的三维适形调强放射治疗（IMRT），恶性肿瘤的生物治疗及综合治疗。

2000 年赴美国参加放疗医师培训及参观学习，获得良好成绩并取得培训合格证书。在美国 MD. ANDERSON 癌症治疗中心、STANFORD 大学等著名的肿瘤治疗中心参观学习，与美国同行建立了学术交往关系。2008 年至 2009 年间，法国 NICE-SOPHIA ANTIPOLIS 大学访问学者，在法国居里研究所，及尼斯 Centre Antoine Lacassagne 医院进修学习。2016 年 6 月至 2016 年 8 月在加州大学洛杉矶分校医学院学习。

在国内外医学杂志发表 16 篇论文。获得广东省科技进步二等奖一项，全军医疗成果三等奖一项。参与编写《恶性肿瘤放射治疗及康复》等 4 部专著。主持省级科研课题 2 项。

熊玉娟



博士，副主任技师，硕士生导师。主要学术兼职为广东省医学会医学遗传学分会委员，广东省医学会检验医学分会分子诊断组专家，广东省肝脏病学会检验诊断专业委员会委员等。主持完成国家自然科学基金、省级及其他各级科研课题5项，在国内外杂志上发表论文10余篇，他引频次达400多次。副主编、参编人民卫生出版社的《医学实验室质量体系文件范例》、《医学实验室质量体系文件编写指南》等书籍。

胡向丹



女，主任医师。医学博士，现为中国民族医药学会妇科专业委员会理事、广东省中西医结合学会妇科肿瘤专业委员会常委，广东省针灸学会切脉针灸专业委员会常委、广州抗癌协会第一届妇科肿瘤专业委员会委员。

主持国家自然科学基金 1 项，省部级课题 1 项，厅局级课题 2 项，参与 10 余项国家、部省、厅局级科研课题，主编科普论著 1 部，参编著作、教材 4 部。

尚陈宇



本科，广东省中医院二沙岛分院检验科主管技师，参与国家级省部级课题 2 项；发表专业论文 1 篇；参与编写论著 1 部。

龙顺钦



基本情况：广东省中医院肿瘤内二科主任，副主任中医师，医学硕士。

学会任职：中华中医药学会肿瘤分会青年委员会委员；世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会常务理事；广东省中医药学会肿瘤治疗与康复专业委员会副主任委员；广东省中西医结合学会肿瘤姑息治疗专业委员会副主任委员；广东省中西医结合学会肿瘤微创治疗专业委员会副主任委员。

何敏



女，1982 年生，中山大学免疫学博士，主任技师，现任广东省中医院检验医学部大免疫组组长。中国中西医结合学会检验医学专业委员会免疫分会青年副主任委员，广东省中西医结合学会检验医学专业委员，广东省中医药学会检验医学专业委员，广东省预防医学会微生物与免疫学专业委员，广东省肝脏病学会检验诊断专业委员会委员。主要研究方向为自身免疫性疾病的实验室诊断，以及中医药治疗自身免疫性疾病的机制研究。近五年来，独立主持国家自然科学基金、广东省科技计划等各级课题 6 项，参与国家十二五项目，863 课题等各级课题十余项。以第一作者或者通讯作者身份发表论文 10 余篇，其中 SCI 收录 5 篇。

张海波



主任医师，教授，医学博士。广东省中医院肿瘤科主任，博士研究生导师。MD 安德森肿瘤中心（MDACC）、纪念斯隆·凯特琳癌症中心（MSKCC）及香港浸会大学访问教授。中国中医科学院中青年名中医；广东省杰出青年医学人才；广东省“千百十”人才培养对象；师从国医大师朱良春、郭子光、李士懋；广东省名中医刘伟胜教授。中国肿瘤临床协会（CSCO）青年委员；世界中医联合会肿瘤精准医学专委会副会长，中华中医药学会肿瘤青年专业委员会副主任委员；中国老年学会肿瘤康复专业委员会常委；广东省医院协会肿瘤分子靶向治疗专业委员会副主任委员；广东省中医药学会肿瘤康复与治疗专业委员会副主任委员。国家自然科学基金项目评审专家。ESMO 官方杂志 Annals of oncology 中文版、中医杂志、重庆医学、疑难病杂志等杂志编委，Cancer Immunology, Immunotherapy; Lung cancer 等杂志审稿人。近年主编及参编肿瘤专著 5 部，在国内外期刊发表论文 50 余篇，其中 SCI 收录 11 篇。目前主持科技部重大攻关研究项目 1 项；国家自然科学基金科研项目 1 项；广州市健康医疗协同创新重大专项 1 项；国际合作项目——加拿大 TerryFox 癌症基金 2 项；卫生部、民政部科研课题各 1 项；广东省科技厅科研课题 2 项；CSCO 同辉基金 1 项；吴阶平基金会肿瘤专项基金课题 3 项；参与国家“十五”“十一五”科技攻关、卫生部、上海市、广东省各级科研课题 10 余项。获广州中医药大学科技进步二等奖 2 项。

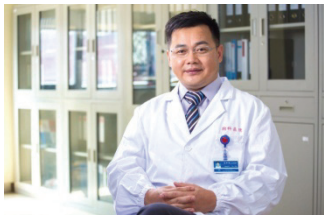
黄惠



医学免疫学硕士，广东省中医院检验医学部副主任技师，免疫组组长。现任广东省女医师协会和广东省预防医学微生物与免疫学专业委员。主要负责临床免疫实验室 ISO15189 认可以及质量管理工作，对感染免疫性疾病的疑难结果的处理有丰富的经验。近年来发表论文多篇，主持和参与厅局级课题 9 项。参编 3 部医学实验室认可专著。

主要研究方向：临床免疫检验的质量控制；感染性免疫、肿瘤免疫学检验的临床应用。

姜加陶



医学博士，主任技师，硕士生导师。

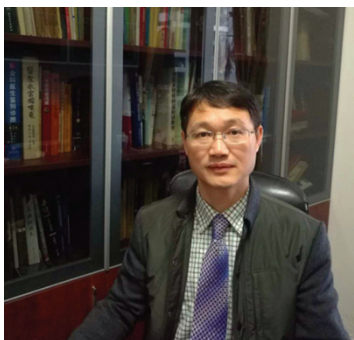
现任职务：上海交通大学附属胸科医院检验科主任。

社会兼职：全国卫生产业企业管理协会实验医学专家委员会副主任委员及青委主任委员、中国医药教育协会肺部肿瘤专委会检验分会主任委员、中国抗癌协会

肿瘤标记物委员会常务委员、上海市免疫学会肿瘤分会副主委、上海市遗传学会分子诊断分会副主任委员、上海医学会检验医学分会委员兼流式细胞学组组长等。

主要研究方向：主要从事胸部肿瘤早期诊断和个体化诊断的研究工作，先后在 Cancer Research, EMBO, Adv Funct Mater 杂志上发表论文 20 余篇，先后主持国家自然科学基金面上项目 2 项，上海市科委等市局级课题 7 项。

刘振杰



主任医师，医学博士，广东省中医药芳村内分泌科主任，广东省中医院青年名中医。从事中西医结合治疗糖尿病、糖尿病周围神经病变、糖尿病胃肠病等糖尿病并发症以及甲亢、甲状腺炎、痛风等内分泌病代谢疾病。中华中医药学会糖尿病分会委员，世界中联糖尿病专业委员会理事，广东省保健协会中医治未病专业委员会副主任委员，广东省中医药学会内科专业常务委员，广东省中医药学会糖尿病专业委员。主持参与国家级及省厅级

课题研究 5 项。

万泽民



主管技师，广东省中医院检验科生化专业组组长，广东省中西医结合学会实验医学专业委员会委员，广东省中西医结合学会医学实验室自动化专业委员会委员。目前，主持省部级课题一项、厅局级课题一项，参与课题十余项；已发表专业论文二十余篇，其中以第一作者发表 SCI 和 MEDLINE 收录论文各一篇；参编了人民卫生出版社出版的《医学实验室质量体系文件范例》、《临床生化检验诊断学》等多部专业书籍；在检测系

专家简介

统的性能评价、多中心实验室质量保证及参考区间建立和应用等方面积累了一定的经验。

吴万垠



广东省中医院 肿瘤大科主任

学科带头人、主任医师、教授； 省名中医

- 中华中医药学会肿瘤专业委员会副主任委员
- 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会常委
- 世界中医药联合会肿瘤外治专业委员会副会长
- 世界中医药联合会肿瘤专业委员会常务理事
- 中国抗癌协会整合肿瘤学分会常务委员
- 广东省中医药学会常务理事
- 广东省中医药学会肿瘤治疗与康复专业委员会主任委员
- 广东省中医药学会肿瘤专业委员会副主任委员
- 广东省中西医结合学会肿瘤专业委员会副主任委员
- 广东省抗癌协会传统医学委员会副主委
- 广东省抗癌协会化疗专业委员会常务委员
- 广东省医学会肿瘤专业委员会委员

李有强



医学博士，硕士生导师，副主任技师。广东省中医院大学城医院检验科生化组组长，技术主管。主持国家自然科学基金等各级课题 6 项，近年以第一或通讯作者发表 SCI 论著 3 篇，中文核心期刊论著 10 余篇，参编学术专著 4 部。广东省预防医学会微生物与免疫学专业委员会委员，粤港澳合作促进会医药卫生大健康委员会委员。

肖倩



管技师，医学硕士。广东省中医院大学城医院检验科免疫组组长。

长期从事临床检验化学与免疫研究，在专业期刊发表学术论文 10 余篇，参编学术专著《医学实验室质量体系文件范例》，主持厅局级科研基金 2 项，参与各级科研基金 5 项。任广东省中西医结合学会实验室自动化专业委员会委员。

目 录

专题报告专家简介

专题报告

01 庄俊华-肿瘤标志物检测常见的影响因素·····	1
02 王建兵-肿瘤标志物标准化和一致化进展·····	6
03 徐宁-通过风险管理降低肿瘤标志物检验结果的差错率 ·····	11
04 张建兴-乳腺疾病的超声管理 ·····	21
05 杨海峰-乳腺癌的分子病理诊断 ·····	27
06 陈前军-基因检测与乳腺癌临床·····	32
07 石文-乳腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析·····	39
08 吴晓宾-常见肿瘤项目的校准原理、特点与注意事项·····	43
09 徐建华-肿瘤标志物方法学评价及临床应用-广州会议·····	50
10 柯培锋-依据 C24-A4 制定肿瘤标志物室内质量控制策略·····	58
11 李工-鼻咽癌诊疗 ·····	65
12 熊玉娟-肿瘤的分子诊断进展 ·····	82
13 胡向丹-妇科恶性肿瘤临床与诊断 ·····	89
14 尚陈宇卵巢癌检测项目的临床应用及案例分析·····	100
15 龙顺钦-泌尿生殖系统肿瘤临床与诊断·····	107
16 何敏-前列腺癌检验项目的临床应用·····	118
17 张海波-消化系统肿瘤标志物·····	126
18 黄惠-结直肠癌肿瘤标志物的临床应用·····	132
19 娄加陶-肺部小结节良恶性鉴别的实验室诊断展望广州·····	137
20 刘振杰-甲状腺癌临床诊治·····	145
21 万泽民-甲状腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例·····	158

22	吴万垠-肺癌临床与诊断（肿瘤标志物）	163
23	李有强-肺癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	169
24	肖倩-肝癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析	174

肿瘤标志物检测常见的影响因素

广东省中医院检验医学部

庄俊华

概念

肿瘤标志物 (Tumor Marker TM) 是指特征性存在于恶性肿瘤细胞或由恶性肿瘤细胞异常产生的物质或是宿主对肿瘤反应而产生的物质。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,当肿瘤发生、发展时,这些物质明显异常,标示肿瘤的存在。

"理想"的肿瘤标志物

- ◆ 敏感性高,能早期被测出
 - ◆ 特异性好,能定位肿瘤在哪个器官
 - ◆ 血清中浓度与瘤体大小、临床分期相关,可用于判断预后
 - ◆ 半衰期短,能较快反映治疗效果
 - ◆ 测定方法准确性好,精密度高、操作简便,试剂盒价廉
- 但至今为止,尚无一种这么“理想”的肿瘤标志物(TM)**

肿瘤标志物的分类

- ◆ 体液TM: 胚胎抗原类、酶类、激素类、糖蛋白类。
- ◆ 细胞TM: 癌基因类、细胞表面肿瘤抗原类。
- ◆ 组织TM: 分化、增殖、转移过程中的癌基因与抑癌基因,如乳腺激素受体的测定等。

肿瘤标志物检测常见的影响因素

◆ 一、分析前影响因素

- 1、标本的采集: 标本的正确采集和保存是肿瘤标志物测定结果准确的重要保证。
 - CA125月经期采样会升高2-3倍。
 - 某些分离胶管检测结果
 - 前列腺按摩、前列腺穿刺、射精、导尿和直肠镜检查后,血液 PSA 和 PAP 值可升高;
 - 近期注射过疫苗等生物制剂也会引起相关肿瘤标志物出现假阳性。
 - 呼吸道分泌物、唾液和汗液等污染标本,可使SCC升高。

2.溶血

- ◆ 红细胞和血小板中也存在神经元特异性烯醇化酶(NSE),样本溶血可使血液中NSE浓度增高。
- ◆ NSE标本需在采样后60min内进行离心分离血清,标本应避免溶血。

3、标本的保存

血液标本采集后及时离心检测，如在短期内测定，可保存于-20℃，长期保存应置-70℃，标本应防止反复冻融。酶类和激素类肿瘤标志物不稳定，易降解，应及时测定或低温保存。

4、药物

- ◆ 布洛芬、类固醇等药物以及某些保健品和中药会导致部分人群肿瘤标志物异常。
- ◆ 使用了奥美拉唑、糖皮质激素或非甾体抗炎药可导致CA72-4升高；

- ◆ 例：某老年男性在一次常规体检中发现肿瘤标志物糖类抗原(CA724)高达1040 U/ml，而正常值仅为0.1-10 U/ml，这一结果令老人及其全家都非常担心。于是老人又接受了全身检查，但并未发现肿瘤。3个月后老人复查，CA724仍然保持在1000 U/ml以上，且全身检查仍未发现肿瘤。后对老人的妻子进行检测，发现其CA724也在超过1000 U/ml。经排查，发现是他们共同食用的某种保健品导致CA724异常。

5、其他因素（1）

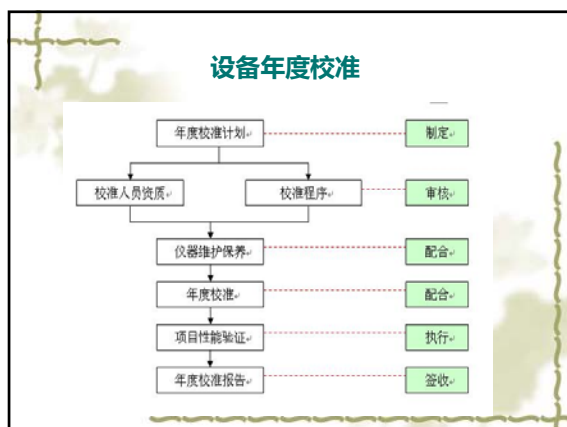
- ◆ 女性月经期的影响：部分妇女在月经期 CA125和CA199可升高。
- ◆ 妊娠期间的变化：在妊娠期甲胎蛋白（AFP）和CA125等明显升高；
- ◆ 性别年龄的差异：老年人CA199、CA153、CEA等可升高，男性随年龄的增长PSA升高；

其他影响因素（2）

- ◆ 生活习惯：某些长期抽烟者中可见CEA升高；
- ◆ 人体生物学变异造成的结果波动
- ◆ 不同人种的差异
- ◆ 季节变化的影响
- ◆ 剧烈运动的影响
- ◆ 饮食的影响
- ◆ 紧张与情绪激动的影响

◆ 二、分析中的影响因素

- 1、人员：应经过培训考核合格后才能上岗，有授权纪录。
- 2、设备



审核校准人员资质及 厂家校准程序的适用性

SIEMENS

ADVIA Centaur / Centaur XP DC

Quality Assurance
System
System Verification Procedures

版本号

- 人员资质：厂家授权
- 厂家校准程序：版本是否正确

培训证书和授权书

培训、授权内容是否与服务项目一致？

检测系统性能的要求

- 精密度：一般以 $1/3TEa$ 为标准，对于达不到的可以根据当前技术水平制定标准。
- 正确度：正确度验证合格
- 准确度：PT或室内质评合格等
- 线性范围：对于低值有意义的项目，注意与灵敏度结合应用
- 稀释倍数：注意稀释液类型（生理盐水 / 专用稀释液 / 阴性血清等）
- 参考区间：注意不同分析系统的参考区间来源
- 干扰：包括溶血、黄疸、脂血、异嗜性抗体等

3、设施和环境：

- 实验室设定温度范围超过仪器厂家要求的范围时，需要进行风险评估。其风险评估的内容至少包括：
- 对仪器分析性能的影响
- 对仪器寿命的影响
- 最重要的是是否对病人结果产生影响

4、不同测定方法对检测结果的影响

- 肿瘤标志物测定方法很多，有放射免疫测定法、酶联免疫测定法、化学发光免疫测定法、电化学发光免疫测定、芯片、分子诊断技术等，每种测定方法有自己的精密度和重复性。
- 手工操作的方法重复性较差，误差比较大，操作时要特别认真，同一项目有多个操作人员时，应做人员比对；用自动化仪器进行测定，重复性好，误差小。

4.1 嗜异性抗体对检测结果的影响

- ◆ 大多数肿瘤标志物的测定常使用一对鼠单克隆抗体来与肿瘤抗原反应，如果病人血清中存在嗜异性抗体（特别是人抗鼠抗体），它可能在两种鼠单克隆抗体间起“桥梁”作用，导致在无抗原的情况下，出现肿瘤标志物浓度增高的假象。
- ◆ 避免的办法是在样本中先加入提纯的鼠 IgG，经温育后，再用 PEG 沉淀鼠 IgG 和人抗鼠 IgG 复合物，然后再进行测定。嗜异性抗体可出现在曾被鼠或宠物咬过的人，以及使用过动物免疫剂（如单克隆抗体）治疗过的人。

4.2 “钩状效应”对检测结果的影响

肿瘤标志物的范围常涵盖几个数量级，“钩状效应”可将高浓度结果错误报告为低浓度。酶联免疫测定或免疫放射测定时，若待测样本中抗原浓度过高，会出现高浓度后带现象，即“钩状效应” (hook effect)，此时免疫反应被明显抑制，出现错误的低值。

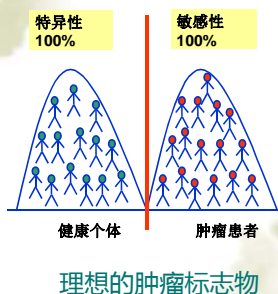
5、交叉污染对检测结果的影响

在测定高浓度标本时，紧随在高浓度标本后一孔，若出现偏高结果，应复查有无交叉污染。

6. 灰区判读

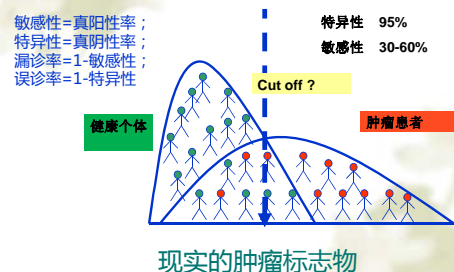
- ◆ 通常有肿瘤伴随的患者，其相关肿瘤标志物水平都远高于临界值。如果测值在临界值附近（即“灰区”），患者又没有相关症状，则患肿瘤的可能性较小，但建议定期观察。此外，灰区测值也可能是由检测误差所致。

cutoff值的确定

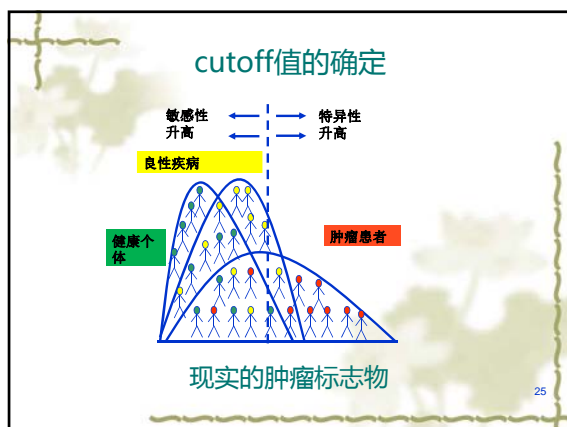


23

cutoff值的确定



24



三、分析后应关注的影响因素

1. 参考区间与医学决定水平

- 目前临床使用的参考值大多为国外文献报道的数据，很少有国内自己的参考范围。
- 不同标本如血液、尿液、胸、腹水等，必须有不同的参考区间。不同地区、不同人群、不同方法、不同试剂和设备应建立自己的参考区间。
- 应向临床说明，供临床诊断和分析疾病时参考。

2. 知道肿瘤标志物的半衰期

- ◆ 这有助解释某些肿瘤标志物，如 AFP 和 hCG 的浓度变化，对于临床判断疗效有重要意义。

主要TM的半寿期和参考范围

肿瘤标志物	半寿期(d)	参考范围
AFP	2~8	<25 μg/L
CEA	2~8	<5 μg/L
CA19-9	4~8	<37 kU/L
PSA	2~3	<4 μg/L
hCG	0.5~1.5	<2 U/L
CA15-3	5~7	<25 kU/L
CA125	5	<35 kU/L
CA72-4	3~7	<4 kU/L
NSE	1	10~20 μg/L
CYFRA21-1	1	<2 μg/L
SCC	1	<1.5 μg/L

3. 病人基础测定值

- ◆ 病人基础测定值的变化，对于结果的分析极有价值。应监测病人治疗前、治疗中和治疗后各个阶段肿瘤标志物含量的变化，最好画一张 肿瘤标志物含量变化的曲线图，以便综合分析。

4、合理选用TM

- ◆ 同一肿瘤可含有一种或多种TM，而不同或同种肿瘤的不同组织类型既可有共同的TM，也可有不同的TM。因此，选择一些特异性较高的TM联合测定某一肿瘤，有利于提高检出的阳性率，而且，合理选用TM，常可在临床症状出现之前发现复发和转移。

肿瘤标志物标准化和一致化进展

王建兵

wangjianbing625@163.com

2018.6

什么是标准化与一致化

■ 标准化 (standardization):

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其可通过较高等级的一级参考物质和/或参考测量程序, 使结果可溯源至国际单位制(SI)。
3. 基础: 建立参考系统, 包括参考方法、标准物质和参考实验室。

什么是标准化与一致化

■ 一致化(harmonization):

1. 某被测量的结果在不同检测系统之间是等值的。
2. 其是通过溯源到某一参考物质或者基于协商一致的方法(如所有方法的均值)。
3. 但由于没有高级别的一级参考物质或参考测量程序, 而不能溯源至国际单位制。
4. 基础: 充分评估技术的原理、影响因素、分析不同技术检测同一靶标的差异, 达成检测结果可比的共识。

为什么要实现标准化与一致化

➢ 患者自身检验结果比对的需要

1. 同一时间, 不同检测系统之间;
2. 不同时间, 前后比对。

➢ 标准化临床实践指南的需要

如何实现标准化和一致化---计量溯源性

➢ 定义: 通过一条具有规定不确定度的不间断的**比较链**, 使测量结果或测量标准的值能够与规定的参考标准, 通常是与国家标准或国际标准联系起来的特性。

➢ GB/T21415-2008/ISO17511:2003

➢ 定义: 通过文件规定的不间断的**校准链**, 将测量结果与参照对象联系起来的特性, 每次校准均会引入测量不确定度。

➢ VIM-2008

溯源性的注意点

➢ “溯源性”有时是指“计量溯源性”, 有时也用于其他概念, 诸如“样品可追溯性”、“文件可追溯性”或“仪器可追溯性”等。所以, 当有产生混淆的风险时, 最好使用全称“计量溯源性”。

➢ 计量溯源性的3个特性:

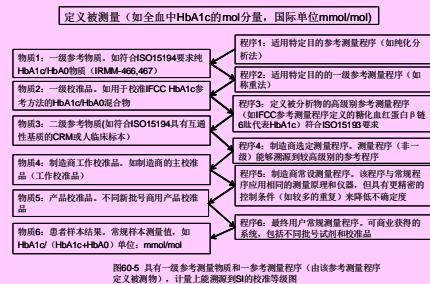
1. 溯源方法必须有从特定参考物质和或参考方法到最终结果的不间断的校准链;
2. 结果变异评价的不确定度;
3. 参考方法是通过确认的; 如果有可能, 溯源链上的参考物质的互通性也经过验证。

计量溯源模式1



庄俊华, 黄光宗, 翟培军. 医学实验室质量体系文件编写指南. 人民卫生出版社, 2015

计量溯源模式2



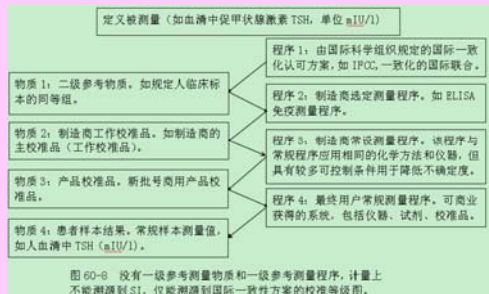
计量溯源模式3



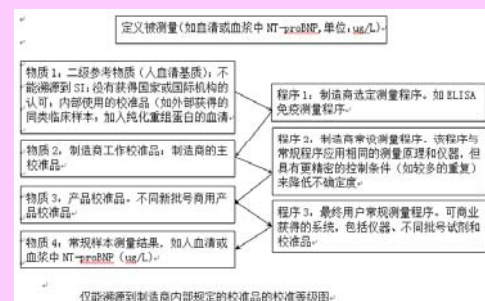
计量溯源模式4



计量溯源模式5



计量溯源模式6



ISO 17511对溯源的分类

分类	溯源到SI单位	一级参考测量程序	一级参考物质	二级参考物质	举例
1	有	有	有	可能有	电解质, 葡萄糖, 皮质醇、肌酐、某些甾体类激素等
2	有	有	有	有	糖化血红蛋白, CRP
3	有	有	无	有	酶、凝血因子
4	无	无	无	有(约定)	某些蛋白质, 肿瘤标记物, HIV
5	无	无	无	无	TSH
6	无	无	无	无	某些蛋白质, D二聚体, EB病毒, 水痘带状疱疹病毒、肿瘤标记物等

旧版ISO 17511对溯源的分类

ISO 17511 对于参考系统的分类				
分类	溯源到SI	参考测量程序	基质CRM	举例
1	Yes	Yes	Yes	Electrolytes, GLU, CHO, CRE, Cortisol
2	No	Yes	Yes	Enzymes
3	No	Yes	No	Hemostatic factors
4	No	No	Yes	Proteins, Tumor markers
5	No	No	No	EB virus, Varicella zoster virus

肿瘤检验项目的量值溯源

项目	单位	迈瑞	贝克曼	西门子	雅培	罗氏
CEA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601	厂家工作校准品	采用高纯度物质作内部标准	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601
AFP	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织第一代参考物质72/225				
CA125	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
CA15-3	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
CA19-9	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
FPSA/CPA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668	采用高纯度PSA-ACT内部标准	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/670	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668
t-PSA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织第一代参考物质96/670				
FER	ng/mL	国家标准品 中国药品生物制品检定所供 厦门国家标准品150540	WHO 3rd International Standard Recombinant Human FerritinIS 94/572	WHO 2nd IRP 94/5722	W.H.O. ferritin first International Standard 80/602	NIBSC Standard #80/602

2017年第二次室间质评AFP靶值比对

AFP	Roche	Beckman	偏移%
201721	12.8	12.2	4.9
201722	86.2	78.5	9.8
201723	23.2	21.7	6.9
201724	170.5	154.5	10.4
201725	110.4	99.5	11.0

样本编号	参比结果	靶值
201721	13.5	12.8
201722	88.6	86.2
201723	23.5	23.2
201724	174.3	170.5
201725	112.7	110.4

项目	罗氏	雅培
AFP	12.8	12.2
201721	12.8	12.2
201722	86.2	78.5
201723	23.2	21.7
201724	170.5	154.5
201725	110.4	99.5

允许范围: ±25%

2018年某省室间质评CA125靶值比对

CA125	均值	缺省组	偏移%	雅培	偏移%	贝克曼	偏移%	罗氏	偏移%	西门子	偏移%
2018011	39.93	34.6	-13.3	41.04	2.8	28.56	-28.5	34.06	-14.7	37.76	-5.4
2018012	270.85	232.4	-14.2	320.25	18.2	139	-48.7	276.32	2.0	215.9	-20.3
2018013	122.54	105.64	-13.8	126.54	3.3	89.55	-26.9	102.5	-16.4	116.58	-4.9
2018014	344.08	298.33	-13.3	413.51	20.2	176.01	-48.8	355.64	3.4	274.33	-20.3
2018015	190.94	166.88	-12.6	196.28	2.8	143.52	-24.8	163.51	-14.4	182.8	-4.3
		东曹		迈瑞		新产业		迈克			
2018011	39.93	51.05	27.8	48.47	21.4	32.17	-19.4	51.65	29.4		
2018012	270.85	636.32	134.9	314.47	16.1	154.89	-42.8	148.07	-45.3		
2018013	122.54	167.42	36.6	156.1	27.4	98.75	-19.4	139.77	14.1		
2018014	344.08	801.27	132.9	414.33	20.4	177.54	-48.4	185.79	-46.0		
2018015	190.94	274.6	43.8	235.62	23.4	154	-19.3	201.29	5.4		

2018年某省室间质评CA125靶值比对

CA125	罗氏	缺省组	偏移%	雅培	偏移%	贝克曼	偏移%	西门子	偏移%
2018011	34.06	34.6	1.6	41.04	20.5	28.56	-16.1	37.76	10.9
2018012	276.32	232.4	-15.9	320.25	15.9	139	-49.7	215.9	-21.9
2018013	102.5	105.64	3.1	126.54	23.5	89.55	-12.6	116.58	13.7
2018014	355.64	298.33	-16.1	413.51	16.3	176.01	-50.5	274.33	-22.9
2018015	163.51	166.88	2.1	196.28	20.0	143.52	-12.2	182.8	11.8
	罗氏	东曹		迈瑞		新产业		迈克	
2018011	34.06	51.05	49.9	48.47	42.3	32.17	-5.5	51.65	51.6
2018012	276.32	636.32	130.3	314.47	13.8	154.89	-43.9	148.07	-46.4
2018013	102.5	167.42	63.3	156.1	52.3	98.75	-3.7	139.77	36.4
2018014	355.64	801.27	125.3	414.33	16.5	177.54	-50.1	185.79	-47.8
2018015	163.51	274.6	67.9	235.62	44.1	154	-5.8	201.29	23.1

来源于2379例患者血清CA125调查结果

CA125 (U/ml)	ROCHE (E601)	Abbott I2000	偏移%	Simens centaur 240	偏移%
1	12.05	12.5	3.7	8.9	-26.1
2	23.79	23.1	-2.9	20.6	-13.4
3	30.79	31.5	2.3	23.6	-23.4
4	43.44	41.7	-4.0	29.4	-32.3
5	54.93	58.2	6.0	34.5	-37.2
6	121.2	137.4	13.4	95.4	-21.3
7	139.2	123.7	-11.1	98.5	-29.2
8	46.93	20.0	-57.4	14.0	-70.2
9	48.99	6.5	-86.7	5.8	-88.2
10	62.36	10.4	-83.3	7.3	-88.3
11	64.35	4.7	-92.7	3.2	-95.0
12	65.80	12.8	-80.5	8.5	-87.1
13	19.22	22.2	15.5	45.2	135.2
14	19.31	22.2	15.0	47.0	143.4
15	19.33	22.3	15.4	47.1	143.7

全国肿瘤标志物不同检测系统质量水平分析

剔除“均值±3S”以外的数据

表4 2010至2012年分析物分组统计 CV 范围和均值 (%)

检测系统	实验室数	总 PSA(均值)	CEA(均值)	AFP(均值)
RIA	12-22(13)	13.20-132.00(38.00)	5.01-42.30(21.00)	4.54-55.80(24.30)
ELISA	10-11(10)	7.01-70.70(27.30)	9.14-58.00(23.30)	8.04-76.00(31.10)
进口系统1	11-36(20)	3.63-22.80(10.90)	4.94-13.60(9.02)	3.32-23.00(10.80)
进口系统2	15-120(94)	3.77-8.52(5.35)	2.92-8.02(5.34)	3.26-10.70(5.31)
进口系统3	26-47(36)	3.87-35.60(8.35)	3.75-9.92(6.77)	4.56-8.49(6.59)
进口系统4	11-54(35)	4.29-35.90(8.38)	3.75-8.75(5.82)	3.61-7.93(5.59)
进口系统5	14-339(274)	3.05-9.02(5.29)	4.45-7.70(5.69)	4.39-6.67(5.34)
进口系统6	21-77(54)	3.96-10.90(6.45)	4.10-9.26(6.08)	3.60-11.00(6.59)
进口系统7	10-18(13)	—	2.09-18.20(8.57)	2.61-18.70(7.92)
进口系统8	8-14(11)	3.36-13.50(7.92)	2.83-17.80(6.81)	1.43-17.90(9.45)
国产系统1	10-13(11)	1.43-105.00(14.10)	3.29-16.20(8.38)	1.19-13.00(6.28)
国产系统2	8-17(14)	1.59-26.50(7.75)	1.50-8.06(4.61)	1.68-32.40(4.89)
国产系统3	12-18(15)	1.82-55.20(12.70)	0.84-35.10(8.41)	0.73-20.80(7.30)

赵海建, 张传宝, 汪静, 等. 检验医学, 2014; 29(5): 545-552

全国肿瘤标志物不同检测系统质量水平分析

剔除“均值±3S”以外的数据

检测系统	CA19-9(均值)	CA125(均值)	CA153(均值)	HCG(均值)
RIA	13.70-50.30(27.40)	2.91-50.80(24.90)	4.97-79.00(38.90)	4.56-81.30(31.90)
ELISA	2.57-33.60(14.30)	4.77-53.00(17.80)	0.93-23.20(11.00)	—
进口系统1	7.35-91.00(26.10)	1.98-21.60(11.80)	4.08-12.90(10.00)	6.48-44.40(17.50)
进口系统2	5.02-13.30(7.10)	3.86-7.51(5.68)	3.61-8.25(5.29)	3.58-15.30(7.80)
进口系统3	4.88-11.00(7.80)	3.08-9.02(5.77)	3.94-11.70(7.30)	4.21-11.80(7.88)
进口系统4	3.58-8.03(6.18)	4.56-13.00(7.58)	2.44-39.20(7.90)	—
进口系统5	4.12-6.02(4.94)	3.96-6.57(4.96)	4.05-6.67(5.09)	3.88-10.80(6.96)
进口系统6	5.79-9.72(7.58)	3.17-7.81(5.14)	4.83-14.60(8.72)	3.20-14.30(7.49)
进口系统7	1.57-21.30(8.43)	1.76-15.40(6.50)	1.62-15.10(6.83)	0.92-24.80(8.33)
进口系统8	—	0.72-11.00(5.28)	—	5.44-17.90(10.60)
国产系统1	2.47-11.50(6.42)	2.59-13.90(6.91)	2.36-25.40(8.85)	2.18-18.60(7.21)
国产系统2	1.64-6.75(4.40)	0.81-10.20(5.58)	2.26-11.10(6.99)	0.20-44.30(6.66)
国产系统3	0.71-21.70(7.45)	0.71-13.60(5.41)	0.70-31.10(8.43)	—

赵海建, 张传宝, 汪静, 等. 检验医学, 2014; 29(5): 545-552

为什么难以实现标准化和一致化?

◆ 被测量物质定义不充分或不完整:

1. 不了解分子结构和分子量;
2. 由于翻译后修饰、糖基化、络合物的形成等复杂分子结构。
3. 临床条件不同, 这些异构体的相对浓度不同。
4. 如HCG在不同的临床条件下具有7种不同的分子形式。

An example is human chorionic gonadotropin (hCG), for which seven quantitatively significant isoforms have been characterized (intact and intact hCG- α and β subunits, nicked β subunit, β core fragment and hyperglycosylated hCG). Their relative concentrations can differ markedly, depending on the clinical condition (pregnancy stage, gestational trophoblastic disease, hCG-secreting malignancy) and fluid examined (serum, urine); ideally, the clinically most useful hCG isoform(s) for each condition should be selectable for specific measurement.

为什么难以实现标准化和一致化?

➤ 被测量物质缺少特异的分析方法:

一. 免疫分析法 (识别不同抗原或表位)

1. 放射免疫分析法RIA
2. 酶联免疫吸附试验ELISA
3. 荧光免疫分析法FIA
4. 化学发光免疫分析法CLIA
5. 免疫酶法EIA
6. 免疫传感器immunosensor

二. 质谱法

为什么难以实现标准化和一致化?

➤ 缺少系统化的处理方法:

1. 与市场上第一个测量方法测量结果比对;
2. 用国际参考物质作为校准品。

➤ 有意为之:

- ## 日本临床实验室标准化的实施

【Patchwork方式】



- 肿瘤标志物的标准化和一致化取得了一定成绩，但还是任重道远。
- 准确测量结果=溯源性+临床实验室技能

谢谢！

通过风险管理 降低肿瘤标志物检验结果的差错率

徐 宁

广东省中医院

2018年06月·广州

主要内容

- 一、医学实验室风险管理现状
- 二、风险管理技术与理论研究
- 三、肿瘤标志物检验的管理

医疗事故为美国第三大致死原因仅次于癌症和心脏病

你一定听说过那些医院里发生的可怕事件，比如外科医生切除了身体错误的部分；做手术把病人弄错了；或者意外将医疗器械留在了病人身体里。最新一项研究称，医疗事故成了美国的第三大致死原因，仅次于心脏病和癌症。

2013年,《病人安全杂志》的报告问世,估计全美每年死于可预防的医疗事故的人数达到21万到44万之间。

25-Year summary of US malpractice claims for diagnostic errors

1986-2010年美国职业医生数据库医疗纠纷数据分析

National Practitioner Data Bank

Table 1 Distribution of malpractice allegations and payments by primary allegation group (1986-2010)

Malpractice allegation group	n (%)	Mean, US\$	Median, US\$	Malpractice payments in US\$ millions (%)	SD in US\$ millions
Diagnosis related	100249 (28.6)	386849	213250	38781 (35.2)	0.56
Treatment related	95635 (27.2)	196960	58805	18836 (17.1)	0.42
Surgery related	84960 (24.3)	380752	135014	23816 (21.6)	0.47
Obstetrics related				956 (13.6)	1.10
Medication related				811 (4.4)	0.63
Anesthesia related	10525 (3)	419126	168705	4411 (4.0)	0.86
Monitoring related	7101 (2)	354131	149663	2514 (2.3)	0.77
Other miscellaneous	6929 (2)	176781	44708	1224 (1.1)	0.45
Equipment/product related	1872 (0.5)	128204	35718	239 (0.2)	0.28
Intravenous and blood-products related	1080 (0.3)	294011	127165	317 (0.3)	0.55
Behavioural health related	687 (0.1)	212494	65550	145 (0.1)	0.45
Total	350706 (100)	313813	133250	110055 (100)	0.59

“diagnostic error”

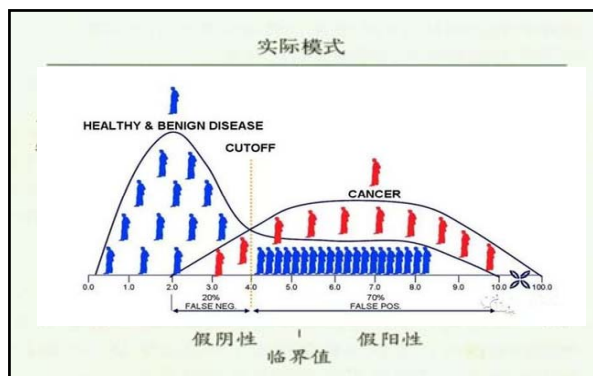
肿瘤标志物的价值

“理想”的肿瘤标志物 应具有下列特点：

- (1)敏感性高,能早期测出所有肿瘤患者; (灵敏度低)
- (2)特异性好,鉴别肿瘤和非肿瘤患者应100%准确; (特异性差)
- (3)有器官特异性,能对肿瘤定位; (不能定位)
- (4)血清中浓度与瘤体大小、临床分期相关,可用以判断预后; (缺乏预测性)
- (5)半衰期短,能反映肿瘤的动态变化,监测治疗效果、复发和转移; (缺乏一致性)
- (6)测定方法精密度、准确性高,操作简便,试剂盒价廉。 (假阳性假阴性、缺乏标准化)

理想模式

临界值



ISO 15189: 2012

4.14.6 风险管理

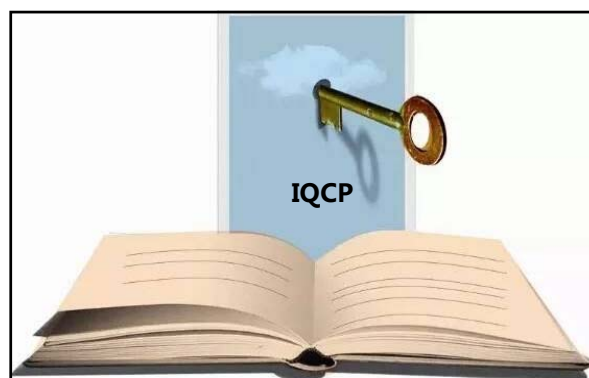
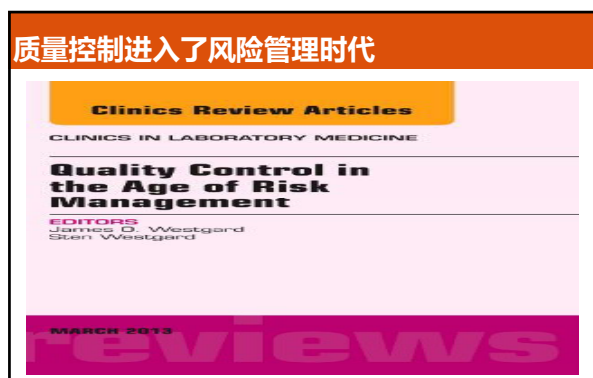
当检验结果影响患者安全时，实验室应评估工作过程和可能存在的问题对检验结果的影响，应修改过程以降低或消除识别出的风险，并将做出的决定和所采取的措施文件化。

↓

Risk management for patient safety in medical laboratory

ISO15189 :2003 ?

ISO15189 :2007 ?



主要内容

一、医学实验室风险管理现状

二、风险管理技术与理论研究

三、肿瘤标志物检验的管理

Risk management is defined as the systematic application of management policies, procedures, and practices to the tasks of analyzing, evaluating, controlling, and monitoring risk (ISO 14971).

风险管理：系统地应用管理政策、程序和做法，分析、评价、控制和监控风险。

目的：是将可避免的风险、成本及损失最小化

理想：以最少的资源化解最大的危机。

国际标准与CLSI文件

- > ISO14971, Medical devices-Application of risk management to medical devices. (EP22-P)
- > CLSI guideline EP18-A2, "Risk management techniques to identify and control error sources"
- > CLSI guideline EP23-A, "Laboratory quality control based on risk management" (C24-A3)
- > ISO/TS 22367:2008(E), Medical laboratories -Reduction of error through risk management and continual improvement
- > ISO 31000, Risk management - Principle and guidelines (ISO 31010)

15

风险管理过程

- 识别风险： 质量指标 统计分析（室内质控、室间质评）

识别风险：（hazard）

质量指标 统计分析（室内质控、室间质评）

管理评审 内部审核 投诉 不符合项

分析、评价、控制和监控风险

16

风险管理的研究方法

• 定性分析方法和定量分析方法—识别风险

• 定性分析方法

通过对事件进行调查，做出逻辑判断的过程。（Control point 控制点）

> A、B患者错位，标本留取错误

> 未能识别干扰因素，误报肿瘤检测结果，造成诊疗影响

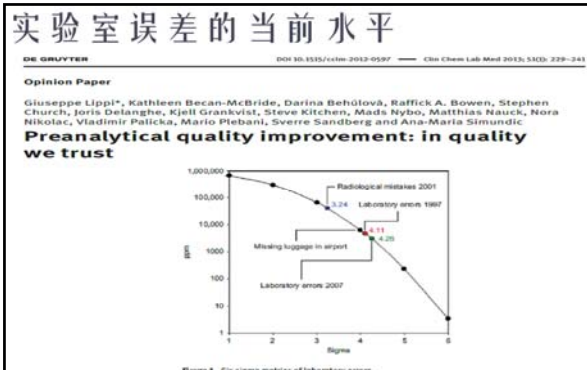
17

风险管理的研究方法

• 定量分析方法

采用系统论方法，将若干相互作用、相互依赖的风险因素组成一个系统，抽象成理论模型，运用概率论和数理统计等数学工具定量计算出最优的风险管理方案的方法。

18



两种分析模式—原因分析

- FTA (差错树分析模式)
 - fault tree analysis
 - (**top-down approach** 自上而下)
- FMEA (失效模式和影响分析)
 - **Failure Modes and Effects Analysis**
 - (**bottom-up approach** 自下而上)

20

FTA分析模式

--fault tree analysis

步骤	失误	结果	原因
Step	Failure Mode	Effect	Cause
Acquire Sample	Sample hemolyzed ①	Erroneous potassium result ②	Unknown
Check specimen	Specimen check failed ③	Erroneous potassium result ③	Technician distracted ④

Figure 2. Fault Tree Segment

(**top-down approach** 自上而下)

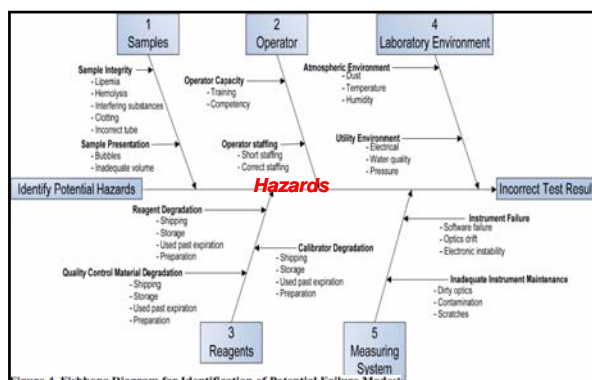
21

围绕FMEA (失效模式和影响分析) 的结构图

Failure Modes and Effects Analysis
(**bottom-up approach** 自下而上)

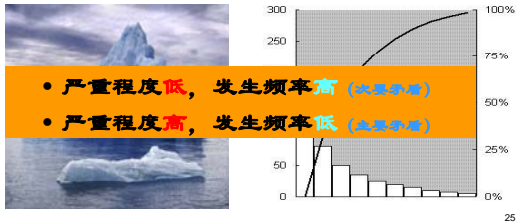
Figure A.1 — Example of process map in a medical laboratory
图A.1 医学实验室处理流程图

22



两个理论—宏观管理

- 重视每一次发生的**重大差错**（**冰山理论**）
- 关注**主要问题**（**帕累托理论**）



主要内容

- 一、医学实验室风险管理现状
- 二、风险管理技术与理论研究
- 三、肿瘤标志物检验的风险管理

三种方法来控制风险

- ✓ Reduce **Severity**
 - 降低**严重程度**
- ✓ Decrease **Occurrence**
 - 降低**发生频率**
- ✓ Increase **Detectability**
 - 增加可**探测性**



27



罗氏、索灵同一份血测肿瘤标志物（CA19-9），验出两种结果，WHY？

2017-03-22 20:07

67岁的罗先生最近感觉胃不太舒服，而且人也有消瘦的现象。今年4月9日，他来到了家附近的社区医院检查。内科医生开了一张单子，让他去抽血，做癌胚抗原CEA定量、糖类抗原CA19-9等6项化验。罗先生拿到检验报告单一看，其他5项都正常，只有CA19-9不正常：社区医院糖类抗原CA19-9指标参考范围为0.0-27.0U/ml，罗先生的检验结果是75.6U/ml。

“看了报告单，医生就跟我讲，这个指标比较高，去大医院复查一下吧！”罗先生说。4月16日，罗先生忧心忡忡地来到一家二级医院做同样的检查。然而，报告单显示的结果却在正常范围：二级医院的结果为23.8U/ml，参考值为0.0-37.0U/ml，从数字上看，罗先生的这项指标完全正常。

由于**胆汁酸**经肝脏分泌，轻微的胆汁淤积都能导致血清CA19-9水平的明显升高。胃肠道和肝脏的良性病变或炎症也会导致CA19-9水平的升高，比如慢性纤维化。

肿瘤标志物检测的干扰因素

肿瘤标志物在体内的降解和排泄速度：若肝、肾功能差，排泄速度慢，则肿瘤标志物在体内可异常升高。

肾衰是导致ProGRP假阳性升高的重要因素，51.6%的肾衰患者ProGRP升高

嗜异性抗体干扰：血清样本中的人抗鼠抗体会桥接两种鼠单克隆检测抗体，实际上取代了钉复合体中的“抗原”，因此在没有“抗原”的情况下也会信号增强。对检测结果的影响会造成**夹心法样本的检测结果偏高**。（ROCHE）

值得注意的是：放、化疗或手术后立即检测标志物的浓度，可能会有短暂的升高，这是由于肿瘤细胞坏死所致。

溶血标本中NSE会产生检测值假性升高

警惕！化学发光中的生物素干扰

2017年11月28日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布警示信息，提醒公众、医务人员、实验室工作人员和实验室检测试剂开发人员，**生物素会严重干扰某些实验室检测**，得出不准确的检测结果，且不容易被发现。

警惕！化学发光中的生物素干扰

- ◆ 生物素干扰存在于使用生物素-亲和素系统或生物素-抗生物素系统的检测中。
- ◆ 与仪器厂家、仪器型号、发光底物无关，同一厂家不同项目包被方式也可能不同。
- ◆ 生物素对化学发光产生干扰需要一定的浓度，不同项目/试剂抗生物素干扰的能力不同。
- ◆ 生物素干扰可能产生假阳性，也可能产生假阴性。
- ◆ 一般来说，夹心法产生假阴性，竞争法产生假阳性。

当采用100-300mg生物素治疗法时，相当于摄入500ng/mL生物素时：

- Free-PSA检测值出现超过95%的假性降低
- PSA检测值出现超过90%的假性降低
- CA125检测值出现超过85%的假性降低
- AFP&CEA 检测值出现超过50%的假性降低

采血中知识点掌握情况和问题

- ★ 受调查者基本均了解**压脉带绑扎时间**（正确率97.92%）和**正确的混匀时机**（正确率95.68%）
- ★ 受调查者对几个对检验结果可能有较大影响的知识点掌握有待提高

了解多管采集时先采集非抗凝管	37.68%	可能严重影响凝血检测结果
了解应等待真空耗尽再换管	31.41%	采血量不足，影响结果准确性并增加溶血发生率
了解首次采血管有血液流入时即松开压脉带	19.34%	压脉带使用过长可能影响结果准确性
了解颠倒180°为1次混匀	25.27%	添加剂混匀不均，造成凝血

EP23中的质量控制工具

•检测质控品（CLSI C24）

室内质控策略（QC的室内比对）

Trueness Control

定值质控品

非定值质控品

质控品检测频率（项目类别、检测数量）

检
验
中

系统内部质控

内部自带质控品（Integrated Quality Control Samples）

系统自检功能（温度、气泡、量少、故障）

电子系统监测（软件算法检测电子元件）

项目校准监测（定标数据与历史、标准数据比较）

应用患者结果的质控技术

复检患者标本（减少基质效应）

监控患者结果的总体分布（减少基质效应、系统误差）

识别不可能的数值（Implausible Values）

Delta Check（基于LIS）

结果之间的相关性（内分泌检测）

Evaluating laboratory key performance using quality indicators in Alexandria University Hospital Clinical Chemistry Laboratories
Mostafa M. Rizk^a, Adel Zaki^b, Nermine Hossam^a and Yasmin Aboul-Ela^a

Parameter	Phase I			Phase II			Total error
	BIAS	SD	Sigma	BIAS	SD	Sigma	
Albumin	0.05	0.06	5.38	0.08	0.07	3.76	0.35
T. Bil	0.2	0.14	1.42	0.08	0.11	2.83	0.4
Calcium	0.22	0.26	2.96	0.11	0.21	4.24	1
Chloride	1.96	2.53	1	0.57	1.39	2.83	4.5
Cholesterol	11.27	3.71	2.35	3.6	3.95	4.15	20
CK	30.77	4.41	6.63	6	5.16	10.47	60
LDH	30.33	12.91	2.3	11.33	13.04	3.73	60
<3	Problem test						
3-6	Suitable for purpose						
>6	World class						

Sigma Scale = (%TEa-%Bias)/%CV

室内质控

结合室内质控、PT/室间比对结果系统评价定量检测项目的Sigma值:

$$\text{Sigma Scale} = (\%TEa - \%Bias) / \%CV$$

<3	Problem test
3-6	Suitable for purpose
>6	World class

分析性能未达到3σ的主要原因

质量目标指数 (quality goal index QGI)

$$QGI = \text{Bias} / (1.5 \times CV)$$

QGI	主要原因
< 0.8	精密度
0.8 ~ 1.2	精密度 + 正确度
> 1.2	正确度

室内质控、室间质评总结表 (2017年8月、9月)

项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
AFP	8.4	5.57	4.72	25	3.64	✓
	91.3	6.52	2.7	25	3.42	✓
CA125	75	3.74	-3.06	25	5.86	✓
	27	4.80	-3.10	25	4.56	✓
CA153	20	8.89	7.98	25	1.91	0.6
	101	7.44	11.94	25	1.76	1.07
CA199	75	4.02	-2.60	25	5.58	✓
	29	3.11	-3.42	25	6.93	✓
CEA	25	4.93	8.63	25	4.17	✓
	3	3.76	8.11	25	4.43	✓

40

室内质控、室间质评总结表 (2017年11月、12月)

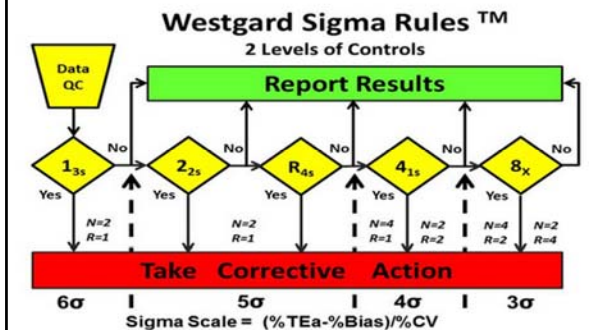
项目	靶值	CV% (≤8.33%)	Bias% (≤12.5%)	TEa%	sigma	QGI
AFP	8	5.65	6.72	25	3.24	✓
	88	4.24	7.61	25	4.10	✓
	535	4.15	-8.21	25	4.05	✓
CA125	27	2.53	3.81	25	8.38	✓
	74	2.45	-5.51	25	7.96	✓
	192	3.27	5.82	25	5.87	✓
CA153	23	5.78	2.33	25	3.92	✓
	58	6.11	-0.16	25	4.07	✓
	108	5.01	2.56	25	4.48	✓
CA199	26.5	5.52	-6.84	25	3.29	✓
	75	3.44	10.29	25	4.28	✓
	220	3.22	10.7	25	4.44	✓
CEA	2.85	7.22	15.91	25	1.26	1.46
	20	6.25	-15.88	25	1.46	1.69
	70	4.11	11.97	25	3.17	1.94

广东省中医院芳村医院检验科 室内质控总结报告表 (三)

仪器品牌: C8000 生化分析仪 仪器编号: S803-24 日期范围: 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日 表格编号: LABI-PF-029-03-01
项目: 质控物批号: 均值: CV%或SD: 室内质评偏差: 总允许误差: Sigma: QGI 值: 要求范围:

项目	批号	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2	目标
ALT	45652	45653	88	187	112	112	4.13	3.84	20	20	8.92	14.4	1.55	2.29
AST	45652	45653	108	220	123	0.96	3.3	3.75	20	20	9.88	17.1	1.40	2.48
TP	45652	45653	14.3	65.5	1.86	1.86	3.39	2.87	10	10	4.01	4.4	1.37	1.06
Alb	45652	45653	36.20	44.2	2.21	1.88	3.08	1.51	10	10	2.37	4.5	1.06	0.54
ALP	45652	45653	134	303	2.24	2.01	10.2	10.2	30	30	7.59	7.6	2.61	2.61
GGT	45652	45653	81	140	2.22	1.86	5.5	3.96	20	20	10.28	8.6	2.60	1.42
TBil	45652	45653	51.3	118.7	1.17	0.93	2.15	2	20	20	15.08	16.3	2.56	2.58
DBil	45652	45653	30.4	75.3	1.64	1.45	4.65	1.85	20	20	9.19	9.7	1.86	2.74
Urea	45652	45653	13.73	22.45	1.82	1.82	3.50	2.76	9	9	3.42	3.4	1.40	1.03
Cr	45652	45653	182	618	1.65	1.37	2.43	4.47	15	15	6.99	7.7	2.64	2.18
UA	45652	45653	313	586	1.31	1.43	2.41	2.29	17	17	15.86	10.3	1.75	1.07
Glucose	45652	45653	6.73	20.33	0.74	0.69	2.84	2.45	10	10	8.04	10.9	2.13	2.37
TC	45652	45653	4.73	6.91	1.47	1.16	2.64	3.3	10	10	2.52	5.8	0.84	1.90
TG	45652	45653	1.54	2.48	1.36	1.20	4.46	4.36	25	25	8.05	17.2	1.17	2.42
HDL-C	45652	45653	1.33	2.06	1.50	1.46	2.44	8.33	30	30	11.76	14.8	0.70	3.80
LDL-C	45652	45653	2.59	3.33	1.18	1.13	6.87	7.03	30	30	15.03	20.3	2.87	4.15
APO-A	45652	45653	1.08	1.29	1.83	1.57	7.83	3.4	30	30	11.86	17.2	2.79	1.46
APO-B	45652	45653	0.54	0.70	1.85	1.43	5	4.31	30	30	12.51	18.0	1.80	2.01
CK	45652	45653	271	629	1.18	1.18	4.85	4.33	30	30	20.79	23.3	2.67	2.62
CK-MB	45652	45653	17.3	38.0	0.78	0.68	7.38	5.71	30	30	3.01	4.6	0.66	1.01

Figure 1 shows the Westgard Sigma Rules for 2 levels of control materials.



全国肿瘤标志物检测项目参考区间现状调查与分析

肖亚玲 王薇 何洁霖 钟璧 王治国

【摘要】 目的 描述全国临床实验室肿瘤标志物参考区间上下限及其来源现状,比较各检测系统之间的差异。方法 向参加实验室发放肿瘤标志物参考区间调查表,通过室内质量评价软件调查甲胎蛋白、癌胚抗原、总前列腺特异性抗原(PSA)、CA 125、CA 153、CA 199、铁蛋白和游离PSA共8个项目的参考区间上下限、参考区间的来源、是否验证和检测系统。根据检测系统对所有参加者进行分组,使用 Microsoft Excel 2007 计算各项目各分组的均值、中位数、最大值和最小值,使用 Kruskal-Wallis 检验比较各检测系统所用参考区间上下限之间的差异。结果 各项目的参考区间主要来源为系统厂家说明书(8个项目该来源比例的平均值为83.1%),接下来依次为试剂厂家说明书(平均值为8.4%)、全国临床检验操作规程(平均值为4.6%)、实验室自己确定(平均值为2.0%)和其他(平均值为1.9%)。共有48.0%(1906/3967)个项目进行了参考区间的验证,除游离PSA的参考区间上限以外,其他项目各系统之间的参考区间 Kruskal-Wallis 检验 P 值均 < 0.05 ,存在统计学差异。结论 目前临床实验室多以系统厂家说明书作为肿瘤标志物参考区间的来源,但是各检测系统之间的参考区间存在明显差异。(中华检验医学杂志,2015,38:349-352)

肿瘤检测结果与临床

有70%AFP升高的人,最终检查结果显示并未得肝癌。

肿瘤抗原表达的异质性:一种标志物在不同患者的一类肿瘤,在同一种瘤的不同细胞群体,在同一群体生长的不同阶段,其表达显著不同,可以从高度表达达到完全缺失,迥然各异。

多数标志物是细胞增生或增生细胞的产物,其在正常生理状态也可以阳性,甚至数值很高。比如CEA在孕妇、吸烟人群都会很高,在很多非癌症的病理状态就会更高。又如CA19-9在肝硬化患者血清中就很高;但阴性者却是癌。

TM基础测定值变化

每个人的TM水平是未知的,且波动较大。在监测患者治疗前、中、后各阶段TM含量的变化时,最好作TM含量变化的曲线图,并以治疗后TM的水平作为特殊的“参考水平”,这对判断疗效和监测复发有很大价值。

子宫内膜异位症 穿刺液与血清检测结果不一致?

患者B超引导下,行腹腔镜穿刺,穿刺液送检腹水

- 腹水CA125 > 100000 U/mL
- 血清CA125 : 79.76 U/mL

有报告除外恶性肿瘤,腹水CA125明显升高,卵巢过度刺激综合征伴CA125异常升高,但是升高程度有限,一般不超过1000 U/mL,该患者结果临床无法合理解释,嘱患者定期复查。

广东省中医院 临床化学检验报告

广东省中医院 临床化学检验报告

LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.

地址:广东省广州市海珠区新涌道 电话:020-84490000-8021 邮编:510320

姓名: 性别: 年龄: 科室: 床号: 住院号: 门诊号: 检验项目: 标本类型: 标本状态:

检验项目	结果	单位	参考范围	检测方法
甲胎蛋白(AFP)定量	1.18	ng/mL	0.00 - 8.10	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定量	1.45	ng/mL	0.00 - 5.00	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定性	15.78	ng/mL	0.00 - 25.00	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定性	15.78	ng/mL	0.00 - 25.00	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定性	24.97	ng/mL	0.00 - 27.00	电化学发光法

采集时间: 2018-03-24 06:20 报告时间: 2018-03-24 07:39 审核时间: 2018-03-24 10:19
检验者: 周宇 报告者: 周宇 检验科: 检验科 检验科: 检验科 检验科: 检验科
*本报告仅对送检标本负责 (第2页打印,打印时间: 2018-06-08 10:30:22) 第1页,共1页

关注一: 高风险标本

急查标本标识明确

规定急查结果回报时间

界定急查范围

异常结果沟通/回报



关注二：标本“张冠李戴”

- 事故反馈制度
- 制定、公示标本存储时间
- 关键项目有复核制度（血型）
- 系统自动与历史结果核对
- 规范标本采集流程

主要原因：
 (1) 先采集标本，后贴条码—混淆标本
 (2) A、B患者的标本管混和
 (3) 患者识别错误（调床，不认真核对）

关注三：高风险时间段

- 节假日、周末
- 工作最轻松阶段
- 工作最忙碌阶段
- 夜班下半夜（凌晨2:00—5:00）

关注四：高风险员工

- 新入职人员
- 轮岗人员
- 休假刚回来人员
- 不在状态人员：身体、家事.....
- 工作中三不员工：不主动、不拒绝、不负责

CA153从17年6月14开始，发现质控结果出现趋势性降低，更换新试剂，定标后结果直线上升，随着试剂开瓶时间，结果缓慢下降。因为CV%<10%，暂未进行处理，观察了一段时间。

措施：每天下午17:00后停止该项目的检测，将试剂放回4度冰箱存放，发现结果并无太大改善，图1。

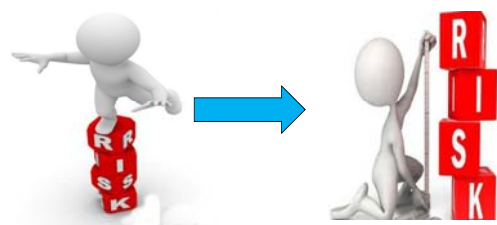
根本原因：技术员离职，月清洗没有及时完成，预冲洗站漏洗（图3），后发现较多磁珠积聚。认真按照SOP程序进行月保养，清洗后，质控结果明显改善。CV%<5%。

关注五：高风险设备



55

风险管理效果

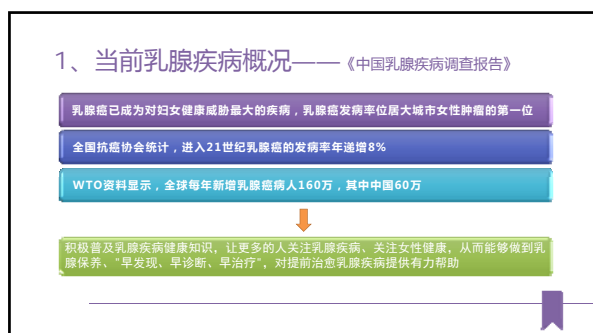


总结

- ◆ 风险管理：预防重大差错事故的发生
不要因为走得太远，忘记了当初为什么要出发
- ◆ 质量方针 ↔ 质量目标 ↔ 质量指标
融入质量管理体系，形成IQCP，持续改进
- ◆ 提升检验价值 (value-added)
肿瘤标志联合检测，动态观察
- ◆ 以患者为中心 (patient-centered)
病、症结合，综合考虑

57

THANKS



乳腺超声：

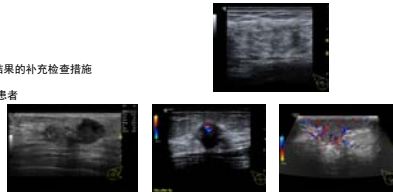
2. 缺点：

- 对微小钙化敏感性低
- 对于以乳头溢液为主要表现的无肿块患者，较难发现导管内微小病灶
- 乳房体积过大时，常造成检查困难，导致检出率降低

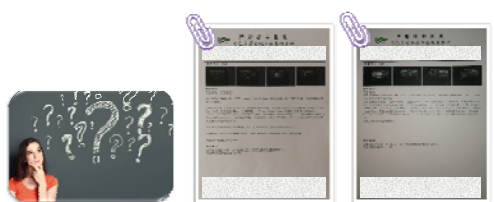
乳腺超声：

3. 适用人群

- 可作为常规的乳腺体检
- 可作为对乳腺X线筛查结果的补充检查措施
- 适合所有乳房有肿块的患者



3、乳腺超声检查报告解读

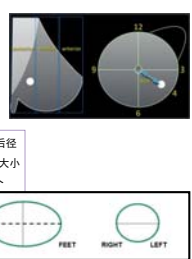


超声描述

① 病灶位置和大小

(1) 位置：时钟表盘式定位法，象限定位法
明确标明肿块位于哪侧乳腺、几点钟处、距离乳头的距离、距离体表的距离
某些医院的报告可能仅描述为位于哪个象限

(2) 大小：测量包括最长径、与之垂直的短径和前后径
单发性或数目≤3个的肿块，一般描述每一个的大小
性质相同的多发性肿块，通常只描述较大的几个



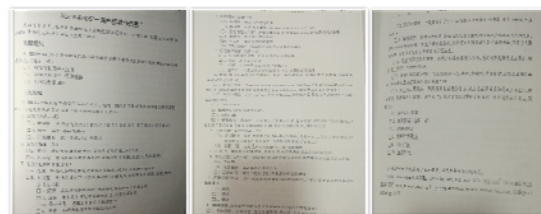
超声描述

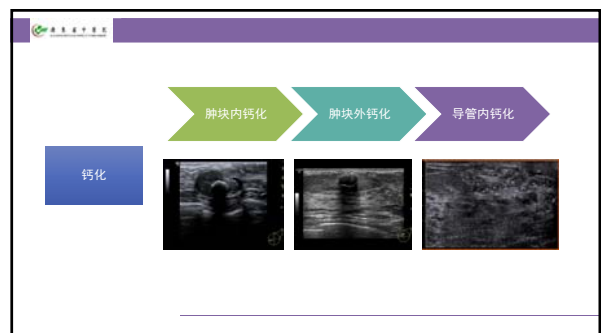
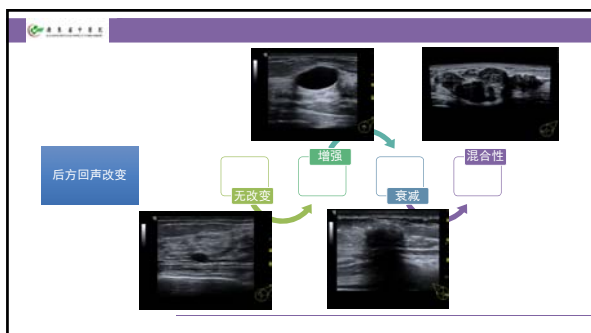
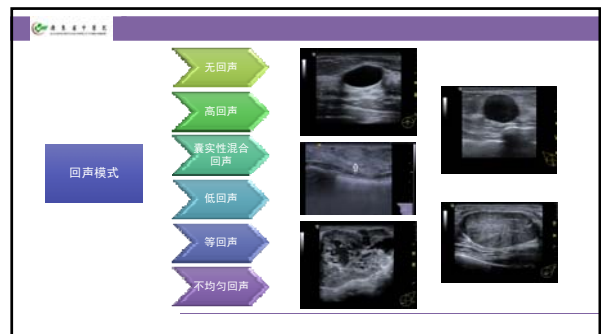
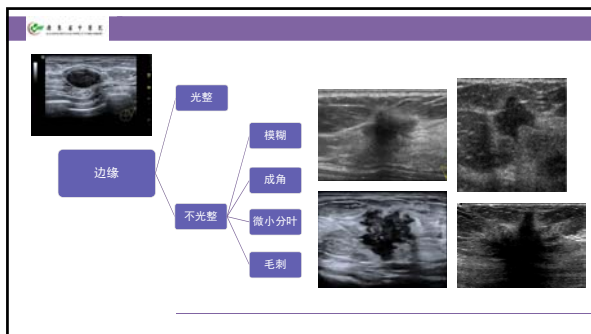
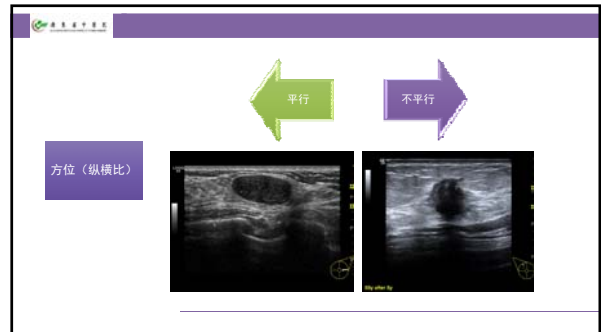
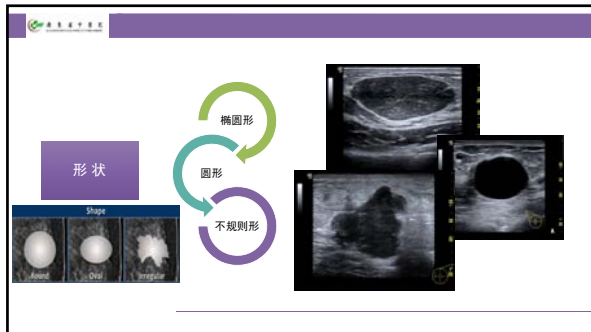
② 具体表现

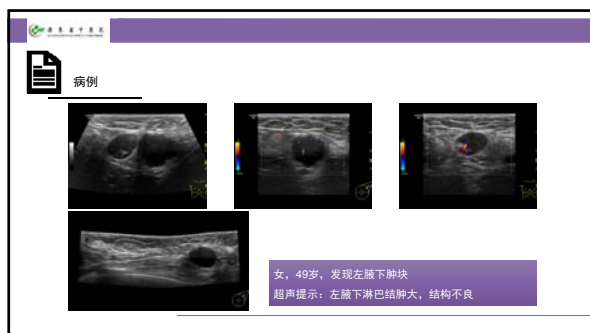
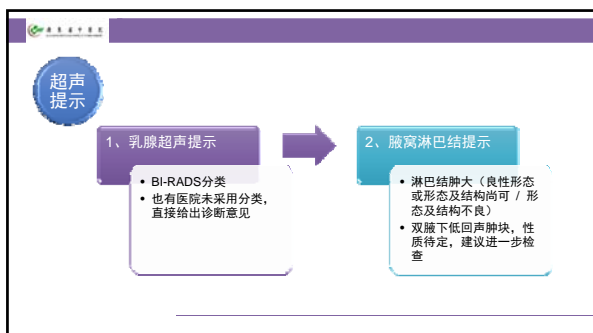
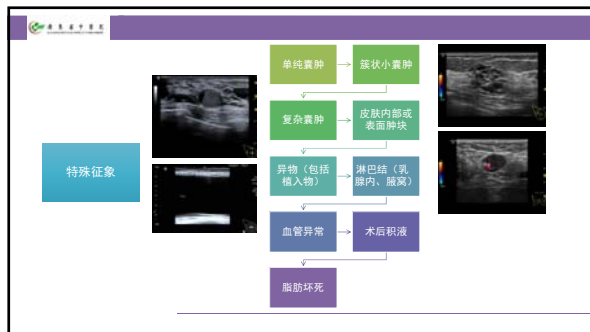
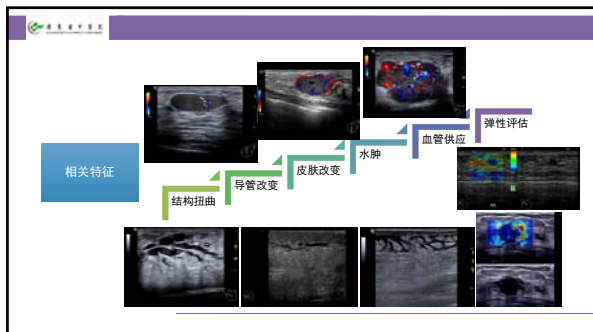
形状	方位（纵横比）	边缘	回声模式
后方回声改变	钙化	相关特征	特殊征象



ACR BI-RADS——超声辞典







Screening, diagnostic or follow-up.
Mention the patient's history.
If Ultrasound is performed, mention if the US is targeted to a specific location or supplementary screening.

《乳腺影像报告和数据系统》
(Breast Imaging Reporting And Data System, BI-RADS)

——美国放射学会

- 筛查, 诊断和随访
- 病人的病史
- 如果超声检查的目标是一个特定的位置的补充扫查时, 需进行说明

Standard Reporting

1. Indication
2. Breast Composition → Compositions a-d-c-d
3. Important Findings → Masses, Asymmetry, Architectural distortion, Calcifications, Associated features
4. Comparison to previous studies
5. Final Assessment Category
6. Give management recommendations
7. Communicate unsuspected findings with the referring clinician

- 1 乳腺检查介绍
- 2 乳腺组织构成
- 3 重要的发现
- 4 对比既往检查 (触诊、X线及MRI)
- 5 最终评价分类
- 6 给出疾病管理建议
- 7 意外的发现与临床医生沟通

乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

0类 采用超声检查不能全面评价病变，需要进一步采用其它影像学检查诊断

- ① 有乳头溢液，不对称增厚、皮肤及乳头改变等的临床表现，超声无征象
- ② 临床扪及肿块，年龄>20岁，首选超声检查有可疑征或无特征，需行乳腺X线检查
- ③ 超声检查及X线检查均无特征，需鉴别乳腺癌保乳术后形成的疤痕与复发病灶时，推荐MRI检查
- ④ 确定治疗前需最后评估者



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

1类 阴性或正常。超声检查未发现异常病变，有把握判断为正常

建议随访（12月）

例如：无肿块、无结构紊乱、无皮肤增厚、无微钙化



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

2类 良性征象，基本上可以排除恶性；据年龄及临床表现定期随访

按临床常规处理，一般6~12月复查

- ① 单纯性囊肿
- ② 乳腺内淋巴结（也可能属于1类）
- ③ 乳腺假体植入
- ④ 多次复查超声检查图像变化不大，年龄<40岁的纤维腺瘤、手术后结构欠规则但多次复查图像无变化
- ⑤ 脂肪小叶



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

3类 可能良性征象，恶性危险性<2%

建议短期随访（3~6个月）及其它检查

- ① 年龄<40岁的实性椭圆形、边界清晰，纵横比<1的肿块，良性可能，恶性的危险性<2%
- ② 考虑纤维腺瘤可能性大，实性肿块呈椭圆形、边界清晰、纵横比<1，经过连续2~3年的复查可将原先的3类（可能良性）改变为2类（良性）
- ③ 多发性复杂囊肿或簇状小囊肿
- ④ 瘤样增生结节（属不确定一类）



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

4类 可疑异常，恶性危险性2~95%，实性肿块的超声表现有非良性表现（1~2项），需要病理学检查

- ① 不符合全部超声声像的纤维腺瘤和其他良性病变（良性鉴别表中恶性表现1~3项）
- ② 40岁以上超声良性征象的实性肿块病变，此病变可能无特征性乳腺癌形态，但属高发年龄，有恶性的可能性。根据其恶性危险性的不同，可将其分为以下3个亚型：
4a、4b、4c



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

4类 可疑异常，恶性危险性2~95%

4a 危险性为2~10%，实性肿块的超声表现有非良性表现（1~2项），需要病理学检查

其病理报告不期待是恶性的，在良性的活检或细胞学检查结果后常规随访6个月是合适的
此类包括一些可扪及的、部分边缘清楚的实性肿块，如超声提示纤维腺瘤、可扪及的复杂性囊肿或可疑脓肿



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

- 4b 危险性为10~50%，包括中等拟恶性的病变
部分边界清晰、部分边界模糊的肿块可能是纤维腺瘤或脂肪坏死是可被接受的
但是，乳头状瘤则需要切除活检
- 4c 危险性为50~95%，表示中等拟恶性的病变，尚不具备像5类那样的典型恶性特点
此类包括边界不清、不规则的实性块或新出现的微细的多形性成簇状钙化
此类病理结果往往是恶性



乳腺超声检查BI-RADS分类报告标准

- 5类 高度可能恶性，恶性危险性>95%，超声有特征性异常征象（恶性征象>3项），
建议病理学检查
规范的活检而没有发现典型恶性的病变归为5类
- 6类 已活检病理证实为恶性
这一分类用在活检已证实为恶性但还未进行治疗的影像评价上
只要是评价先前活检后的影像改变，或监测手术前新辅助化疗的影像改变



BIRADS分类

- 0: 不能全面评价病变，需要其他影像学检查评价
- 1: 阴性 12M复查
- 2: 良性征象，基本上可以排除恶性 6~12M复查
- 3: 可能良性征象，恶性的危险性<2% 3~6M复查
- 4: 可疑异常，恶性的危险性2~95% 需组织活检
- 5: 高度可能恶性，恶性的危险性≥95%
- 6: 已活检病理证实为恶性



超声分类排序

表1

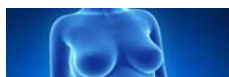
BI-RADS 评估分类	分类异常程度
1	Lowest (低) ↓ Highest (高)
2	
3	
6	
0	
4	Highest (高)
5	

- 病变的评价和建议应反映所有成像研究结果的整合
- 基于特殊发现的评估才具有最大的临床效用

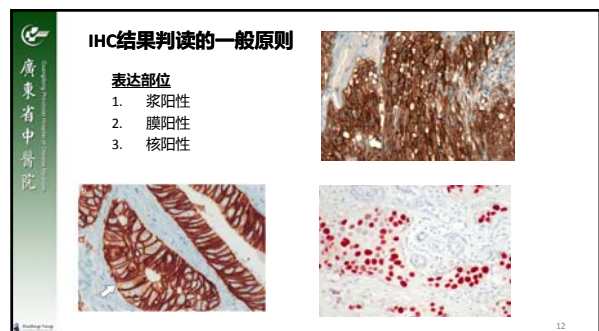
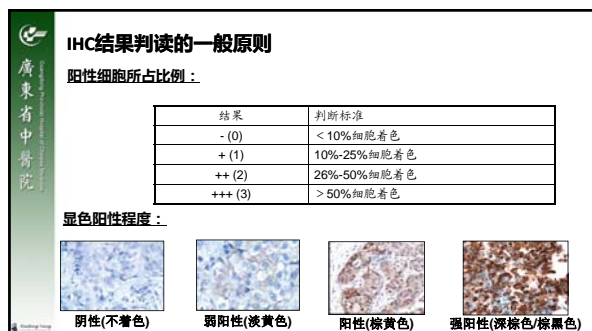
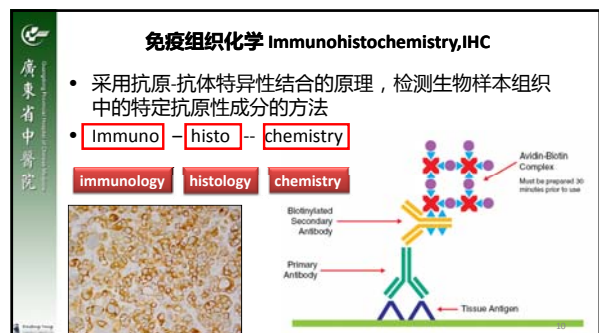
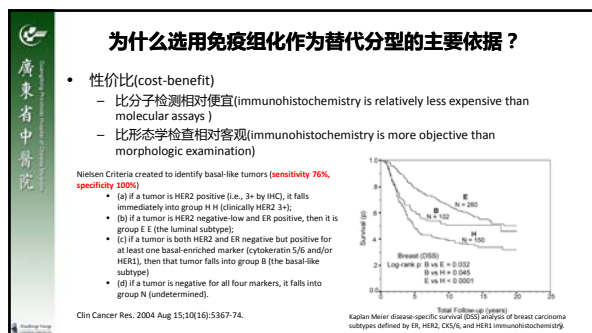
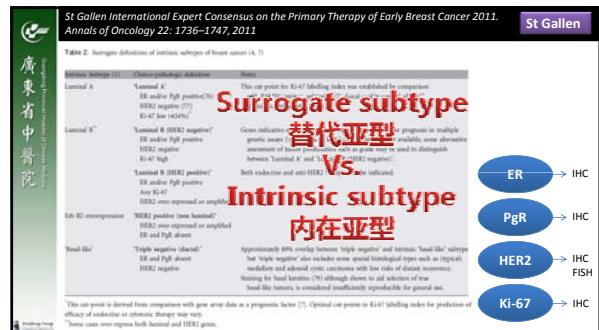
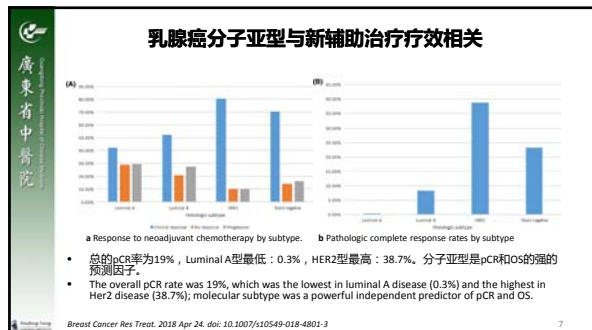


超声诊断报告中我们还需关注的问题

- 6类不适用对恶性肿瘤切除后的随访，术后无肿瘤残留征象，其最终的评估分类应该是3类或2类
- 恶性肿瘤切除后可能残留有恶性的病灶，最终评估则是4类或5类
- 超声评价针对于病灶本身，而非全乳腺
- 乳腺内异物、假体，乳腺内非腺体部位疾病（如皮下脂肪瘤）为2类
- 超声BI-RADS分类中的年龄因素：>40岁患者的实性肿块，即使病变无恶性特征，但属于高发年龄，有恶性可能，而提示为4a类
- 诊断评估涉及乳腺异常或肿块超声征象，确认疑似病变但不划定的乳房分类



美丽与健康同在



广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

日常工作中用哪些分子标记物进行乳腺癌亚型分类?

- 雌激素受体, Estrogen Receptor
- 孕激素受体, Progesterone Receptor
- 人表皮生长因子受体-2, HER2 (*ERBB2*)
- KI-67
- 其他补充标记: EGFR, P63, CK5/6

13

广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

雌、孕激素受体

正常乳腺上皮细胞具有雌激素和孕激素受体, 并在其影响下增殖。

大约75%至80%的浸润性乳腺癌ER和PgR呈阳性(包括几乎所有高分化癌和多数中分化癌), 并可能被这些激素刺激生长。

14

广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

雌、孕激素受体

治疗手段:

- 减少雌激素产生: 卵巢切除术, 芳香酶抑制剂(AI)去除内源性激素
- SERM(选择性ER调节剂): 他莫昔芬
- SERD(选择性ER降解剂): 氟维司群
- 下游: mTOR抑制剂, CDK4/6抑制剂等

15

广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

雌、孕激素受体的检测

- 检测目的:
 - 确定能受益于内分泌治疗的患者。
- 检测方法: IHC
- 表达方式: 核表达
- 结果报告方式:
 - 阳性/阴性, 阳性率%
 - Allred Score, H Score
- 阳性标准: ≥1%核着色

16

广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

雌、孕激素受体的检测

- 激素受体表达水平越高, 越有可能对内分泌治疗产生应答。
- ER低表达:
 - 1%~10%ER弱阳性表达, low ER expression (1% to 10% weakly positive cells), 但即使低到1%阳性着色仍与临床应答相关。
 - 对于ER低表达病例: 要基于治疗风险和潜在获益的分析来决定是否进行内分泌治疗。
- ER-PgR+癌
 - PR也是类固醇激素受体超家族的成员并且是ER信号传导的下游效应: 因此, PR的表达高度依赖于ER的存在。
 - 极为罕见, 但此类肿瘤患者也接受激素治疗。
 - HR单阳(ER+/PgR-) Vs. HR双阳(ER+/PgR+):
 - 发病风险较高 (风险比: 1.60, 95%置信区间: 1.12~2.28, P<0.01)
 - 死亡风险较高 (风险比: 1.86, 95%置信区间: 1.25~2.77, P<0.01)

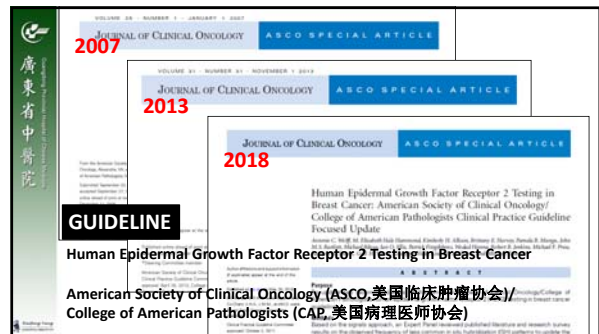
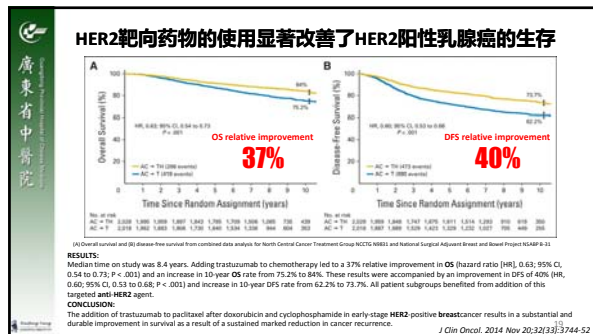
17

广东省中医院
GUANGDONG PROVINCE CHINA
CHINA MEDICAL UNIVERSITY

人表皮生长因子受体2, HER2/erbB2

- HER2是HER家族跨膜受体酪氨酸激酶的成员
- 调节细胞生长、存活、分化和迁移以及其他细胞反应途径, 促进肿瘤生长。
- 通过几种信号通路 (如RAS / RAF / MEK / ERK和PI3K / AKT / mTOR)
- 部分乳腺癌 (约15%至20%) HER2异常
 - HER2基因扩增(FISH)
 - 蛋白质过表达的原因是HER2基因扩增(FISH), HER2基因扩增和蛋白过表达是高度相关性
- HER2是乳腺癌预后患者的标记物:
 - 在HER2靶向治疗使用之前, HER2阳性乳腺癌临床亚型的预后最差。
- HER2靶向药物的使用显著改善了HER2阳性乳腺癌的结局
 - 曲妥珠trastuzumab, 拉帕替尼lapatinib, 帕妥珠pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

18



HER2/erbB2的检测

- 检测目的：
 - 评估HER2蛋白表达状态(IHC)和/或基因扩增状态(FISH)，以选择适合进行抗HER2靶向治疗的患者。
- 检测方法：IHC, FISH

21

3+: Circumferential membrane staining that is complete, intense, and in > 10% of tumor cells

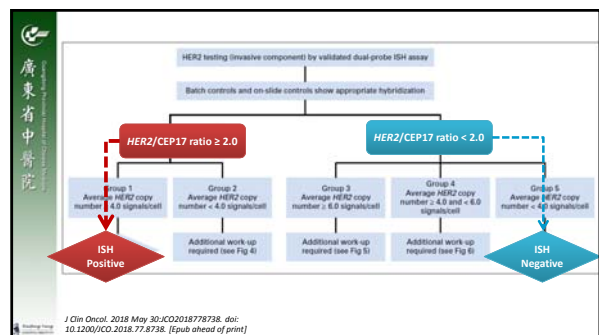
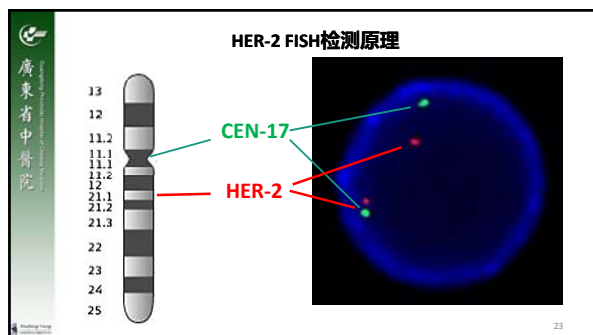
2+: Weak to moderate complete membrane staining observed in > 10% of tumor cells

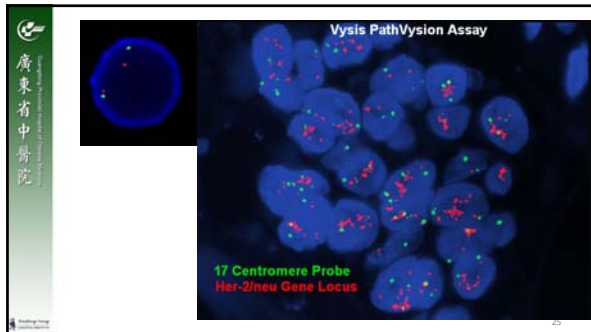
1+: Incomplete membrane staining that is faint/barely perceptible and in > 10% of tumor cells

0: No staining is observed or Membrane staining that is incomplete and is faint/barely perceptible and in ≤ 10% of tumor cells

结果报告方式：阴性(积分0, 1+)/不确定(积分2+)/阳性(积分3+)

J Clin Oncol. 2018 May 20;36(19):2177-2183. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738. [Epub ahead of print]





KI-67

- KI67抗原是细胞增殖最常用的免疫组织化学标志物
- KI67仍然是乳腺癌中最有前途但有争议的生物学标志物之一。
- KI67 is a prognostic marker of breast carcinoma.
 - 多基因分析技术为乳腺癌提供了预后信息，而这些信息主要是来源于上述基因分析中的增殖相关基因 (Breast Cancer Res 2008; 10: R65)
- Prediction of response to chemotherapy
 - clinical or pathological response of **neoadjuvant chemotherapy** of breast cancer: KI67 was significantly linked to ~
 - survival in adjuvant studies**: In this situation, the predictive role of KI67 is less clear. A predictive role for KI67 could not be established
- Assessment of prognosis
 - a) Low proliferating tumors
 - are **not responding to chemotherapy** but have a good prognosis anyway (low KI67 linked to good outcome).
 - b) In those high proliferating tumors
 - that are **therapy sensitive**, high KI67 is linked to an increased chance of pCR and improved survival (high KI67 linked to good outcome).
 - in high proliferating tumors that are **chemotherapy resistant**, increased KI67 is linked to reduced survival (high KI67 linked to poor outcome).

KI-67的检测

- 检测目的：
 - 评估乳腺癌的增殖状态。
- 检测方法：IHC
- 表达方式：核表达
 - 阳性率%。
 - 曾经将14%作为区分KI-67 “高表达”和“低表达”的一个重要Cut-off值，但一直被质疑。

KI-67: 争议？检测标准化和临床解读体系远远谈不上完善。

Validation of Cancer Biomarkers

- 检测方法的效度性 (Analytical Validation of Biomarker Assays): 稳定性, 可重复性
- 检测方法的临床有效性 (Clinical Validation of Biomarker Tests): 能得患者有效和正确地分型
- 指标具有临床价值 (Demonstration of Clinical Value): 根据该指标可进行针对性的临床治疗

- Clinical Chemistry 41:88, 809-820 (2015)

KI-67: 争议？

Sources	Ki67 cut-off point	St. Gallen将KI-67高或低设定为区分LuminalA和B型的标准之一。
2009 St. Gallen	low <15%, intermediate 16-30% and high >30%	
2011 St. Gallen	14% [Nat Clin Oncol 2009; 101: 736-750.]	
2013 St. Gallen	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. The Panel noted that standardized cut-offs for Ki-67 have not been established and laboratory specific values should be used, but the majority of the Panel voted that a threshold of ≥20% was clearly indicative of 'high' Ki-67 status.	
2015 St. Gallen	A majority of the Panel was prepared to accept a threshold value of Ki-67 within the range of 20%-29% to distinguish 'luminal B-like' disease. We have recently shown in a clinical trial cohort that it is impossible to define "the best" cutpoint, simply because many cutpoints have a similar performance (Ann Oncol 2013 Nov;24(11):2786-93.) we should stop looking for an "optimal" cutpoint because it simply does not exist. Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values (对KI-67值的解释应根据自己实验室值的情况来确定)。	
2017 St. Gallen	对KI-67的值采用 "Clearly Low或Clearly High" ，而不再对其具体Cut-point做说明。	

替代分型的规则及临床治疗决策

2013 St Gallen International Expert Consensus

根据 Annals of Oncology 24: 2206-2223, 2013

广东省中医院
Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine

基因检测与乳腺癌临床

广东省中医院乳腺科（乳腺肿瘤）
陈前军

内容

1

BRCA基因与乳腺癌临床实践

2

CYP2D6酶与乳腺癌临床实践

3

ESR1与乳腺癌临床实践

中国乳腺癌总BRCA1/2突变率约为5%-10%

数量	癌种	致病性/可能致病性变异比例			发表单位
		变异类型	BRCA1	BRCA2	Total BRCA1/2
N=1816 ¹	未筛选乳腺癌	胚系	3.85%	3.03%	6.88%
N=507 ²	乳腺癌	胚系+体系	4.10%	5.70%	9.9%，其中胚系7.9%，体系1.8%
N=5931 ³	未筛选乳腺癌	胚系	1.85%	2.06%	3.91%，散发乳腺癌2.0%
N=2991乳腺癌 (+N=1043健康人对照) ⁴	乳腺癌	胚系	-	-	散发乳腺癌为3.5%，健康人群为0.38%
N=313 ⁵	未筛选乳腺癌	胚系	1.60%	3.83%	5.43%
N=8085 ⁶	未筛选乳腺癌	胚系	1.80%	3.50%	5.3%

1. Breast Cancer Res Treat. 2016 Apr;156(3):441-445.
2. Xie Y, et al. PLoS One. 2016.
3. Breast Cancer Res Treat. 2016 Aug;158(3):455-462.
4. Xu J. Cancer. 2017 Jul;126(13):326-332.
5. J. Cancer Res Clin Oncol. 2017 Oct;143(10):2011-2024.
6. Clin Cancer Res. 2017 Oct;13(20):6131-6135.

BRCA BRCA-Breast Cancer susceptibility gene

BRCA1和BRCA2基因是抑癌基因^{1,2}，其编码的蛋白通过同源重组(HR)通路参与DNA双链 (dsDNA)损伤的修复³

功能性BRCA蛋白能够调节细胞生长,并且防止可能导致肿瘤生长的异常细胞的分裂

DNA损伤

传信号

DNA损伤

BRCA1

BRCA2

DNA修复

在损伤位点激活RAD51重组酶

1. Gudmundsdottir K, et al. Oncogene 2006;25:5564-74.
2. Venkatesan AN. J Cell Sci 2001;114(suppl):3591-4.
3. Narod SA, Foulkes WD. Nat Rev Cancer 2004;4:665-76.

铂类的DNA损伤与BRCA

A

B

C

D

E

铂类药物与DNA加合物结合
改变DNA螺旋形态

结合物停留在DNA损伤区域

DNA损伤区域剪切

BRCA通过影响ERCC1
DNA聚合酶修复DNA缺损区域

BRCA通过RAD51蛋白

DNA修复完成

Lainie P, Martin et al. Clin Cancer Res 2008;14:1291-1295

VOLUME 28 • NUMBER 3 • JANUARY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY EDITORIAL

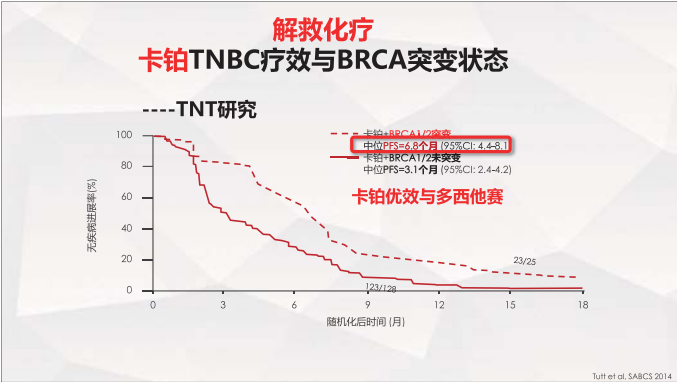
Targeted Chemotherapy? Platinum in BRCA1-Dysfunctional Breast Cancer

Lisa A. Carey, Division of Hematology/Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC
See accompanying article on page 375.

Although BRCA1-associated breast cancer is rare, comprising only 5% of breast cancers or fewer than 10,000 cases per year in the United States, academic interest outstrips its clinical impact; there have been more than 5,000 articles on this topic in the peer-reviewed literature in the past decade. This disproportionate attention is the

or interstrand DNA crosslinks, resulting in double-strand DNA breaks. Such breaks trigger growth arrest and augment DNA repair mechanisms, but they may also induce cell death. Which outcome predominates (ie, whether the damaged cell lives or dies) is partly dependent on the efficiency of repair pathways. DNA repair mecha-

32



Clin Transl Oncol (2015) 7:956-961
DOI 10.1007/s12094-015-1435-3

CrossMark

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer

G. Lluch¹ · L. Chiariello² · R. Morales³ · R. Serrano⁴ · A. Beatriz Sanchez⁵ · A. Teulé⁶ · E. Lanza⁷ · J. Brunet⁸ · J. Balbani⁹ · B. Graña¹⁰ · On behalf of the SEOM Hereditary Cancer Working Group

Table 2 Risk reduction and therapeutic strategies in BRCA mutation carriers

Adjuvant tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer (BRCA)
Benefits of tamoxifen for primary prevention is not demonstrated in BRCA mutation carriers (BA)
Oral contraceptives protect against ovarian cancer (BRCA), but caution should be used when considering use of oral contraceptives in mutation carriers because the conflicting results on their effect on breast cancer risk
Bilateral Salpingo-oophorectomy should be recommended between 35 and 40 years and upon completion of child bearing (BA)
Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk of breast cancer by at least 90 % (BRCA), and is an option for healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, as well as contralateral mastectomy for women patients with a prior breast cancer diagnosis (BRCA)
Patients safety might be considered in mammogram testing (BC) and in the mammogram testing (TV)
PARP1 are recommended in maintenance therapy in patients with advanced platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer (BA)

**2015SEOM指南
BRCA1/2突变乳腺癌
晚期解救化疗推荐铂类药物**

Clin Transl Oncol. 2015 Dec;17(12):956-61

ESMO

SPECIAL ARTICLE

3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)

F. Cardoso¹, A. Costa², E. Senkus³, M. Aapro⁴, F. Andre⁵, C. H. Barrios⁶, J. Bergh⁷, G. Bhattacharyya⁸, L. Bragancça⁹, M. J. Cardoso¹⁰, L. Carey¹¹, D. Corneliussen-James¹², G. Cuytjane¹³, V. Dieras¹⁴, N. El Sagheer¹⁵, A. Eniu¹⁶, L. Fallowfield¹⁷, D. Fenech¹⁸, P. Francis¹⁹, K. Gelmon²⁰, A. Gennari²¹, N. Harbeck²², C. Hudis²³, B. Kaufman²⁴, I. Krop²⁵, M. Mayer²⁶, H. Meyer²⁷, S. Mertz²⁸, S. Ohno²⁹, C. Pagan³⁰, E. Papadopoulos³¹, F. Peccatori³², F. Peneau-Llorca³³, M. J. Piccart³⁴, J. Y. Pierrat³⁵, H. Rugo³⁶, L. Shockey³⁷, G. Sledge³⁸, S. Swain³⁹, C. Thomssen⁴⁰, A. Tutt⁴¹, D. Vuroborg⁴², B. Xu⁴³, L. Norton⁴⁴ & E. Winer⁴⁵

Triple negative ABC
The treatment of triple-negative breast cancer (TN-ABC) still remains the largest unmet need within ABC. In spite of extensive research, no treatment apart from chemotherapy have so far proven to be effective for this population. For this reason, no specific recommendations can be made for this ABC subtype, with the possible exception of platinum compounds for BRCA-mutated patients.

**2017ABC3共识:
三阴乳腺癌并无特别化疗药物推荐
但BRCA乳腺癌推荐铂类例外**

Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):16-33

内容

1 BRCA基因与乳腺癌临床实践

➢ BRCA突变指导乳腺癌解救化疗药物（铂类）的选择

PARP蛋白

- PARP蛋白参与DNA复制、转录调节及DNA损伤修复
- PARP抑制剂作用机制
 - 同源重组功能缺陷导致肿瘤细胞死亡
 - 在DNA损伤位点捕获PARP1/PARP2-DNA复合物

同源重组功能正常的细胞
同源重组功能缺陷的肿瘤细胞 (如BRCA1/2缺失)

细胞存活
细胞死亡

肿瘤选择性细胞毒性

缩写词: PARP, 聚(ADP-核糖)聚合酶

Fornier H et al. 2005 Nature
Bryant HJ et al. 2005 Nature
McCabe M et al. 2006 Cancer Res

PARPi 和BRCA突变协同起作用

**理论基础
BRCA突变患者
使用PARPi抗肿瘤**

Mechanism of Cell Death from Synthetic Lethality, as Induced by Inhibition of Poly(Adenosine Diphosphate [ADP]-Ribose) Polymerase 1 (PARP1).

PARP抑制剂在乳腺癌中的研究

◆PARP 抑制剂在转移性乳腺癌中的治疗：证据较多

Olaparib：3个II期研究和OlympiAD(III期)

Talazoparib：ABRAZO(II期)和 EMBRACA(III期)

- Veliparib：BROCADE(II期, Fail) 和 BROCADE3(在研)
- Niraparib：BRAVO(在研, Fail?)

◆PARP 抑制剂在早期乳腺癌的研究：不够成熟

- Olaparib：OlympiA在研(辅助)
- Veliparib：BRIGHTNESS(新辅助, Fail)
- Talazoparib：II期在研(新辅助)

Olaparib在乳腺癌治疗中的II期研究

	Tutt, et al ¹ (n = 54)	Gelman, et al ² (n = 26, 16 gBRCAm)	Kaufman, et al ³ (n = 62)
Patient Population	Locally advanced/metastatic BRCAm BC, ≥1 chemotherapy regimen	Advanced metastatic or recurrent BC, triple negative or known BRCAm	Advanced BRCAm BC that progressed despite ≥3 previous lines of chemotherapy for advanced/metastatic BC
Prior lines of therapy for advanced disease	3 (median, including adjuvant)	3 (median, including adjuvant)	4.6 (mean, metastatic only)
ORR	41% ≥1线	0% (5/10 [50%] unconfirmed PR in BRCAm)	13% ≥3线
Median DoR	144 days	-	204 days

1. Tutt A, et al. Lancet. 2010;376(9777):235-244.
2. Gelman KA, et al. Lancet Oncol. 2011;12(9):852-861.
3. Kaufman B, et al. J Clin Oncol. 2015;33(3):244-250.
4. Robson M, et al. J Clin Oncol. 2017;35(suppl): Abstract LBAA.

OlympiAD: 一项对比奥拉帕利单药与化疗在HER2阴性及胚系BRCA基因突变转移性乳腺癌中的三期临床研究

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib for Metastatic Breast Cancer
in Patients with a Germline BRCA Mutation

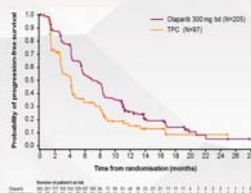
OlympiAD 研究设计



ER: 雌激素受体; HRQoL: 健康相关的生活质量; PR: 孕激素受体; TNBC: 三阴性乳腺癌

1. Robson M, et al. NEJM. 2017;

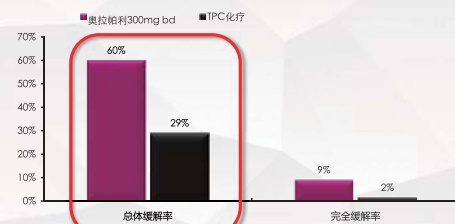
奥拉帕利相较医生选择化疗PFS延长3.8个月，进展风险降低42%



	奥拉帕利	TPC化疗
n	205	97
进展/死亡 n (%)	163 (79.5%)	71 (73.2%)
中位PFS,月	7.0	4.2
HR = 0.58 ; 95% CI (0.43, 0.80); p=0.0009		

1. Robson M, et al. NEJM. 2017;

奥拉帕利相较医生选择化疗客观缓解率提高了一倍



1. Robson M, et al. NEJM. 2017;

	Olaparib	TPC
Deaths, n (%)	130 (63)	62 (64)
Median OS, months	19.3	17.1
HR 0.90		
95% CI 0.66-1.23		P=0.513
Alive at 6 months, %	93.1	85.8
Alive at 18 months, %	54.1	48.0
Median follow-up, months	18.9	15.5

205 199 178 146 124 92 55 23 11 6 0 No. at risk
85 74 62 48 40 30 15 5 2 1 0
Olaparib
TPC

CTCAE Grade	Absolute Risk				TPC/IC ₅₀			
	All grades	G1	G2	>G3	All grades	G1	G2	>G3
Nausea	58.0	44.9	13.2	0	35.2	28.6	3.5	0
Anorexia ^a	40.0	9.8	14.6	16.1	26.4	9.9	14.3	4.4
Weight loss ^a	29.8	6.3	12.9	9.7	18.4	15.1	1.2	0
Vomiting	27.8	22.0	7.8	0	15.4	13.2	1.1	1.1
Dialysis	28.8	19.0	6.8	2.9	23.1	5.5	16.5	1.1
Trachea	20.5	16.1	3.9	0.5	22.0	14.3	7.7	0
White blood cell count decreased	16.1	6.8	5.9	3.4	20.9	3.3	7.7	9.9
White-punctate erythrocytosis/azotemia syndrome	0.5	0.5	0	0	20.9	8.8	9.9	2.2
Fatigue	20.0	14.1	4.9	1.0	15.4	8.8	4.4	2.2
Cough	17.1	11.7	5.4	0	6.6	5.5	1.1	0
Pyrexia	14.1	11.7	2.4	0	17.8	11.0	6.8	0
Aspartate aminotransferase increased	9.3	4.9	2.0	2.4	16.5	12.1	4.4	0
Aspartate aminotransferase increased	11.2	6.8	2.9	1.5	17.6	8.8	7.7	1.1
Decreased appetite	16.1	11.7	4.4	0	12.1	9.9	2.2	0

FDA(2018) approves for patients with deleterious or suspected deleterious *gBRCAm*, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. Patients with hormone Receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine treatment.

FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation. FDA News Release January 12, 2018.

Figure 1: Kaplan-Meier plot showing the probability of progression-free survival (PFS) over time from randomization (months) for two groups: Oligapro 320 mg vs. Placebo (n=100) and Oligapro 320 mg vs. Placebo (n=100). The plot shows that the Oligapro 320 mg group has a significantly higher probability of PFS compared to the Placebo group, with a p-value of 0.0001.

	奥拉帕利	TPC化疗
n	59	28
进展/死亡 n (%)	45(76%)	25(89%)
中位PFS,月	8.3	4.1
HR = 0.29; 95% CI (0.16, 0.55)		

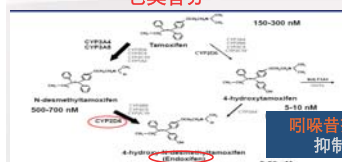
ympiAD亚洲人群的数据显示奥拉帕利对比化疗显著延长患者的PFS，与之前报道的总的人群的数据类似。

1

- BRCA突变指导乳腺癌解救化疗药物（铂类）的选择
- BRCA突变指导HER2-乳腺癌解救靶向药物PARPi使用

CYP2D6酶与乳腺癌临床实践

它莫昔芬

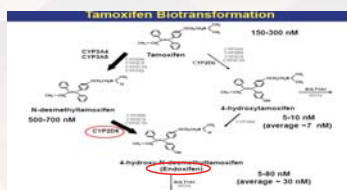


吲哚昔芬
与ER受体结合的能力是TAM的100倍，是主要起抗癌疗效的活性产物。

The diagram illustrates the role of ERα in tamoxifen-sensitive tumors. It shows two pathways: one for estrogen and one for tamoxifen (TAM). Estrogen binds to ERα, which then interacts with C/EBPβ and SAM to regulate pro-survival genes. Tamoxifen (TAM) binds to ERα, which then interacts with GFI1 to regulate pro-apoptotic genes. The diagram shows that ERα expression is upregulated in tamoxifen-sensitive tumors, leading to increased proliferation and decreased apoptosis.

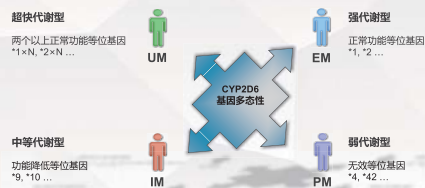
Clin Pharmacol Ther. 2014 Feb ; 95(2): 216-227.

单用20mg TAM为什么弱效或无效？ 一种情况，**咪唑昔芬量太少**



咪唑昔芬量太少

CYP2D6酶活性与其编码基因多态性相关



CYP2D6基因多态性影响CYP2D6酶活性

Hoskins JM, et al. Nat Rev Cancer. 2009 Aug;9(8):574-86

他莫昔芬治疗CYP2D6弱代谢患者 无复发生存时间和无瘤生存率较低

2005年，JCO首次报道了CYP2D6基因型对他莫昔芬疗效的影响 (223例)



在NCCTG 89-30-52试验的乳腺癌患者中，与杂合子或野生型相比，纯合突变的CYP2D6*4(弱代谢者，PM)乳腺癌患者使用他莫昔芬的无复发生存时间缩短($p=0.023$)，无瘤生存率下降($p=0.012$)

Goetz MP, et al. J Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36): 9312-8.

CYP2D6基因多态性影响他莫昔芬疗效的相关性研究

自此之后，众多临床证据显示CYP2D6等位基因突变导致酶活性下降的患者使用他莫昔芬的复发率增加，无复发期较短，无瘤生存率降低

Ref	n	Parameter	HR
Goetz et al. 2007 ¹	256	TTBR	Decreased* vs EM, HR=1.91, 95%CI 1.05-3.45
		RFS	Decreased* vs EM, HR=1.74, 95%CI 1.10-2.74
Schroth et al. 2009 ²	1325	RR	IM vs EM, HR=1.4, 95%CI 1.04-1.90 PM vs EM, HR=1.9, 95%CI 1.10-3.28
Ramón y Cajal et al. 2010 ³	91	DFS	PM vs EM&IM, 95m vs 115m, $p=0.016$
Thompson et al. 2011 ⁴	618	RR	Decreased* vs EM, HR=1.96, 95%CI 1.05-3.66
Goetz et al. 2014 ⁵	1996	IDFS	PM vs EM, HR=1.25, 95%CI 1.04-1.47

TTBR: 无瘤复发率; RFS: 无瘤生存率; RR: 复发率; DFS: 无瘤生存率; IDFS: 无瘤生存率
*包括IM, PM, 以及EM服用抑制剂的人群
1. Goetz MP, et al. Breast Cancer Res Treat. 2007 Jan;101(1):115-21. 2. Schroth W, et al. JAMA. 2009 Oct 7;302(13): 1429-36.
3. Ramón y Cajal J, et al. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):33-8.
4. Thompson AM, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Jan;125(1):279-87. 5. Province MA, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014 Feb; 95(2): 214-227.

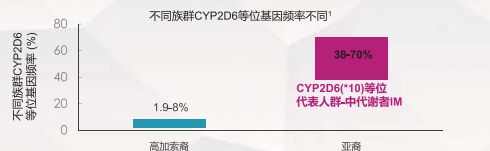
不同种族，CYP2D6多态性频率不同

Major variant alleles	Consequence	Allele frequencies (%)		
		Caucasians	Asians	Black Africans
CYP2D6*2m	Increased enzyme activity	1-5	0-2	2
CYP2D6*4	Inactive enzyme	12-21	1	2
CYP2D6*5	No enzyme	27	6	4
CYP2D6*10	Decreased activity	1-2	51	6
CYP2D6*17	Decreased activity	0	0	20-35
CYP2D6*41	Decreased activity	8-10	0-2	11-14

Modified from Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J. 5, 6-13 (2005).

Goetz MP, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008; 83(1): 60-166.

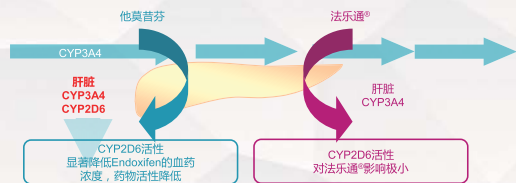
CYP2D6的基因多态性分布与类型来看 亚裔人群与高加索人群不同，中代谢者居多



人群代谢类型 ¹	代表基因型	酶活性	对药物影响
超快代谢者(UM)	CYP2D6*2xN	活性增强	药物活性产物增多
强代谢者(EM)	CYP2D6*1	活性正常	药物活性产物正常
中代谢者(IM)	CYP2D6*10	活性下降	药物活性产物减少
弱代谢者(PM)	CYP2D6*4*5	几乎无正常功能	无法正常代谢药物

1. Kuebler NM, et al. Oncology (Williston Park). 2009 Dec;23(14):1223-32.
2. 李纳, 徐孝金. 中国临床药理学与治疗学. 2009; 14(10):1193-1200.

CYP2D6活性对法乐通的疗效影响较他莫昔芬小



□托瑞米芬的临床疗效受CYP2D6活性影响比他莫昔芬小，与其他CYP2D6抑制剂（如SSRIs）共同给药时疗效影响也较小

Int. J. Cancer 2013; 132: 1475-1485.

32

内容

1

BRCA基因与乳腺癌临床实践

- BRCA突变指导乳腺癌解救化疗药物（铂类）的选择
- BRCA突变指导HER2-乳腺癌解救靶向药物PARPi使用

2

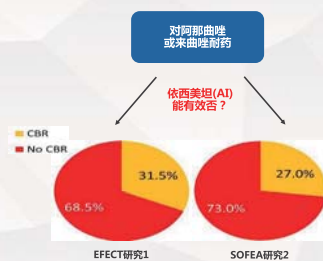
CYP2D6酶与乳腺癌临床实践

- CYP2D6酶基因中、弱代谢绝经前、HR+乳腺癌患者辅助内分泌治疗策略：TAM+OFS或托瑞米芬

3

ESR1与乳腺癌临床实践

AI耐药后，换用SAI仅有30%左右的临床获益率



1. Stephen Chia, et al. J Clin Oncol 2008; 26:1464-1470.

2. Johnston SB, et al. Lancet Oncol 2013; 14:989-998.

ESR1突变



Robinson, DR et al. Nature 2013; Jeselsohn et al. CCR 2014

ESR1突变导致ERα结构改变



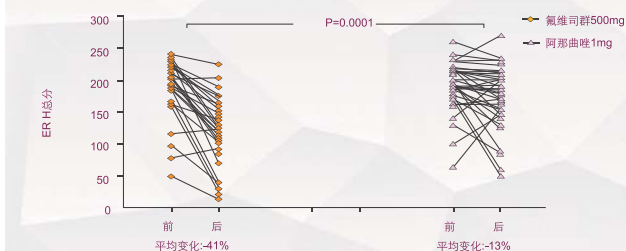
Robinson, DR et al. Nature 2013; Jeselsohn et al. CCR 2014

ERα结构改变导致了非配体依赖的通路激活



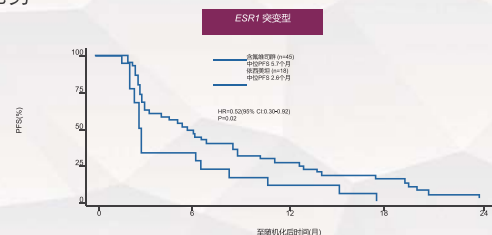
Tay W, et al. Nat Genet. 2013 Dec; 45(12):1425-45.

氟维司群 500mg vs. 阿那曲唑 1mg (术前数据)
氟维司群显著下调了ER



Robertson JFR, et al. 2010 SABCS S1-3

SoFEA III期研究中 dPCR的*ESR1*突变分析：*ESR1*突变患者中，含氟维司群方案的PFS较依西美坦具有显著优势



Turner NC, et al. 2016 ASCO Abstract 512

结论

1

BRCA基因与乳腺癌临床实践

- BRCA突变指导乳腺癌解救化疗药物（铂类）的选择
- BRCA突变指导HER2-乳腺癌解救靶向药物PARPi使用

2

CYP2D6酶与乳腺癌临床实践

- CYP2D6酶基因中、弱代谢绝经前、HR+乳腺癌患者辅助内分泌治疗策略：TAM+OFS或托瑞米芬

3

ESR1与乳腺癌临床实践

- ESR1突变患者，SERD类（氟维司群）应该优先选择，而不是AI类

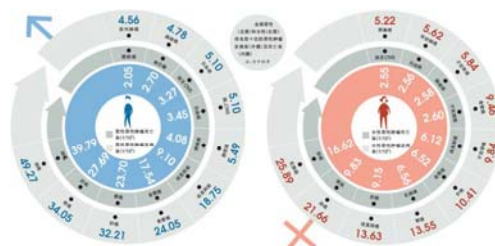
THANK YOU

广东省中医院乳腺科
(乳腺肿瘤)
陈前军

乳腺癌检验项目的临床应用 与结果审核案例分析

广东省中医院检验医学部 石文
2018. 6

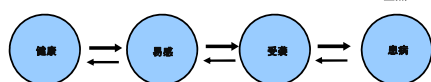
乳腺癌流行病学



目前我国女性乳腺癌发病率25.89/10万，排女性恶性肿瘤发病率第一位，严重危害我国女性健康。

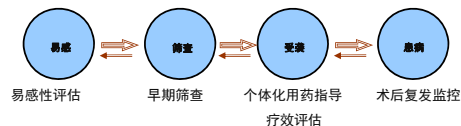
肿瘤治疗重点的转移

当今：重点在肿瘤治疗



趋势：重点在肿瘤发病的全过程

重点：发病全程，更广泛意义的个体化



1. 糖类抗原15-3 (CA15-3)

糖类抗原15-3 (CA15-3) 是乳腺细胞上皮表面糖蛋白变体，相对分子质量为400 kDa，正常血清中含量极低。

- 乳腺癌患者常有CA153升高，但在乳腺癌的初期敏感性较低，转移性乳腺癌阳性率可达80%。CA153可以作为原发性乳腺癌的辅助诊断指标，也可以作为手术随访，监测肿瘤复发、转移的指标。
- 其它恶性肿瘤，如肺癌、肾癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫颈癌，原发性肝癌等也有不同程度阳性率。
- 肝脏、胃肠道、肺、乳腺、卵巢等非恶性肿瘤疾病，阳性率一般低于10%。

2. 癌胚抗原 (CEA)

- 一种广谱肿瘤标志物。
- 用于随访检测。
- 一些良性疾病也有不同程度的升高，但阳性率较低。
- 98%的非吸烟者CEA<5ug/L，吸烟者中约有3.9%的有CEA>5ug/L。
- 肾功能异常时也可轻度上升。

3. 糖类抗原125 (CA125)

- 卵巢癌患者血清中CA125水平明显升高，可作为卵巢癌预后及随访指标。
- 其它非卵巢恶性肿瘤也有一定阳性率。
- 在许多良性和恶性胸腹水中发现有CA125升高，羊水中也能检出较高浓度的CA125。
- 早期妊娠的头3个月内，也有CA125升高的可能。

血清学标志物

《原发性乳腺癌规范化诊疗指南》：
乳腺癌的肿瘤标志物在诊断方面均只能作参考。在术后复发和转移的监测方面可能更有价值。常用的有CA153、CEA、CA125等。

表 2 5种标志物单独或联合对乳腺癌诊断的敏感度和假阳性率

Tab.2 The sensitivity and false positive rate of five tumor markers separately or in combination

	CEA	AFP	CA125	CA153	CA199	Combination
Sensitivity	2.67	1.33	9.33	6.67	5.33	20
False positive rate	0	2.67	0	2.67	5.33	6.67

Beyond the range of normal value was regarded as "positive".
Sensitivity=100%×the number of true positive cases/number of breast cancer cases; False positive rate=100%×the number of false positive cases/number of benign cases.

叶荷等.常用的乳腺癌血清肿瘤标志物在早期诊断中的应用价值不高.《中国癌症杂志》2009;807-808

血清学标志物

钼靶联合血清肿瘤标记物检测提高乳腺癌检出率

钼靶在脂肪型腺体中诊断
乳腺癌的敏感性高达80%。

钼靶在致密型腺体的诊断
乳腺癌敏感性仅为30%。¹

联合B超、肿瘤标志物有助
于早期诊断。

张建新,梁庆模. 乳腺癌早期诊断的研究进展. 中国临床研究, 2011, 24(10) : 951-953.

CA153、CA125及CEA检测在乳腺癌术后随访中的价值

• 1104 • 肿瘤医学与临床 2015 年 2 月第 32 卷第 10 期 Lab Med Clin, Mar 2015, Vol. 32, No. 10 • 论 著 •

3 种肿瘤标志物检测在乳腺癌术后随访中的价值*

石 文,邱 峰,林 莉,陈路宇,潘晓仪,卢燕君,徐建华[△] (广东省中医院检验科,广州 510105)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌术后随访中肿瘤标志物(CA153、CA125及癌胚抗原(CEA))的价值。方法 选取2013年3月至2014年8月该院收治的98例乳腺癌复发转移患者,107例乳腺癌未复发转移患者作为研究对象,分别检测其血清CA153、CA125及CEA,并进行统计学分析。结果 复发转移组CA153、CA125及CEA水平均明显高于未复发转移组。差异有统计学意义(P<0.01)。CA153曲线下面积(AUC)大于CA125和CEA,其cut-off值为21.79 ng/ml时,Youden指数最大,敏感度为80.8%,特异性为81.4%,logistic回归分析表明,CA153对乳腺癌复发转移有较高的预测效能。结论 CA153、CA125及CEA可为临床早期、准确诊断乳腺癌复发转移提供参考。且CA153的诊断价值优于CA125及CEA。

【关键词】 乳腺癌; 随访观察 153; 肿瘤标志物 125; 癌胚抗原 100; 10, 2009; 3, 100; 1072 9455, 2015, 10, 008. 文献标志码: A. 文章编号: 1672-9455(2015)10-1104-02

方法 选取2013年8月至2014年8月我院收治的98例乳腺癌复发转移患者, 107例乳腺癌未复发转移患者作为研究对象, 分别检测其血清CA153、CA125及CEA, 并进行统计学分析。

结 果

表1 2组血清CA153、CA125及CEA检测结果比较(中位数, (四分位数))

组别	例数	CA153	CA125	CEA
未复发转移组	107	10.47(5.17~21.70)*	11.42(6.75~24.56)*	2.04(1.0~4.62)*
复发转移组	98	48.11(14.76~470.18)**	20.10(7.36~81.92)**	6.41(1.76~40.18)**
P值		<0.01	<0.01	<0.01

乳腺癌复发转移组CA153、CA125、CEA明显高于未复发转移组, 差异有统计学意义(P<0.01)。

结 果

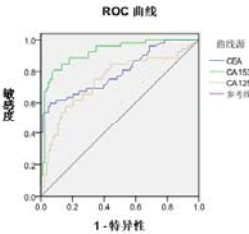


图1 CA153、CA125及CEA诊断乳腺癌复发转移的ROC曲线

结 果

表2 CA153、CA125及CEA诊断乳腺癌复发转移的ROC曲线参数

参数	CA153	CA125	CEA
曲线下面积(AUC)	0.920	0.742	0.797
阈值(cutoff值)	21.79 U/ml	18.13 U/ml	5.04 ng/ml
敏感度(Sen)	0.808	0.577	0.596
特异性(Spe)	0.916	0.843	0.940
阳性似然值(+LR)	9.619	3.675	9.933
阴性似然值(-LR)	0.210	0.502	0.430

结果表明, CA153对诊断乳腺癌复发转移具有较好的准确性和最佳的诊断效能, CA125和CEA对诊断乳腺癌复发转移有一定临床参考价值。

结 果

表3 CA153、CA125及CEA的logistic回归方程拟合结果

	B	S.E	Wals	df	Sig	OR
CA153	0.487	0.008	12.549	1	0.00	1.630
CA125	0.01	0.002	0.02	1	0.047	1.010
CEA	0.23	0.120	16.523	1	0.00	1.227
Constant	-5.439	1.616	11.329	1	0.001	0.004

CA153、CA125及CEA均与乳腺癌复发转移有较密切关系，CA153对乳腺癌复发转移有较高诊断效能。

案例分析

案例1（乳腺癌患者TM正常）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓 名: [REDACTED]	科室/床号: 二沙二号楼	门诊卡号: [REDACTED]	流水编号: 500752_22	
性 别: 女	报告送往:	条码号: 181714050	标本类型: 静脉血	
年 龄: 56岁3月23天	体检单位:	申请医生: 林毅	样品状态:	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
甲胎蛋白(AFP)定量	5.44	ng/ml	0.00 - 8.10	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定量	2.45	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原125(CA125)	9.86	U/ml	0.00 - 35.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	9.78	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法
糖类抗原19-9(CA19-9)	17.39	U/ml	0.00 - 27.00	电化学发光法

56岁女性，伴高血压与甲状腺肿，无不良习惯，左侧乳腺结节。
诊断: 浸润性导管癌、2级、ER阴性、PR+、HER-2阴性。
T2N1M0(2/25淋巴结侵犯)

案例2（肝病引起TM假性升高）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓 名: [REDACTED]	科室/床号: 东区七楼肿瘤门诊	门诊卡号: [REDACTED]	流水编号:	
性 别: 女	报告送往:	条码号: 181851068	标本类型: 静脉血	
年 龄: 74岁	体检单位:	申请医生:	样品状态:	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
癌胚抗原(CEA)定量	5.20	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	56.00	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法
谷丙转氨酶(ALT)	88	U/L	7 - 40	速率法
谷草转氨酶(AST)	75	U/L	13 - 35	速率法
谷氨酰/谷转氨酶(AST/ALT)	0.9		-	计算法
总蛋白(TP)	67.2	g/L	65.0 - 85.0	双缩脲法
白蛋白(ALB)	45.6	g/L	40.0 - 55.0	溴甲酚绿法
球蛋白(GLB)	21.6	g/L	20.0 - 40.0	计算法
ALB/GLB	2.1		1.2 - 2.4	计算法
γ-谷氨酰转氨酶(GGT)	32	U/L	7 - 45	速率法
总胆汁酸(TBA)	8.6	μmol/L	0.0 - 10.0	酶循环法

74岁女性，有血脂异常、肥厚梗阻性心肌病、中风和乳腺浸润性导管癌史，6年前接受手术治疗，在看过心脏病专家两天后出现眩晕、乏力和全身不适。

案例3（吸烟引起TM假性升高）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓 名: [REDACTED]	科室/床号: 二沙二号楼	门诊卡号: [REDACTED]	流水编号: 500533_8	
性 别: 女	报告送往:	条码号: 181615438	标本类型: 静脉血	
年 龄: 75岁9月	体检单位:	申请医生: 赵虹	样品状态:	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
甲胎蛋白(AFP)定量	2.08	ng/ml	0.00 - 8.10	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定量	13.46	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原125(CA125)	10.33	U/ml	0.00 - 35.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	11.20	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法
糖类抗原19-9(CA19-9)	2.12	U/ml	0.00 - 27.00	电化学发光法

75岁女性，吸烟者，1包/天，伴COPD和乳腺肿瘤（小管癌、T1N0M0、ER90%、PR阴性、HER-2 1+）、2年前出现呼吸困难。

案例4（TM提示复发）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓 名: [REDACTED]	科室/床号: 二沙二号楼	门诊卡号: 18186610550	流水编号:	
性 别: 女	报告送往:	条码号: 181874023	标本类型: 静脉血	
年 龄: 73岁	体检单位:	申请医生:	样品状态:	
检测项目	结果	单位	参考值/区间	检测方法
癌胚抗原(CEA)定量	11.00	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	23.00	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定量	30.00	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	45.00	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法
癌胚抗原(CEA)定量	54.00	ng/ml	0.00 - 5.00	电化学发光法
糖类抗原15-3(CA15-3)	62.00	U/ml	0.00 - 25.00	电化学发光法

项目	术后12个月	术后14个月	术后15个月	参考范围
CEA	11	30	54	<5ng/ml
CA153	23	45	62	<25U/ml

案例4（TM指导乳腺癌治疗）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓名: 陈女士	科室/床号: 乳腺外科	门诊/住院: 门诊	病历号: 181866703	流水编号: 181866703
性别: 女	报告送往: 检验科	申请医生: 李医生	标本类型: 静脉血	标本状态: 已送检
年龄: 67岁	检验项目:	结果	单位	参考值/区间
	癌胚抗原(CEA)定量	3.00	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	98.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		

67岁女性，伴高血压和血脂异常，无不良习惯，乳腺B超发现结节。触诊为3CM结节，与皮肤黏连。
诊断：浸润性导管癌、ER20%(强度3)、PR阴性、HER-2阴性。

案例4（TM指导乳腺癌治疗方式）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓名: 陈女士	科室/床号: 乳腺外科	门诊/住院: 门诊	病历号: 181866703	流水编号: 181866703
性别: 女	报告送往: 检验科	申请医生: 李医生	标本类型: 静脉血	标本状态: 已送检
年龄: 67岁	检验项目:	结果	单位	参考值/区间
	癌胚抗原(CEA)定量	3.00	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	119.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		
	癌胚抗原(CEA)定量	2.60	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	120.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		
	癌胚抗原(CEA)定量	2.70	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	110.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		

项目	化疗后1个月	化疗后2个月	化疗后4个月	参考范围
CEA	3	2.6	2.7	<5ng/ml
CA153	119	120	110	<25U/ml

案例4（TM提示乳腺癌转移或复发）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓名: 陈女士	科室/床号: 乳腺外科	门诊/住院: 门诊	病历号: 181866481	流水编号: 181866481
性别: 女	报告送往: 检验科	申请医生: 李医生	标本类型: 静脉血	标本状态: 已送检
年龄: 67岁	检验项目:	结果	单位	参考值/区间
	癌胚抗原(CEA)定量	2.10	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	22.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		
	癌胚抗原(CEA)定量	2.80	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	20.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		
	癌胚抗原(CEA)定量	67.00	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	228.00	U/ml	0.00 - 25.00
	检测方法:	电化学发光法		

项目	术后1年	术后6年	术后8年	参考范围
CEA	2.1	2.8	67	<5ng/ml
CA153	22	20	228	<25U/ml

案例5（TM提示转移）

广东省中医院 临床化学检验报告				
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T.C.M.				
地址:广东省广州市二沙岛大通路261号 电话:020-87351238 邮编:510120				
姓名: 陈女士	科室/床号: 乳腺外科	门诊/住院: 门诊	病历号: 181867219	流水编号: 181867219
性别: 女	报告送往: 检验科	申请医生: 李医生	标本类型: 静脉血	标本状态: 已送检
年龄: 53岁	检验项目:	结果	单位	参考值/区间
	甲胎蛋白(AFP)定量	3.00	ng/ml	0.00 - 8.10
	癌胚抗原(CEA)定量	421.00	ng/ml	0.00 - 5.00
	糖类抗原15-3(CA15-3)	2491.00	U/ml	0.00 - 35.00
	糖类抗原19-9(CA19-9)	226.00	U/ml	0.00 - 35.00
	糖类抗原125(CA125)	2.00	U/ml	0.00 - 37.00
	神经特异性烯醇化酶(NSE)	17.0	ng/ml	0.0 - 16.3
	癌胚抗原(CEA)定量	1.1	ng/ml	0.0 - 1.5
	糖类抗原15-3(CA15-3)	1205.0	U/ml	0.1 - 3.3
	糖类抗原19-9(CA19-9)	21.00	ng/ml	0.00 - 63.00
	谷丙转氨酶(ALT)	136	U/L	7 - 40
	谷草转氨酶(AST)	212	U/L	13 - 35
	谷氨酰转氨酶(GGT)	1.6	U/L	7 - 40
	总蛋白(TP)	75.8	g/L	65.0 - 85.0
	白蛋白(ALB)	42.5	g/L	40.0 - 55.0
	球蛋白(GLO)	33.3	g/L	20.0 - 40.0
	总胆红素(TBIL)	1.3	mg/dl	1.2 - 2.4
	γ-谷氨酰转氨酶(GGT)	607	U/L	7 - 40

53岁女性，吸烟者（1包/周），有肝炎与深静脉血栓史，出现腹痛。超声可见：肝脏肿大伴肝脏多发性结节。
诊断：IV期乳腺癌（肝转移和腹膜种植）。ER、PR阴性，HER-2-3+

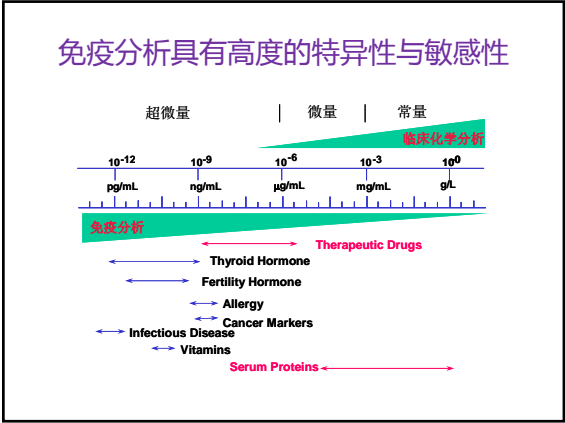
Thank You !



内 容

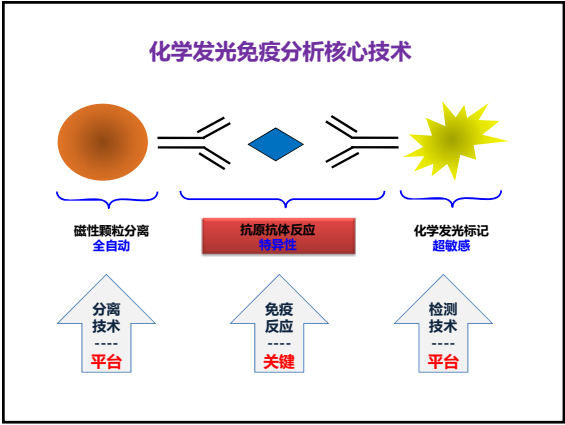
- 常见肿瘤检验项目的反应原理
- 常见肿瘤检验项目的校准原理与特点
- 常见肿瘤检验项目的校准注意事项

- 肿瘤项目常见检测方法**
- 酶联免疫
 - 放射免疫
 - 荧光免疫
 - 化学发光免疫



常见免疫标记方法比较

检测方法	原理	非均相	标记物质	检测限	优点	局限性
放射免疫 RIA/TRMA	放射性+免疫特异性	固化	放射核素 I^{125}/I^{131}	10^{-12}	灵敏度高 特异性强 成本低	试剂稳定性差、反应时间长、放射性
酶联免疫 ELISA	酶催化放大+免疫特异性	固化	酶 HRP/ALP	10^{-11}	特异性强 易操作 成本低	酶受影响多、检测线性窄
荧光免疫 FIA	激发光+免疫特异性	固化	荧光物质	10^{-12}	灵敏度高 特异性强	易受干扰，难检测
化学发光 CLIA	发光+免疫特异性	固化	发光物质	10^{-18}	灵敏度高 特异性强 易自动化	成本高



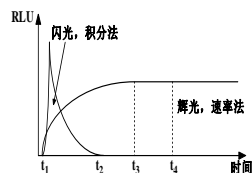
化学发光类型

◆直接发光

- 吖啶脂
- 三联吡啶钌

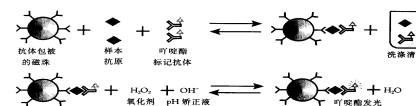
◆酶促反应发光

- 鲁米诺及其衍生物
- AMPPD

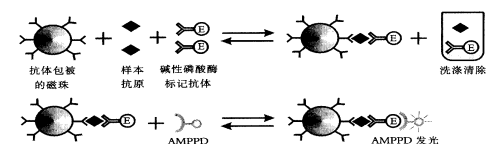


化学发光常用检测体系

➢直接化学发光

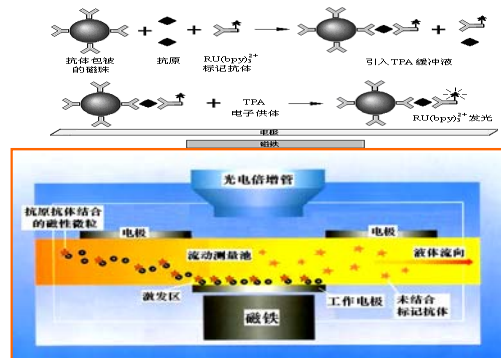


➢间接(酶促)化学发光



➢电化学发光

➢电化学发光



化学发光常用检测体系

- 异鲁米诺 (Diasorin)
 - 碱性环境中, 闪光型 (3s);
- 吖啶脂 (Siemens Centuar, Abbott)
 - 吖啶脂标记, 碱性环境中直接发光, 闪光型 (10s);
- 鲁米诺+HRP (强生OCD)
 - HRP标记, 鲁米诺在增强剂作用下发光, 辉光型 (2h);
- AMPPD+ALP (Beckman, Mindray, Olympus, Sysmex)
 - ALP标记, AMPPD做底物, 辉光型 (N小时);
- 三联吡啶钌+TPA (Roche)
 - 三联吡啶钌标记, 电化学发光。

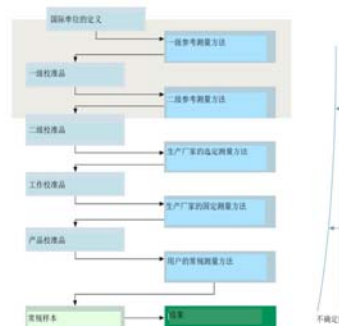
常见肿瘤检验项目的校准原理与特点

✚量值溯源

✚校准方法

✚校准特点

量值溯源-ISO17511



ISO 17511对溯源的分类

分类	溯源到SI单位	一级参考测量程序	一级参考物质	二级参考物质	举例
1	有	有	有	可能有	电解质, 葡萄糖, 皮质醇、肌酐、某些甾体类激素等
2	有	有	有	有	糖化血红蛋白, CRP白
3	有	有	无	有	酶、凝血因子
4	无	无	无	有(约定)	某些蛋白质, 肿瘤标记物, HIV
5	无	无	无	无	TSH
6	无	无	无	无	某些蛋白质, D二聚体, EB病毒, 水痘带状疱疹病毒, 肿瘤标记物等

肿瘤检验项目的量值溯源

项目	单位	迈瑞	贝克曼	西门子	雅培	罗氏
CEA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601	厂家工作校准品	采用高纯度物质作内部标准	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 73/601
AFP	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织第一代参考物质72/225				
CA125	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
CA15-3	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
CA19-9	IU/mL	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准	厂家内部标准
FP5A/CP SA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668	采用高纯度 PSA-ACT内 部标准	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/670	国际参考物质 世界卫生组织 参考物质 96/668
t-PSA	ng/mL	国际参考物质 世界卫生组织参考物质96/670				
FER	ng/mL	国家标准品 中国药品生物 制品检定所铁 蛋白国家标准 品150540	WHO 3rd International Standard Recombinant Human Ferritin(S 94/572)	WHO 2nd IRP 94/5722	W.H.O. ferritin first International Standard 80/602	NIBSC Standard #80/602

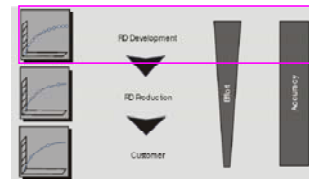
校准方法

- 主校准品曲线
- 批特异性主校准曲线
- 两点校准

Master calibrator curve (主校准品曲线)

1. Reference Standard Curve (Roche Development)

- 根据“WHO”的标准化要求
- 使用10-12个点
- 与试剂批号无关
- 是制作Master calibrator的基础



Rodbard (RCM I) 或 4 参数双对数模型

由于其普遍性以及容易计算, 因此引进了这个 4 参数双对数函数

$$s = f_p(c) = S1 + \frac{K}{1 + \exp(-A - B \ln(c))}$$

如今在非线性的校准模型中得到了最广泛的应用。其参数 $\vec{\beta} = (S1, K, A, B)$ 有一个简单而直接的含义, $S1 = f_p(c \rightarrow 0)$, 表示浓度 $c = 0$ 时信号轴的截距, $S1 + K$ 定义了大浓度 c 的上渐近线。参数 (A, B) 决定了此非线性曲线的特殊形状。

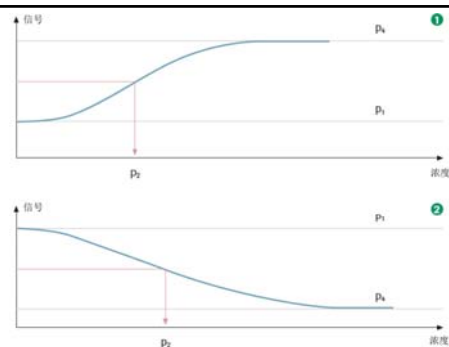
应注意的是, 在异质分析的背景下, 通常以数学上等效的形式

$$s = f_p(c) = \frac{p_1 - p_4}{1 + \left(\frac{c}{p_2}\right)^{p_3}} + p_4$$

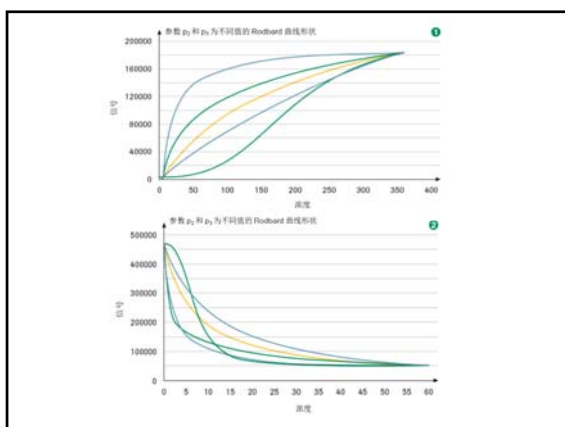
表示 Rodbard 模型。4 参数双对数模型的一个重要属性是单调性。如果一个函数在测量范围内持续上升或持续下降, 该函数被称为单调函数。

其计算如下:

$$RLU = P1 + \frac{P2}{P3 + \text{浓度}^{P4}}$$

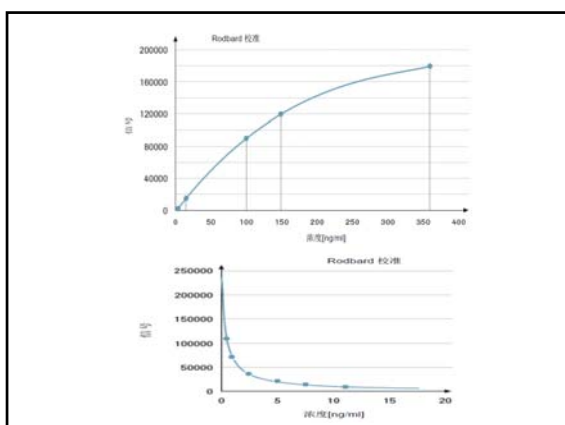


Rodbard 函数。图中指示了上升 ① 和下降 (竞争性测定) ② 的校准曲线的函数参数 p_1 (下渐近线), p_2 (最大幅度二分之一处对应的浓度), p_3 (速率) 和 p_4 (上渐近线) 的作用。图中未明确显示的参数 p_2 描述的是速率, p_3 的值 > 1 将形成 S 形曲线。



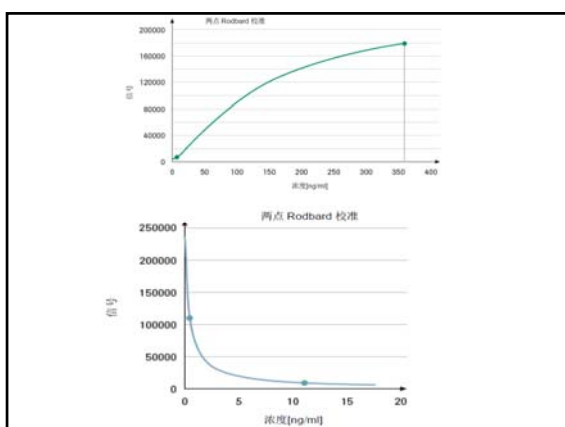
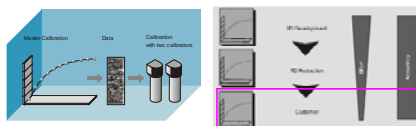
Lot specific master calibration curve

- Master Calibration Curve (Roche Production)
 - 使用5或6个点 (master calibrators)
 - 使用特定批号的试剂 (一级试剂, master reagent)
 - 总曲线的形状是用依照Rodbard 功能的4个参数来描绘的
 - 数据被编码进了特定批号试剂的二维条形码
 - 靶值被编码进了校准试剂盒 (Cal Set) 的条形码中

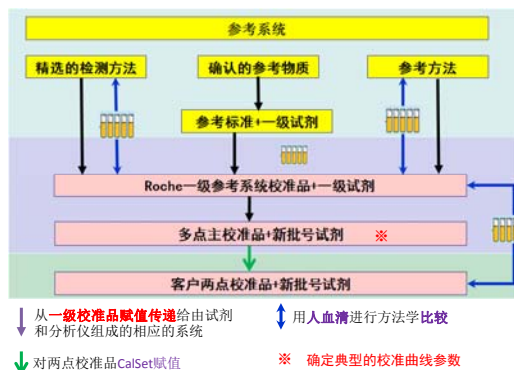


two point calibration

- Master Calibration Curve的更新 (at Customer Site)
 - 测试2个校准品 (CalSet 1 和 CalSet 2)
 - 校准品的测量结果按照数学方法的计算结合到与 Cal Set 或试剂盒上的二维条形码信息上
 - 仪器能够自动判断 Lot Calibration 和 Regent Pack Calibration
 - 样品结果的计算都是从此条定标曲线上的来的



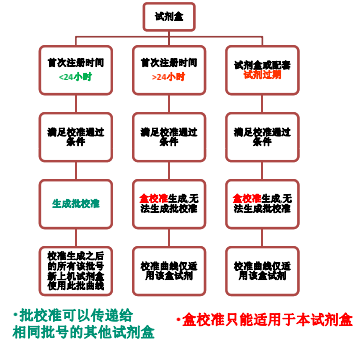
电化学发光溯源性—溯源链



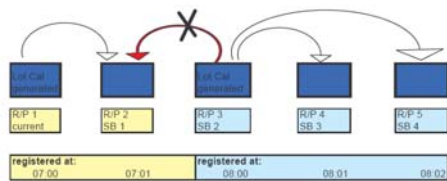
常见校准类型

- **全点校准**：5-6个水平，加权4参数逻辑曲线（4PLC），可以达到最大的灵敏度、准确性和精密性，可以有更长的校准周期间隔，多点校准且每六个月校准一次无需进行校准验证，校准成本高，Abbott、Beckman等。
- **调整校准**：2点校准，节约成本，二维码系统，信息量大，校准周期间隔一般28天，Roche、Siemens、Mindray等。

电化学发光校准概念 - 批校准与盒校准



电化学发光校准概念 - 校准曲线的传递规则



- 在同一测量通道上，批校准可以传递给相同批号的试剂盒
- 系统会根据试剂的第一次上机登录试剂来选择有效的批校准(Lot Calibration)
- 不同测量通道上的批校准 (Lot Calibration) 不会互相传递。
- 如果将试剂盒从E1移到E2 (相同批号)，系统会根据试剂第一次的上机登录时间来选择E2上有效的Lot Calibration。

校准/校准验证

- 启用新的检测系统
- 校准周期过期，批校准超过28天，盒校准超过7天
- 新批号试剂
- QC失控或反映出异常的趋势、偏移或者超出了实验室规定的接受限
- 重要部件维修、维护保养/更换

校准失败错误常见类型

错误类型	描述
Min	最小信号值错误
Signal NG	漏测值错误
Monotony	线性方向错误
Diff.	最小差异范围错误
Dupl.	重复性错误
Sys. Error	系统错误
Factor	因数超限错误

Min (定量最小信号值错误)

TSH	E-2	Redbard	miU/L
L-Calib. Could not be generated! Calib. with expired Rack Pack			
	Level 1	Level 2	Level 3
Target	0.000	1.97	
Signal 1	28847	167 Min	
Signal 2	28851	185 Min	
Signal 3			
Signal 4			
Monotony	--	--	
Diff.	--	--	
Dupl.	--	--	
Sys. Err.	--	--	
Factor	0.000		

Min (minimum signal)
最小信号值

测量的信号值必须大于该测试要求的最小信号值，这个值包含在试剂的二维条形码中。

Min (定量最小信号值错误)

可能的原因:

- 试剂超过**稳定期**或效期
- 使用**未溶好**或过期的定标液
- **Procell被污染**
- 磁微粒**搅拌不均**, 如结块
- 试剂**未平衡**到室温
- 试剂或定标液中有**气泡**
- 定标液**未平衡**到室温
- 试剂包受压, 温度或**储存条件不好**
- 试剂针或者Sipper针**吸取错误**

Missing Value(漏测值错误)

TSH	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated! Calib. with expired Rack Pack		
	Level 1	Level 2
Target	0.000	1.97
Signal 1	1240	NG
Signal 2	1167	19276
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	--	--
Diff.	--	--
Dupl.	--	--
Sys. Err.	--	--
Factor	0.000	

漏测值missing value

Sigal NG

定标点中有一点未出现结果

定标报告会在相应的结果处提示

NG

Diff. (差异性错误)

TSH	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated! Calib. with expired Rack Pack		
	Level 1	Level 2
Target	0.000	1.97
Signal 1	7354	9453
Signal 2	7279	9276
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	--	--
Diff.	NG	NG
Dupl.	--	--
Sys. Err.	--	--
Factor	0.000	

Diff.(差异性)

水平1和水平2校准品测试信号值的最小可接受百分比差异:

30%

这个最小可接受差异结果违反会显示NG(Not Good), 校准失败。

Diff. (差异性错误)

可能的原因:

- 定标液或试剂出现**质量问题**
- 使用空的或过期的**复溶体积不准**的定标液
- **磁微粒搅拌不均**, 如结块
- 定标液**未平衡**到室温
- 试剂**未平衡**到室温
- **Procell被污染**, 例如混入cleancell
- 试剂针或者Sipper针**吸取错误**
- 试剂后**定标液有气泡**
- 试剂包受压, 温度或**储存条件不好**

Monotony (线性方向错误)

TSH	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated! Calib. with expired Rack Pack		
	Level 1	Level 2
Target	0.000	1.97
Signal 1	17354	9453
Signal 2	17279	9276
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	NG	--
Diff.	--	--
Dupl.	--	--
Sys. Err.	--	--
Factor	0.000	

线性方向Monotony

夹心法:
Cal2光子数>Cal1光子数

竞争法:
Cal2的光子数<Cal1光子数

- 可能的原因:
- 手工分配定标液时**放反**
 - Procell被**污染**

Dupl. (重复性错误)

INSULIN	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated! Calib. with expired Rack Pack		
	Level 1	Level 2
Target	4.38	300.0
Signal 1	3863	219627
Signal 2	3685	108471
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	--	--
Diff.	--	--
Dupl.	--	NG
Sys. Err.	--	--
Factor	0.672	

重复性DUPL. (Deviation of duplication)

同一定标点的两次检测的光子数差距过大。

一般以**CV<10%**为标准

有些项目需改为CV<20%, 如

T-Uptake

Dupl. (重复性错误)

可能的原因:

- 校准品的处理, 如粉末定标未放置30min再定标
- 试剂或定标液有气泡
- Procell管道中有气泡
- 注射器中有气泡
- 磁微粒搅拌不均
- CleanCell冲灌不好

Sys.Err(系统错误)

INSULIN	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated!		
	Level 1	Level 2
Target	4.25	200.0
Signal 1	3963	219627
Signal 2	3685	208471
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	--	--
Diff.	--	--
Dupl.	--	--
Sys. Err.	NG	--
Factor	1.0	

系统错误 Sys Error

在校准过程中有硬件错误发生

- 可能的原因:
- 环境温度不在18-32度之间
 - 其他系统错误

Factor (校准因子错误)

TSH	E-2	Rodbard
L-Calib. Could not be generated! Released as R-Calib. with expired Rack Pack		
	Level 1	Level 2
Target	0.000	1.97
Signal 1	1240	17354
Signal 2	1167	17279
Signal 3		
Signal 4		
Monotony	--	--
Diff.	--	--
Dupl.	--	--
Sys. Err.	--	--
Factor	0.80	

Factor因数

批校准的因数默认为1

盒校准生成后都会跟批校准进行比较, 计算出这个因数

因子允许范围: 0.8 - 1.2



- 可能的原因:
- 校准品或试剂盒开瓶太久不稳定
 - 之前的批校准曲线异常

常见肿瘤检验项目校准的注意事项

- ✦ 校准品的制备与复溶
- ✦ 校准品的管理

校准品的制备与复溶

- **液体校准品**
 - ✓ 直接使用。
 - ✓ 每次吸样完后立即将校准液盖紧置2-8℃保存。
 - ✓ 考虑到挥发效应, 每瓶校准液最多使用5次。
- **干粉校准品:**
 - ✓ 使用蒸馏水/去离子水准确溶解。垂直加盖静置15分钟。
 - ✓ 室温 (20~30℃/ 20~25℃) 平衡 15~20 分钟, 使冻干粉完全溶解。
 - ✓ 轻轻的旋转 / 颠倒校准品至均匀, 避免产生气泡。
- **分装校准品**
 - ✓ 只能复溶1次, 并在复溶后充分混匀。

校准品的管理

- 用过的校准品禁止倒回瓶中, 因为由于蒸发的缘故会影响校准品的性能;
- 在机超过4小时的标准液应丢弃;
- 当杯中的校准品将耗尽时, 不要在原杯中续填, 要重新分配新鲜的校准液。
- 超过分装保存期的校准液要丢弃, 否则会造成校准结果偏移, 室内质控失控。

广东省中医院
检验医学部
徐建华
2018.6

1. 肿瘤与肿瘤标志物
2. 肿瘤标志物检测现状及评价方法
3. 肿瘤标志物检测与临床

每年2月4日 檢驗及不同學科在癌症防控中的作用？

中国抗癌协会

[illegible][illegible]

HE4与CA125联合
诊断卵巢癌的敏感性
可增加到92%，假阴
性结果减少30%。

- 家族史
- 腹部/盆腔检查
- CA-125
- 经阴道超声检查
- CT
- 胸片
- 胃肠功能评估
- 血常规
- 生化检查

治疗监测及预后评估HE4^{new}

《人民卫生出版社》
2014年出版
主编：沈 铿
崔 恒
丰有吉

普外科
探查手术

良性

恶性

肿瘤专科医师 - 手术治疗

全面分期手术

- 肿瘤细胞减灭术
- 化疗or放疗
- 随访与监测

常见肿瘤与标志物应用

标志物	筛查	诊断	预后	疗效监测	随访
CEA	甲状腺癌	甲状腺癌	结肠/胃/乳腺癌	结肠/乳腺癌/甲状腺癌	结肠/乳腺癌/甲状腺癌
AFP	肝癌	肝癌/生殖细胞肿瘤	生殖细胞肿瘤	肝癌/生殖细胞肿瘤	肝癌/生殖细胞肿瘤
CA 19-9		胰腺癌	胃癌/结直肠癌	胰腺癌	胰腺癌
CA 72-4			胃癌、卵巢癌（黏液性）	胃癌、卵巢癌（黏液性）	
CA 15-3			乳腺癌	乳腺癌	
CA 125		卵巢癌	卵巢癌	卵巢癌/乳腺癌	卵巢癌/乳腺癌
CYFRA21-1		NSCLC	NSCLC	NSCLC/乳腺癌	NSCLC/乳腺癌
SCC		NSCLC（鳞癌）	宫颈/头颈部肿瘤	宫颈/头颈部肿瘤	
NSE		SCLC	SCLC	SCLC/APUD/神经母细胞瘤	SCLC/APUD/神经母细胞瘤
HE4		卵巢癌	卵巢癌	卵巢癌	
HCG	生殖细胞肿瘤（胚胎性）	生殖细胞/滋养细胞肿瘤	生殖细胞/滋养细胞肿瘤	生殖细胞/滋养细胞肿瘤	生殖细胞/滋养细胞肿瘤
PSA/fPSA	前列腺癌	前列腺癌		前列腺癌	前列腺癌
HTG			甲状腺癌（分化型）	甲状腺癌（分化型）	
Calcitonin	甲状腺髓样癌	甲状腺髓样癌	甲状腺髓样癌	甲状腺髓样癌	
ProGRP	SCLC	SCLC	SCLC	SCLC	
Her2-neu	乳腺癌	乳腺癌	乳腺癌	乳腺癌	
S100			恶性黑色素瘤	恶性黑色素瘤	恶性黑色素瘤

肿瘤标志物的联合检测

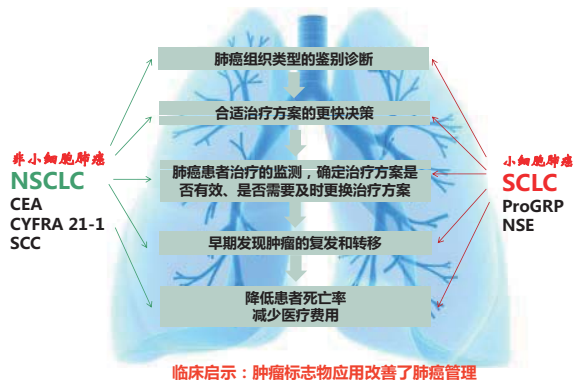
肿瘤类型	首选标志物	补充标志物
肺癌	NSE、ProGRP、CYFRA21-1	CEA、SCC、TPA、CT
肝癌	AFP	CEA、AFU、ALP、PIVKA-II
胃癌	CA72-4	PGI/II、CEA、CA19-9
胰腺癌	CA19-9、CA242	CEA、CA50
结肠直肠癌	CA242、CEA	CA19-9、CA50
乳腺癌	CA15-3	CEA、CA125、CA549、CT、Fer
前列腺癌	PSA、fPSA	PAP
卵巢癌	CA125、HE4	AFP、CEA、hCG、CA72-4
睾丸肿瘤	AFP、HCG	LDH
宫颈癌	SCC	CA125、CEA、CYFRA21-1
膀胱癌	CYFRA21-1	TPA、CEA
骨髓瘤	β2-MG	B-J Protein
黑色素瘤	S100	

PSA/fPSA在前列腺癌使用中的医学价值

医学信息	对男性高危人群筛查PSA能提高早期前列腺癌的检出率
医学诉求	美国每1000Ca患者中只有1个晚期，中国100患者中有30个晚期，晚期预后差 国内大部分Ca患者是因出现临床症状就诊，因PSA升高就诊仅占6.2%
解决方案	<ul style="list-style-type: none"> PSA可作为前列腺癌的个体筛查指标，筛查以中、老年男性为主，筛查年龄可从55岁开始；高危人群可从45岁开始。 筛查包括PSA和DRE检查 提高PSA筛查率，筛查后，晚期Ca患者可降低3倍

BASELINE EVALUATION	RISK ASSESSMENT	EARLY DETECTION EVALUATION
<ul style="list-style-type: none"> History and physical (BPH) including: Family history Medications History of prostate disease and screening, including prior PSA and/or testosterone, vasectomy, vasectomy reversal, and/or vasectomy Race* Family or personal history of BRCA1/2 mutations* 	<p>Start risk and baseline discussion about screening prostate cancer</p> <p>Baseline PSA* Strongly consider repeat digital rectal examination (DRE)*</p> <p>Age 45-75 y</p> <p>Age >75 y in (select patients) (category B/C)*</p>	<p>PSA <1 ng/mL, DRE normal (if done)</p> <p>PSA 1-3 ng/mL, DRE normal (if done)</p> <p>PSA >3 ng/mL, or very suspicious DRE</p> <p>(PSA <1 ng/mL, DRE normal (if done), and no other indicators for biopsy (PSA/BIS))</p> <p>(Repeat testing in 1-2 year intervals)</p> <p>PSA 1-3 ng/mL, or very suspicious DRE</p> <p>(Repeat testing in 1-2 year intervals)</p> <p>See indications for biopsy (PSA/BIS)</p>

中国原发性肺癌诊疗规范-2015

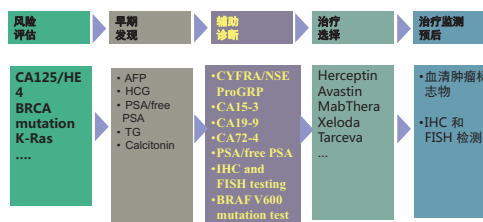


健康体检基本项目专家共识--2014

肺癌 ^① (50岁以上)	肺癌家族史、吸烟史、咳嗽、胸痛、痰中带血、长期低热等 胸部低剂量CT [肿瘤标志物: NSE、CYFRA21-1、CEA、SCC]
乳腺癌 ^② (35岁以上女性)	乳腺家族史、乳腺低病史、婚育史、月经史、乳房胀痛(与月经周期无关)、乳头异常分泌物等 乳腺超声检查、乳腺钼靶检查 [肿瘤标志物: CA153、CA125、CEA]
宫颈癌 ^③ (21岁以上女性)	宫颈家族史、月经史、生育史、不洁性生活史、白带异常、阴道出血等 宫颈超薄细胞学检查(TCT)、人乳头瘤病毒测试(HPV) [肿瘤标志物: SCC、CEA]
直肠癌 ^④ (50岁以上)	直肠癌家族史、慢性结肠炎及肠息肉病史、下腹痛、便血、黏液便、大便次数等 肛诊、大便潜血、结肠镜、气钡双重造影 [肿瘤标志物: CEA、CA199、CA242]
胃癌 ^⑤ (50岁以上)	胃癌家族史、胃疼痛、胃溃疡病史等、腹痛、腹胀、消化不良、呕吐、反酸等 胃镜检查、 ¹³ C(或 ¹⁴ C)呼气试验、幽门螺旋杆菌检查(HP)、胃蛋白酶原及胃泌素测定等、肿瘤标志物 [CA72-4、CEA]
前列腺癌 ^⑥ (45岁以上男性)	前列腺家族史、慢性炎症史、反复尿频、尿色及血尿等 前列腺触诊检查、前列腺超声检查 [肿瘤标志物: PSA、fPSA]

中华医学会健康管理学分会, 中华健康管理学杂志, 2014.2

肿瘤标志物参与肿瘤管理



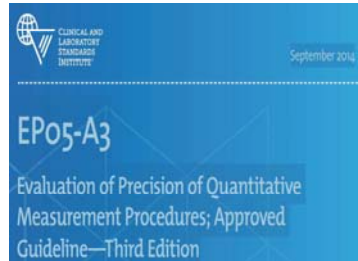
- 早期诊断和合理治疗方案的选择
- 有效的治疗评估
- 预后评估

精密度评价实验

1. EP5-A3
2. EP15-A3
3. 传统方法

方案一 EP5-A3 (2014.9)

《定量测量方法的精密度性能评价—批准指南》第三版

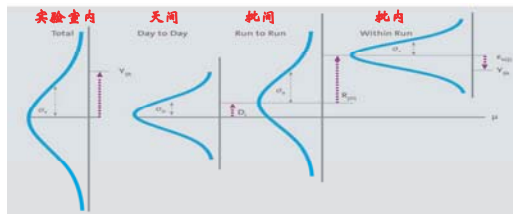


Proposed Guideline:
December 1981
Tentative Guideline:
December 1982
Approved Guideline:
February 1999
Approved Guideline—Second Edition:
August 2004
Approved Guideline—Third Edition:
September 2014

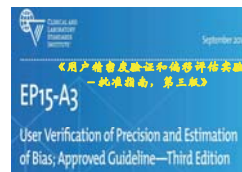
精密度评价方案1-EP5-A3

临床实验室方案:

20×2×2实验方案: 即每天检测2批, 每批重复2次, 共进行20天获得80个有效数据。得到批内、批间、日间以及总不精密度(实验室内不精密度)。



精密度评价方案2---EP15-A3



CLSI EP15-A3 在临床生化精密度验证中的应用
《用户验证精度和估计偏差—批准指南，第三版》
EP15-A3
User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—Third Edition

EP15-A3方案

2个浓度水平: 每天1批, 每批5次, 进行5天。各25个数据。

EP15-A3应用举例: Cobas e602 AFP精密度评价实验

AFP精密度评价实验 (EP15-A3)

—结果分析

AFP (罗氏) 不精密度评估ANOVA分析结果

AFP (ng/mL)	水平1 (浓度 10.7)	水平2 (浓度 237)
S_{B_1} (%CV) (批内)	1.32%	1.50%
S_{W_1} (%CV) (实验室内)	1.45%	2.31%

AFP (罗氏) 厂家精密度声明及其计算的UVLs

浓度水平, ng/mL	厂家声明1	厂家声明2
批内不精密度		
σ_{B_1} (%CV) (批内)	1.80%	1.40%
$U_{VL B_1}$ (%CV) (批内)	2.41%	1.88%
实验室内不精密度		
σ_{W_1} (%CV) (实验室内)	3.80%	2.50%
$U_{VL W_1}$ (%CV) (实验室内)	5.81%	3.90%

水平1批内和实验室内及水平2实验室内不精密度结果均小于厂家声明的水平, 验证通过!
水平2批内不精密度SR (%CV) 1.50%, 虽大于厂家声明的 σ_{B_1} (%CV) 1.40%, 但小于其U_{VL} (%CV) 1.88%, 验证通过!

精密度评价方法3---传统方法

(稳定样本多次测量)

方案:

1. 批内不精密度

在一批内重复测量20次。

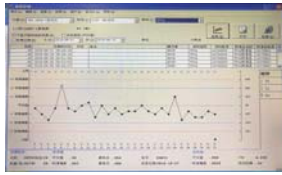
2. 日间不精密度

每天测量1次, 连续多次测定 (20天或连续多天)

(室内质控: 每天测定, 每月汇总)

室内质控数据评价精密度!

PSA (Cobas e602) CV: 4.23% (2018) ---质量指标设定?



项目	名称	单位	范围	结果	备注
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	

项目	名称	单位	范围	结果	备注
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
PSA	前列腺特异性抗原	ng/mL	0.01-10.00	0.5	

1. 批内不精密度 $<1/4$ TEa;
2. 室内不精密度 $<1/3$ TEa;
3. 比对要求: 医学决定性水平处的偏移 $<1/2$ TEa

常见肿瘤标志物不精密度汇总 (2018.4)

项目	名称	单位	范围	结果	备注
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	
AFP	甲胎蛋白	ng/mL	0.01-10.00	0.5	

常用正确度评价方案

一、方法学比对

- 方法学比对 (EP9-A3, CNAS比对方案)
- 室内质控数据室间比对 (SDI指数)

二、测定具有定值的“参考物质” (EP15-A3)

- 与参考方法测定结果比较
- 标准物质 (NIST标准)
- 权威机构室内质评盲样 (CAP、临检中心)
- 定值的质控品或不同批次校准品

一、比对方案1: EP9-A3

EP9-A3 Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition

《用患者样本进行方法学比对及偏移评估—批准指南》第三版 2013

EP9-A3参考资料



美国临床化学协会 (CCP) 在方法学比对及偏移评估中的应用

CLSI EP9-A3 在临床化学方法学比对中的应用

40个样本, 浓度涵盖线性范围, 待评系统与参比系统同步单次检测, 绘制散点图和偏差图, 通过OLR、WLS、Deming、Passing-Bablok回归模型获得回归方程, 并计算各参数95%CI和医学决定性水平处的偏移等, 与厂家声明或实验室内部标准比较, 判断是否可比。

EP9-A3应用举例: 罗氏、西门子、雅培

常见肿瘤标志物结果比对分析

EP9-A3 参考资料



新指南 CLSI EP9-A3 在方法学比对及偏移评估中的应用

CLSI EP9-A3 在临床化学方法学比对中的应用

EP9-A3应用举例: 罗氏、西门子、雅培

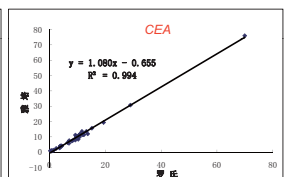
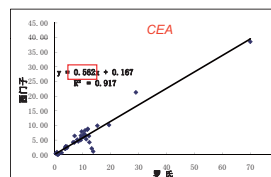
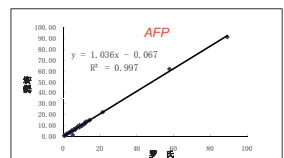
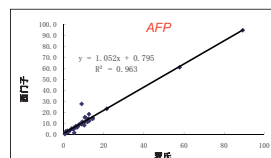
常见肿瘤标志物结果比对分析

《医学实验室质量体系文件编写指南》
《医学实验室质量体系文件编写范例》
(应俊平主任、黄克章主任等主编, 人民卫生出版社, 第二版, 2015)

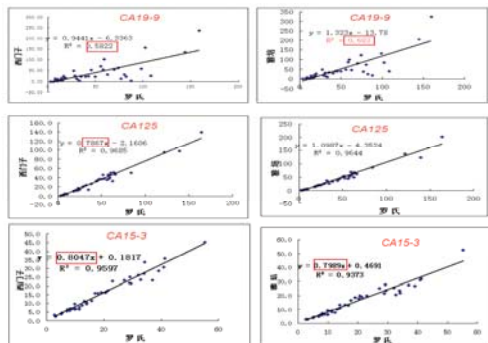
徐建平, 黄克章, 应俊平, 等.
《中华医学杂志》2015.3

徐建平, 黄克章, 应俊平, 等.
《中华检验医学杂志》2015.5

不同检测系统肿瘤标志物比对 (EP9-A3)



不同检测系统肿瘤标准物比对 (EP9-A3)



不同检测系统肿瘤标志物比对 (EP9-A3)

项目	比对系统	回归方程	各决定水平 Δc	估计值 Y_c	$(Y_c + Y_o)/2$	偏移	可接受标准
AFP	罗氏与西门子	$y = 1.0529x + 0.7951$	20.00	21.85	20.93	8.88%	靶值 ±12.5%
	罗氏与雅培	$y = 1.0362x + 0.0674$	400.00	421.96	410.98	5.34%	
CEA	罗氏与西门子	$y = 0.5625x + 0.1671$	25.00	14.23	19.61	-24.91%	
	罗氏与雅培	$y = 1.0806x + 0.6352$	25.00	26.36	25.68	5.30%	
CA19-9	罗氏与西门子	$y = 0.9447x + 6.3363$	40.00	31.43	35.71	-24.00%	
	罗氏与雅培	$y = 1.3235x + 13.78$	240.00	215.46	227.73	7.44%	
CA125	罗氏与西门子	$y = 0.7867x + 2.1606$	35.00	25.37	30.19	-31.89%	
	罗氏与雅培	$y = 1.0987x + 4.3524$	35.00	34.10	34.55	-2.60%	
CA15-3	罗氏与西门子	$y = 0.8047x + 0.1817$	35.00	28.35	31.67	-21.01%	
	罗氏与雅培	$y = 0.7989x + 0.4691$	35.00	28.28	31.61	-21.24%	
			200.00	158.45	179.22	-23.19%	

比对方案2: CNAS-CL38方案 定期比对 (20个标本)



CNAS-CL38
医学实验室质量和能力认可准则
在临床化学检验领域的应用说明

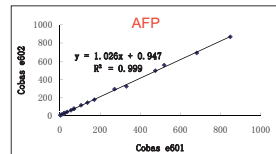
规范性附录

A.4 实验室内分析系统间定期比对要求: 样品数 $n \geq 20$, 浓度应覆盖测量范围, 包括医学决定水平, 计算回归方程, 计算在医学决定性水平下的系统误差 (偏移%), 应 $< 1/2 TEa$ 。

CNAS-CL38 定期比对举例 Cobas e601 和 Cobas e602 电化学发光分析仪

Cobas e601 和 Cobas e602 分析结果
比对数据表

标本编号	Cobas e601	Cobas e602
1	581.4	590
2	330.7	320.4
3	171.2	173
4	519.1	555.3
5	271.6	290
6	135.7	140.3
7	58.73	70.6
8	35.94	38.48
9	848.5	868
10	474.8	493.5
11	104.9	111.6
12	54.62	56.44
13	17.4	18.69
14	20.14	20.4
15	9.22	9.64
16	1.71	1.66
17	2.39	2.41
18	25.2	27.57
19	69.7	74.66
20	17.9	18.47



项目	比对系统	回归方程	各决定水平 Δc	估计值 Y_c	偏移	可接受标准
AFP	Cobas e601 和 e602	$y = 1.026x + 0.947$	20	21.47	7.34%	靶值 ±12.5%
			400	411.35	2.84%	

结果显示, Cobas e601 和 e602 AFP 结果具有可比性。



比对方案2---CNAS-CL38方案 简易比对 (5个标本)

CNAS-CL38:2012---规范性附录:

A.3

实验室内分析系统间不定期比对 (如设备故障修复后) 要求: 样品数 $n \geq 5$, 浓度应覆盖测量范围, 包括医学决定水平, 至少4份样品测量结果的偏差 $< 1/2 TEa$; 或小于规定的偏移。

应用举例!

比对方案3

室内质控数据 室间比对(SDI)



肿瘤标志物室内质控室间比对

应用举例 (Cobas e601 CA19-9、AFP、CEA、CA125)

$$SDI = \frac{\text{实验室均值} - \text{组均值}}{\text{标准差}}$$

$$SDI = \frac{\text{标准差}}{\text{标准差}}$$

SDI	分析
0.00	最佳的正确度
<1.0	良好的正确度
1.0-1.5	可接受的正确度, 可能需要进行校准或进行校正。
1.5-2.0	临界正确度, 推荐对检测系统进行校正。
>2.0	不可接受的正确度, 需对实验室进行纠正。

正确度评价标准

结果显示: CA19-9、AFP、CEA、CA125与对等组用方法学组 SDI和CVR均小于2, 具有较好的正确度。

三、肿瘤标志物检测与临床

1. 理想的肿瘤标志物应达到什么标准?
2. 血清肿瘤标志物检测阳性就是肿瘤吗?
3. 血清肿瘤标志物检测阴性就一定不是肿瘤吗?
4. 血清肿瘤标志物可以用于肿瘤的筛查吗?
5. 肿瘤标志物升高的原因?
6. 影响肿瘤标志物检测的因素 (分析前中后环节)?
7. 不同医院肿瘤标志物的结果可以互认吗?
8. 国外肿瘤标志物参考区间在国内适用吗?

1. 影响肿瘤标志物检测的因素

分析前的影响因素

肿瘤标志物	可能影响因素
AFP	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎疾病可使AFP水平短暂升高 妇女月经期和妊娠早期AFP含量明显上升
CA19-9	<ul style="list-style-type: none"> 妇科良性疾病 (子宫内膜炎和子宫肌瘤) 水平升高 胆汁淤积时显著升高
CA125	<ul style="list-style-type: none"> 月经期采样浓度会升高2-3倍 转移癌合并发生缺血性中风水平显著升高 心衰患者明显升高 35%肝硬化和10%慢性活动性肝炎患者出现升高
CEA	<ul style="list-style-type: none"> 长期吸烟使CEA水平升高 20-50%的良性肠道疾病、胰腺、肝脏和肺部疾病中轻度升高一般不超过10ng/ml, 肾衰是最常见原因
CYFRA21-1	<ul style="list-style-type: none"> 标本中添加抗凝剂可使水平升高
PSA	<ul style="list-style-type: none"> 前列腺炎、前列腺增生、直肠指诊、结肠镜、运动、骑车。
NSE	<ul style="list-style-type: none"> 标本放置时间过久可使水平升高 溶血可使检测结果偏高

NSE检测影响因素分析

广东省中医院 临床免疫学检验报告									
LABORATORY REPORT OF GUANGDONG PROVINCIAL HOSPITAL OF T. C. M.									
地址: 广东省广州市大新街111号 电话: (020) 81887233-32900 邮编: 510120									
姓名: 性别: 年龄: 76岁27天	科室: 检验科	报告医生: 体检单位: 广东省中医院	条码号: 6月17日检测 20.7	检测项目: 神经氨酸酶(NSE)	结果: 4月3日检测 20.8	参考值/范围: 0.0 - 16.3	检测方法: 电化学发光法	标本类型: 静脉血	标本状态: 良好
中山大学附属肿瘤医院 7月16日检测 11.7									
肿瘤医院 4月30日检测 11.1									

结果差异原因?

NSE 检测影响因素分析

方法:

一个病人同时抽2支血: 1支为干燥无抗凝管 (红管), 1支为分离凝胶抗凝管 (黄管), 各抽3ml, n=50。

第1天, 所有标本离心后同时检测NSE。
第2天, 所有标本再次离心后离心, 测NSE。
第3天, 所有标本不离心和离心, 测NSE。
每天检测完后的标本冷藏: 4℃冰箱。
检测方法: 罗氏cobas电化学发光分析法。

纠正措施: 全院NSE检测采用分离胶管, 及时离心分离血清。

2. 不同医院肿瘤标志的结果可以互认吗?

目前还有一定的困难。

(1) 检测方法不同, 试剂不同, 大部分标志物缺乏国际标准品, 结果会有一定差异。

项目	比对系统	回归方程	各决定水平Xc	估计值Yc	(Xc+Yc)/2	偏差	可接受范围
CEA	罗氏与西门子	$y = 0.5625x + 0.1671$	25.00	14.23	19.61	-54.91%	
CA19-9	罗氏与西门子	$y = 0.9441x - 6.3363$	40.00	31.43	35.71	-21.09%	
CA125	罗氏与西门子	$y = 1.3235x - 13.78$	40.00	20.25	30.12	-38.58%	
CA15-3	罗氏与西门子	$y = 0.7867x - 2.1606$	40.00	30.16	39.58	-2.12%	

检测项目	单位	线性范围	罗氏	西门子	参考区间
CEA	ng/mL	0.2-1000	0.5-1000	0.5-1600	0-5
AFP	ng/mL	0.005-1210	1.3-10000	0.4-1750	0-20
CA125	U/mL	0.600-5000	2-6000	1-10000	0-35
CA19-9	U/mL	0.600-1000	1.2-700	2-500	0-27
CA15-3	U/mL	1.00-300	0.5-200	0.5-800	0-25

3. 国外肿瘤标志物检测参考区间在国内适用吗？

不同地区、不同人群、不同方法、不同试剂、不同仪器存在一定差别。

中国

SCCA(ng/mL)				
第5百分位数	中位数	第95百分位数 (95% CI)	第97.5百分位数 (95% CI)	
0.5	1.1	2.7(2.2-3.3)	3.0(2.5-4.1)	

欧洲

SCCA(ng/mL)				
第5百分位数	中位数	第95百分位数 (95% CI)	第97.5百分位数 (95% CI)	
0.6	1.1	2.3(1.9-3.8)	2.7(2.2-4.4)	

按照研究区域的ProGRP值(血清和血浆联合)：

ProGRP (pg/mL)				
第5百分位数	中位数	第95百分位数 (95% CI)	第97.5百分位数 (95% CI)	
28.3	42.7	65.7 (59.9-96.5)	74.4 (65.2-107.1)	中国 n = 146
21.5	39.5	66.3 (62.8-72.6)	77.7 (74.5-92.1)	欧洲 n = 939

实验室应检测所在地人群特征研究患者可以采用给定的参考值。如有必要可根据自身情况设定参考范围。

解决方案：建立中国人群肿瘤标志物参考区间！

规范标准：

EP28-A3c (defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline - third edition, 2010)

《临床实验室如何定义、建立和验证生物参考区间》

我国肿瘤标志物参考区间建立多中心研究进展！

研究进展

科技部“十二五”支撑计划

《中国人群常用临床检验项目参考区间及关键技术支撑体系建立》
(2013年启动，资助经费：2165万元)

参加单位

中国医科大学(附属第一医院)
四川大学(华西医院)
郑州大学(第三附属医院)
复旦大学(中山医院)
北京大学(第三医院)
广西中医药大学(广东省中医院)
国家临床检验中心

1. 建立适合中国人群的代谢物类、体液免疫类、心肌损伤标志物类、肿瘤标志物类、感染免疫类、激素类等常用检验项目参考区间和/或医学决定水平。

特种蛋白	心肌标志物	甲功及免疫项目	肿瘤标志物	血常规项目
PA, Cys-C, IgG, IgA, IgM, C3, C4, hsCRP (CRP), RF, ASO, transferrin, E2-MG	所有机型: Mb, CK-MB Mass, Roche: cTnT, NT-ProBNP, 其它机型: cTnI, BNP	T3, T4, fT3, fT4, TSH, Folate, VitB12, Ferritin	AFP, CEA, CA199, CA125, CA153	网织红细胞

2. 搭建国际标准的技术平台、完善检验项目检测标准化。

为我国人群疾病诊断和健康评估提供准确、适用的实验室依据。

任重道远……

Roche HE4 中国人群参考区间研究



我国表现健康人HE4的分布



1. 中国表现健康人群参考值低于国外数据140pmol/L
2. HE4水平随着年龄升高
3. 采用105pmol/L切点值与140pmol/L切点值相比，其敏感性在恶性肿瘤组中更佳，在良性疾病中相当

Table 2 HE4 reference range in healthy populations according to age or menopausal status

	Number	Value (mean ± SD)	Reference range (95% CI)
Age*			
<40	201	40.85 ± 10.72	28.25-68.50
40-49	102	47.80 ± 9.73	32.11-68.96
50-59	104	54.71 ± 14.30	35.04-88.97
60-69	108	59.91 ± 14.35	38.79-92.35
≥70	103	77.57 ± 23.30	45.18-132.00
Pre-menopausal	308	46.61 ± 10.70	28.25-68.96
Post-menopausal	310	63.94 ± 20.21	34.72-114.90
Overall	618	55.93 ± 18.35	33.82-105.10

*A statistical significant difference in HE4 was found between each age group ($p < 0.0001$) except between <40 and 40-49

Tian Y, et al. J Ovarian Res. 2015 Nov 9;8(1):72.

Roche ProGRP多中心评估研究

数据来自4个国家6个中心



第一部分

- 建立血清和血浆表现健康人的参考值(欧洲)
- ProGRP在不同的恶性肿瘤、良性疾病分布，包括吸烟、既往吸烟和非吸烟人群
- 使用ProGRP用于肺癌的鉴别诊断(包括分期的分布)

第二部分

- 建立中国表现健康人的参考值
- SCLC的治疗监测，包括根据ProGRP水平的改变判断治疗有效或无效
- SCLC的随访监测，包括根据ProGRP的改变鉴别疾病进展或没有进展

PDCA循环

Plan (计划) Do (执行) Check (检查) Act (处理)



有计划、有目的进行肿瘤标志物的实验室检测和临床应用研究，并持续改进，为临床提供准确可靠结果和优质服务。

依据C24-A4制定肿瘤标志物室内质量控制策略

柯培锋

广东省中医院
广东省中医药科学院
广州中医药大学第二临床医学院

主要内容

- 一、统计质量控制的目的
- 二、如何评估质量控制策略的性能
- 三、如何制定室内质量控制策略
- 四、质控失控后的处理

一、统计质量控制的目的

- 统计质控监测实验室测量程序，但在策划统计质控时**应考虑到患者**。在考虑什么构成测量程序的重要变化，以及需要多久检测出这样的变化时，应该**依据对患者风险的影响**。
- 患者风险取决于误差检验结果导致不当医疗决定或行为的可能性。为了评估测量程序稳定运行中出现的**变化对患者风险的影响**，有必要规定结果中可能导致不当决定的误差总量。

一、统计质量控制的目的

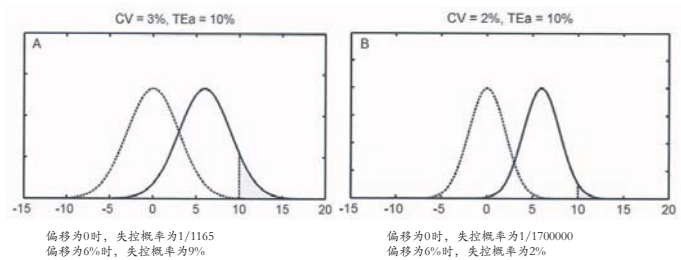
- 统计质控的目的是**发现测量程序中有意义的变化**，而不论造成这一变化的特定失控模式为何种。测量程序的失控对患者结果测量误差的影响方式**预计**与对质控品的影响方式类似。
- 统计质量控制检测也可用于发现测量过程的改进机会。

一、统计质量控制的目的

- 质量控制和患者风险：**
- 质控策略未能检出失控状况。
- 质控策略在失控状况影响了患者结果之后一段时间才检出失控状况。
- 对质控假失控做出处理，导致结果报告延迟影响了有关患者诊疗的决定。

一、统计质量控制的目的

- 质量要求：**允许总误差、变异系数、偏移**



一、统计质量控制的目的

• 西格玛度量

浓度为 x 时的西格玛度量计算方法如下：

$$\text{西格玛}(x) = \frac{\text{TEa}(x) - |\text{偏移}(x)|}{\text{SD}(x)}$$

其中，TEa(x)、偏移(x)和 SD(x)是浓度为 x 时的 TEa、偏移和 SD。

如果 TEa 是一个百分数，则：

$$\text{西格玛}(x) = \frac{\text{TEa}(x) \cdot \frac{1}{100} - |\text{偏移}(x)|}{\text{SD}(x)}$$

一、统计质量控制的目的

• 失控类型

可能原因	误差类型	性质
移液器内有凝块或残渣	系统误差或随机误差	暂时性或持续性
洗涤不足	系统误差或随机误差	暂时性或持续性
移液量不正确	系统误差或随机误差	暂时性或持续性
温度控制	系统误差或随机误差	持续性
电子噪声	系统误差或随机误差	暂时性或持续性
校准问题	系统误差	持续性
校准品变质	系统误差	持续性
试剂变质	系统误差	持续性
质控品变质	系统误差	持续性
主要维护保养之后未做校准	系统误差	持续性

二、如何评估质量控制策略的性能

• 在系统稳定质控在控时， 需要关注：

- 1、质控假失控概率
- 2、两次假失控之间预期质控操作数量
- 3、两次失控之间预期患者检查数量
- 4、两次假失控之间预期时间长度

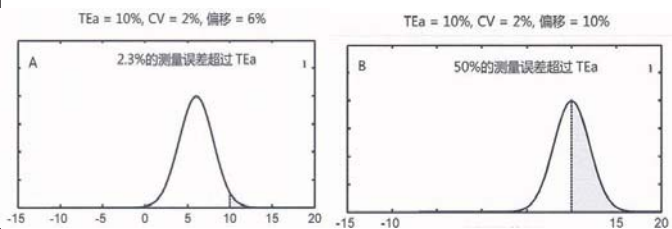
二、如何评估质量控制策略的性能

• 在质失控状况时， 需要关注（与患者风险有关的指标）：

- 1、质控规则检出失控状况的概率
- 2、在设定规则下可以检出何种幅度的失控状况
- 3、预期检出失控状况所需要的质控操作数量
- 4、预期在检出失控状况之前受到影响的患者检查数量
- 5、预期在检出失控状况之前报告的误差患者结果数量

二、如何评估质量控制策略的性能

• 预期在检出失控状况之前报告的误差患者结果数量

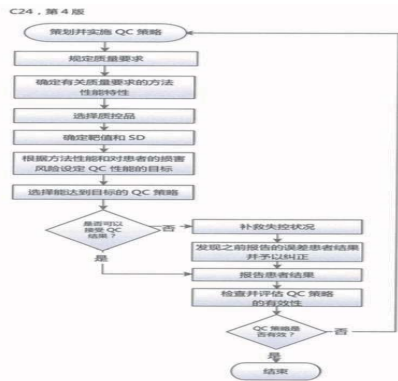


二、如何评估质量控制策略的性能

• 关注测量误差高的难以接受的患者结果

类别	影响
在质控检出失控误差状况之前产生了误差患者结果，但并没有报告。	没有机会造成危险情况。
报告了误差患者结果，但后续质控及时检出了失控误差状况，让实验室在临床根据误差结果采取任何行动之前有机会纠正误差结果。	避免了危险情况。
在失控误差状况被检出之前报告了误差患者结果，并根据误差结果采取了行动。	造成了危险情况。

三、如何制定室内质量控制策略



1、规定质量要求

- **基于结果研究的目标：**根据测量程序的分析性能对临床结果的影响设定Tea目标是首选模型。
- **基于被测量生物变异性的目标：**规定性能目标的另一个概念是分析误差应该小于被给定测量的自然生物学变异。缺点在于缺乏对临床结果或医疗要求的关注，没有考虑浓度上的区别以分辨健康和患病状况，而且一些可用的生物变异性数据的可靠程度也受到怀疑。
- **基于先进技术的目标：**在这种方法中，代表现有技术所能达到的最佳水平或类似于同行最佳水平的测量程序性能被定为可接受。
- **注意：**无论使用哪种方法，**实验室都应该咨询临床**，就所服务患者总体的恰当Tea达成一致。

1、规定质量要求

- **设定质量目标时应该考虑的因素：**
- 每个项目并没有公认的TEa，在上述三种方法中可能没有一种方法能够理想的为实验室使用所有测量程序设定TEa。实验室应根据具体要求，为每个测量程序选择合适的方法。
- 如果使用现有的测量程序无法达成选择的TEa目标，则应该考虑更换新的测量程序。
- 如果市场上没有能够达到所需目标的测量程序，就需要重新评估所需要的质量目标或使用恰当的质控策略来识别测量程序中相对较小的性能下降，以尽可能降低报告误差的风险。

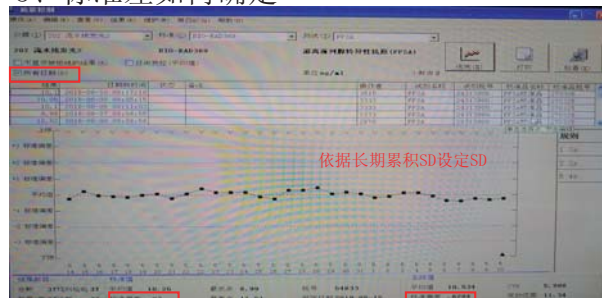
2、质控品选择的关注点

- **基质效应：**
- 理想情况下，质控品的基质效应（例如血清、尿液、全血）应该与患者标本基质相同；但不太可能为同一测量程序准备一系列不同基质的质控品。
- 当不同的患者标本基质使用同样的测量区间时，使用单一基质质控品就可以监测测量程序的性能。如果测量区间不同，则需要不同基质的质控品。（例如血清CEA和腹水CEA测量区间相同，可以只用血清基质质控品；血清钠和尿钠使用的测量区间不同，就需要使用两种基质质控品）
- **浓度：**临床判决值、分析判决值、质控品的浓度
- **稳定性：**有效期、冻干或液体质控品

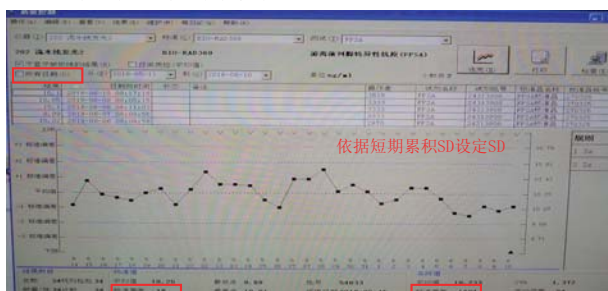
3、标准差如何确定

- **新批号质控品：**如果有测量程序长期稳定运行累积的质控数据，则可以将建立的SD估计值用于新的质控品批次。
- **新测量程序：**可以将既有的测量程序的Sd用作新程序的初始估计值。这样做的前提是：既有测量程序的Sd适用于确认测量结果适合医疗用途，新的测量程序运行类似或更好。当新的测量程序累积了足够的质控结果时，应该更新初始SD以反应新的测量程序的长期变异性。
- **若果没有历史估计值，**可分多天测量至少20个数据点，从而获得SD初始估计值。
- 在初始SD估计值的初始运行阶段，实验室应该及时监测。由于初始SD的可靠性有限，在评估失控时应考虑到这一方面。计算累积SD可更好的估计SD，因为这些数据中包括了长期变异源的分量：校准周期、不同的试剂瓶或批次、预防性维护、更换部件和环境因素等。

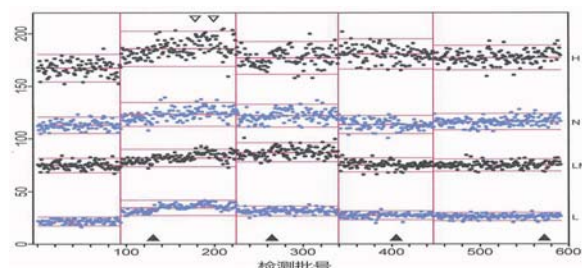
3、标准差如何确定



3、标准差如何确定



3、标准差如何确定



3、标准差如何确定

- 对于某些测量程序，更换试剂批号时，质控品的数值可能出现变化，造成数值偏移的原因是质控品与特定试剂批次发生基质相关的相互作用变化。
- 这样的数值变化是质控品与相关测量程序特定试剂批次的相互作用造成的假象。请注意，测量程序的SD不太可能受到试剂批次变化的影响。
- 如果在计算中包括了适用不同试剂批次得到的质控数据，则会假像造成累积SD值增加，这时累积SD值不能代表测量患者标本时的预期SD。
- 因此，在可能发生此类现象的测量程序中，应该使用单批试剂的数据估计SD。

3、标准差如何确定

- 如果需要一批以上试剂的质控数据来提供足够长的时间段，纳入重要的长期变异源，则应该使用下面计算公式进行SD合并计算：

等式(3)用于合并（混合）多段时间的质控结果。在合并一批以上的试剂或质控品的结果（例如由于质控品的稳定期较短时）时可以使用此合并等式，提供足够长的时间段来纳入重要的长期变异源。SD_i是稳定性能的第*i*段时间的SD，而*n_i*是此时间段内获得的质控结果数量。如果稳定性能有*k*段时间，则合并SD的估计值等于：

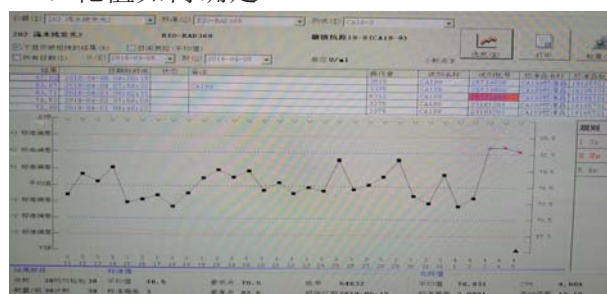
$$SD_{\text{混合}} = \sqrt{\frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2 + \dots + (n_k-1)SD_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}} \quad (3)$$

- 如果无法合并多个稳定时间段或这样的混合不适用，则需要在质控方案内考虑SD可靠性不足的局限性。

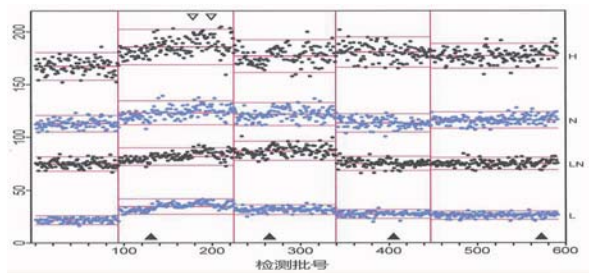
4、靶值如何确定

- 如果没有质控历史数据，可以用估计SD的数据点估计质控平均值，并用作初始靶值。
- 如果目前正在使用一种质控品，而且无需为新的质控批次估计SD，则应该针对相关的每个被测量与目前使用的质控品批次平行分析新批次的质控品。。大多数情况下，分多天测量10次得到的估计平均值就足以适合作初始靶值。注意需要：定期监测、短时间内需要数次校准操作、考虑质控品的稳定性。
- 有时实验室必须快速建立新批次质控品的靶值。在这种情况下，应该在得到充足的数据之后立即予以更新，以估计稳定的平均值。

4、靶值如何确定



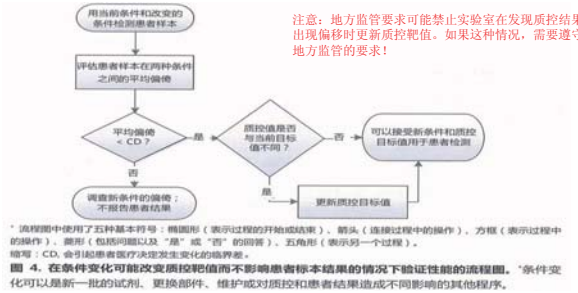
4、靶值如何确定



4、靶值如何确定

- 累积平均值可能不适合用作质控品的靶值：
- 质控品的期望值可能会在测量条件改变时受到影响，而测量条件的改变不会影响患者的结果。
- 测量条件的改变包括**更换试剂批次或某些维护程序**等。
- 在这些情况下，累积平均值不适合用作靶值，而且可能需要经过大量时间，累积平均值才能够反映变化后的测量条件。

4、靶值如何确定



四、质控失控后的处理

- 确认失控类型
- 排除**质控品**原因
- 排除**试剂**原因
- 排除**校准**原因
- 排除**仪器**原因
- 排除**环境**原因
- 排除其他原因
- 对失控进行处理，并制定纠正计划

四、质控失控后的处理

表 8.1 故障排除检查单 - 初始信息和故障排除			
完成	任务	备注	
<input type="checkbox"/>	查看出现偏移或趋势的时间段（例如数周、数月）内的质控数据（即 Levey-Jennings 图）。 何时第一次出现偏移或趋势？ 一个还是多个质控水平出现了偏移或趋势？ 是否有多个被测量出现了偏移或趋势？ 是否有多个分析仪器出现了偏移或趋势？		
<input type="checkbox"/>	是否在仪器间患者比较数据中观察到了类似的偏移或趋势？		
	质控品调查		
<input type="checkbox"/>	使用的质控品是否接近开瓶有效期？ 在两次使用之间是否正确存放了质控品瓶？ 瓶中的液量是否较少？ 质控品的外观是否异常？		

四、质控失控后的处理

完成	任务	备注
<input type="checkbox"/>	使用新鲜质控品（即使用新的一瓶质控品试剂）后是否仍然观察到偏移或趋势？ 质控品是否属于同一批号或是新发运的质控品（如果有）有关？ 质控品的变化是否和使用另一批发运的质控品（如果有）有关？	
<input type="checkbox"/>	这一批次的质控品是否接近有效期？ 最近是否开始使用新的质控品批次？ • 核实在仪器、计算机系统或手动质控评估表内正确编程了靶值和 SD。 • 检查质控靶值和 SD 设置。	
<input type="checkbox"/>	实验室的质控数据与同类数据（如果有）有对比吗？	
	试剂调查	
<input type="checkbox"/>	试剂是否接近批次有效期？	
<input type="checkbox"/>	试剂是否属于同一批号或是新发运的质控品？ 使用另一批发运的试剂（如果有）试试。	
<input type="checkbox"/>	试剂是否最近开始使用的一批新试剂？ 是否有试剂瓶入瓶时或受到了污染？	
<input type="checkbox"/>	何时制备试剂/加载试剂到分析仪上？ • 查看试剂是否有异常之处。 是否有更换了新试剂瓶/新容器的试剂之后质控值变化仍然存在？	

四、质控失控后的处理

完成	任务	备注
<input type="checkbox"/>	最近是否校准了测量程序？ <ul style="list-style-type: none">• 校准证书和校准品溯源。• 校准数据是否按程序记录。• 校准品的有效期是否过期？• 将校准品作为未知样本进行检测，并将结果与期望值比较。结果大致相当吗？	
<input type="checkbox"/>	是否在用前一批的校准品重新校准之后质控值变化的趋势？	
<input type="checkbox"/>	校准品是否属于同一批号但重新校准过的样品？	
<input type="checkbox"/>	是否在用同一批校准品（如果有）校准之前质控值变化的趋势？	
<input type="checkbox"/>	校准品是否最近开始使用的一批新校准品？	
<input type="checkbox"/>	是否在用前一批的校准品校准之后质控值偏移/趋势仍然存在？	
<input type="checkbox"/>	分析仪器校准	
<input type="checkbox"/>	最近是否进行了维护或维修？	
<input type="checkbox"/>	是否曾发生仪器故障或分析仪器故障？	
<input type="checkbox"/>	是否有任何相关的产品召回或召回通知？	
<input type="checkbox"/>	查看试剂、校准品和质控产品说明书。	
<input type="checkbox"/>	是否有任何生产厂家的建议没有得到遵循？	
<input type="checkbox"/>	质控措施	
<input type="checkbox"/>	是否有任何措施/改变应对质控？	

四、质控失控后的处理

完成	任务	备注
<input type="checkbox"/>	实验室是否有任何温度或湿度异常警报？	
<input type="checkbox"/>	是否有任何水质读数异常？	
<input type="checkbox"/>	取一份水样送检。	
<input type="checkbox"/>	其他调查	
<input type="checkbox"/>	用以下中的一项进行样本比较： <ul style="list-style-type: none">• 质控偏移前检测的患者标本• 使用另一台在控仪器（如果有）或在另一家使用同样方法的实验室分析的患者标本• 质控偏移前分析的 PT/EQA 标本（假定被测量在存储条件下保持稳定）• 基于准确度可互换的标准物质或有指定值的 PT/EQA 物质	

四、质控失控后的处理

完成	任务	备注
<input type="checkbox"/>	查看检查结果。	
<input type="checkbox"/>	决定接下来的步骤： 质控值变化有可归咎原因吗？ <ul style="list-style-type: none">• 如果有，是否采取了纠正措施？	
<input type="checkbox"/>	是否有证据证明患者结果没有受到质控值变化的条件的影响？ <ul style="list-style-type: none">• 如果无法独立确认患者结果未受影响，是否有证据证明所有测量程序的组分在运行时都符合标准？	
<input type="checkbox"/>	是否需要其他确认或调查？ <ul style="list-style-type: none">• 咨询质控品/分析仪生产商。• 如有必要，调整质控 SD。• 如有必要，调整质控靶值。	
<input type="checkbox"/>	实施改变。	
<input type="checkbox"/>	保存有关调查和所实施措施的记录。	

四、质控失控后的处理

- 如何识别和纠正报告的误差患者结果？？？
- 第一种做法：复测自上次质控在控以来测量的所有患者样本。这中方法非常适合批量检测、插入式质控或者排定质控检测间隔时间相对较短、两次质控操作之间测量的患者标本数量较少的连续检测。
- 注意：如果没有可用于复测的患者样本或者被测量物不稳定，导致无法复测，实验室应该核发纠正患者报告，说明结果无效，该信息应该放入患者病历中。（该做法适用性如何？？？）

四、质控失控后的处理

- 第二种做法：复测误差状况开始的大致时间点以前的患者样本，这种做法是按批复测患者标本或按固定的间隔时间复测标本。
- 例如：实验室可以按10份一批复测患者标本，一直追溯到上一次在控操作的时间为止。如果这10份标本中有任何标本的结果需要纠正，实验室就继续再复测一批。复测过程按10份一批进行，直至复测的整批标本没有任何需要纠正的结果为止。

四、质控失控后的处理

- 第二种做法中需要注意的是：
- 复检应该包括被测量浓度接近失控误差状况发生浓度的患者样本。
- 例如：复测的第一批患者标本的结果没有接近误差状况检出时的浓度，那么复测应继续复测结果接近质控品浓度的患者样本。
- 同样，如果按固定时间复测选定的患者标本，也应该考虑复测的标本浓度是否接近失控的质控品浓度。

小结

- 室内质量控制应该以降低患者风险为目的。
- 评估质量控制的性能不仅包括假失控概率和误差检出概率，还应该包括两次假失控之间预期时间长度、在检出失控状况之前的预期误差患者结果数量等。
- 每个项目没有公认的Tea，应根据项目以及实验室实际情况选择。
- 累积标准差和平均值不一定可以作为质控的标准差和靶值。
- 质控失控后的病人标本回顾验证，应该注意验证浓度需要与质控失控浓度接近。

柯培锋

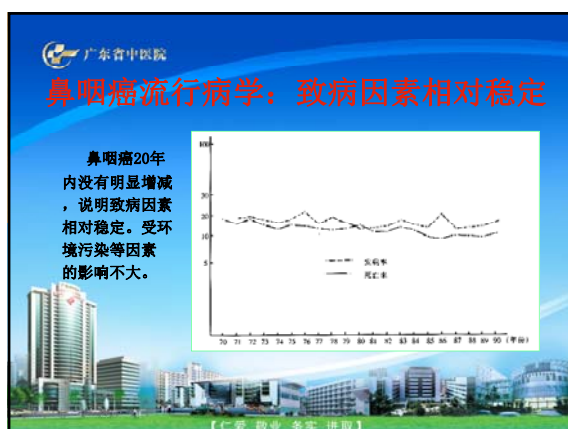
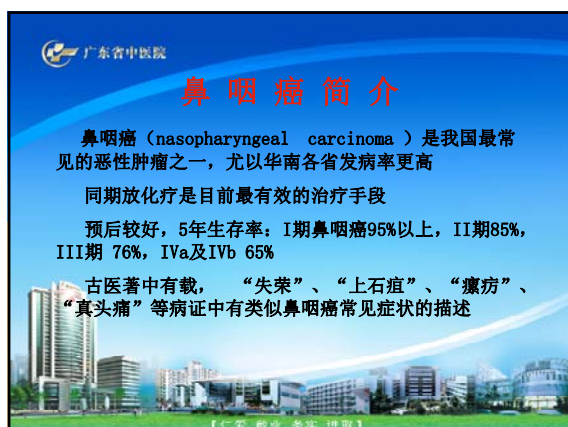
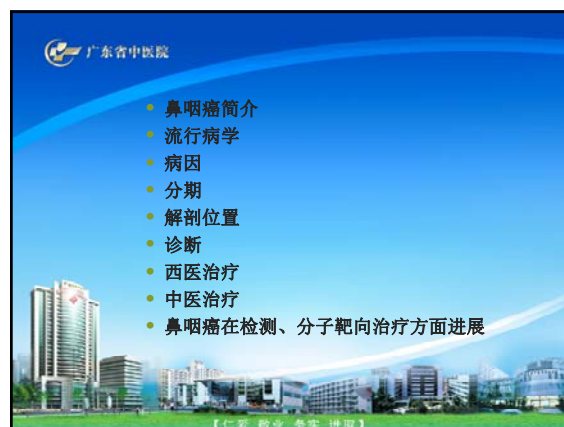
E-mail: kevinland020@163.com

联系电话: 020-81887233-35266

地址: 广州市大德路111号广东省中医院检验科

38





广东省中医院

- 二、中医
- 1. 气血凝结
- 情志不遂，以致肝气郁结，疏泄失常，气机不调，气滞则血瘀，气血凝结于颅颞，日久形成肿块
- 2. 痰浊结聚
- 因长期受不洁空气、粉尘、化学气体的刺激，热毒蕴肺，肺热煎炼津液而为痰，痰浊困结于颅颞而为瘤肿；或因七情所伤，肝脾不和，脾胃升降失常，痰浊内生，痰气互结于颅颞而为瘤肿

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- 3. 火毒困结
- 长期饮食不节，或常食发霉腐败有毒食物，以致脾胃积热，或因肝郁化火，火毒循经上逆颅颞而结为瘤肿。
- 4. 正虚毒滞
- 禀赋不足，或因年老体弱，以致体内阴阳失调，机体不能适应外界各种刺激，不能防御六淫邪毒的侵袭，邪毒乘虚而入，滞留于颅颞而为瘤肿

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

鼻咽癌分期

2008中国分期、AJCC分期、UICC分期等

AJCC第八版分期
2018年NCCN头颈部肿瘤V1版指南
2018年2月15日

【仁安 敬业 务实 进取】

中华放射肿瘤学杂志 2016 年 3 月第 25 卷第 3 期 Chin J Radiat Oncol, March 2016, Vol. 25, No. 3

• 头颈部肿瘤 •

基于 IMRT 时代的第八版 AJCC/UICC 鼻咽癌临床分期建议

潘建基 Wai Tong Ng 宗井凤 Lucy L.K.Chan Brian O'Sullivan 林少俊 Henry C.K.Sze
陈韵彬 Horace C.W.Choi 郭巧娟 Wai Kuen Kan 肖友平 Xu Wei Quynh Thu Le
Christine M.Glastonbury A.Dimitrios Colevas Randal S.Weber Jatin P.Shah Anne W.M.Lee

250014 福州,福建省肿瘤医院放疗科 福建医科大学临床医学院(潘建基、宗井凤、林少俊、郭巧娟),影像科(陈韵彬、肖友平);香港东区尤德夫人那打素医院临床肿瘤科(Wai Tong Ng, Lucy L.K.Chan);多伦多玛丽特公主癌症中心放疗科(Brian O'Sullivan);香港玛丽特公主癌症中心生物统计学部(Xu Wei);美国斯坦福大学放疗科(Quynh Thu Le);美国加利福尼亚大学临床肿瘤科(Christine M.Glastonbury);美国斯坦福大学癌症中心头颈外科(Randal S.Weber);美国纪念斯隆-凯特林癌症中心头颈外科(Jatin P.Shah);香港大学深圳医院临床肿瘤中心(Anne W.M.Lee)

通信作者: Anne W.M.Lee, Email: awmlee@hku.hk
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.03.002

广东省中医院

- 基于第 7 版 AJCC / UICC 分期
- 回顾性分析香港和中國大陸收治的 1609 例接受调强放射治疗的首诊无转移鼻咽癌患者临床资料
- 所有患者治疗前均行核磁共振分期评估。
- 随访5年

【仁安 敬业 务实 进取】

NCCN Comprehensive Cancer Network

NCCN Guidelines Version 1.2018 Staging Head and Neck Cancers

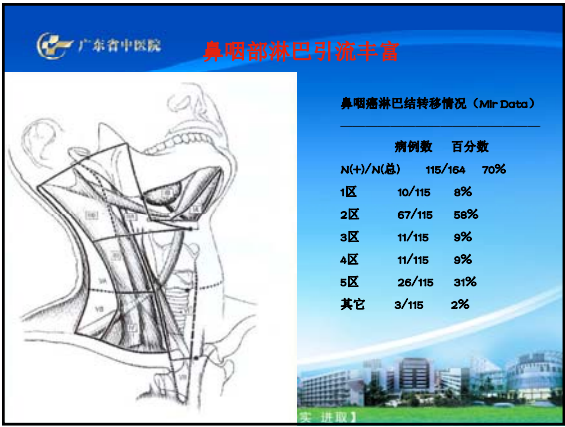
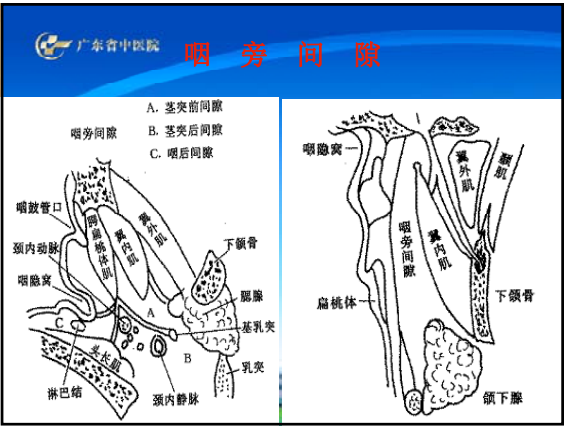
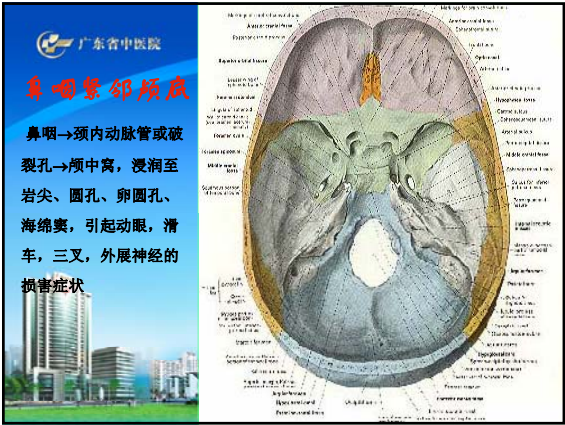
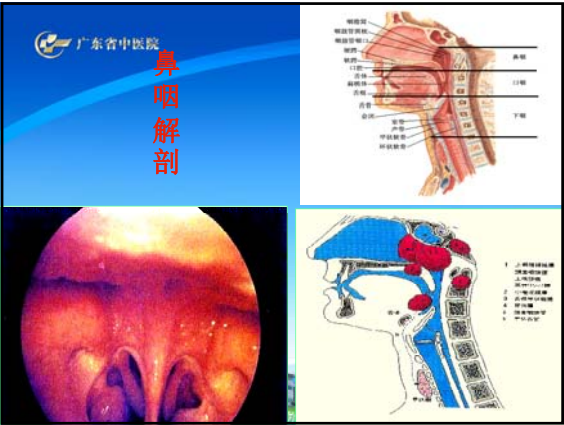
Table 2
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for the Nasopharynx (8th ed., 2017)
(The following types of cancer are not included: Mucosal melanoma, lymphoma, sarcoma of the soft tissue, bone and cartilage.)

Primary Tumor (T)	Regional Lymph Nodes (N)	Distant Metastasis (M)	Histologic Grade (G)	Anatomic Stage/Prognostic Groups
TX	NX	M0		Stage 0
T0	N0	M1		Stage I
T1	N1			Stage II
T2	N2			Stage III
T3	N3			Stage IVA
T4	N4			Stage IVB

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.stagingmanual.com. Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SDN, on behalf of the AJCC.

分期	AJCC第七版本	AJCC第八版本
T1	鼻咽、口腔、鼻腔	鼻咽、口腔、鼻腔
T2	咽旁间隙侵犯	咽旁间隙侵犯，邻近软组织的侵犯（翼内肌、翼外肌、咀嚼肌）
T3	颅底骨质，鼻旁窦	颅底骨质（颅底、颞底），鼻旁窦
T4	颅内侵犯，颅神经，下咽，眼眶，颌下窝，咀嚼肌间隙	颅内侵犯，颅神经，下咽，眼眶，广泛的软组织的侵犯（超过翼外肌的外侧缘）
N0	颈部淋巴结阴性	颈部淋巴结阴性
N1	咽后淋巴结转移（不论侧数）颈部：单侧，≤6 cm，锁骨上窝以上区域淋巴结转移	咽后淋巴结（不论侧数）颈部：单侧，≤6 cm，环状软骨尾侧缘以上区域淋巴结转移
N2	颈部：双侧，≤6 cm，锁骨上窝以上区域淋巴结转移	颈部：双侧，≤6 cm，环状软骨尾侧缘以上区域淋巴结转移
N3	颈部：>6 cm；N3b：锁骨上窝淋巴结转移	>6 cm 和（或）环状软骨尾侧缘以下区域淋巴结转移（不论侧数）

	第七版分期	第八版分期
I期	T1N0M0	T1N0M0
II期	T1N1M0、T2N0-1M0	T1N1M0、T2N0-1M0
III期	T1-2N2M0、T3N0-2M0	T1-2N2M0、T3N0-2M0
Iva期	T4N0-2M0	T4或N3M0
Ivb期	任何T任何N3M0	任何T任何NM1
Ivc期	任何T任何NM1	



广东省中医院

诊断依据

- 临床表现
- 查体
- 重要检查项目：
 - 鼻咽镜及活检
 - 鼻咽部及颈部MR平扫+增强
 - EB病毒DNA拷贝数
 - 胸片、B超、骨ECT（排除有无转移）
 - PET-CT（选做）

【仁安 敬业 务实 进取】

NCCN Guidelines Version 1.2018
Cancer of the Nasopharynx

WORKUP

- H&P^a including a complete head and neck exam; mirror examination as clinically indicated
- Nasopharyngeal fiberoptic examination
- Biopsy of primary site or FNA of the neck
- MRI with contrast of skull base to evaluate a CT of skull base with contrast as clinically indicated to evaluate skull base erosion
- Dental^b, nutritional, speech and swallowing, and audiology evaluations as clinically indicated^d
- Imaging for distant metastases with FDG-PET/CT and/or chest CT with contrast
- Consider Epstein-Barr virus (EBV) DNA testing^c
- Consider ophthalmologic and endocrine evaluation as clinically indicated

Multidisciplinary consultation as clinically indicated

CLINICAL STAGING

- T1, N0, M0 → See Treatment of Primary and Neck (NASO-2)
- T1, N1-3; T2-4, Any N → See Treatment of Primary and Neck (NASO-2)
- Any T, Any N, M1 → See Treatment of Primary and Neck (NASO-2)

Footnotes:

^aH&P should include documentation and quantification (each year) of tobacco use history. Smokers should be counseled as clinically indicated. All current smokers should be advised to quit smoking, and former smokers should be advised to remain abstinent from smoking. For additional resource support and resources, smokers can go to www.1800quitnow.org and www.smokefree.gov.

^bScreen for depression. See NCCN Guidelines for Depression Management.

^cSee Table of Clinical Guidelines and Management (CLM) for EBV DNA testing.

^dSee Table of Clinical Guidelines and Management (CLM) for EBV DNA testing.

Notes: All recommendations are category 1A unless otherwise indicated. Chinese Translators: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is to be a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2018, EBV DNA Testing Clinical Guidelines, Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this translation may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NASO-1
<http://guides.medicines.org/>

广东省中医院

临床表现

原发灶导致的临床表现

1、涕血或鼻出血	占初发症状的23.2%，确诊时73.7%有此症状
2、耳鸣	占首发症状的19.8%，确诊时62.6%有此症状
3、听力减退	初诊时占14.1%，确诊时占49.9%
4、鼻塞	占初发症状的15.9%，确诊时占48%
5、头疼	初发时26.9%有头疼，确诊时占48%

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

脑神经损害的临床表现

在确诊时有33.9%的患者有脑神经损害的表现。临床上常多对脑神经相继或同时受累及，其中三叉神经、展神经、舌咽神经和舌下神经受累较多见。因鼻咽癌扩展的范围不同而产生不同的临床综合征，主要有：

1. 岩蝶综合征 (VI+III、V₁、2、IV、II)
2. 垂体蝶鞍综合征 (II+III、IV、VI、V₁)
3. 眶上裂综合征 (III、IV、VI、V₁)
4. 眶尖综合征 (III、IV、VI、V₁+II)
5. 颈静脉孔综合征 (IX、X、XI)
6. 舌下神经孔综合征 (XII)

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

颅神经受侵的症状和体征

颅神经	受侵的症状和体征	发生频率%
I	嗅觉下降或消失	0
II	单侧失明	2.8
III	眼球除能向外及外下侧运动外，处于固定状态伴眼睑下垂	7.0
IV	眼球向外下运动障碍	6.0
V	感觉过敏 → 麻木	27.4
VI	复视、外展运动障碍	16.8
VII	眼睑消失，闭眼不全，鼻唇沟浅	2.1
VIII	神经性耳聋、眩晕	0.3
IX	舌后1/3麻木，软腭弓下陷，吞咽障碍	14.9
X	喉及咽喉感觉消失，咳嗽、声嘶，声带麻痹，外耳道及耳屏感觉异常	9.3
XI	斜方肌及胸锁乳突肌萎缩，耸肩无力	1.7
XII	舌肌萎缩，伸舌时偏向患侧	15.5

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

淋巴结转移的临床表现

鼻咽癌颈淋巴结转移多见，以颈部肿块为首发症状者占40%，初诊时上颈部有肿块者达60%-80%

左图较为严重，大多数病人仅仅表现为局部隆起

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

远地转移的临床表现

鼻咽癌血行转移多见，在死亡患者中有一半或半数以上伴远处转移，以骨转移多见，尤其是扁骨转移。其次是肺转移、肝转移，脑转移不到1%，偶见骨髓转移



【仁心 敬业 务实 进取】

广东省中医院

体格检查

- 视力改变：视野改变、重影
- 颈部淋巴结肿大
- 面部感觉异常、面瘫
- 颈部肿块



【仁心 敬业 务实 进取】

广东省中医院

辅助检查

鼻咽镜检查及活检

肿物好发于鼻咽顶、鼻咽后壁或咽隐窝，呈菜花状、结节状或溃疡状。颈部可及淋巴结肿大




【仁心 敬业 务实 进取】

广东省中医院

病理分型

2005年WHO病理分型：
角化性鳞状细胞癌（I型）
非角化性癌（II型）
II型鼻咽癌又按亚分型为分化型与未分化型癌



【仁心 敬业 务实 进取】

广东省中医院

影像学检查

鼻咽部及颈部MR

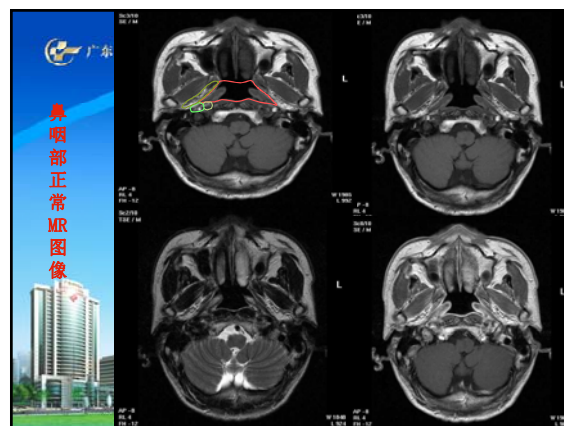
是鼻咽癌影像学检查金标准



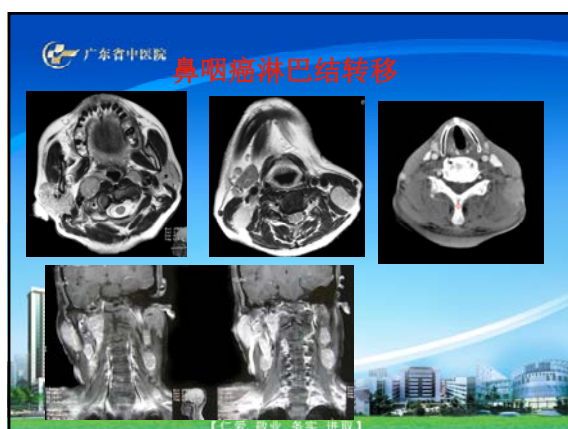
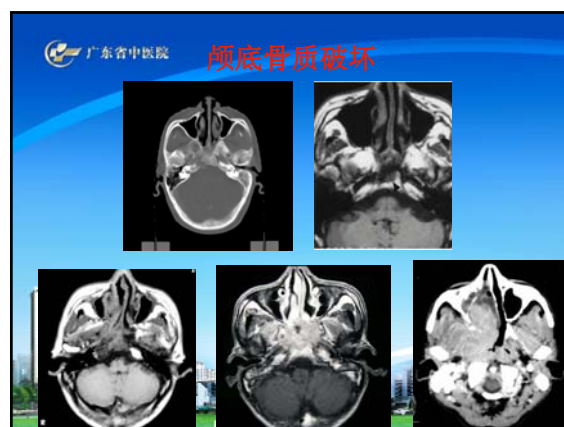
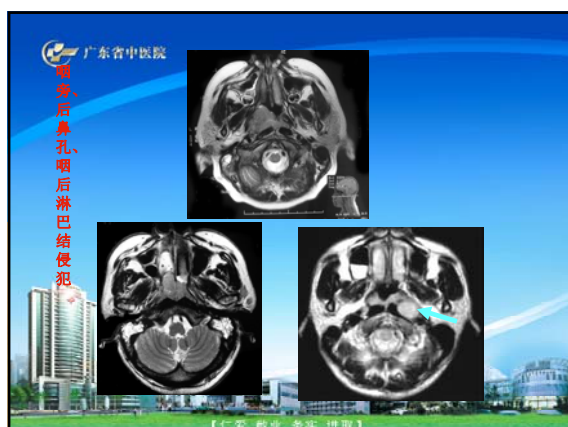
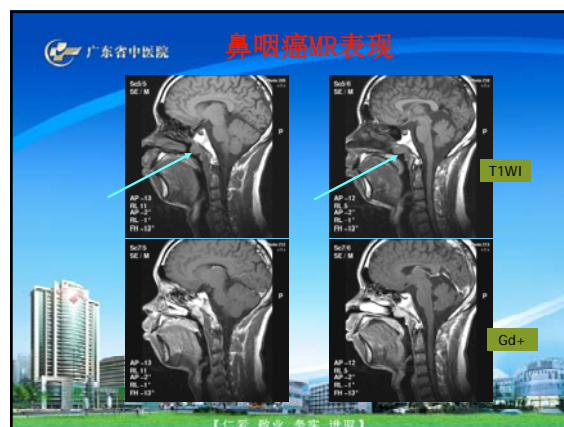
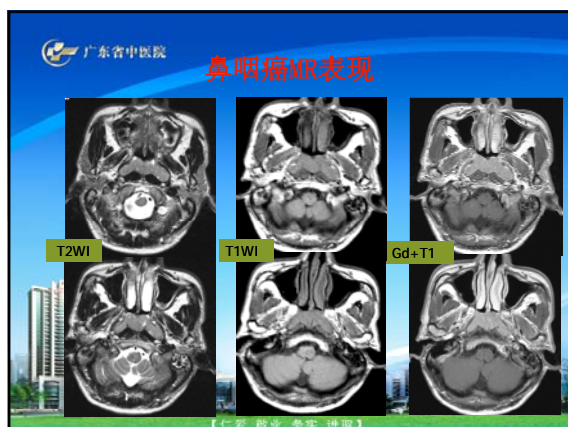
【仁心 敬业 务实 进取】

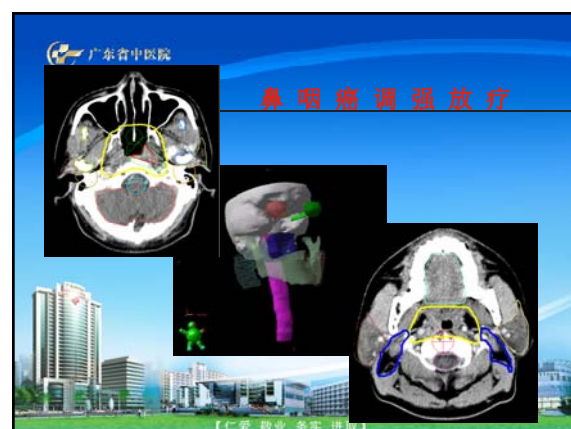
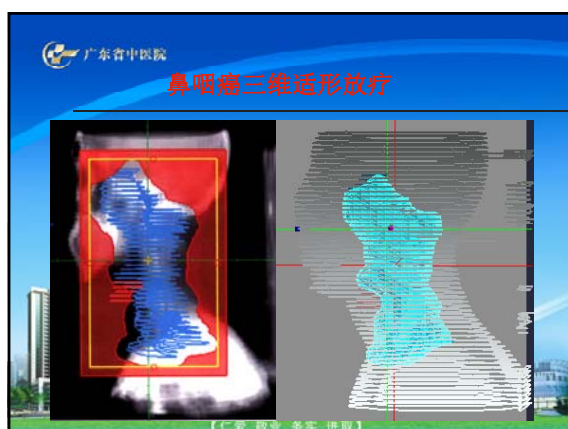
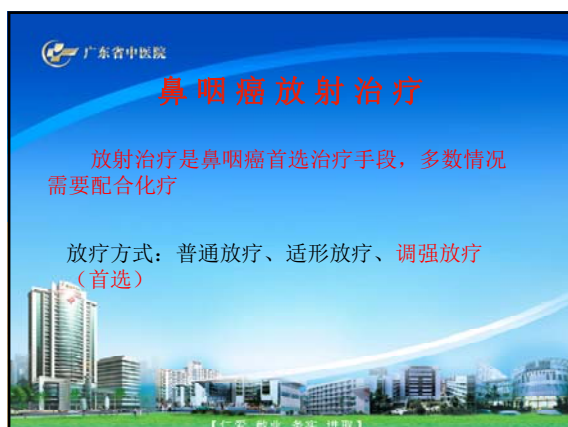
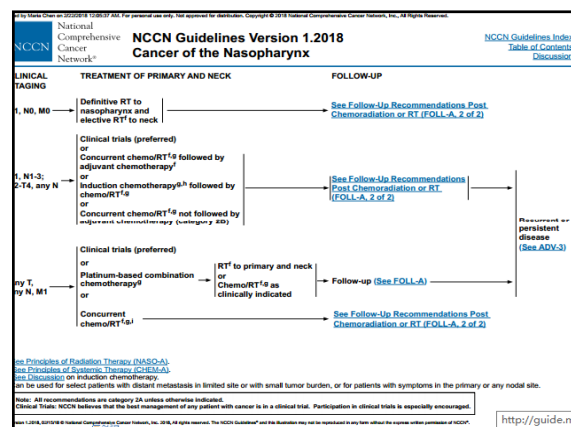
广东省中医院

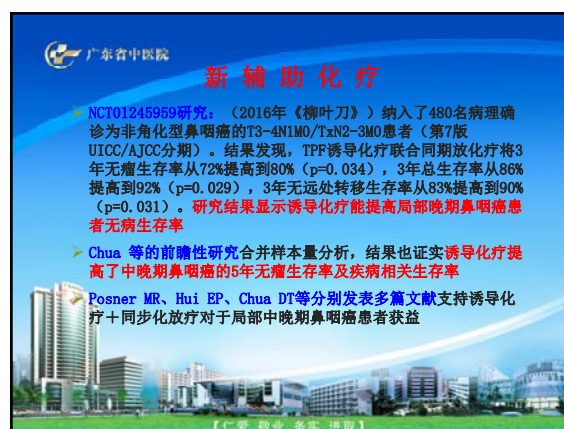
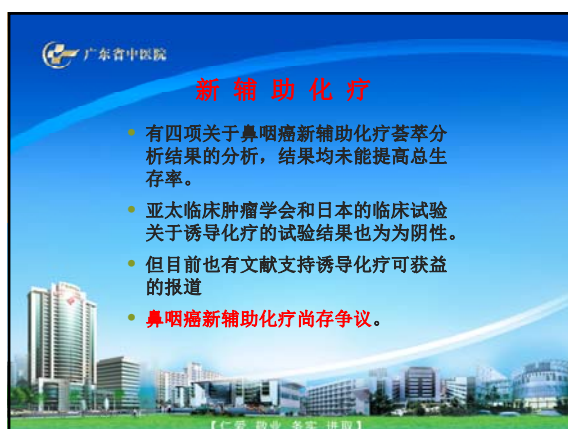
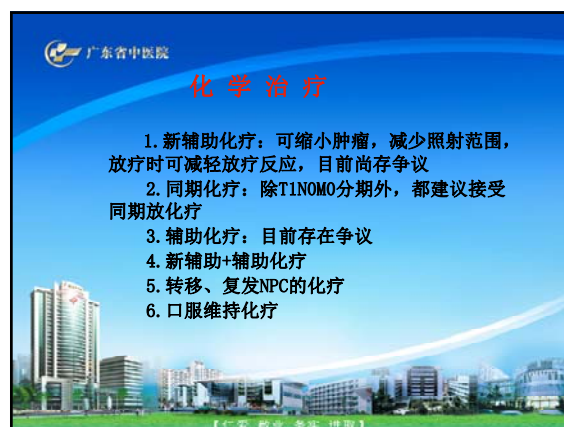
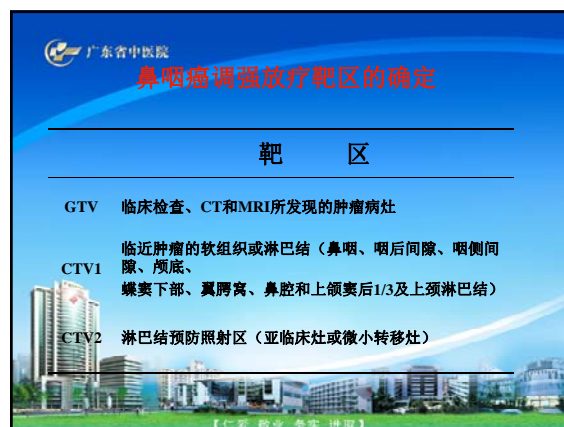
鼻咽部正常MR图像



鼻咽部正常MR图像







广东省中医院

新辅助+辅助化疗

- 复旦大学附属肿瘤医院胡超苏教授发起的前瞻性II期研究
- 该研究对于局部晚期鼻咽癌无法耐受同期化疗患者
- 2程GP新辅助化疗+调强放射治疗+2程GP方案辅助化疗**
- 97%的病人完成了诱导化疗，84%完成了2疗程辅助化疗。经过5年多的随访，5年总生存率达82.1%，5年局控和远处控制率达92.2%、89.0%。
- 该研究在2016年度ASTRO年会上进行口头报告，为不能耐受同期化疗的患者，提供了一种很好的治疗选择，有望进一步III期研究证实其获益

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

不同模式放化疗比较

- MAC-NPC协作组一项网状荟萃分析，比较了不同治疗模式间的疗效差异，研究结果于2017年发表在美国《J Clin Oncol》
- 在这项网状荟萃分析中，研究者们发现：**诱导+同期放化疗，单纯同期放化疗，同期放化疗+辅助化疗三者间的疗效并无显著差异**

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

2018年NCCN头颈部肿瘤指南 V1版指南推荐

- ✓ **新辅助化疗+同期放化疗**
- ✓ **或者同期放化疗+辅助化疗**
- 2A类推荐，适于T1N1-3M0或者T2-4NanyM0（除T1N0M0及M1）**

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

复发或转移鼻咽癌化疗

- 既往对于复发/转移鼻咽癌：**经典的一线化疗方案为顺铂+氟尿嘧啶（PF）方案**
- 2016年ASCO GEM20110714研究（中肿张力，前瞻、多中心、随机、III期），对比吉西他滨+顺铂（GP）与顺铂+氟尿嘧啶（PF）治疗复发、转移鼻咽癌的疗效和安全性
- 结果显示，GP方案相比于PF方案，显著地提高了客观缓解率（64 % vs. 42%），显著地延长了无进展生存期（7.0月 vs. 5.6月），改善了总生存（29.1月 vs. 22.0月）
- 这是第一项头对头比较一线GP方案与PF方案在复发、转移鼻咽癌中的临床疗效，**确立了GP方案一线治疗的地位**

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

靶向治疗

- 鼻咽癌EGFR受体突变率在80%以上
- 2015年、2016年ASCO会议上关于头颈部肿瘤多篇口头报告支持靶向药物（爱必妥或者泰欣生）同期放疗对比同期放化疗（铂类+同期放疗）效果相同，副作用明显下降，可以替代同期放化疗。
- 为不能耐受同期放化疗的头颈部肿瘤提供了一种新的治疗方案

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

中医辨证及治疗

- 1. 分型论治
- (1) 气血凝结
- 主证：鼻涕带血，耳内胀闷或耳鸣耳聋，鼻塞，头痛，或胸胁胀痛，舌质暗红或有瘀斑瘀点，舌苔白或黄，脉弦细或涩缓。检查见鼻咽肿块暗红，或有血脉缠绕，触之易出血，颈部或有硬实肿块
- 治法：行气活血，软坚散结。
- 方药：丹栀逍遥散加味。可加三棱、莪术、穿山甲攻坚散结，昆布、牡蛎软坚散结

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- (2) 痰浊结聚
- 主证：鼻塞涕血，头痛头重，耳内胀闷，或痰多胸闷，体倦嗜睡，恶心纳呆，舌质淡红，舌体胖或有齿印，舌苔白或黄腻，脉弦滑。检查见鼻咽肿块色淡红或有分泌物附着，颈部多有较大肿块。
- 治法：清化痰浊，行气散结。
- 方药：清气化痰丸加减。本方可清化痰浊，应用时尚可加山慈菇、浙贝、海藻等软坚散结。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- (3) 火毒困结
- 主证：痰涕带血较多，污秽腥臭，耳鸣耳聋，头痛剧烈，或视蒙复视，咳嗽痰稠，心烦失眠，口干口苦，小便短赤，大便秘结，舌质红，脉弦滑数。鼻咽肿块溃烂，或呈菜花状，颈部或有硬实肿块。
- 治法：泻火解毒，疏肝散结。
- 方药：柴胡清肝汤加减。若火毒盛极，宜配用山豆根、青黛、苦地胆等以苦寒泄热毒。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- (4) 正虚毒滞
- 主证：鼻塞涕血，耳鸣耳聋，头痛眩晕，形体瘦弱，或有盗汗，五心烦热，腰痠膝软。舌红少苔，脉细。鼻咽部肿块隆起，色红或淡红，或血丝缠绕，或脓血涕附着，颈部或可触及恶核。治法：调和营血，扶正祛邪。
- 方药：和荣散坚丸。
- 鼻咽癌各型临床表现均为邪实正虚，但早期往往以邪实为主，晚期则以正虚为主，所以在治疗过程中，或攻补兼施，或先攻后补，或先补后攻，应根据病情灵活施治。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- 2. 放疗、化疗配合中医辨证治疗
- 放射治疗或化学药物治疗鼻咽癌，可以有效地杀灭或抑制癌细胞，但往往伴随着不同程度的副反应，影响脏腑的功能。因此，配合中医辨证治疗，可以调整脏腑功能，缓解各种症状，增强患者体质，提高生活质量。临床上根据放、化疗后患者出现的不同症状，可分为肺胃阴虚、阴血亏损、脾胃失调、肾精亏损四种证型。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- (1) 肺胃阴虚
- 主证：口干咽燥，口渴喜饮，或口唇燥裂，鼻干少津，或口烂疼痛，干呕或呃逆，干咳少痰，胃纳欠佳，大便秘结，小便短少，舌红而干，少苔或无苔，脉细数等。鼻、鼻咽及口腔粘膜充血、干燥，或有干痂、脓痰附着。
- 治法：清肺养胃，润燥生津。
- 方药：泻白散合沙参麦冬汤加减。若口烂疼痛较甚者，为体内津液耗伤，心脾二经火炽，可配合导赤散，以清热利湿。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

- (2) 气血亏损
- 主证：头晕目眩，面色苍白或萎黄，咽干、鼻干少津，或涕中带血丝，气短乏力，四肢麻木，心悸怔忡，失眠多梦，甚则头发脱落，爪甲无华，口气微腥臭，舌质淡或淡暗，少津，脉细无力。口咽及鼻咽粘膜淡红而干，或有少许痂块附着。
- 治法：健脾养心，益气补血。
- 方药：归脾汤加减。临床亦常选用鸡血藤、岗稔根、首乌、黄精、桑椹子、大枣、阿胶等补血药。若头发脱落，爪甲无华，为气血亏虚、精气不足的表现，可用大补元煎加首乌、菟丝子、补骨脂、黑芝麻等。也可选用十全大补汤。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

(3) 脾胃失调

- 主证：形体消瘦，胃纳欠佳，厌食，恶心呕吐，或呕吐酸水，呃逆心烦，腹胀腹痛，胸脘痞满，大便秘，舌质淡，苔白厚，脉细弱。口咽或鼻咽粘膜淡红、微干，鼻咽部或见脓涕痂块附着
- 治法：健脾益气，和胃止呕
- 方药：香砂六君子汤加減。可选加藿香、布渣叶、神曲、麦芽、山楂、鸡内金、竹茹等消食醒胃的药物，若脾虚较甚者，亦可选配黄芪、人参等

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

(4) 肾精亏损

- 主证：形体消瘦，眩晕耳鸣，听力下降，精神萎靡，口舌干燥，咽干欲饮，腰酸膝软，遗精滑泄，五心烦热或午后潮热，舌红少苔或无苔，脉细弱或细数。咽粘膜潮红干燥，鼻咽可有血痂或脓痂附着。
- 治法：补肾固本，滋阴降火。
- 方药：六味地黄丸加減。
- 若阴损及阳，出现形寒肢冷等肾阳虚或阴阳俱虚的表现者，可选加补骨脂、熟附子、肉桂、骨碎补、淫羊藿等温补肾阳药。若阳虚水泛，头面浮肿者，可用真武汤。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

鼻咽癌放疗反应中医辨证治疗

急性放射反应定义：指从放射治疗开始第1天至第90天出现的放射反应，包括：全身反应、外周血细胞、皮肤及其附属器、黏膜、唾液腺、中耳和内耳、眼睛反应等

研究表明：中医药治疗可以减轻急性放射反应

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

急性放射反应的中医辨证治疗

1. 放射性口腔炎及口干燥症

临床表现：口干、口腔黏膜溃烂，疼痛，吞咽困难。

中医辨证：以津液损伤及热毒瘀结为主。

治疗：以清热解毒，健脾养阴生津，佐以凉血活血。

常用方：以泻白散、沙参麦冬汤、柴胡清肝汤、甘草泻心汤为主方，可加用仙鹤草、毛冬青、丹参、马勃、白花蛇舌草、蚤休等凉血、清热解毒之品。

外治法：含漱、雾化吸入、局部吹药。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

2. 放射性中耳炎

临床表现：耳堵塞、听力下降、耳鸣，合并感染可伴有耳内流脓，检查可见鼓室积液征，或鼓膜穿孔流脓。

中医治疗：

分泌性中耳：在辨证治疗基础上加以祛湿通窍药物，如石菖蒲、白术、泽泻、薏苡仁、茯苓等，

化脓性中耳炎：在辨证治疗基础上加以清热祛湿，排脓通窍药物，如银花、蒲公英、菊花、薏苡仁、白芷、皂角刺、桔梗等。外用清热解毒滴耳液滴耳。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

3. 骨髓抑制

临床表现：面色苍白，疲倦乏力，纳呆等，血常规表现低下异常；

辨证：以脾胃失调，气阴两虚为主；

治疗：以八珍汤、十全大补汤、左归饮为主方，在辨证的基础上，可选用首乌、女贞子、枸杞子、鸡血藤、补骨脂、紫河车、黄精、大枣、三七等

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

4. 放射性皮炎

临床表现：放射野常出现颈部皮肤红斑、皮肤干燥、瘙痒、脱皮、皮肤溃疡等反应。

治疗：主要结合外治法，局部避免摩擦及其他物理性刺激，放疗开始可每日用芦荟搽抹射线辐射部位皮肤，皮肤干燥脱皮外涂三黄软膏。皮损渗液者，局部应用珍珠层粉收敛生肌。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

5. 放射性脑病的中医治疗

中医辨证：证属气血津液亏耗，脉络痹阻不通，脑失所养而致；

治疗：以活血祛瘀，补气养血，滋肾益髓，通窍醒脑为主；

方药：以补阳还五汤、续命汤（金匱要略）、二至丸为主方，常用药物有：桃仁、红花、归尾、熟地、黄芪、女贞子、首乌、白附子、石菖蒲、蜈蚣、地龙、鸡血藤等，配合静脉滴注醒脑静、丹参注射液、血塞通等中成药、针灸治疗、中药泡足、穴位注射等治疗。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

抗肿瘤中药的临床应用

鼻咽癌患者放化疗结束后复查，若有肿瘤残留，可在辨证论治的基础上，使用清热解毒、化痰散结、活血祛瘀的抗肿瘤中药，如山慈菇、山海螺、猫爪草、胆南星、法夏、白花蛇舌草、蚤休、夏枯草、蜈蚣、毛冬青、三棱、莪术等药物。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

鼻咽癌检测、分子靶向进展

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

鼻咽癌临床检测

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

EBV血清学抗体指标

- 自2011年起，ELISA法联合检测EBV VCA/IgA、EBNA1/IgA抗体被采用为筛查和早诊鼻咽癌的标准方法
- 但由于鼻咽癌发病率相对较低，人群筛查试验的研究中显示阳性预测值仍不理想（<5%）
- 缺乏更加特异性标志物
- 2016年中山大学肿瘤医院曾木圣教授发表在《Oncotarget》研究提出：IgA-gH/gL在鼻咽癌诊断中具有与VCA/IgA相似的灵敏度，并可作为补充指标提高VCA/IgA在鼻咽癌早诊中的检出率。但研究样本量偏少，仍须进行大样本多中心研究以探讨其诊断意义

【仁安 敬业 务实 进取】

EBV DNA载量

- 2017年,《新英格兰医学杂志》发表的应用血浆EBV DNA作为筛查指标进行鼻咽癌筛查的研究结果。认为**血浆EBV DNA是可靠的早诊指标**,可应用于**高发区鼻咽癌人群筛查**。但该研究明显的不足是**未设立对照组**,因此,尚不能说明血浆EBV DNA筛查鼻咽癌的效果是否优于EBV血清学抗体指标
- 也有多项研究报道**血浆EBV DNA对诊断早期鼻咽癌的敏感度低于80%,不适合做早诊指标**
- 有报道**鼻咽脱落细胞的EBV DNA载量**用于筛查鼻咽癌的灵敏度与特异度均达90%以上,准确度明显高于血浆EBV DNA,并且属于**无创性检查**
- 目前关于EBV DNA载量在筛查中应用尚无明确结论

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Quantification of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

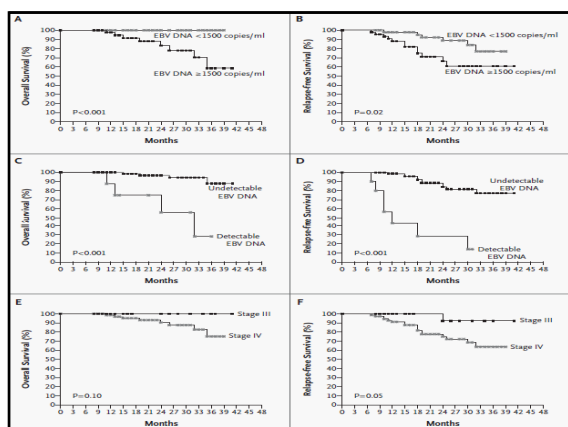
Jin-Ching Lin, M.D., Ph.D., Wen-Yi Wang, Ph.D., Kuang-Y. Chen, M.D., Ph.D., Yao-Huei Wei, Ph.D., Wen-Min Liang, Ph.D., Jian-Sheng Jan, M.D., and Rong-Sen Jiang, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND
We investigated the clinical significance of plasma concentrations of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma.

METHODS
Ninety-nine patients with biopsy-proven stage III or IV nasopharyngeal carcinoma and no evidence of metastasis (M) received 10 weekly chemotherapy treatments followed by radiotherapy. Plasma samples from the patients were subjected to a real-time quantitative polymerase-chain-reaction assay. EBV genotypes of paired samples from plasma and primary tumor were compared.

From the Department of Radiation Oncology (J.-C.L., J.-S.J.) and the Department of Otorhinolaryngology (W.-Y.W.), Taichung Veterans General Hospital, Taichung; the Department of Medicine, School of Medicine (J.-C.L.), and the Department of Biochemistry and Center for Cellular and Molecular Biology, School of Life Science (K.-Y.C.), National Yang-Ming University, Taipei; the Department of Radiation Oncology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan (J.-C.L.); the Department of Medicine, School of Medicine (J.-C.L.), and the Research



CONCLUSIONS
Quantification of plasma EBV DNA is useful for monitoring patients with nasopharyngeal carcinoma and predicting the outcome of treatment.

microRNA

- 越来越多的研究表明microRNA可作为鼻咽癌诊断、治疗及预后研究的标志物
- 2015年Oncotarget发表一项研究,通过定量PCR方法在53例鼻咽癌患者与69例对照者中鉴定出差异表达microRNA,进一步在215例患者与209例对照者中验证,得出**miR-bart1-5p**在鼻咽癌早期诊断中有重要意义
- 2016年Li等研究运用原位杂交技术验证了**miR-203**、**miR-199b-5p**、**miR-4324**的低表达在鼻咽癌 I 期诊断中有重要意义
- 这些研究均表明无创性microRNA检测可作为鼻咽癌早期诊断的重要标志物,为鼻咽癌早筛提供新思路

mRNA最新应用

Articles

Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study

Yao-Huei Wei, Wen-Min Liang, Wen-Yi Wang, Kuang-Y. Chen, Jian-Sheng Jan, Rong-Sen Jiang, Jin-Ching Lin, Wen-Ching Chen, and Rong-Sen Jiang. Hong Kong J Clin Oncol 2018;38(12):1215-1222.

SUMMARY
Identification of gene expression patterns can be used as prognostic biomarkers in various types of cancers. We aimed to identify a gene expression signature for predicting distant metastasis in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.

- 中山大学肿瘤防治中心马骏教授团队
- 在世界范围内首次报道了一组mRNA分子标签有效预测局部晚期鼻咽癌转移(13基因构成的分子标签(DMGN))
- 相关研究成果在2018年2月7日在线发表于国际顶级肿瘤学专业期刊《柳叶刀·肿瘤学》(Lancet Oncol)
- 类似于乳腺癌中21基因检测作用

广东省中医院

13基因可以区分鼻咽癌患者同期化疗获益人群。

- 低转移风险组的患者，其可以从接受同期化疗中获益，5年远处转移率从16%降低至5%；
- 高风险组患者则无显著改善，提示这部分患者可能需要进一步强化治疗

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

lncRNA

- lncRNA在表观遗传、转录等多方面参与鼻咽癌的形成和发展。lncRNA在鼻咽癌的形成中可发挥致癌作用（H19和lncRNA-ROR）及抑癌作用（lncRNA-LET和LINC00312等）。
- He等运用定量PCR方法比较鼻咽癌与慢性鼻炎患者、EBV携带者及正常对照lncRNA表达差异，结果显示，**MALAT1**、**AFAP1-AS1**和**AL359062**的联合检测不仅与鼻咽癌分期有关，还可区分鼻咽癌早期患者，提示lncRNA在鼻咽癌早期诊断中的意义。
- lncRNA在鼻咽癌中**作用机制尚未完全明确**，对于鼻咽癌早期筛查诊断的意义须深入研究

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

甲基化标志物

- DNA甲基化作为一种表观遗传修饰在鼻咽癌的发生中也起到了重要作用，因而检测DNA甲基化水平如**肿瘤抑制基因RASSF1A、P16**等也可作为一种潜在标志物用于鼻咽癌诊断。
- 由于单一指标的敏感度和特异度多低于80%，目前研究主要以**构建鼻咽癌甲基化谱进行多基因联合分析**，希望显著提高灵敏度与特异度。
- 甲基化标志物的另一个特点是稳定性较高，因而，其作为鼻咽癌早期诊断的一种指标也值得深入研究

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

鼻咽癌分子靶向治疗

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

EGFR单克隆抗体

- 有文献支持**喜鹊生、爱必妥**对可替代化疗与放疗同期，疗效与同期化疗一样。
- 2017年，Huang等的一项II期临床研究表明，与单纯放疗相比，**尼妥珠单抗**联合放疗可显著提高**晚期鼻咽癌**的有效率，且不良反应较轻，对治疗晚期鼻咽癌有临床参考价值。
- Wirth等发现**帕尼单抗**与紫杉醇、卡铂及调强放疗（IMRT）联合使用，在头颈部鳞癌（包括鼻咽癌）治疗中是安全、可行的有效方案。
- 2017年，林哈斯（Ringash）等一项III期临床研究对比顺铂为基础的同步放化疗发现，帕尼单抗同步放疗无明显生存质量提高。因此，目前**不建议帕尼单抗作为晚期鼻咽癌的首选靶向治疗药物**。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

EGFR小分子酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶抑制剂（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI）不仅能抑制表皮生长因子受体（EGFR），还能抑制其下游的效应因子，阻止信号下传。

Ma等和Zheng等的研究显示细胞、动物模型实验中使用吉非替尼、厄洛替尼均显示出了有效性。

但Chua、Martins等开展的多项**前瞻性临床研究**发现，虽然这两个TKI抑制剂药物耐受性好，但**临床疗效却并不理想**，在转移或复发鼻咽癌的治疗方案中，**目前并不作为推荐**。

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂

- ✓ 贝伐珠单抗在鼻咽癌中的疗效和毒副作用一直是研究关注的焦点。2017年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会上展示了一项紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗或安慰剂一线治疗复发转移性鼻咽癌的II期随机对照研究，结果显示贝伐珠单抗未能在紫杉醇+卡铂的基础上进一步提高客观有效率及PFS。 **阴性**
- ✓ 索拉非尼已被批准用于复发或转移鼻咽癌临床II期研究，Xue等发现其与放疗的联合运用有一定效果，客观有效率（ORR）达77.8%，中位PFS期和中位总生存（OS）期分别为7.2个月和11.8个月。 **阳性**
- ✓ 其他的血管内皮生长因子受体（VEGFR）抑制剂，例如帕唑帕尼、舒尼替尼等在鼻咽癌治疗中的应用，Hui等和Lim等的研究结果，都不令人满意。 **阴性**

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

EBV疫苗

- 利用疫苗对感染EBV的潜在鼻咽癌患者进行预防与治疗
- 目前处于实验室阶段，主要包括预防性疫苗与治疗性疫苗。
- Chia利用修饰过的病毒或自体树突细胞携带EBV肿瘤抗原作为疫苗治疗鼻咽癌，临床试验没有观察到严重的不良反应，并得到了令人鼓舞的结果。

值得期待

【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

PD-L1抑制剂

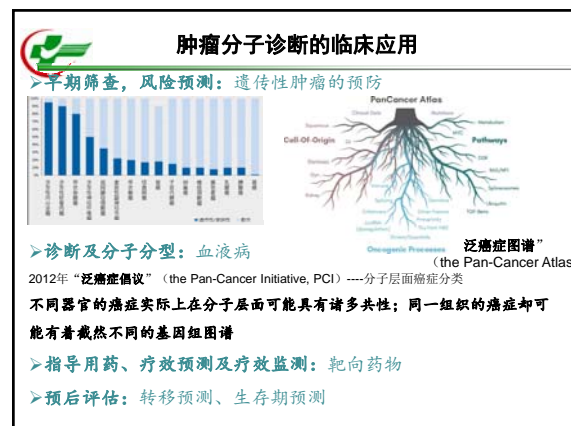
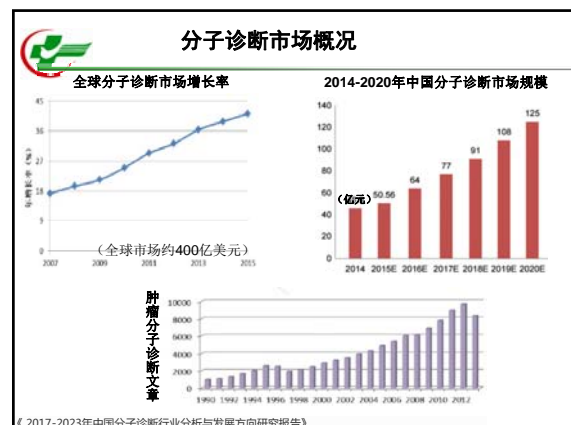
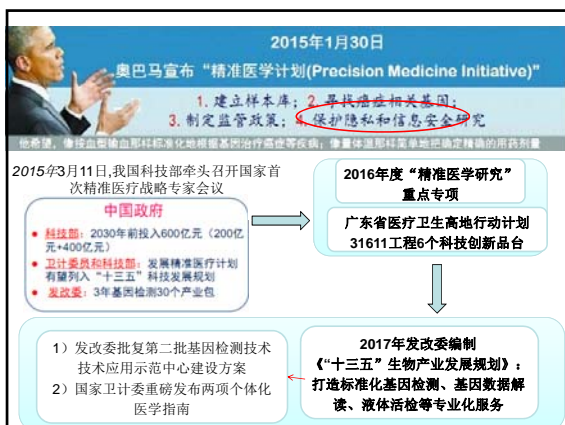
- ✓ 鼻咽癌PD-L1阳性率高达95%以上，并且肿瘤周围有大量的浸润性T淋巴细胞，提示PD-L1抑制剂在鼻咽癌中具有很大的治疗潜力。
- ✓ 2017年《J Clin Oncol》上发表的KEYNOTE-028研究中，共有27例既往重度治疗、PD-L1阳性的复发转移性鼻咽癌患者接受了pembrolizumab治疗。结果显示，ORR为26%，52%的病例取得疾病稳定。经过20个月的中位随访，中位PFS期为6.5个月，中位OS期为16.5个月。这个小样本量的Ib期研究显示，PD-1抑制剂在鼻咽癌中具有可观的抗肿瘤活性。
- ✓ 2017年CSCO年会上，中山大学肿瘤防治中心的徐瑞华教授报道了国产PD-1抑制剂JS001治疗复发转移性鼻咽癌的Ib/II期临床试验结果。39例入组患者中，ORR为30.8%，疾病控制率（DCR）为64.1%。

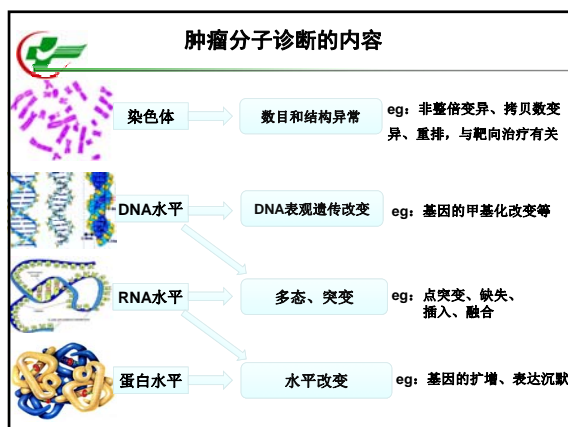
【仁安 敬业 务实 进取】

广东省中医院

谢谢！

【仁安 敬业 务实 进取】





肿瘤分子诊断的内容-染色体异常

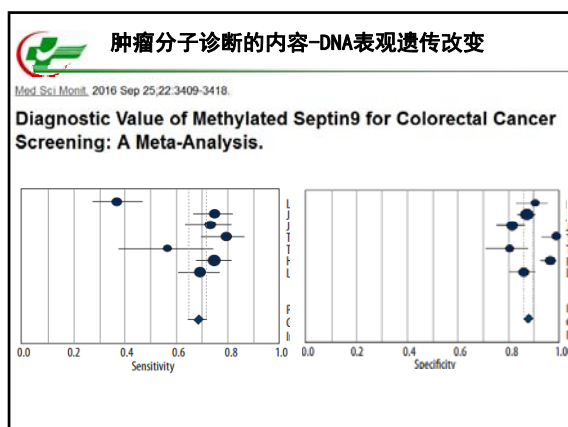
◆骨肉瘤: a. **数目异常**: +1, -9, -10, -13, and -17; b. **结构异常-重排**: p11-13, 1q10-12, 1q11, 1q21-22, 4q27-33, 6p23-25; c. **结构异常-扩增**: 1q21, 3q26, 6p, 6p12.1, 6p12-21, 8p, 8q12.21.3等; d. **结构异常-缺失**: 2q, 6p, 8p, 10p, and 17p13

◆骨巨细胞瘤: a **倒位**: t(1;2)(p13;q37), (CSF1-COL6A3 translocation) 倒位引起CSF1表达量明显增加, 可作为**治疗靶标**, 用于扩散性或复发性骨巨细胞瘤中

◆神经胶质瘤: a. **数目异常**: +7, -10, +19, +20; b. **结构异常-扩增**: 8q, 10p; c. **结构异常-缺失**: 11p, 12q, 4q; d. **结构异常-小片段缺失**: 19q, 1p; e. **拷贝数不平衡性杂合性缺失 (CNLOH)**: 17p

◆肾癌: **辅助鉴别诊断**透明细胞癌: -3p 乳头状细胞癌: +7, +17

DNA Cell Biol. 2007 Jan;26(1):1-18.
Int J Oncol. 2014 May; 44(5): 1425-1432
Nat Rev Neurol. 2017 Jun;13(6):340-351.
Mod Pathol. 2016 Nov;29(11):1347-1357.



肿瘤分子诊断的内容-DNA表观遗传改变

《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南》

明确指出: “目前Septin9 DNA甲基化检测已获得国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 的批准 (敏感度 74.8%, 特异度 97.5%), 可用于结直肠癌早期诊断的临床检测。”

《中华消化内镜杂志》2015, 32 (6): 345-346

肿瘤分子诊断的内容-DNA表观遗传改变

BMC Cancer. 2016 Sep 1;16:704. doi: 10.1186/s12885-016-2748-5.

Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.

尿液

Diagnosis set (n = 272)	% Sensitivity (Se)	% Specificity (Sp)
HS3ST2	82.0 (137/167)	21.20 (22/105)
SEPTIN9	90.4 (151/167)	67.6 (71/105)
SLIT2	90.4 (151/167)	18.1 (19/105)
HS3ST2 + SEPTIN9	90.4 (151/167)	72.4 (76/105)
HS3ST2 + SLIT2	90.4 (151/167)	34.3 (36/105)
SEPTIN9 + SLIT2	91.0 (152/167)	71.4 (75/105)
HS3ST2 + SEPTIN9 + SLIT2	90.4 (151/167)	75.2 (79/105)

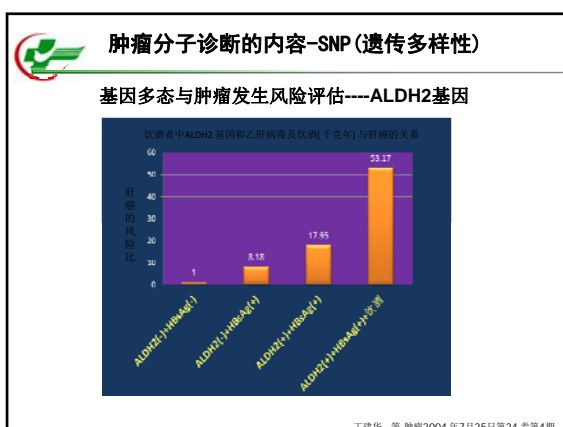
Note: Performance Se/Sp for either 1/highest Sp with Se > 90 % or 2/highest Sp if no Se > 90 %

肿瘤分子诊断的内容-SNP (遗传多样性)

基因多态与化疗药物敏感性、毒副作用

Evaluation	Disease	Gene	Effect
DPD, TS, and FU	Colorectal cancer	DPYD, TYMS, MTHFR	Although DPD deficiency is a recognized entity, the exact set of polymorphic variants associated with such deficiency remains to be validated; differing polymorphisms studied with variable endpoints and conflicting results, although real associations may exist, results to date are unclear ⁴⁶⁻⁴⁸
UGT1A1 and irinotecan	Colorectal cancer	UGT1A1	Consistent association of UGT1A1*28 polymorphism with toxicity (hematologic and GI), but role of multiple other UGT1A1 polymorphisms is unclear ⁴⁹⁻⁵⁰
CYP and tamoxifen	Breast cancer	CYP2D6	Conflicting results from both large consortium and small studies ⁵¹⁻⁵³
Mercaptopurine and TPMT	Acute lymphoblastic leukemia	TPMT	Relatively few studies; studies had different endpoints; some evaluated functional activity of TPMT rather than using genotyping data ⁵⁴
Monoclonal antibodies	Colorectal cancer	FcγR	Small studies with Fcγ receptor polymorphisms associated with risk of disease progression after treatment with cetuximab and trastuzumab; Fcγ polymorphisms associated with response in patients with lymphoma treated with rituximab ⁵⁵⁻⁵⁸
DNA repair pathway	Multiple cancers	XRCC1, ERCC1, XPD	No consistent observations ⁵⁹⁻⁶⁰
Gemcitabine	Non-small-cell lung cancer	RRM1	Consistently negative results ⁶¹
Protein factors	Non-small-cell lung cancer	EGFR, ABCG2, AKT1	Preliminary studies that need prospective validation ⁶²⁻⁶⁴

J Clin Oncol. 2010 Sep 10;28(26):4029-37



肿瘤分子诊断的内容-DNA 突变

遗传性肿瘤的筛查

Familial Syndrome	Study Data	Comment
Breast cancer		
BRCA1	Most studies found no association (14 studies; N = 10,170) ¹⁸ or worse outcome with mutation (six studies; N = 11,880) ¹⁹ ; only one study reported superior outcome (N = 25) ²⁰	Conflicting results; the majority finding no associations or worse outcome with mutation; varied underlying populations
BRCA2	Eleven studies found no association (N = 13,888) ^{18,19,21-23,25} ; only one study reported worse outcome with mutation (N = 12) ²⁴	Generally small underpowered studies with negative results
Combined BRCA1/2 or unspecified	Six studies found no association (N = 28,673) ¹⁸ ; only one study reported worse outcome with mutation (N = 32) ²⁴	Generally small underpowered studies with negative results
Ovarian cancer		
BRCA1	Five studies found no association (N = 15,127) ^{18,26-28} ; four studies reported superior outcome when mutation was found (N = 13,173) ²⁹⁻³²	Conflicting results; two of the studies showed improved outcome in a subset of patients with advanced-stage disease ^{31,32} ; many had incompletely described patient populations
BRCA2	Two studies found no association (N = 12,346) ^{33,35} ; two studies reported superior outcome (N = 32,688) ³⁴	Incompletely described patient populations
Combined BRCA1/2 or unspecified	All five studies reported superior outcome in patients with mutations (N = 22,173) ³⁶⁻⁴⁰	Varied underlying populations
Colorectal cancer		
HNPCC by clinical criteria	Two studies found no association (N = 15,144) ^{41,42} ; eight studies reported superior outcome with mutation (N = 48,271) ⁴³⁻⁵⁰	Majority of early studies pointed to superior survival; however, when multivariate modeling was applied, this survival advantage often did not persist
HNPCC by mutation analysis	One study found no association (N = 38) ⁵¹ ; three studies reported superior outcome with mutation (N = 9,129) ⁵²⁻⁵⁴	Small sample studies; multivariate model did not show superior outcome
Ovarian cancer		
HNPCC by clinical criteria	Two studies found no association (N = 26,400) ^{55,56}	Only one of these studies ⁵⁵ included a control population; other studies compared HNPCC patients with ovarian cancer population statistics
HNPCC by mutation analysis	One study found superior outcome with mutation (N = 144) ⁵⁷	

Abbreviation: HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

J Clin Oncol. 2010 Sep 10;28(26):4029-37

肿瘤分子诊断的内容-DNA 突变

肺癌靶向药物治疗相应的基因检测

Gene	Variant	美国获FDA批准的 药物	中国获CFDA批准的 药物	肺癌中未获批
EGFR	p. S492R, p. G719S, p. G719C, p. G719A, c. exon 19 Deletions, c. exon 19 Insertions, p. A763_Y764 insFQEA, p. S768I, p. . p. C797S, p. L858R, p. L861Q, p. K757R, p. K846R, p. R776H, p. V689L, p. E709K	吉非替尼 厄洛替尼 阿法替尼	吉非替尼 厄洛替尼 阿法替尼 埃克替尼	凡德他尼2 帕尼单抗2 西妥昔单抗 #2 艾维替尼3
	T790M	奥希替尼	奥希替尼	——

数字2表示: FDA 获批, 用于其他癌种 (除肺癌) 的药物
数字3表示: 在肺癌中开展临床试验的药物

肿瘤分子诊断的内容-DNA 突变

肺癌靶向药物治疗相应的基因检测

Gene	Variant	美国获FDA批准的 药物	中国获CFDA批准的 药物	肺癌中未获批
BRAR	p. Y472C, p. G469A, p. G469L, p. G468V, p. G469E, p. G469V, p. V600E, p. V600M, p. V600K, p. V600R, p. V600G, p. V600D, p. K601E, p. L597Q, p. L597R, p. L597S, p. L597V, p. D594E, p. D594G, p. D594V, p. D594N, p. D594H, p. D594N	达拉非尼+曲美替尼	——	维罗非尼 2
ROS1	Fusions: CD74-ROS1, SDC4-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1, TPM3-ROS1, LRIG3-ROS1	克唑替尼	——	卡博替尼2 劳拉替尼3
RET	Fusions: HOOK1-RET, CDC6-RET, KIF5B-RET, CUX1-RET	卡博替尼 凡德他尼	——	舒尼替尼2 索拉非尼 2 瑞戈非尼 2

数字2表示: FDA 获批, 用于其他癌种 (除肺癌) 的药物
数字3表示: 在肺癌中开展临床试验的药物

肿瘤分子诊断的内容-DNA 突变

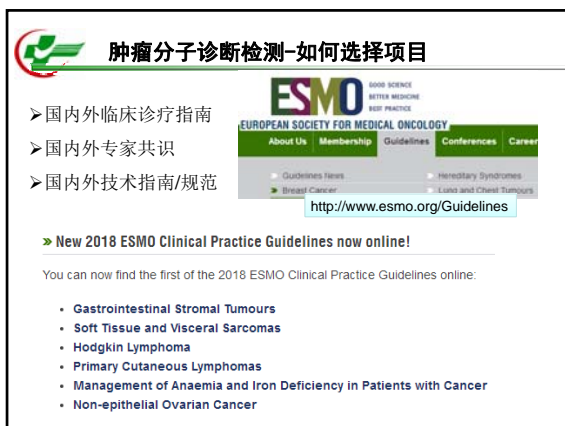
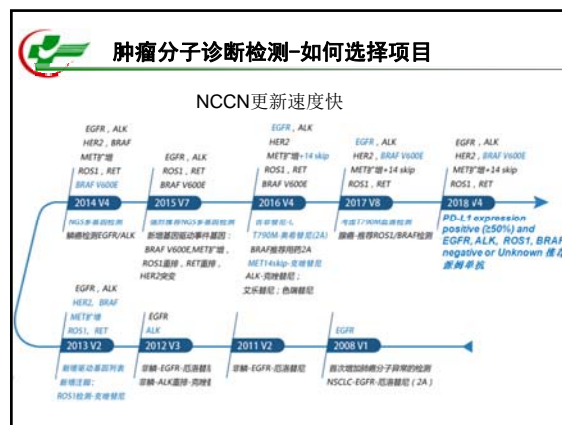
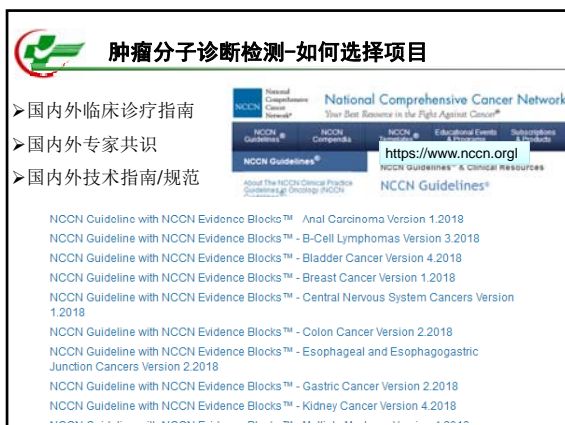
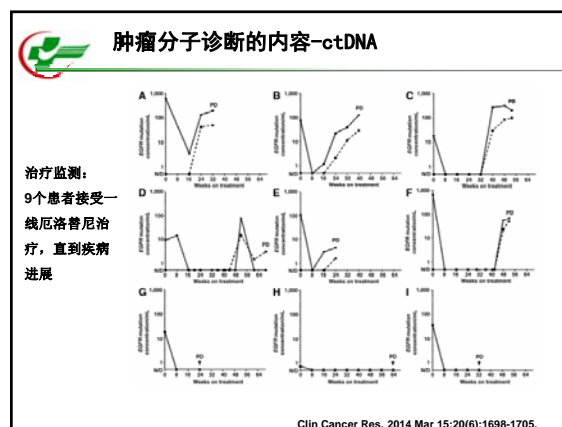
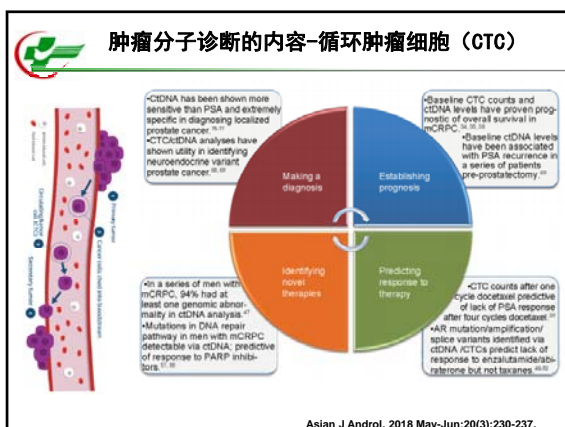
肺癌靶向药物治疗相应的基因检测

Gene	Variant	美国获FDA批准的 药物	中国获CFDA批准的 药物	肺癌中未获批
PIK3CA	p. C420R, p. E542K, p. E545K, p. E545Q, p. E545A, p. Q546K, p. D549N, p. Q546P, p. Q546R, p. Q546L, p. H1047L, p. H1047R	——	——	依维莫司2 替西罗莫司 2 西罗莫司2 MK22063
TP53	p. C277F, p. E285K, p. G245C, p. L194F, p. M237I, p. P152L, p. R158L	——	——	Alisertib3 ZD1775 (MK-1775) 3

肿瘤分子诊断的内容-DNA 突变

肺癌靶向药物治疗相应的基因检测

Gene	Variant	美国获FDA批准的 药物	中国获CFDA批准的 药物	肺癌中未获批
ALK	EML4-ALK, KLC1-ALK, HIP1-ALK, TPR-ALK, KIF5B-ALK, 基因扩增	克唑替尼 色瑞替尼 艾乐替尼	克唑替尼	劳拉替尼3
MET	扩增	克唑替尼	克唑替尼	卡博替尼2 INC2803
HER2	Exon20 插入 / 扩增	阿法替尼	阿法替尼	拉帕替尼 2 曲妥珠单抗2 帕妥珠单抗 2 米那替尼3
KRAS	p. G12A, p. G12D, p. G12V, p. G12C, p. G12R, p. G12S, p. G13D, p. G13C, p. G13R, p. G13S, p. Q61H, p. Q61P, p. Q61R, p. Q61L, p. Q61K	——	——	舒尼替尼2 Cobimetinib2 司美替尼3 Abemaciclib 3



肿瘤分子诊断检测-如何选择项目

► 国内外临床诊疗指南
► 国内外专家共识
► 国内外技术指南/规范

2017年《NCCN乳腺癌筛查和诊断临床实践指南》(第1版)更新与解读
2017-08-15 复旦大学中山医院乳腺外科 张瑾 符霞 刘雷
157人浏览

中国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(V 2016) 解析
2017-07-15 复旦大学中山医院结直肠外科 秦颖 符霞 刘雷 马青阳
81人浏览 1人分享

肿瘤分子诊断检测-如何选择项目

► 国内外临床诊疗指南
► 国内外专家共识
► 国内外技术指南/规范

2015.07 《肿瘤个体化治疗检测技术指南》 卫计委 印发肿瘤个体化治疗检测技术指南

2015.07 《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》 卫计委 印发药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南

2017.12 《感染性疾病相关个体化医学分子检测技术指南》 卫计委 规范个体化医学分子检测的医疗机构临床检测实验室活动

2017.12 《个体化医学检测测序技术指南》 卫计委 规范医疗机构开展测序技术个体化医学检测服务活动

肿瘤分子诊断检测-如何选择项目

1. **Molecular Diagnostics in the Neoplasms of the Pancreas, Liver, Gallbladder, and Extrahepatic Biliary Tract, 2018 Update.**
Zhang L, Bluth MH, Bhalla A.
Clin Lab Med. 2018 Jun;38(2):367-384. doi: 10.1016/j.cll.2018.03.003. Review.
PMID: 29776636

2. **Molecular Diagnostics in Esophageal and Gastric Neoplasms, 2018 Update.**
Zulficar M, Bluth MH, Bhalla A.
Clin Lab Med. 2018 Jun;38(2):357-365. doi: 10.1016/j.cll.2018.02.009. Review.
PMID: 29776635

3. **Molecular Diagnostics in the Neoplasms of Small Intestine and Appendix, 2018 Update.**
Zhang Y, Zulficar M, Bluth MH, Bhalla A, Beydoun R.
Clin Lab Med. 2018 Jun;38(2):343-355. doi: 10.1016/j.cll.2018.03.002. Review.
PMID: 29776634

4. **Molecular Diagnostics in Colorectal Carcinoma: Advances and Applications for 2018.**
Bhalla A, Zulficar M, Bluth MH.
Clin Lab Med. 2018 Jun;38(2):311-342. doi: 10.1016/j.cll.2018.02.008. Review.
PMID: 29776633

各种肿瘤中的生物检测标志物

(The NCCN Biomarkers Compendium)

Table 2. Summary of Testing Types Included in the National Comprehensive Cancer Network Biomarkers Compendium^{a,b}

Test Detects	No. of Rows (Recommendations)	No. of Unique Entities (Gene Symbols, Translocations, Rearrangements)
Protein/protein expression (includes flow cytometry, cytospin, immunohistochemistry)	361	112
Translocation	105	64
Mutation	88	37
Gross chromosomal defects (deletion, abnormality, trisomy, inversion, complex alteration, hyperdiploidy/hypodiploidy, inactivation, telomere length)	60	
Gene rearrangement	40	10
Virus detection	42	5
Antigen expression ^c	14	2
Serum protein level ^c	8	1
Amplification	6	1
Changes in short repeated DNA sequences ^c	4	2
Promoter methylation	2	
Gene expression pattern ^c	1	
Presence of <i>Helicobacter pylori</i>	1	

https://www.nccn.org/store/products/description.aspx?productid=2 Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):608-11

各种肿瘤中的生物检测标志物

(The NCCN Biomarkers Compendium)

Table 3. Predictive Tests Used for Treatment Decision Making, Extracted From National Comprehensive Cancer Network Guidelines and Biomarkers Compendium^{a,b}

Test	Guideline or Disease	Test	Guideline or Disease
21-gene RT-PCR	Breast cancer	ESR1 expression	Breast cancer
BCR-ABL1 translocation, ABL1 mutation	Ph+ acute lymphoblastic leukemia, chronic myelogenous leukemia	KIT mutation	Soft tissue sarcoma: GIST
ALK rearrangement	Non-small cell lung cancer, melanoma, colon cancer, rectal cancer	KRAS mutation	Colon cancer, rectal cancer, non-small cell lung cancer
BRAF mutation	Non-small cell lung cancer, melanoma, colon cancer, rectal cancer	MGMT promoter methylation	Central nervous system cancers: anaplastic glioma/glioblastoma
EGFR mutation	Non-small cell lung cancer	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 expression and/or mutation, MSI testing	Colon cancer, rectal cancer
ERBB2 amplification/overexpression	Breast cancer, esophageal and esophagogastric junction cancers, gastric cancer	PICRRA mutation	Soft tissue sarcoma: GIST
ROS1 rearrangement	Non-small cell lung cancer	PCR expression	Breast cancer

Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):608-11

肿瘤分子诊断检测技术-细胞水平 (CTC检测)

Label-dependent (biological)

- Immunocapture
 - Positive isolation
 - Negative depletion
- Immunofluorescence
 - Fluorescence-activated cell sorting (FACS)
 - Droplet-based FACS
 - Fluorescence imaging
- Immunomagnetophoresis
 - Positive isolation
 - Negative depletion
- Functional assay
 - Biomarker assay in culture
- Transient cellular adhesion
 - Deterministic cell rolling

Analyst. 2018 May 24. doi: 10.1039/c7an01979c.

肿瘤分子诊断检测技术-细胞水平 (CTC检测)

Label-independent (physical)

1. Mechanical filtering

- Microsieve
- Pillar
- Weir
- Cross-flow

2. Hydrodynamics

- Deterministic lateral displacement (DLD)
- Dean flow fractionation (DFF)
- Microvortex
- Pinched flow fractionation (PFF)
- Hydrodynamic filtration

3. Electrokinetics

- Dielectrophoresis (DEP)
- Electrophoresis
- Electrical impedance cytometry (Coulter counting)

4. Acoustophoresis

- Bulk acoustic standing wave
- Surface acoustic standing wave

5. Density gradient

- Centrifugation
- Sedimentation field flow fractionation (SdFFF)

Analyst. 2018 May 24. doi: 10.1039/c7an01979c.

肿瘤分子诊断检测技术-染色体水平改变

采用核型分析、FISH或MLPA(多重连接探针扩增技术)

MLPA

优点:

- > 一次性可检测多个位点
- > 可以区分单个核苷酸不同

局限性:

- > 不能用于单个细胞的检测
- > 只能检测已知位点
- > DNA质量要求高
- > 探针设计困难, 操作繁琐

肿瘤分子诊断检测技术-染色体水平改变

采用核型分析、FISH或MLPA(多重连接探针扩增技术)

FISH

优点:

- > 操作简单
- > 杂交速度快,
- > 且灵敏度较一般原位杂交高,

局限性:

- > 仍然只能针对特定的1条或几条染色体
- > 探针制备较困难
- > 检测的费用相对比较昂贵

实时荧光定量PCR 技术

非特异性荧光标记 (染料法):

1. SYBR Green/ Evagreen

特异性荧光标记 (探针法):

2. TaqMan水解探针

3. Molecular Beacon分子信标

改良染料法-ARMS+ Evagreen

将ARMS技术与染料技术结合-提高特异性

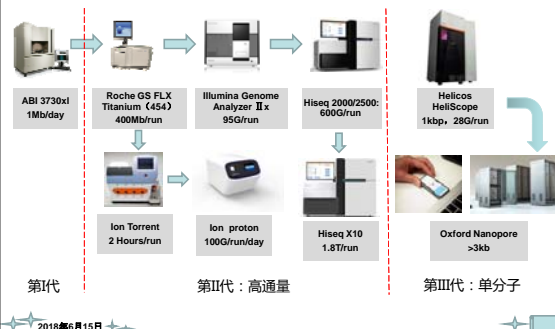
代表试剂: EGFR突变检测

TaqMan-ARMS法

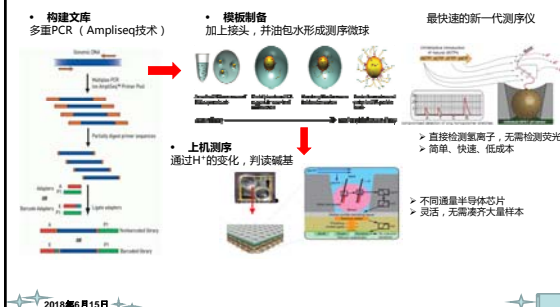
将ARMS技术与TaqMan技术结合-特异性提高、灵敏度增加

代表试剂: 单基因突变检测

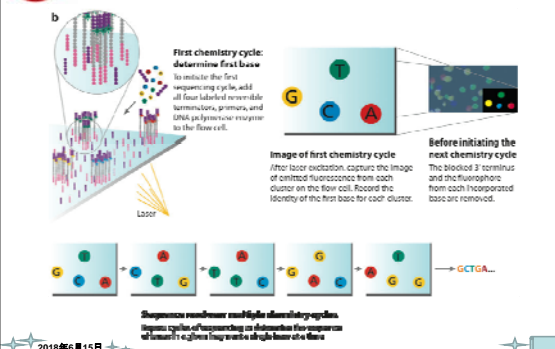
测序技术



Ion Torrent测序技术平台（电信号）



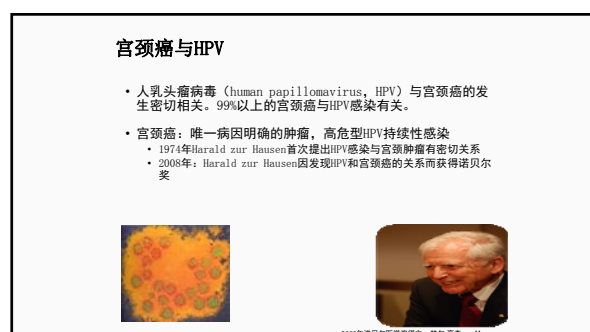
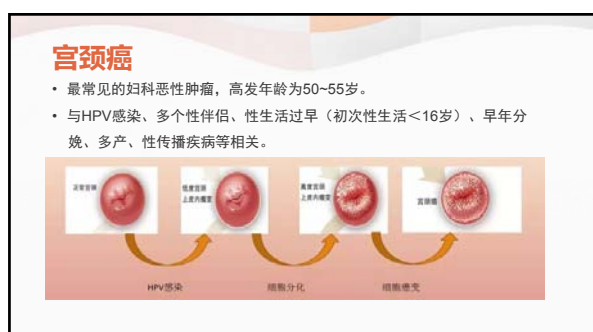
■ Illumina测序原理（光信号）



NGS与其他分子检测平台对比

技术方法	检测水平	样本类型	优势	劣势
IHC	蛋白	组织	直接展现表达结果， 直观	主观判断，对操作人员要求较高，阳性判定不确定
FISH	DNA	组织	扩增是金标准，可以测融合	主观判断，对操作人员要求较高，结果容易出错
ARMS	DNA	组织，血液	速度快，精准度较高	无法检测扩增及大片段测序，热点测序
ddPCR	DNA	组织，血液	单位点精准度非常高，可以进行动态监测	多位点匹配度不高，热点测序
一代测序	DNA	组织，血液	能直观地读出序列，是基因检测的金标准	通量低 无法检出低频突变
NGS	DNA/RNA	组织，血液 尿液等	一次检测所有突变类型，多基因，精准度高	周期略长，费用高

THANKS



HPV的分类与分型

- 已经发现了超过100种HPV亚型
- 肛门与生殖道相关的HPV亚型约30-40种
- WHO (2005年) 确认与宫颈癌相关程度较为清楚的HPV型归为14种
高危型HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68) 和**疑似高危型** (26、53、73)
- 与尖锐湿疣等良性疾病相关HPV被归为低危型HPV (6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、89)，一般认为这类HPV感染不会诱导宫颈癌的发生

HPV分型与子宫颈癌

HPV16和18型导致~70%宫颈癌

16+18=70%
The high-risk HPV types account for 70% of cervical cancer

型别	比例	子宫颈癌分布
HPV16	57%	
HPV18	14%	
HPV31	7%	
HPV33	4%	
HPV35	3%	
HPV39	1-2%	
HPV45		
HPV51		
HPV52		
HPV56		
HPV58		
HPV59		
HPV66		
HPV68		
HPV73		

HPV感染与子宫颈癌

宫颈癌是目前唯一病因明确，并可以实现早发现、早治疗的癌症。
 “筛查”预防病变是预防的关键！

梁某某，女，31岁

症状：同房后出血半年余

妇检：外阴正常，阴道通畅，宫颈肥大，局部见菜花样赘生物2*2cm，质脆，触血(+)，穹窿滑，宫旁无增厚，子宫前位，常大，质中，活动可，双侧附件区未扪及异常。

完善相关检查？

梁某某，女，31岁

辅助检查：

- 肿瘤标志物：SCCA 1.9 μg/L
- 宫颈细胞学检查：H-SIL
- 宫颈取样高危型HPV检测：HPV 16 (+)；HPV 18、其他高危亚型均为阴性。
- 阴道镜+宫颈活检：①(宫颈3、6点)上皮重度非典型增生伴癌变；②(宫颈11点)中度分化鳞状细胞癌。
- 妇科彩超：子宫前位，大小形态正常，轮廓清晰。各壁反射均匀。宫颈大小为35×37×36mm，内回声不均匀。双侧附件未见明显异常回声。

诊断：

宫颈癌IB1期

诊断依据：

- ①育龄期妇女，以同房后出血为主要表现；
- ②妇检提示宫颈肥大，见菜花样赘生物2*2cm，质脆，触血(+)，穹窿光滑，宫旁无增厚；
- ③妇科彩超提示宫颈回声不均匀
- ④宫颈活检病理为宫颈鳞状细胞癌。

梁某某，女，31岁

辅助检查：

- **肿瘤标志物：SCC 1.9 μg/L**
- 宫颈细胞学检查：H-SIL
- 宫颈取样高危型HPV检测：HPV 16 (+)；HPV 18、其他高危亚型均为阴性。
- 阴道镜+宫颈活检：①（宫颈3、6点）子宫颈黏膜组织慢性炎症改变伴上皮重度非典型增生癌变；②（宫颈11点）中度分化鳞状细胞癌。
- 妇科彩超：子宫前位，大小形态正常，轮廓清晰。各壁反射均匀。宫颈大小为35×37×36mm，内回声不均匀。双侧附件未见明显异常回声。

鳞状细胞癌抗原（SCCA）

【正常值】小于1.5 μg/L

【临床意义】SCCA对绝大多数鳞状上皮细胞癌均有较高特异性。

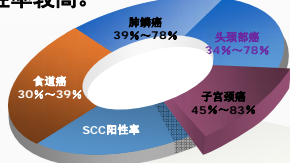
主要应用于鳞状上皮细胞起源的癌症诊断，包括：

宫颈癌
食管癌
外阴癌
肺癌（非小细胞癌）
头颈/颈部/肛门鳞癌

部分良性疾病可见SCCA增高，如：

银屑病、湿疹、药疹、皮炎、红斑狼疮等皮肤病；
肺部感染、慢性支气管炎肺炎、慢阻肺等肺病；
慢性胃炎、慢性肾衰、肾病综合征等肾病。

SCC是最早用于诊断鳞癌的肿瘤标志物，其中子宫颈癌阳性率较高。



SCCA在宫颈癌中的应用

- 70%以上的子宫颈癌SCCA升高，子宫颈腺癌仅15%左右。
- SCCA水平与宫颈鳞癌的病情进展及临床分期有关。
- 若肿瘤明显侵犯淋巴结，SCCA明显升高。

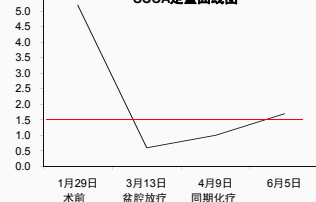


Bruijn对538例宫颈癌患者作回顾性分析，SCCA平均阳性率55%，其中淋巴结转移患者中42%有SCCA浓度升高（>1.9 μg/L）。

(de Bruijn et al. The Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Cancer of the Uterine Cervix. 《Tumour Biol》, 1998, 19 (6): 505-516)

董某某，女，46岁

SCCA定量曲线图



宫颈鳞状细胞癌IIA1期术后4月余，放化疗后3周。复查SCCA升高。

SCCA在宫颈癌中的应用

- 宫颈癌患者根治术后，SCCA显著下降。
- 宫颈癌患者疗效评价指标之一，化疗后SCCA持续上升，提示对此方案不敏感。

李桂兰等连续监测了89例中晚期宫颈鳞状细胞癌患者放疗及化疗前后血清中SCCA的质量浓度，结果显示其敏感性为71.9%（64/89），特异性为95.3%（61/64）。并在随访中发现，所有复发患者SCCA转阴后又出现异常升高。

(李桂兰、赵桂玲. 鳞状细胞癌抗原监测在宫颈癌治疗中的临床意义[J]. 《中国肿瘤临床》, 2010, 37 (11): 638-639)

SCCA在宫颈癌中的应用

- SCCA对宫颈癌复发的预示敏感性高，在影像学方法确定前3个月。

A.Gadducci等通过文献回顾发现46%-74%的宫颈癌复发病例SCCA会在临床症状出现前上升，提早时间为2-7.8个月。

(A. Gadducci et al. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. 《Crit Rev Oncol Hematol》, 2008, 66 (1):10-20)

梁某某，女，31岁

辅助检查：

- 肿瘤标志物：SCCA 1.9 μg/L
- 宫颈细胞学检查：H-SIL
- 宫颈取样高危型HPV检测：HPV 16 (+)；HPV 18、其他高危亚型均为阴性。
- 阴道镜+宫颈活检：①（宫颈3、6点）上皮重度非典型增生癌变；②（宫颈11点）中度分化鳞状细胞癌。
- 妇科彩超：子宫前位，大小形态正常，轮廓清晰。各壁反射均匀。宫颈大小为35×37×36mm，内回声不均匀。双侧附件未见明显异常回声。

宫颈防癌筛查：三阶梯技术



宫颈细胞学检查

指征：

- ✓ 符合筛查条件妇女，1~3年内未行宫颈细胞学筛查者
- ✓ 有接触性出血、阴道排液增多等临床症状者
- ✓ CIN治疗后随访

要求：

- ✓ 3天内无阴道用药或冲洗、性生活及妇检
- ✓ 避免经期采样
- ✓ 取材部位覆盖整个转化区
- ✓ 避免润滑剂的影响



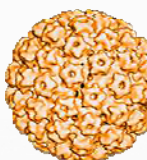
宫颈取样高危型HPV检测

指征：

- ✓ 与细胞学联合应用于30岁以上妇女的宫颈筛查
- ✓ 对细胞学诊断为ASC-US或LSIL的患者进行分流
- ✓ CIN治疗前后随访监测

要求：

- ✓ 3天内无阴道用药、阴道冲洗、性生活及妇检
- ✓ 避免经期采样
- ✓ 同时经行细胞学采样时，先行细胞学采样，后行HPV DNA采样



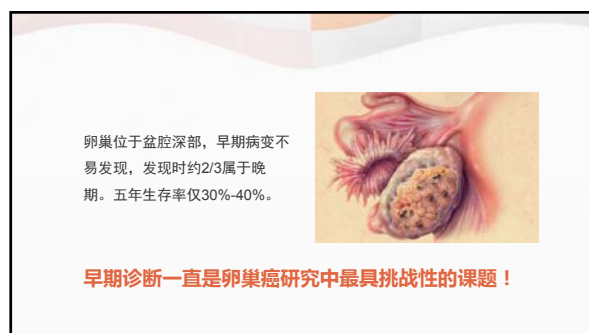
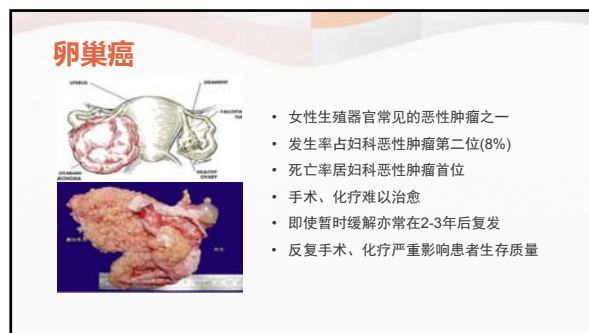
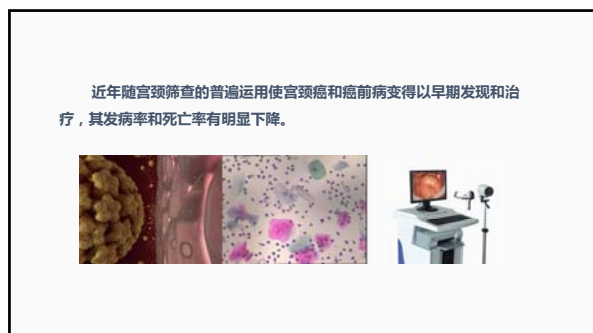
无包膜的双链DNA病毒

阴道镜检查

- 阴道镜检查适应症：主要针对

- * 细胞学异常者；
- * HPV异常者（持续阳性）；
- * 虽细胞学正常，肉眼呈重度、颗粒状糜烂；

- 检查时注意分为满意阴道镜、不满意阴道镜；
- 组织病理检查是诊断宫颈病变的金标准。



文某某，女，38岁

症状：腹胀痛逐渐加剧，排尿不畅，伴肛门坠胀感及里急后重感。无痛经。

体征：腹水、胸水征，腹部及附件扪诊不满意。

腹部B超：胆囊息肉、胆囊炎。腹腔积液。

盆腔B超：子宫肌瘤可能（7×6mm）。左附件囊肿（19×17mm）。腹腔积液。

上腹部CT：大网膜肿胀、增厚，腹腔大量积液。考虑腹膜转移瘤？腹膜炎？

腹水：少量核异形细胞，未见癌细胞。

文某某，女，38岁

肿瘤标志物：

CA125: 273.8 U/ml

HE4: 137.0 pmol/L

CA199: 286.4 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL



文某某，女，38岁

初步诊断：腹水查因

1. 胃肠道恶性肿瘤？
2. 原发于卵巢的腹膜癌？
3. 腹膜结核？
4. 腹膜炎？



文某某，女，38岁

肿瘤标志物：

CA125: 273.8 U/ml 参考范围 <35 U/ml

HE4: 137.0 pmol/L

CA199: 286.4 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL

CA125

【正常值】小于35 U/ml

【临床意义】CA125升高可见于恶性肿瘤、其他疾病及部分生理状态。

恶性肿瘤	良性肿瘤和其他疾病	生理状态
上皮性卵巢癌	子宫内膜异位症	月经来潮
子宫内腺癌	子宫肌瘤	妊娠
宫颈癌	PID	手术后
肺癌	OHSS	放疗
肝癌	卵巢良性肿瘤	
胃肠道恶性肿瘤	心衰、糖尿病	
胰腺癌	腹膜炎、腹水、结肠炎	
胆道癌	急性肝炎、胰腺炎	
乳腺癌	肺炎、心包炎、肾病	

CA125在卵巢癌中的应用

- 联合阴道超声筛查高危人群
- 盆腔肿块良恶性鉴别诊断
- 卵巢癌治疗时及治疗后监测

盆腔包块鉴别诊断

- 在因盆腔包块就诊患者中，引起CA125升高最常见的病因是**子宫内膜异位症**
- 绝经前女性**，CA125升高**超过200U/ml**时对肿瘤的诊断才有意义
- 绝经后女性**，CA125升高更应引起警惕，采用**20U/ml**作为上限更合适
- 子宫切除术后**女性采用**26U/ml**作为上限

女，41岁，腹痛和盆腔包块

子宫内膜异位症CA125特点



- 多见于**绝经前**
- 一般**小于200U/ml**
- 复查有**数值波动**
- 对照**治疗后**会下降

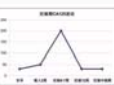
女，34岁，停经6周
B超：宫内妊娠，左侧附件区混合性包块约8×7×8cm

CA 125	1337.3 U/ml
HE4	66 pmol/L

停经7周时行人流+腹腔镜剔除瘤，术中见囊内含油脂和头发，术后病理成熟畸胎瘤，CA125降至正常。

妊娠期CA125升高特点

- 孕卵植入2周后，CA125即有升高
- 妊娠6-7周达到高峰，可>1000U/ml，但一般在200U/ml左右
- 孕12周下降至35U/ml以下
- 中晚期一般在正常范围
- 产后1小时可再次短暂上升



(逸仙妇瘤)

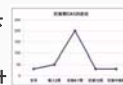
女，34岁，停经6周
B超：宫内妊娠，左侧附件区混合性包块约8×7×8cm

CA 125	1337.3 U/ml
HE4	66 pmol/L

停经7周时行人流+腹腔镜剔除瘤，术中见囊内含油脂和头发，术后病理成熟畸胎瘤，CA125降至正常。

妊娠期CA125升高特点

- 孕卵植入2周后，CA125即有升高
- 妊娠6-7周达到高峰，可>1000U/ml，但一般在200U/ml左右
- 孕12周下降至35U/ml以下
- 中晚期一般在正常范围
- 产后1小时可再次短暂上升



(逸仙妇瘤)

15岁 腹部巨大囊、实性肿块，腹水

	术前	术后
CA 125	595	313
HE 4	103	49
CA 19.9	111	71

双侧卵巢交界性浆液性肿瘤，可见粘液

48岁，女，腹部包块

CA 125	219 U/ml
HE4	116 pmol/L
CA 19.9	2346 U/ml

卵巢粘液性癌

60岁，女，腹胀、腹部肿块，MR 全身多发转移灶

CA 125	5941 U/ml
HE4	2797 pmol/L
CA 19.9	85.1 U/ml
AFP	2.56 ng/ml

盆腔肿物穿刺，高级别浆液性癌

卵巢癌中CA125升高的特点？

卵巢癌中CA125升高的特点

- 明显升高——浆液性癌
- 中度升高——子宫内膜样癌和透明细胞癌、浆液性交界性肿瘤
- 轻度升高或不升高——粘液性癌
- I期卵巢癌只有50%升高，III-IV期有90%升高
- 术前CA125高低与卵巢癌预后无关

文某某，女，38岁

肿瘤标志物：

CA125: 273.8 U/ml

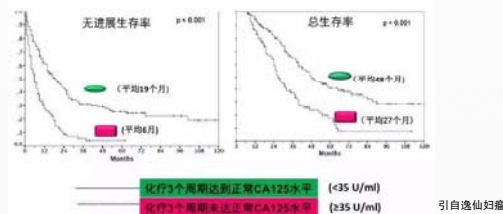
HE4: 137.0 pmol/L

CA199: 286.4 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL

不支持：子宫内膜异位症
卵巢浆液性癌
卵巢子宫透明内膜样癌
卵巢透明细胞癌
炎症可能性大
不排除卵巢粘液性癌

CA125下降与疗效呈正相关



高某某，卵巢癌术后一年随访
CA125正常范围内倍增



CA125用于随访

- 正常随访每3月复查一次即可
- CA125升高到出现临床复发中位时间为2~6个月
- CA125在正常范围内发生倍增也是复发危险因素，倍增距复发中位时间为6个月

文某某，女，38岁

肿瘤标志物：

CA125: 273.8 U/ml

HE4: 137.0 pmol/L 参考范围 <150 pmol/L

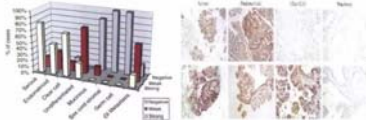
CA199: 286.4 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL

HE4

【正常值】小于150pmol/L

【临床意义】继CA125之后被高度认可的又一上皮性卵巢癌肿瘤标志物。正常卵巢表面上皮中不表达。



HE4在浆液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌高表达，在粘液性癌、生殖细胞和性索间质肿瘤不表达

HE4用于鉴别盆腔包块

女，41岁，腹痛与盆腔包块
(子宫内膜异位症)

肌酐	0.64 mg/dl
CA 125	91 U/ml
CA125	125 U/mL
HE4	55 pmol/L

女，52岁，腹部包块
(卵巢浆液性癌)

肌酐	0.7 mg/dl
CA 125	1900 U/ml
HE4	601 pmol/L
CA 19.9	6 U/ml
CEA	0.3 ng/ml

- 联合CA125作为子宫内膜异位囊肿和卵巢癌的鉴别诊断
- 对超声显示有盆腔包块患者：
 - ✓ HE4和CA125同时升高提示卵巢癌
 - ✓ CA125升高而HE4无明显升高提示子宫内膜异位症
- 对交界性和癌的敏感性78%，特异性86%

HE4应用需注意年龄及肾功能

中国妇女HE4正常参考值 (pmol/L)

<60岁	33.04~88.67
60~69岁	34.72~105.1
70岁	45.18~132

女, 56岁, 慢性肾病病史, 腹水

CA 125 51 U/ml
HE-4 1233 ng/ml

卵巢癌?

肌酐 450 umol/L

肾功能衰竭!

文某某, 女, 38岁

肿瘤标志物:

CA125: 273.8 U/ml

HE4: 137.0 pmol/L

CA199: 286.4 U/ml 参考范围 <37 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL 参考范围 <25 ng/mL

CA199升高

恶性肿瘤	良性疾病
胰腺癌	胰腺炎
胃癌	胆管炎
胆囊癌	急性肝炎
胆管癌	肝硬化
肠癌	

CA199与卵巢肿瘤

- 主要用于鉴别krukenberg瘤
- 卵巢粘液性癌可升高
- 对已有CA125升高的卵巢肿瘤, 增加CA199无临床意义
- 成熟性囊性畸胎瘤可 > 1000U/ml

AFP升高

恶性肿瘤	良性疾病或生理状态
原发性肝癌	病毒性肝炎、肝硬化
卵巢生殖细胞肿瘤	妊娠
胃癌	胎儿神经管畸形
胰腺癌	双胎
结肠癌	

AFP与卵巢肿瘤

- AFP异常升高: 卵黄囊瘤 (100%)、未成熟畸胎瘤 (61.9%)、无性细胞瘤 (11.6%)、胚胎瘤
- AFP变化与卵黄囊瘤治疗效果及复发呈正相关
- AFP用于卵黄囊瘤治疗后的随访
- AFP > 10000ng/ml是生殖细胞肿瘤预后不良的独立因素
- AFP可准确预测混合型生殖细胞肿瘤是否含有卵黄囊成分

文某某, 女, 38岁

肿瘤标志物:

CA125: 273.8 U/ml

HE4: 137.0 pmol/L

CA199: 286.4 U/ml

AFP: 25.05 ng/mL

行胃镜诊断: 胃癌 (皮革胃)
化疗6疗程, 症状缓解

不支持生殖细胞肿瘤
高度怀疑消化道肿瘤

子宫内膜癌



- 发生于子宫内膜的上皮恶性肿瘤
- 来源于子宫内膜腺体的腺癌最常见
- 生殖道三大恶性肿瘤之一
- 占女性全身恶性肿瘤7%
- 占女性生殖道恶性肿瘤20~30%
- 平均发病年龄60岁
- 75%发生于50岁以上妇女

子宫内膜癌的流行病学

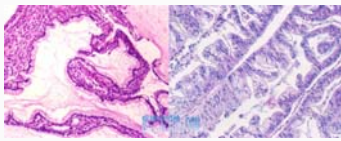
- 美国患者获诊断时75%为早期，生存率75%
- 种族差异：白色人种终生风险2.88%，黑色人种1.69%
- 80%发生在绝经后妇女
- 危险因素
 - 雌激素、初潮早、绝经晚、Lynch综合征、年老（≥55）、他莫昔芬
- 遗传倾向
 - Lynch综合征或遗传性非息肉性结直肠癌
- 临床症状
 - 阴道流血，阴道排液，下腹痛等

子宫内膜癌的诊断

- 病史及临床表现；血液检查（包括CA125）；子宫内膜活检；影像学检查
- 可选：基因检测（<50岁并有子宫内膜癌或结直肠癌家族史）
- 推荐
 - 诊断性刮宫对于绝大部分内膜癌的诊断可靠而准确（A级证据）
 - 宫腔镜下内膜活检——金标准（A级证据）
 - 阴道超声——活检前分流患者（B级证据）
 - 若检查阴性而症状持续则进一步评估（B级证据）

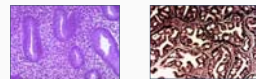
子宫内膜癌

- I型（雌激素依赖型）：占大多数，均为子宫内膜腺癌。子宫内膜增生，继而癌变；雌孕激素受体阳性率高，预后好。
- II型（非雌激素依赖型）：多见于老年体瘦妇女。恶性度高，分化差；雌孕激素受体阴性，预后不良。



子宫内膜癌分型

- **I型**：雌激素依赖型，约占子宫内膜癌80%。
- 发生在绝经前或围绝经期妇女。
- 多为晚绝经（>50岁），肥胖，
- 合并高血糖、高脂血症等内分泌代谢疾病
- 大多伴有**子宫内膜不典型增生**。
- 分期早、进展慢。
- 组织类型：主要为子宫内膜腺癌。



子宫内膜癌分型- II型

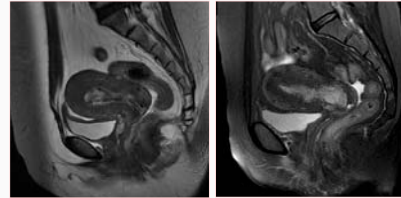
- **II型**：非激素依赖型，占10%-20%。
- 发病与高雌激素无关，无内分泌代谢紊乱，
- 发生在绝经后，
- 伴有萎缩性内膜，
- 分化差，侵袭性强。
- 包括：
 - 浆乳癌 (Uterine papillary serous carcinoma, UPSC)、
 - 透明细胞癌 (clear cell carcinoma) 等。

诊断中的几个关注问题

- 75%子宫内膜癌均为早期患者。
- 阴道出血是最常见症状，可发生在任何年龄妇女。
- 子宫内膜癌主要通过辅助检查诊断并确诊。
- 病理诊断最后确诊。

诊断中的几个关注问题—辅助诊断

- (1) 子宫内膜活检：分段诊断性刮宫；
- (2) B超检查：常见子宫内膜明显增厚，绝经后 $>5\text{mm}$ ，阴性预测值达96%；
- (3) MRI、CT诊断淋巴结转移诊断价值相同；
MRI 检查能准确显示病变范围、肌层受侵深度；
- (4) 宫腔镜检查：可直接下观察病变情况，取活体组织行病理学检查；注意膨宫压力 $<80\text{mmHg}$ ；
- (5) 血清标记物检查 CA125。



I A期子宫内膜癌，
子宫内膜不连续增厚，
局部形成息肉样肿块，
肌层未见受累

II B期子宫内膜癌，
累及宫颈腺体及基膜。

ER、PR在子宫内膜癌中的应用

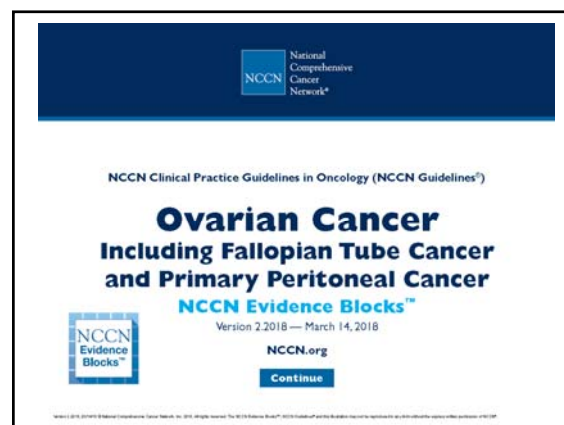
- 子宫内膜癌ER、PR的表达程度与其组织学类型、肌层浸润等生物学行为有关，程度愈低，肿瘤恶性程度愈高，激素治疗效果及预后也更差。
- PR阳性者淋巴结转移率低于阴性者，ER、PR均为阳性者淋巴结转移率显著低于ER、PR均为阴性者。

〈高慧娟,李小毛.子宫内膜癌肿瘤标志物研究进展[J].《广东医学》,2014 (6) :940-942〉

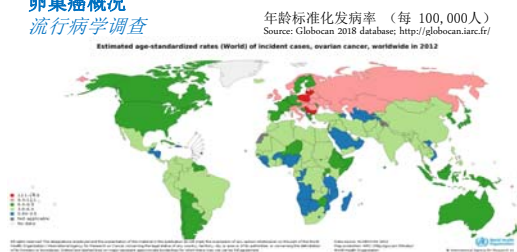
谢谢！
THANKS

卵巢癌检验项目的临床应用和案例分析

- 卵巢癌的概念
- 组织学分类和临床分期
- 诊断标准
- 实验室检查
- CA125和HE4
- 案例分析

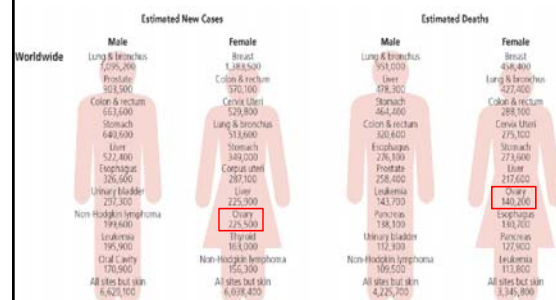


卵巢癌概况 流行病学调查



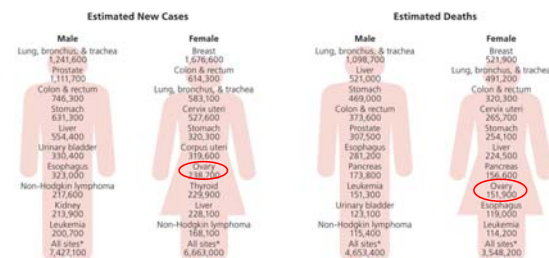
- 约20%的女性被诊断患有子宫附件的包块或囊肿，其中有10%的患者需要接受卵巢肿瘤切除手术
- 13~21%的包块或囊肿是恶性的
- 从全球来看，卵巢癌的发病率为2例到15例（每十万人）
- 目前卵巢癌的发病率仍在持续升高

2008全球肿瘤发病率 and 死亡率统计



Global Cancer Statistics, Ahmmedin Jemal, DVM, PhD; CA CANCER J CLIN 2011;61:69-90(美国癌症学会: 临床肿瘤杂志)

2012全球肿瘤发病率和死亡率统计



Global Cancer Statistics, 2012 Lindsey A. Torre, MSPH; Freddie Bray, PhD; CA CANCER J CLIN 2015;65:87-108(美国癌症学会: 临床肿瘤杂志)

卵巢癌FIGO分期

Ⅰ期：局限于卵巢或输卵管



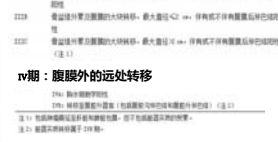
Ⅱ期：累及一侧或双侧卵巢或输卵管，伴有盆腔扩散（骨盆缘以下）或原发性腹膜癌



Ⅲ期：累及卵巢或输卵管，或原发性腹膜癌，伴有细胞学或组织学确认的盆腔外腹膜扩散，和/或转移至腹膜后淋巴结



Ⅳ期：腹膜外的远处转移



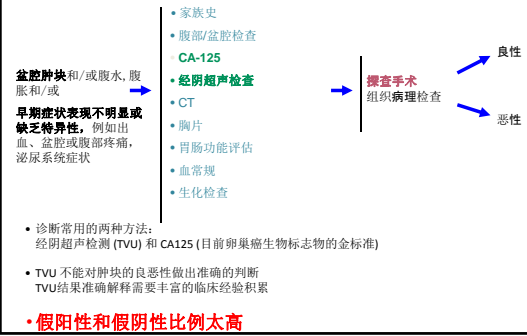
Jaime Prat, J Gynecol Oncol. 2015 Apr; 20(2): 87-89.

卵巢癌诊断及治疗的现状

- 一个难题：
 - 无成熟的早期诊断方法
- 二个70%：
 - 确诊时约70%已属晚期
 - 治疗后即使是已达到临床完全缓解的病人仍有70%最终将复发；
- 三个进展：
 - 手术病理分期
 - 肿瘤细胞减灭术
 - 紫杉醇+卡铂化疗方案
- 四个焦点：
 - 保留生育/生理功能、早期的辅助治疗、晚期的治疗、复发的诊断和治疗



诊断卵巢癌的流程



卵巢癌的肿瘤标志物

Cancer marker	Proposed uses	Phase of development
CA125	Differential diagnosis of pelvic masses Monitoring treatment with chemotherapy	Accepted clinical use Accepted clinical use
Her-2/neu	Tissue marker for prognosis prediction and treatment outcome	Evaluation
Ang-2	Tissue marker for prognosis prediction	Research/discovery
Intelin	Detection	Evaluation
HLA-G	Differential diagnosis	Research/discovery
TAT1	Tumor monitoring	Research/discovery
CASA	Tumor monitoring, prognosis prediction	Research/discovery
TPA	Tumor monitoring	Research/discovery
CEA	Tumor monitoring	Research/discovery
LPA	Detection	Evaluation
PAI-1	Prognosis prediction	Research/discovery
Interleukin-6	Prognosis prediction	Research/discovery
Kallikreins 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15	Differential diagnosis, tumor monitoring, prognosis prediction	Research/discovery
hCG/βhCG	Prognosis prediction	Evaluation
Prostatein	Differential diagnosis	Research/discovery
Caldespinin	Tumor monitoring	Research/discovery
HE-4	Differential diagnosis of pelvic masses, monitoring therapy	In clinical use in some centers
Mitogen-activated protein kinase	Tissue marker for prognosis prediction	Research/discovery
Insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2)	Prognosis prediction	Research/discovery
R5F-1	Prognosis prediction	Research/discovery
NAC-1	Prognosis prediction	Research/discovery

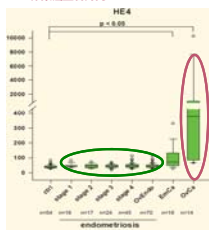
卵巢癌的生物标志物

CA125——不完美的“金标准”

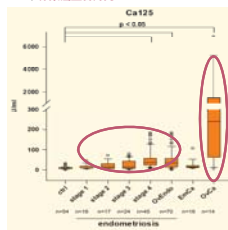
- 1 CA125在许多妇科良性疾病和其他系统恶性疾病中升高 (特异性低)
- 2 约30-30%上皮性卵巢癌中不表达CA125 (敏感性低)
- 3 50%以上的上皮性卵巢癌早期并不表达CA125 (早期敏感性低)

1 CA125在许多妇科良性疾病中升高

HE4: 子宫内膜异位症几乎不升高
HE4: 卵巢癌显著升高



CA125: 子宫内膜异位症轻微升高
CA125: 卵巢癌显著升高



✓ 更好鉴别诊断子宫内膜异位症

Ctrl = healthy controls; Endo = endometriosis; EOC = endometrial ovarian cancer
Hillemann, K. et al. (2009). Br J Cancer. 100(8), 1315-1319.

病例Gyn-16b

44岁女性患者，有子宫内膜异位症和子宫内腺囊肿史，出现腹痛，超声扫描提示囊肿。

参数	结果 07/11/2011	正常范围
胆红素	0.7	< 1.3 mg/dl
AST	22	< 45 U/L
ALT	19	< 45 U/L
总胆红素	0.9	< 1.3 mg/dl
CEA	0.9	< 5 ng/ml
CA 19.9	22	< 37 U/ml
CA 125	190	< 35 U/ml
HE-4	34	< 100 pmol/L

报告：CA 125中度升高，可见于某些良性妇科疾病，主要为绝经前妇女（子宫内膜异位症、囊肿）。患者前次检测值升高，提示应对患者进行评估，在1个月后复查以监测任何变化。

诊断：子宫内膜异位囊肿和子宫内膜异位症加重。

评论：如我们前面所提及，子宫内膜异位症是引起绝经前妇女CA 125升高的主要原因，结果与此相符。患者HE4值正常支持这一推断。然

案例分析1

- 72岁女性，无疾病史，出现子宫不规则出血

参数	结果	参考区间
肌酐	0.7	
AST	22	
ALT	19	
总胆红素	0.3	
CEA	10.4	
CA199	105	
CA125	324	
HE4	83	

- 报告：肿瘤标志物的重度升高，可见于某些良性系统的疾病。
- 诊断：子宫内膜腺癌

2 约20-30%上皮性卵巢癌中不表达CA125

卵巢癌 (n=103)	HE4 (+) CA125 (+)	HE4 (+) CA125 (-)	HE4 (-) CA125 (+)	HE4 (-) CA125 (-)
Total	9% (n=12)	11% (n=14)	71% (n=92)	9% (n=11)
CA125 (+)		82% (n=106)		
CA125 (-)			91% (n=127)	

HE4 <140 pmol, CA125 < 35 U/ml

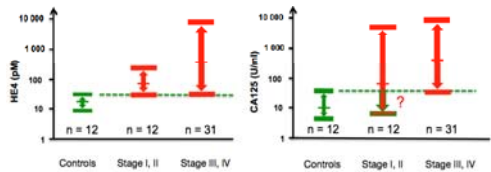
与单一使用CA125相比，HE4可以使卵巢癌的检出率提高约10%

✓ 联合检测可以发现更多卵巢癌并减少单独检测的漏诊率

3 约50% EOC早期并不表达CA 125

HE4: 分期较早卵巢癌的早期诊断

CA125: 对晚期卵巢癌有较好的临床意义



卵巢癌新型标志物

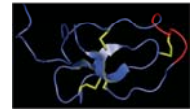
人附睾蛋白4(HE4)生物学特点^{1,2}

乳清酸性蛋白家族(WAP家族)

- 由4个乳清酸性蛋白域(WAP)和一个4-二硫中心(WFDC2)组成
- 乳清酸性蛋白基因编码的13 kDa的分泌性糖蛋白
- N-端糖基化：20-25 kDa (CA125分子量>200 kDa)

蛋白酶抑制剂家族

- 相应的底物和HE4的生物学功能未知
- 可能是抗菌、抗炎因子



HE4特点

- 在生殖系统和呼吸系统表达
- 卵巢癌最常见升高的标志物
- 无论疾病的早期还是晚期阶段，均出现mRNA和蛋白水平表达的升高
- 对CA125有效补充

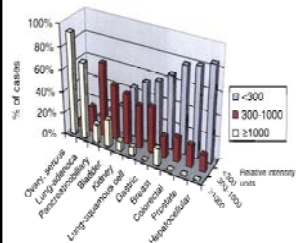
¹ Bouchard D et al. Lancet Oncol 2006; 7, 167-74.
² Holström I et al. Cancer Res. 2003, 63, 3695-3700.

HE4在正常组织和肿瘤组织中的表达

HE4 mRNA在正常组织中的表达

- 仅在正常的人附睾、呼吸道上皮细胞及生殖道表达。

HE4 mRNA在不同肿瘤中的表达



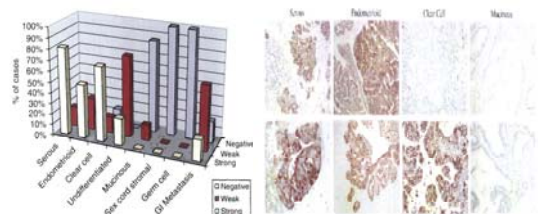
在卵巢癌中的表达

- > 90% 浆液性卵巢癌中表达

在肺癌中的表达

- 在> 60% 肺癌中高表达
- 在< 10% 肺鳞癌中表达

HE4 在不同类型卵巢肿瘤组织中的表达



- HE4在浆液性、子宫内膜样及透明状细胞性卵巢癌中高表达。
- HE4在粘液性、生殖细胞及性索卵巢癌中几乎不表达。

临床意义：HE4水平与病理组织分型有关

	例数	HE4 (pmol/L)
卵巢癌	49	123.00 ^a (68.35~379.05)
交界性卵巢上皮肿瘤	12	41.20 ^b (26.10~125.30)
良性卵巢上皮肿瘤	21	32.60 (15.78~46.00)

^a 卵巢癌组与交界性卵巢上皮肿瘤和良性卵巢上皮肿瘤比较， $P<0.05$ ， $P<0.01$

^b 交界性卵巢上皮肿瘤与良性卵巢上皮肿瘤， $P<0.05$

陈霞等. Labeled Immunoassays & Clin Med, 2010

HE4反映卵巢癌治疗的效果

HE4水平的变化与病程发展的关系

	疾病状态			合计
	PD	SD	CR+PR	
$\geq 31.25\%$	6	0	0	6
$-31.25\% \sim 31.25\%$	2	2	1	5
$\leq -31.25\%$	0	2	15	17
合计	8	4	16	28

病情进展(PD)、稳定(SD)与缓解(包括完全缓解和部分缓解，CR+PR)之间，HE4浓度变化率差别具有显著性(chi-square值为26.6， $P<0.01$)

结论

HE4水平变化反映疾病发展趋势，监测治疗的效果

卢仁泉等.《中国癌症杂志》2010年第20卷第9期

案例分析4

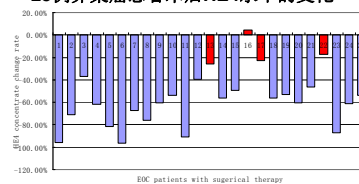
- 68岁女性，伴高血压、高胆固醇，出现三期卵巢乳头状浆液性腺癌并开始化疗。

参数	化疗后1个月	化疗后2个月	正常区间
肌酐	1	0.9	
AST	12	11	
ALT	13	14	
GGT	16	21	
总胆红素	0.2	0.2	
CA125	178	192	
HE4	955	889	

- 报告：TM提示化疗失败

HE4反映卵巢癌手术的效果

25例卵巢癌患者术后HE4水平的变化



- 手术治疗的25例EOC,手术后病情基本缓解
- 血清的HE4水平出现明显下降：21例，符合率为84%(21/25)，
- HE4水平降低-20%左右：3例
- HE4显现升高：1例

卢仁泉等.《中国癌症杂志》2010年第20卷第9期

卵巢癌患者手术前后HE4、CA125结果比较

组别	例数	HE4 (pmol/L)	CA125 (u/ml)
卵巢癌术前组	15	172.2 (94.3~2467)	140.5 (110.3~3540)
卵巢癌术后组	15	53.8 (50.9~325)	43.7 (25.9~3500)

尚陈宇等.《中国妇幼保健》2015年第20卷第9期

案例分析9

- 56岁女性患者，无不良习惯或已知过敏史，有高血压和慢性肾衰竭史。

参数	结果	正常区间
肌酐	3.9	
AST	37	
ASL	44	
CEA	5.5	
CA199	34	
CA125	31	
HE4	654	

- 报告：肾衰竭是引起HE4假阳性最常见的原因，不应该在肾衰竭患者中考虑这些结果。

HE4和CA125的联合应用 改善卵巢癌诊断和治疗监测的敏感性

- 多数卵巢癌均存在HE4和CA125的同时升高
- HE4和CA125来源不同
 - CA125在某些类型的卵巢癌显著升高
 - HE4在某些类型卵巢癌显著升高

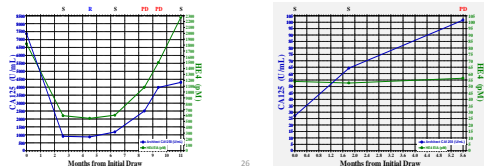
CA125联合HE4可以减少30-50%生物标志物阴性卵巢癌的漏诊¹

改善了卵巢癌诊断和治疗监测的敏感性²

¹ Mann RB et al. *Gynecologic Oncology* 2008; 111: 455-458
² Alford WJ et al. *Clinical Laboratory Immunology* 2009; 3: 39-51

HE4和CA125相互补充

- 多数卵巢癌HE4和CA125水平同时升高
- HE4和CA125来源于不同的组织
 - 某些卵巢癌，CA125显著升高
 - 某些卵巢癌，HE4显著升高



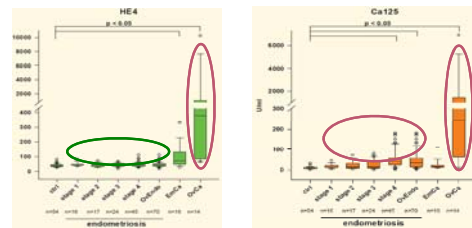
CA125和HE4联合应用发现更多卵巢癌

	HE4 (-) CA125 (-)	HE4 (-) CA125 (+)	HE4 (+) CA125 (+)	HE4 (+) CA125 (-)
上皮性卵巢癌 EOC (n=129)	9% (n=12)	11% (n=14)	71% (n=92)	9% (n=11)
总计	9%		91% (n=117)	

HE4 (-): HE4 <140 pmol/L; CA125 (-): CA125 <35 U/ml

Brown et al. Differential expression of CA125 and a novel serum tumor marker HE4 in epithelial ovarian cancer; ASCO 2007

鉴别诊断子宫内膜异位症和卵巢癌



HE4: 子宫内膜异位症几乎不升高
HE4: 卵巢癌显著升高

CA125: 子宫内膜异位症轻微升高
CA125: 卵巢癌显著升高

Graph acc. Tab. 2 of Huhtinen et al.; Br. J. Cancer, 2009, 100(8)

卵巢恶性风险模型 (risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)

- ROMA模型系应用国外患者的资料建立并在一项前瞻性多中心试验中进行了验证。
- 公式并未确定CA125及HE4的阳性阈值,只需将两者的具体检测值根据绝经状态代入相应公式,即可得到风险预测概率
- 国内北京大学人民医院妇科肿瘤中心成夜霞等通过对191例患者的研究验证该预测模型预测盆腔包块患者卵巢癌风险的有效性

卵巢癌风险评估 ROMA计算公式

ROMA
(恶性风险计算方法)

公式和得分

绝经前:

$$PI = -12.0 + 8.36 \ln[HE4] + 0.660 \ln[CA125]$$

绝经后:

$$PI = -8.09 + 1.64 \ln[HE4] + 0.728 \ln[CA125]$$

$$ROMA (\%) = \frac{\exp(PI) \times 100}{1 + \exp(PI)}$$

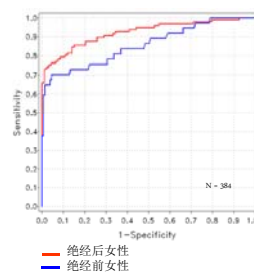
绝经前的公式, HE4权重更大, CA125在绝经前良性疾病升高更常见

ROMA指数用于卵巢癌风险分层

超过60%的I-II期的上皮性卵巢癌（EOC）ROMA出现高值

盆腔肿块	N	绝经前女性		N	绝经后女性	
		ROMA < 11.4%	ROMA ≥ 11.4%		ROMA < 39.9%	ROMA ≥ 39.9%
分期 I-II EOC	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
分期 I-III EOC	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
分期 I-IV EOC	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
分期 III-IV EOC	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)
未分期 EOC	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
良性疾病	137	118 (86.2 %)	19 (13.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

ROMA 指数对良性疾病和上皮性卵巢癌有效的鉴别诊断



HE4、CA125和ROMA值的灵敏度和特异性结果比较

	临界值	面积	灵敏度	特异性	阳性似然比	阴性似然比	诊断符合率
未绝经组							
HE4	74.08	93.9	90.9	93.3	13.37	0.1	90.59
CA125	86.95	79.6	63.6	85.1	4.27	0.43	55.29
ROMA	18.85	94.3	90.9	93.2	13.47	0.1	84.71
绝经组							
HE4	75.23	96.9	100	82.6	5.74	0	84.38
CA125	24.53	87.9	100	63	2.7	0	68.75
ROMA	31.75	97.4	94.9	89.1	8.7	0.05	89.06
绝经+未绝经组							
HE4	75.01	96.9	98	87.9	8.1	0.02	83.89
CA125	82.47	80.9	64	86.9	4.54	0.42	53.69
ROMA	27.82	96.9	94	90.9	10.33	0.06	87.25

案例分析2

- 44岁女性，有子宫内腺异位症和子宫内腺囊肿史，出现腹痛、超声扫描提示囊肿。

参数	结果	正常区间
肌酐	0.7	
AST	22	
ASL	19	
CEA	0.9	
CA199	22	
CA125	150	
HE4	34	

诊断：子宫内腺异位症和子宫内腺囊肿加重

案例分析3

- 62岁女性，无疾病史，出现腹胀和腹水

参数	结果	正常区间
肌酐	0.9	
CEA	1.8	
CA199	18	
ALT	14	
HE4	849	
CA125	1311	

- 报告：CA125和HE4水平显著升高，提示卵巢肿瘤的概率高。
- 评论：CA125和HE4水平明显提示为肿瘤。

案例分析4

- 68岁女性，伴高血压、高胆固醇，出现三期卵巢乳头状浆液性腺癌并开始化疗。

参数	化疗后1个月	化疗后2个月	正常区间
肌酐	1	0.9	
AST	12	11	
ALT	13	14	
GGT	16	21	
总胆红素	0.2	0.2	
CA125	178	192	
HE4	955	889	

- 报告：TM提示化疗失败

案例分析5

- 58岁女性，非吸烟者，无不良习惯，有纤维肌痛和抑郁病史，超声扫描发现卵巢肿块。

参数	结果	正常区间
CEA	1	
CA199	6	
CA125	324	
HE4	467	

- 报告：CA125和HE4水平提示肿瘤
- 诊断：二期卵巢乳头状浆液性癌

案例分析6

- 52岁女性，诊断为卵巢乳头状浆液性癌接受新辅助化疗

参数	3周	6周	3月	4月	正常区间
肌酐	0.9	0.9	0.8	0.9	
CA125	422	210	76	24	
HE4	849	514	356	52	

- 报告：CA125和HE4显著下降，提示治疗反映良好。

案例分析7

- 31岁女性，伴腹痛，卵巢超声扫描提示卵巢囊肿

参数	结果	正常区间
CEA	0.4	
CA199	24	
CA125	52	
HE4	43	

- 报告：CA125轻度升高，可见于某些良性妇科疾病，如子宫内膜异位症或者卵巢囊肿。
- 诊断：卵巢囊肿

案例分析8

- 68岁女性患者，无疾病史，出现腹痛，超声扫描发现可疑影像

参数	结果	
肌酐	0.9	
AST	29	
ALT	29	
CEA	1	
CA199	6	
CA125	32	
HE4	64	

- 报告：TM水平在参考区间
- 诊断：Ia期末分化卵巢癌

总结

- 1.
- 2.
- 3.



专家介绍：



姓名：龙顺钦

基本情况：广东省中医院肿瘤内二科主任，副主任中医师，医学硕士。

学会任职：中华中医药学会肿瘤分会青年委员会委员；世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会常务理事；广东省中医药学会肿瘤治疗与康复专业委员会副主任委员；广东省中西医结合学会肿瘤姑息治疗专业委员会副主任委员；广东省中西医结合学会肿瘤微创治疗专业委员会副主任委员。

泌尿生殖系统肿瘤 临床与诊断

龙顺钦

广东省中医院芳村医院 肿瘤科

病例导入

- 患者男性，45岁
- 主诉：血尿1周
- 症状：间歇性血尿，暗红色，无血凝块，不伴有疼痛。其他健康状况良好，无其他明显症状
- 体格检查：无病态面容，心率、血压均正常。其他体格检查未见明显异常。患者自述尿液呈暗红色，表现为全程性血尿



血尿查因？

诊断思路



肾癌

肾癌

- 肾癌，又称肾细胞癌，占成人恶性肿瘤的2-3%，占原发性肾恶性肿瘤的85%。
- 肾癌一般好发于50-60年龄段，男女发病比例约1.6:1
- 大多数肾癌散发。约2-4%为遗传性，常见的有Von Hippel-Lindau综合征，Birt-Hogg-Duke综合征和遗传性乳头状肾癌
- 肾癌的危险因素有：吸烟、肥胖、职业暴露（重金属）等

肾癌

临床表现

症状与体征

越来越多的肾肿瘤由体检B超或CT等检查偶然发现

- A. 肾癌三联征——血尿、疼痛和肿块 (肿块往往仅在晚期病例体检中才能发现)
- 转移症状 约有10%的病人因转移症状，如病理骨折、咯血、神经麻痹及转移部位出现疼痛等而就诊

肾癌

临床表现

B. 副肿瘤综合征

- 红细胞增多，高血钙，高血压等

C. 实验室指标

- 血常规：贫血
- 尿常规：血尿 (60%)
- 尿液脱落细胞阳性
- ESR、肌酐↑

D. 其他辅助检查

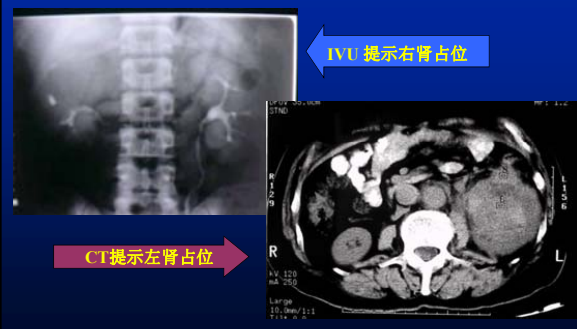
肾癌

其他辅助检查

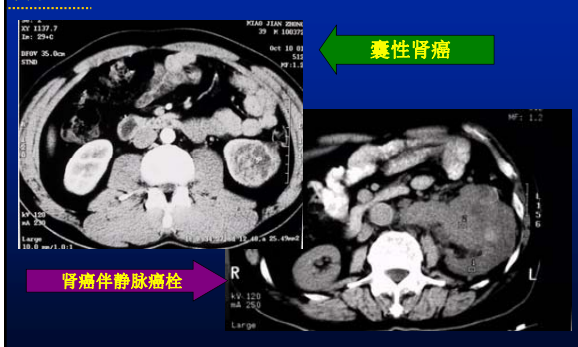
除典型的临床表现意外，影像学检查是肾癌诊断的最佳方法，常用的影像学检查手段有-

- B超
- 静脉尿路造影 (IVU):
- CT: 平扫CT值略低于或与肾实质相似，增强扫描后，肿瘤不如正常肾实质增强明显。
- 肾血管造影
- 磁共振: 对肿瘤是否侵及血管或血管内是否有癌栓形成有重要诊断价值

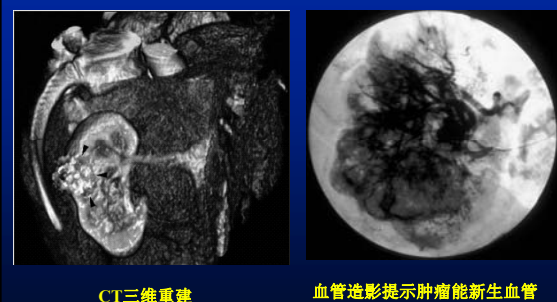
肾癌



肾癌

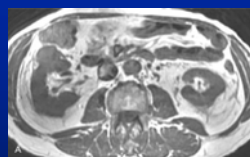


肾癌

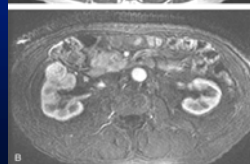


肾癌

A. 磁共振平扫提示有肾占位。



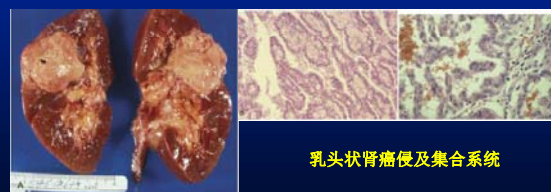
B. 磁共振增强扫描提示肿块信号强化，提示恶性可能



肾癌

组织病理诊断

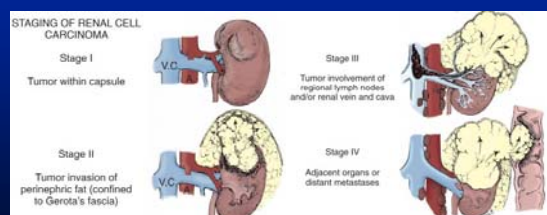
• 肾切除后组织病理诊断



乳头状肾癌侵及集合系统

肾癌

肾癌的临床分期 (Robson系统)



肾癌

肾癌的临床分期 (TNM系统)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Kidney Cancer (7th ed., 2010)			
Primary Tumor (T)		Regional Lymph Nodes (N)	
TX	Primary tumor cannot be assessed	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No regional lymph node metastasis
T1	Tumor 7 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney	N1	Metastasis in regional lymph node(s)
T1a	Tumor 4 cm or less in greatest dimension, limited to the kidney		
T1b	Tumor more than 4 cm but not more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2	Tumor more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2a	Tumor more than 7 cm but less than or equal to 10 cm in greatest dimension, limited to the kidney	M0	No distant metastasis
T2b	Tumor more than 10 cm, limited to the kidney	M1	Distant metastasis
T3	Tumor extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia		
T3a	Tumor grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumor invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia		
T3b	Tumor grossly extends into the vena cava below the diaphragm		
T3c	Tumor grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava		
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
Anatomic Stage/Prognostic Groups			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1 or T2	N1	M0
	T3	N0 or N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

肾癌

鉴别诊断



• 良性肾肿瘤
-血管平滑肌脂肪瘤 (Angiomyolipoma)

• 肾盂癌 (Renal Pelvis Cancer)

膀胱癌

膀胱癌

- 在中国，膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤
- 男女发病比例约 2.7:1
- 50-70岁是膀胱癌的高发年龄段
- 膀胱癌的危险因素有：吸烟、职业暴露（如皮革、橡胶、染料、纺织等）、感染（如埃及血吸虫）、长期使用环磷酰胺等

膀胱癌

膀胱癌的组织病理学

组织类型有-

- | | |
|----------|------|
| 1. 移行细胞癌 | 90% |
| 2. 鳞癌 | 7-8% |
| 3. 腺癌 | 1-2% |
| 4. 其它 | |

分化程度 按肿瘤细胞大小、形态、排列、染色、核改变及分裂相等可分为三级

生长方式 分为原位癌、乳头状癌及浸润性癌

膀胱癌

临床表现

A. 症状:

- 无痛性肉眼血尿 85-90%
- 膀胱刺激症状

B. 体征:

- 大多数病例没有典型的临床体征

膀胱癌

诊断

实验室检查

- 尿常规——血尿
- 尿液细胞学检查——取决肿瘤的大小和分级
- 缺乏特异性的肿瘤标记物

影像学检查

- B超——简单易行
- IVU
- CT和MRI可进一步评估肿瘤浸润的深度和盆腔淋巴结有无转移等情况

膀胱癌



B超检查，箭头所示膀胱占位

IVU下膀胱充盈缺损



膀胱癌



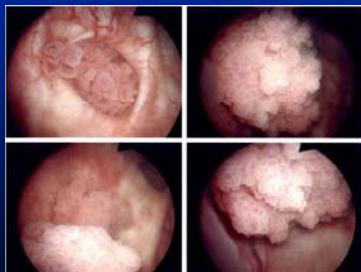
CT检查提示膀胱后壁占位

膀胱癌

诊断

膀胱镜

膀胱镜是膀胱癌诊断最直接有效的方法，可以明确膀胱肿瘤的大小范围，并且可以镜下组织活检



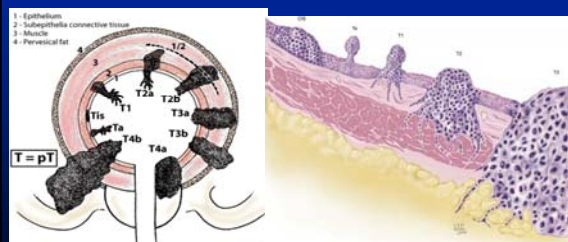
膀胱癌

膀胱癌的TNM分期

T (Primary tumour)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma in situ ('flat tumour')
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
T3a	Macroscopically (extravesical mass)
T3b	Microscopically
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate, uterus or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N (Lymph nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node 2 cm or less in greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node more than 5 cm in greatest dimension
M (Distant metastasis)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

膀胱癌

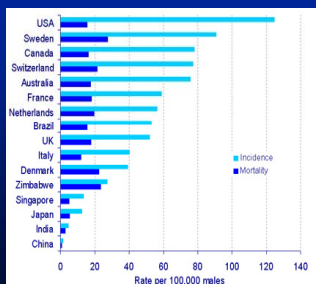
膀胱癌的TNM分期



前列腺癌

前列腺癌

- 在欧美国家，前列腺癌是威胁男性健康头号公共卫生问题。
- 在我国，随着体检的普及以及人们生活习惯和饮食结构的改变，前列腺癌的发病率也逐年上升。



前列腺癌

危险因素

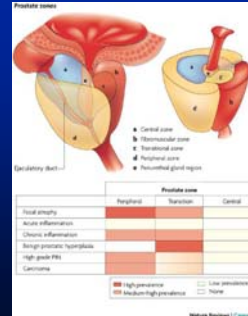
- 年龄
- 遗传背景
 - 种族—美国黑人前列腺癌发病风险较白人要高
- 家族史
- 高脂饮食
- 性激素因素
 - 前列腺癌生长往往具有雄激素依赖性
- 其它

前列腺癌

病理

- 病理 前列腺癌98%为腺癌，起源于腺细胞，其他少见的有移行细胞癌、鳞癌、未分化癌等。
- 前列腺的**外周带**是癌最常发生的部位，大多数为多病灶，易侵及前列腺尖部。

前列腺癌

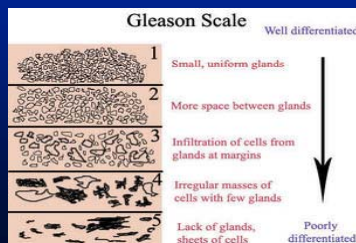


外周带是前列腺癌的好发区域

前列腺癌

Gleason评分系统

- Gleason评分系统是目前前列腺癌病理分级最常用的系统



前列腺癌

前列腺癌的临床分期

- A (I) 期前列腺增生手术标本中偶然发现的小病灶，多数分化良好。
- B (II) 期肿瘤局限在前列腺包膜以内。
- C (III) 期肿瘤穿破包膜并侵犯邻近器官，如膀胱颈等。
- D (IV) 期有盆腔局部淋巴结转移或远处转移灶。

前列腺癌

前列腺癌的TNM分期

T Categories	
TX:	Primary tumor cannot be assessed
T1:	Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a:	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b:	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c:	Tumor identified by needle biopsy
T2:	Tumor confined within prostate
T2a:	Tumor involves 50% or less of one lobe
T2b:	Tumor involves more than 50% of one lobe but not both lobes
T2c:	Tumor involves both lobes
T3:	Tumor extends through the prostate capsule
T3a:	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b:	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4:	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles
N Categories	
NX:	Regional lymph nodes were not assessed
N0:	The cancer has not spread to lymph nodes
N1:	The cancer has spread to lymph nodes
M Categories	
MX:	Distant metastasis cannot be assessed
M0:	No distant metastasis
M1:	Distant metastasis
M1a:	The cancer has spread to distant lymph nodes
M1b:	The cancer has spread to bone(s)
M1c:	The cancer has spread to other organs (e.g., lungs, liver, brain)

TNM: tumor-node-metastasis.

前列腺癌

临床表现

前列腺癌多数无明显临床症状，常在体检查PSA是发现或者在直肠指检时偶然被发现，也可在前列腺增生手术标本中发现。

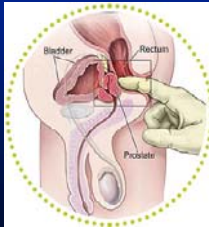
A. 症状（病情发展可有相应症状）：

- 尿路梗阻症状
- 血尿
- 直肠梗阻症状

前列腺癌

B. 体格检查:

- 直肠指检



前列腺癌

C. 肿瘤标记物

前列腺特异性抗原, Prostate Specific Antigen (PSA)

- $< 4 \text{ ng/ml}$ 正常
- $4 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 灰区
- $> 10 \text{ ng/ml}$ 高度怀疑前列腺癌

前列腺特异抗原(PSA)



PSA是存在于精液中的蛋白酶, 它和缓激肽家族同源。它是由Hara于1971年发现的, 1979年正式命名为前列腺特异抗原, 是前列腺癌最主要的肿瘤标志物。

美国1995年的一项调查表明, 利用它可发现小至0.3cm直径的前列腺癌, PSA有高度脏器特异性, 但部分良性前列腺病(BPH)也能升高。

PSA生化特性

正常人PSA主要存在于精液中, 其浓度($0.5 \text{ g/L} \sim 5.5 \text{ g/L}$)约为血清($< 0.4 \text{ g/L}$)的100万倍。

当肿瘤发生时, 前列腺和淋巴系统间组织屏障破坏, 前列腺内容物进入血循环, 使血中PSA升高, 每克前列腺癌使血清PSA升高 3 g/L 。

血中的总PSA(t-PSA)包括两种形式, 较少的是游离PSA(f-PSA), 大量存在的是与 α_1 -抗糜蛋白酶(ACT)或 α_2 巨球蛋白(A2M)结合的复合物(c-PSA)。

PSA的检测

目前检测 PSA的方法多用放免法和酶免法, 检测极限为 0.1 g/L , 阳性参考值为 $> 4 \text{ g/L}$

当阈值 4 g/L 时, PSA的敏感度78%, 当阈值降至 2.8 g/L 时, 敏感度92%, 两者特异性分别为33%、23%, 当阈值升至 8.0 g/L 时, 特异性提高至90%。

PSA的临床应用

1. 早期发现前列腺癌

PSA是目前可用于筛查的标志, 在低浓度时和良性前列腺增生有重叠。改善PSA早期诊断能力的办法有:

- ①以年龄调整参考值范围上限;
- ②测定PSA增长速率;
- ③测定PSA密度, 即PSA浓度/超声测量前列腺体积;
- ④f-PSA/t-PSA比例。 < 0.15 时前列腺癌可能性大。

目前临床上以第④条最常用

2. 前列腺癌的临床分期和预后判断

PSA和前列腺癌的恶性程度及转移有关，PSA阳性病人大都处于A-D2期，PSA浓度越高恶性程度越高；如果PSA > 50 μg/L，绝大部分病人伴有癌症浸润和转移。

3. 前列腺癌的复发监测

前列腺癌术后第一年，每三个月测一次PSA，第二年，每四个月测一次，以后每六个月测一次，直至第五年。

前列腺癌

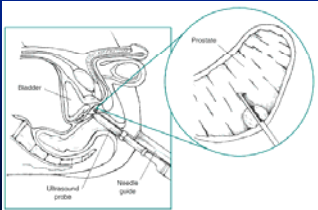
D. 影像学检查

- B超—往往为低回声结节
经直肠超声检查
- CT, MRI
- 骨扫描

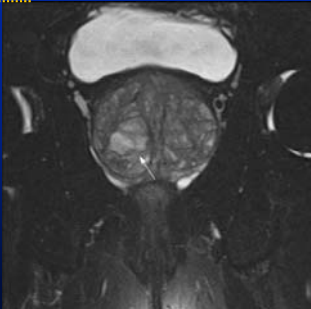
前列腺癌

E. 前列腺穿刺活检

- 是诊断的金标准

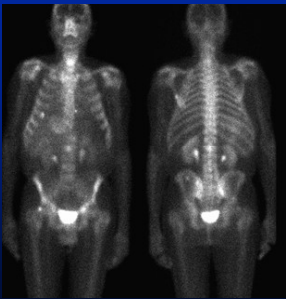


前列腺癌



MRI 提示前列腺占位

前列腺癌



骨扫描

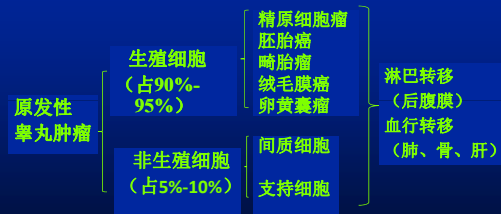
睾丸癌

睾丸癌

- 较少见，约占泌尿生殖肿瘤的3-9%。
- 15-35岁青壮年男性最常见的实体肿瘤。
- 病因不明，可能与隐睾、种族、遗传、化学致癌物质、损伤、感染、内分泌等有关。

睾丸癌

病理类型



继发性睾丸肿瘤——主要来自淋巴瘤及白血病等转移

睾丸癌

临床表现

- A. 症状:**
- 多见于30-40岁
 - 无痛性肿块，或阴囊钝痛及下坠感
 - 男子女性型乳房
 - 10%表现为睾丸附睾炎而误诊
- B. 体征:**
- 阴囊检查：患侧睾丸肿大、实质坚硬、失去正常弹性
 - 全身检查（腹，胸，颈部，脑）

睾丸癌

诊断

实验室检查

- 肿瘤标记物：AFP、HCG、LDH

影像学检查

- B超——首选
- CT——腹膜后淋巴结转移

睾丸癌

睾丸癌的TNM分期

TNM Staging System for Testis Cancer (7th ed., 2010)	
Primary Tumor (TX) The extent of primary tumor is usually classified after radical orchiectomy, and for this reason, a pathologic stage is assigned.	
pTX Primary tumor cannot be assessed pT0 No evidence of primary tumor (e.g. histologic scar in testis) pTis Intratubular germ cell neoplasia (carcinoma in situ) pT1 Tumor limited to the testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumor may invade into the tunica albuginea but not the tunica vaginalis pT2 Tumor limited to the testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumor extending through the tunica albuginea with involvement of the tunica vaginalis pT3 Tumor invades the spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion pT4 Tumor invades the scrotum with or without vascular/lymphatic invasion	Regional Lymph Nodes (N) Clinical NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension N2 Metastasis with a lymph node mass, more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass greater than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension N3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension Pathologic (pN) pN0 Regional lymph nodes cannot be assessed pN1 No regional lymph node metastasis pN2 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension and area that is equal to that nodes positive, none more than 2 cm in greatest dimension pN3 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or more than five nodes positive, none more than 5 cm, or evidence of extranodal extension of tumor pN4 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
Distant Metastasis (M) M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis M1a Nonregional nodal or pulmonary metastasis M1b Distant metastases other than to nonregional lymph nodes and lung	

Continued on next page

睾丸癌分期

pTis, 曲细精管内生殖细胞肿瘤 (Tis)

pT1, 局限于睾丸、附睾，不伴血管/淋巴管浸润，可侵犯睾丸白膜，但无鞘膜浸润。

pT2, 局限于睾丸、附睾，伴血管/淋巴管浸润，可侵犯睾丸白膜，有鞘膜浸润。

pT3, 肿瘤侵犯精索，有或无血管/淋巴管浸润。

pT4, 肿瘤侵犯阴囊，有或无血管/淋巴管浸润。

睾丸癌分期

N区域淋巴结:

N1: 单个或多个转移淋巴结, 最大直径 $<2\text{cm}$

N2: 单个或多个转移淋巴结, $2\text{cm}<\text{最大直径}<5\text{cm}$

N3: 转移淋巴结 $>5\text{cm}$

病例回顾

间歇性无痛性肉眼血尿

辅助检查:

尿常规: 红细胞(3+)(红细胞计数为 $250\text{个}/\mu\text{l}$), 蛋白质阴性。

尿样镜检: 红细胞形态正常, 无其他细胞、管型或细菌。

细菌培养: 阴性。

血红蛋白 141 g/L , 血清各项生化指标正常。

超声检查



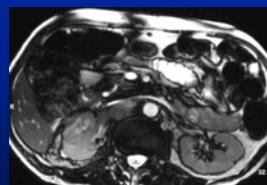
右肾超声所见, 右肾实质正常, 邻近有实性肿块

静脉尿路造影检查

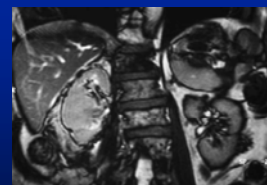


左肾显示正常。右肾中部有一充盈缺损, 导致肾盂肾盏系统部分变形——提示右肾内有一肿块

MR



横断面显示右肾中部有一肿瘤。右肾静脉可见且无肿瘤侵犯征象



冠状图显示右侧肾脏。肿瘤压迫致使肾盂肾盏向下中部及上部移位

术后病理：右肾透明细胞癌

谢谢！

前列腺癌相关肿瘤标志物

■ PSA衍生检测

- 年龄相关的PSA
- PSA速度 (PSAV)
- PSA密度 (PSAD)
- PSA移行带密度 (PSA-TZ)

■ 基于PSA结合的方法

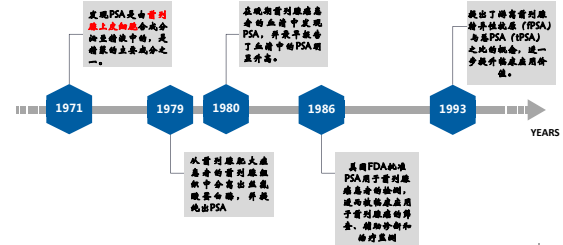
- fPSA/PSA比值
- PSA-act.

■ 新的标记物

- 前列腺特异性膜抗原 (PSM)
- 人缓激肽释放酶2 (Human kallikrein 2, HK2)

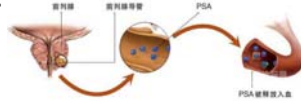


PSA历史

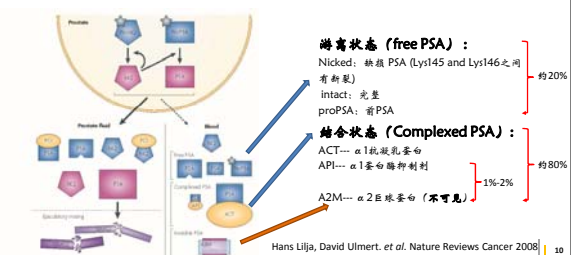


前列腺特异性抗原 (Prostate-Specific Antigen, PSA)

- **PSA的实质:** 单链糖蛋白 (34kD), 蛋白分解酶;
- **PSA的来源:** 前列腺上皮中的柱状分泌细胞或前列腺癌细胞;
- **PSA的作用:** 迅速水解射精后产生的精液凝块, 诱导阴道、子宫的平滑肌收缩, 以利精子活动;
- **PSA的合成调控:** 雄激素。

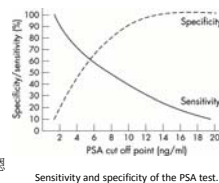


PSA在体内的各种不同状态



PSA在前列腺癌诊断中的意义

- 正常: <4ng/ml
- 可疑: 4~10ng/ml
- 异常: >10ng/ml
- 62%~70%的早期癌PSA增高
- 85%~100%的晚期癌PSA增高
- 总阳性率可达69.0%~92.5%
- PSA >10ng/ml: 阳性预测值高达50%~60%
- PSA >20ng/ml: 很少能幸免于前列腺癌



Sensitivity and specificity of the PSA test.
S Jain et al. Postgrad Med J 2002;78:646-650

PSA的影响因素---前列腺损伤

- **直肠指诊及留置导尿管:** 影响很小 (2天后)
- **经直肠B超检查:** 可使血清PSA加倍 (2天后)
- **前列腺按摩:** 可使PSA增高1.5~2倍 (1周后)
- **膀胱镜检查:** 可增高4倍2天后 (2天后)
- **穿刺活检或TURP:** 可增高53~57倍 (1月后)
- 前列腺按摩1周后及活检6周后PSA才能降至基础值。

PSA的影响因素---前列腺疾病

- **急性尿潴留**：可使PSA增高
- **急性细菌性前列腺炎**：可使PSA显著增高，8周时才降至基础值
- **前列腺增生**：21%—47%病人PSA高于正常值
- **前列腺癌**：明显升高（上皮屏障破坏，PSA直接入血）。同样大小的癌组织与增生组织相比血清PSA可高出10倍

13

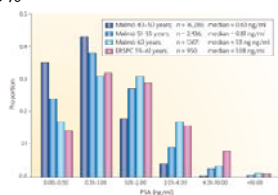
PSA的影响因素---前列腺体积

- 体积每增加10ml，PSA值增加33%
- 体积每增加1cm³，PSA平均增加4%
- 增生的前列腺平均每增加1g，PSA增高0.3ng/ml
- 1g肿瘤组织使血清PSA平均升高3.5ng/ml
- PSA > 10ng/ml时肿瘤体积多 > 3.0cm³

14

PSA的影响因素--- 年龄

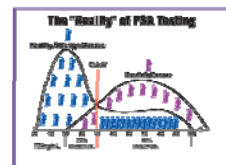
- 年龄每长10岁，PSA平均升高45%
 - 血清PSA正常值随年龄而改变，
- 参考值：
- 40—49岁为0—2.5ng/ml
 - 50—59岁为0—3.5ng/ml
 - 60—69岁为0—4.5ng/ml
 - 70—79岁为0—6.5ng/ml



Hans Lilja, David Ulmert, et al. Nature Reviews Cancer 2008

15

PSA的局限性



- ✓ PSA的Cut-off值为4 ng/ml，前列腺良性疾病与前列腺癌在2~10 ng/ml有交叉情况。
- ✓ 假阳性会在4-10 ng/ml出现，65%良性疾病会被错判。
- ✓ 假阴性会在2-4 ng/ml出现，20%癌症漏检。

16

PSA速度(PSAV)

- 计算公式：[(PSA2-PSA1) + (PSA3-PSA2)]/2
- PSAV正常值：< 0.75ng/ml/年
- 原理：PSAV在增生时每年增高约0.04ng/ml，癌则明显加快。因为癌的倍增速度比增生快100倍；同等大小组织，癌的PSA比增生高10倍。
- PSAV的缺点：需每年检测、连续动态观察；检测的波动性亦影响其临床价值

17

PSA 密度(PSAD)

- 计算公式：PSAD = 血清PSA值/前列腺体积
- 前列腺体积 = $\pi/6$ (前后径 × 左右径 × 上下径)
- 原理：早期前列腺癌直接增高PSA，但体积不大；而前列腺增生是通过增加体积使PSA增高，故前者PSA的密度应大于后者。
- PSA持续增高而活检阴性者，如PSAD > 0.15，以后活检发现前列腺癌的可能性为82%
- PSAD的正常值：< 0.15

18

PSA移行带密度(PSA-TZ)

- 计算公式: $\text{PSA-TZ} = \text{血清PSA值} / \text{前列腺移行带体积}$
- PSA-TZ的正常值: $< 0.26 \sim 0.35$
- 原理: 增生主要发生于移行带, 癌多发于外周带。增生时PSA增高往往伴随移行带体积明显增大, 因此可用PSA-TZ鉴别增生与肿瘤
- PSA-TZ临床应用较少, 价值需更深入研究

19

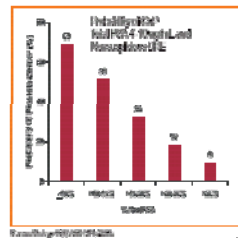
游离PSA/总PSA比值(FPSA/TPSA)



20

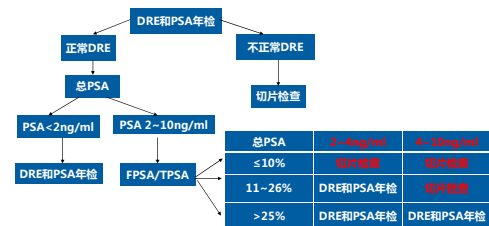
游离PSA/总PSA比值(FPSA/TPSA)

- **FPSA/TPSA优点:** 不受年龄、前列腺体积影响;
- **正常值:** FPSA/TPSA > 0.16 (比TPSA $> 4.0\text{ng/ml}$ 更敏感和特异);
- **原理:** 癌的血清PSA-ACT复合体明显增多 $> 90\%$, 增生为70%; 而增生的血清f-PSA明显升高达30%, 癌低于15%;
- FPSA/TPSA < 0.1 为预测指标: 56%为癌, 敏感性为91%, 特异性为86%, 明显优于TPSA及PSAD。



21

FPSA/TPSA比值的诊断步骤



22

结合型PSA (cPSA)

- 正常血清PSA 85%以复合物形式存在, 即结合型PSA
- **cPSA:** 前列腺癌明显增至90%以上, 增生则降至70%
- **fPSA:** 前列腺癌降至10~15%以下, 增生则明显升至30%
- **cPSA和f/cPSA:** 敏感性达83%, 特异性为54%
- **cPSA-TZ临界值为0.31:** 敏感性为93%, 特异性增至72%
- **c/tPSA ≥ 0.72 为临界值:** 敏感性为93.8%
- **cPSA及c/tPSA:** 有效区分增生和癌, 在PSA灰区更显著, 将来可能取代tPSA

23

前列腺特异性膜抗原(PSM)

- PSM是细胞膜内糖蛋白, 也是前列腺组织特异性抗原;
- PSM很少进入血清, 晚期亦难检出, 不能用于早期诊断“分子分期”;
- 少量前列腺癌细胞进入血液时, 用RT-PCR技术扩增PSM mRNA片断, 以判断有无癌细胞血行播散;
- 外周血PSM mRNA的表达不能作为前列腺癌的早期诊断指标, 但能早期发现肿瘤的**血行转移**和**局部复发**。

24

4k 评分试验示意图



25

其他前列腺癌相关检测指标

- 尿液中筛选诊断前列腺癌的基因标记物：前列腺癌抗原3 (PCA3)、HOXC6/DLX1 等在尿液中的检测，可以用于前列腺癌的早期诊断，以及前列腺癌恶性程度的风险预测。
- 在前列腺癌精准治疗方面，近几年有文献报道对前列腺癌患者进行DNA损伤修复基因（如BRCA1和BRCA2）的检测，如果出现缺失或变异，则将前列腺癌进行基因分型，从而为转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的治疗提供药物指导，也可以为其预后的判断提供很好的依据。

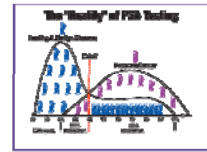
25

目录 CONTENTS

- 1 前列腺癌
- 2 前列腺癌相关肿瘤标志物
- 3 PSA的临床应用
- 4 结果解读和案例分析

27

前列腺癌筛查现状



各个学会对前列腺癌的筛查态度不一致

学会	筛查态度
Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)	DRE and PSA tests not recommended for General population
American Academy of Family Physicians (AAFP)	No published guidelines
American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM)	Physicians describe potential benefits and harms of screening, listen to patient's concerns, then individualize decision
American Urological Association (AUA)	Offer annual DRE and PSA screening, at age 50, to men who have life-long life
中华医学会泌尿外科学分会	50岁以上有下尿路症状的男性应筛查

28

美国临床肿瘤学会PSA筛查前列腺癌的暂定临床协议

- 美国临床肿瘤学会（ASCO）根据已有证据和专业意见提出前列腺特异性抗原（PSA）筛查前列腺癌的暂定临床建议（PCO）：
- 预期寿命 ≤ 10 年的男性，不建议行常规PSA筛查（推荐级别：强；证据级别：中）；
- 预期寿命 > 10 年的男性，建议临床医生与患者讨论其是否适合进行PSA检测，因PSA检测可能挽救生命，但也可能带来危害，例如与非必要活检、手术或放射治疗相关的并发症（推荐级别：强；证据级别：对获益为中，对危害为强）；
- 建议有相关材料协助临床医生在患者拟常规PSA检测前与其讨论PSA检测的益处和危害（推荐级别：强；证据级别：未确定）。

该建议2012年7月16日在线发表于《临床肿瘤学杂志》（J Clin Oncol）。

29

前列腺癌筛查中国专家共识

中国抗癌协会泌尿男生殖系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组

- 前列腺癌筛查的目的：降低筛查人群的前列腺癌死亡率且不影响筛查人群的生活质量。
- 前列腺癌筛查的意义：增加前列腺癌的检出率，发现早期前列腺癌。
- 前列腺癌筛查的方法：
 - 1) 推荐定期进行血清PSA检测；
 - 2) 不推荐将PCA3检测、P2PSA检测、4K score检测、前列腺健康指数、MRI检查等作为前列腺癌筛查的常规手段。

《中华外科杂志》2017年55卷5期 340-342页

30

前列腺癌筛查中国专家共识

中国抗癌协会泌尿男系统肿瘤专业委员会前列腺癌学组

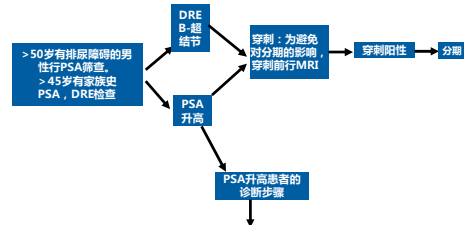
前列腺癌筛查的人群：

- 1) 对身体状态良好，且预期寿命10年以上的男性开展基于PSA检测的前列腺癌筛查；
 - 2) 血清PSA检测每2年进行1次，根据患者的年龄和身体状况决定PSA检测的终止时间；
 - 3) 对前列腺癌高危人群要尽早开展血清PSA检测，高危人群包括：年龄>50岁的男性；年龄>45岁且有前列腺家族史的男性；年龄>40岁且基线PSA>1 ug/L的男性；
- 注意事项：需要对患者阐述前列腺癌筛查的**风险和获益**之后才能开展PSA检测。

《中华外科杂志》2017年55卷5期340-342页

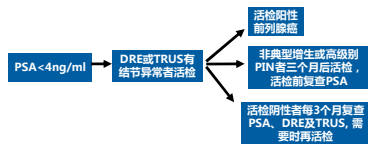
31

以PSA为基础的前列腺癌诊断流程



32

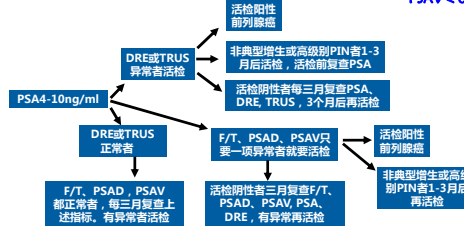
前列腺结节的处理



33

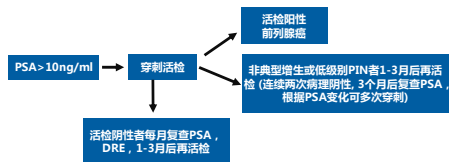
PSA升高的诊断步骤

正常值：f/tPSA > 0.16
PSAD < 0.15
PSAV < 0.75ng/ml



34

PSA升高的诊断步骤



35

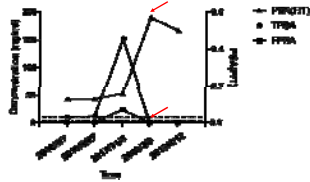
目录 CONTENTS

- 1 前列腺癌
- 2 前列腺癌相关肿瘤标志物
- 3 PSA的临床应用
- 4 结果解读和案例分析

36

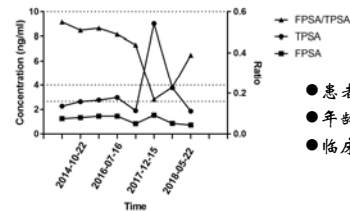
病例1 前列腺癌

- 姓名: 沈**
- 性别: 男
- 年龄: 84岁
- 诊断: 前列腺癌



37

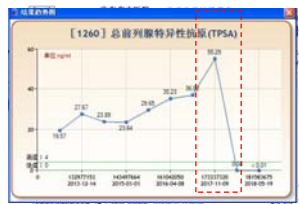
病例2 前列腺增生



- 患者姓名: 彭**
- 年龄: 65岁
- 临床诊断: 前列腺增生

38

病例3 结果低于下限



- 患者姓名: 刘**
- 临床诊断: 前列腺恶性肿瘤
- 2017年11月16日于二沙院区行前列腺切除术。
- 术后病理: 前列腺大小: 4.5*4*3.5cm; 组织学类型: 前列腺腺癌(腺泡癌, NOS); 肿瘤位置: 癌组织侵犯前列腺左侧叶及右侧叶; Gleason评分: 4+3=7分;
- 原因分析: 前列腺癌患者手术切除后。

39

病例4 FPSA和TPSA结果倒置

- 临床反映说有一病人是前列腺增生, 送***检测中心做前列腺特异性抗原检查(化学发光法), 检查结果如下:
 - FPSA: 207.970 ng/ml,
 - TPSA: 189.795 ng/ml,
 - FPSA/PSA=1.096。
- 原因分析:
 - 两者所用抗体的抗原表位不一样;
 - 异构体;
 - 线性范围不一致。FPSA线性范围为0.01-50 ng/ml, 超过线性范围时稀释标本要考虑回收率影响。

40

病例4 FPSA和TPSA结果倒置---Roche处理流程

- 往样本中再添加0.8ng/mL的PSA-ACT(非游离PSA的主要复合物-ACT结合的PSA), 检测总PSA, 通过回收率来确认样本的TPSA检测是否被干扰, 而出现结果偏低。
- GCS通过在TPSA的R1试剂中加入可识别PSA多种位点(MK1-MK6)的生物素标记抗体, 同时检测PC TM和样本, 如果样本结果明显上升, 则说明样本中存在暂时无法被现有TPSA识别的变异抗原存在。
- 加入HAMA(人抗鼠抗体或异嗜性抗原)抑制蛋白, 检测TPSA和FPSA, 确认是否受到HAMA的影响。

很对案例基本都被证实是TPSA检测被干扰而被做低, 或者是存在FPSA的异构体。

41

病例5 药物对PSA的影响



数据来自北京协和医院李汉忠教授

Peking Union Medical College

42

资料和方法

▼ A组治疗前:

PSA 12.54 ± 7.31 ng/ml

f/T 0.20 ± 0.05

前列腺体积 64.15 ± 24.72 ml

PSAD 0.15 ± 0.05

▼ B组治疗前

PSA 9.9 ± 4.23 ng/ml

f/T 0.15 ± 0.04

前列腺体积 53.3 ± 12.63 ml

PSAD 0.10 ± 0.03

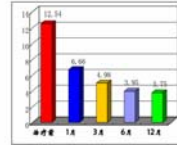
两组均服用非那雄胺 5mg qd, 服药
后1、3、6、12月复查PSA+IPSA

数据来自北京协和医院李汉忠教授

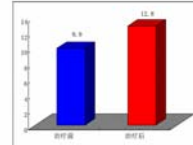
43

结果

※ A组PSA变化



※ B组PSA变化

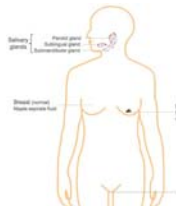


结论: 对于BPH的PSA持续升高的患者应用非那雄胺治疗, 可降低PSA约50%以上,
而Pca或PIN非那雄胺治疗后PSA下降不明显或呈上升趋势

数据来自北京协和医院李汉忠教授

44

病例6 女性PSA



疾病	标本类型	PSA 相差倍数	应用
正常男性和女性	男性和女性的血清	1000	性别鉴定
尿		200	
PCOS	血清	3-5	PCOS 诊断
多毛症	血清	2	诊断
血清		10-20	
女变男变性 (服用睾酮后)	尿	80	监测疗效
纤维腺瘤和乳房 囊肿	血清	1000	诊断
乳腺癌	乳头抽吸物	20	诊断或列 新预后

Musrap N, Diamandis EP. Clin Chem. 2016 Aug;62(8):1066-74

45

总结

- PSA是最具临床诊断价值的前列腺腺肿瘤标志物
 - ✓ 早期诊断和前列腺癌的处理
 - ✓ 监测前列腺癌患者或接受激素治疗患者的病情及疗效
- FPSA/TPSA比值更能准确反映前列腺的真实状态:
 - ✓ 减少不必要的活检
 - ✓ 阴性活检的确定
 - ✓ 帮助确认恶性肿瘤
- 需要对患者阐述前列腺癌筛查的风险和获益之后才能开展PSA检测。

46

THANK YOU & ANY QUESTION?

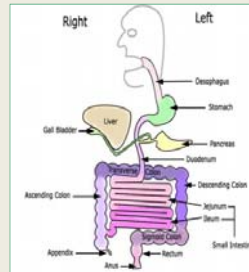
何敏
E-mail: 1357031886@163.com

47

消化系统肿瘤标志物

张海波

消化系统常见肿瘤



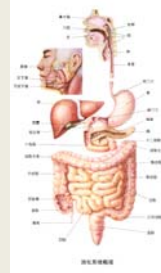
- 良性肿瘤仅占约2%，主要为恶性肿瘤；
- 癌占绝大部分，肉瘤较为少见；
- 癌在食管、胃、肝胆和大肠较为多见，小肠极少发生癌。

消化系统常见肿瘤



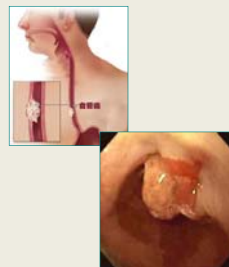
- 食管癌
- 胃肿瘤
- 肝胆肿瘤
- 胰腺癌
- 小肠肿瘤
- 大肠肿瘤

消化系统肿瘤的诊断



- 消化系统肿瘤是严重威胁人类健康的一类恶性疾病，其防治有赖于早期发现及选择合适的治疗方案。
- 消化系统肿瘤诊断金标准是病理学检查，但这需要进行有创性的检查手段，造成患者的痛苦，而影像学检查、血清学检查虽然是无创性检查，但特异性不高，故只能作为辅助的检查手段。
- 寻找特异性肿瘤标志物对于早期发现及选择合适的治疗方案均有重要作用。
- 随着分子生物学的发展，发现一些肿瘤标志物的特异性很高，使得消化道肿瘤的诊断有了一些进展。

消化系统肿瘤相关标志物



食道癌

- 食道癌相关标志物：**鳞状细胞癌相关抗原 (SCC)、癌胚抗原 (CEA)、组织多肽抗原 (TPA)、谷胱甘肽转氨酶 (GSTs)、细胞角化素蛋白片段 19 (CYFRA21-1)、p53 基因和p53蛋白、EGFR、c-myc、hst-1。**
- 目前，尚未发现具有一定准确性的食道癌相关标志物。

消化系统肿瘤相关标志物



胃癌

- 胃癌相关肿瘤标志物：**胚胎抗原 (CEA)、CA19-9、CA50、CA72-4、透明质酸 (HA)、唾液酸、胃蛋白酶原 (PGI和PGII)、P53基因、P16基因、nm23基因、c-myc基因、表皮生长因子受体 (EGFR)、HER-2neu、转化生长因子α (TGFα)、金属蛋白酶 (MMPs) 及其抑制剂 (TIMP)**
- 胃癌的肿瘤标志物中缺乏敏感性高、特异性强的指标。

消化系统肿瘤相关标志物



胰腺癌

- 胰腺癌相关的肿瘤标志物：**癌胚抗原(CEA)、糖抗原(CA19-9、CA242、CA125、CA50)、胰腺肿瘤胎儿抗原(POA)、胰腺癌相关抗原(PCAA、Span-1)、胰腺特异抗原(PaA)及K-ras基因等**，临床常用的指标为CA19-9、CA242、CEA及K-ras。
- 各种标志物对胰腺癌虽有一定的阳性率，但均不具备高特异性。

消化系统肿瘤相关标志物



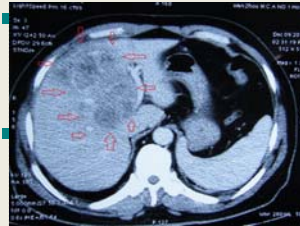
大肠癌

- 大肠癌相关的肿瘤标志物：**癌胚抗原(CEA)、糖抗原(CA19-9、CA242、CA72-4、CA50)、结肠癌特异性抗原(CCSA)、生存素(Survivin)、凝集素(Clusterin)、细胞型FLICE抑制蛋白(cFLIP)、唾液酸化的路易斯寡糖-X抗原(SLex)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、大肠癌缺失基因(DCC)、P27基因等**。
- 目前临床常用的大肠癌相关肿瘤标志物均不具备高特异性。

消化系统肿瘤相关标志物



肝癌



常用消化系统肿瘤标志物

癌胚抗原(CEA)

- CEA与甲胎蛋白一样，属于胚胎抗原，1965年由Gold和Freedmen首先从结肠癌和胚胎期结肠黏膜组织中分离而得，故称**癌胚抗原**。
- 在临床中常作为空腔脏器如大肠癌及其他消化道肿瘤的辅助诊断指标，其增高见于肝、结、直肠、胃、胰、胆囊、胆管癌肿及非消化道(肺、卵巢)癌。
- 在临床上，当CEA>60ug/L时，可见于结肠癌、胰腺癌、直肠癌、胃癌等。

常用消化系统肿瘤标志物

糖类抗原(CA)

- 糖类抗原存在于细胞表面，细胞表面糖蛋白或糖脂在细胞的信息传递、生化和分化中起着重要作用。
- 细胞恶变时，由于糖基转移酶的失活或某些胚胎时期活跃、成熟期趋于静止的转化酶被激活，从而引起细胞表面糖类结构发生变化，抗原性质改变，此类抗原从不同组织的原发或转移癌中分离出来，通过血清可测出。
- 常见的消化系统肿瘤相关糖类抗原：CA19-9、CA72-4、CA242、CA50等。

常用消化系统肿瘤标志物

糖类抗原19-9(CA19-9)

- CA19-9是胰腺癌、胃癌、结、直肠癌、胆管癌的相关标志物，大量研究证明CA19-9浓度与这些肿瘤大小有关。
- 在胰腺癌患者中的阳性检出率较高，逐步在临床认为是胰腺癌的敏感性和特异性优于除CA242以外的其他血清标志物的一个重要指标。
- 胃癌、结直肠癌、胆管癌、肝癌的CA19-9阳性率也会很高，故不能单独作为诊断胰腺癌的指标。若同时检测CEA或AFP等相关肿瘤标志物可进一步提高这些肿瘤的阳性检出率。
- 胃肠道和肝的多种良性和炎症病变，如胰腺炎、轻度的胆汁淤积和黄疸，CA19-9浓度也可增高，但往往呈“一过性”，而且其浓度多低于120U/ml，必须加以鉴别。

常用消化系统肿瘤标志物

糖类抗原72-4(CA72-4)

- CA72-4是目前诊断胃癌的最佳肿瘤标志物之一，对胃癌具有较高的特异性，其敏感性可达28~80%，若与CEA、CA19-9联合检测可以监测70%以上的胃癌。
- CA72-4水平与胃癌的分期有明显的相关性，一般在胃癌的III-IV期增高；对伴有转移的胃癌病人，CA72-4的阳性率更远远高于非转移者。
- CA72-4水平在术后可迅速下降至正常。在70%的复发病例中，CA72-4浓度首先升高。
- 与其它标志物相比，CA72-4最主要的优势是其对良性病变的鉴别诊断有极高的特异性，在众多的良性胃病患者中，其检出率仅0.7%。
- CA72-4对其他胃肠道癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌也有不同程度的检出率。

常用消化系统肿瘤标志物

糖类抗原242(CA242)

- CA242是消化系统的肿瘤标志物，对胰腺癌、结直肠癌有较高的敏感性与特异性，对肺癌、乳腺癌也有一定的阳性检出率。
- 对胰腺癌的诊断意义上优于CA19-9，敏感性可达66%~100%，可用于胰腺癌和良性肝胆疾病的鉴别诊断及预后，也用于结直肠癌病人术前预后及复发鉴别。
- CEA与CA242无相关性，具有独立的诊断价值，且二者之间具有互补性；CEA与CA242联合检测可提高胰腺癌、结直肠癌检出的敏感性。
- 还有助于肝癌、胃癌和食管癌的诊断。

常用消化系统肿瘤标志物

糖类抗原50(CA50)

- CA50是胰腺和结、直肠癌的肿瘤标志物，因其广泛存在胰腺、胆囊、肝、胃、结直肠、膀胱、子宫，它的肿瘤识别谱比CA19-9广，因此它又是一种广谱肿瘤标志相关抗原。
- CA50对胰腺癌和胆囊癌的阳性检出率较高，可用于胰腺癌、胆囊癌等肿瘤的早期诊断，对肝癌、胃癌、结直肠癌及卵巢肿瘤诊断亦有较高价值。
- 值得指出的是CA50在80%的AFP阴性的肝细胞癌中呈阳性结果，作为手术治疗彻底与否的指标也有较大的临床意义。另外，CA50对恶性胸水有很高的阳性检出率，而良性胸水尚无阳性报道，故CA50的检测对鉴别良、恶性胸水亦有很大的应用价值。
- 另有报导萎缩性胃炎患者胃液CA50的浓度与正常人比较有显著改变。通常认为萎缩性胃炎是癌前高危期，因此CA50可作为癌前诊断指标之一。在胰腺炎、结肠炎和肺炎发病时，CA50也会升高，但随炎症消除而下降。

常用消化系统肿瘤标志物

甲胎蛋白(AFP)

- AFP是早期诊断原发性肝癌最敏感、最特异的指标，适用于大规模普查，如果成人血AFP值升高，则表示有患肝癌或慢性肝炎的可能。
- AFP含量显著升高一般提示原发性肝细胞癌，越是晚期，AFP含量越高，但阴性并不能排除原发性肝癌。在转移性肝癌中，AFP值一般低于350-400ng/ml。
- 胃癌、胰腺癌等疾病时，AFP值也会偏高。

常用消化系统肿瘤标志物

胃蛋白酶原I、II (PGI、PGII)

- 胃蛋白酶原I、II (PGI、PGII)是由胃主细胞合成和分泌并转化成为分解蛋白能力的胃蛋白酶。
- 幽门螺杆菌(HP)感染和萎缩性胃炎是与胃癌密切相关的两种病变，胃蛋白酶原(PG)的变化已成为前面三种病变的良好诊断指标，以及治疗和预防干预过程中的监测指标。
- 测定PG，特别是PGI / PGII比值和PGI水平，对于诊断慢性萎缩性胃炎和肠化生有很高的价值，血清PG的变化可被认为是胃癌高危的亚临床指标。
- PGI/PGII值降低是胃癌和胃腺瘤的高危信号，血清PG的测定是普查中筛选胃癌和胃腺瘤的良好指标。

常用消化系统肿瘤标志物

其他

- **胰胚胎抗原 (POA)**：POA是胰腺癌的又一新型、敏感、特异的新标志物，胰腺癌的POA的阳性率> 95%，其血清含量一般会> 20 U/ml；当肝癌、大肠癌、胃癌等恶性肿瘤时也会使POA升高，但阳性率较低。
- **角蛋白18-3A9 (CK18)**：CK18-3A9片段是一种分化特异的蛋白质，广泛存在于上皮细胞，浓度与肿瘤病程进展、转移密切相关，临床上主要用于胃癌的辅助诊断。研究表明肠癌、肺癌也可使血清中CK18-3A9片段浓度升高。

常用消化系统肿瘤标志物的临床应用

■ 高危人群的筛查及诊断

- AFP为肝癌的特异性诊断指标，>200ng/ml为可疑，>500ng/ml可确诊，可用于肝癌普查、疗效观察及预后的判断。
- 97%健康成人血清CEA浓度在2.5ug/L以下；在所有胃肠道恶性肿瘤患者血清中CEA均可增高；CEA>20ug/L时高度提示结肠癌。
- CA19-9，37000U/ml的临界值可准确区分胰腺癌和胰腺良性疾病，灵敏度和特异度分别为77%和87%。在早期胰腺癌患者血清中，CA19-9的阳性率并不高，对于直径<3 cm的胰腺肿瘤CA19-9的诊断灵敏度显著降低(55%)，因此尚不能用于早期诊断。

常用消化系统肿瘤标志物的临床应用

■ 肿瘤分期、部位、大小、浸润深度

- 大多数TM与肿瘤分期有关，且浓度与肿瘤大小或分期之间通常存在着关联。
- CEA与进展期低分化腺癌相关，亦与肿瘤大小、浆膜面浸润相关；
- 在判断癌患者临床分期方面，CA19-9是比CEA更为敏感的指标，CA19-9与肿瘤大小及浸润深度相关；
- CA72-4水平与肿瘤大小、分期、浆膜受累有关。
- AFP水平在一定程度上反应肿瘤的大小，其动态变化与病情有一定的关系，也是显示治疗效果和预后判断的一项敏感指标。

常用消化系统肿瘤标志物的临床应用

■ 复发与转移的监测

- 检测血清CA19-9等的含量，可以预测胃癌的肝、腹膜及淋巴结的转移；高水平的CA19-9是提示淋巴结转移的独立因子。
- 胃癌患者AFP的高表达提示有肝转移的可能；CEA能介导肿瘤细胞与肝实质接触而提示肝转移。
- CA72-4水平与肿瘤大小有关，可用于检测术后是否有肿瘤细胞残存，且与淋巴结受累有关。
- CA72-4在胃癌的监测中敏感性高于CA19-9，与CEA相当，在有淋巴结转移的情况下CA72-4明显升高，胃癌患者术前血浆CA72-4表达水平与胃癌的分期有相关性。
- CA72-4、CA19-9水平与肿瘤大小、淋巴结转移及浸润深度有关，可用于检测术后是否有肿瘤细胞残存。当CA19-9小于1000U/ml时，有一定的手术意义，肿瘤切除后CA19-9浓度会下降，如再上升，则可表示复发。对胰腺癌转移的诊断也有较高的阳性率，当血清CA19-9水平高于10000U/ml时，几乎均存在外周转移

常用消化系统肿瘤标志物的临床应用

■ 多种肿瘤标志物联合应用

- 用单独检测某一肿瘤标志物的方法诊断肿瘤存在阳性率不高、特异性不强等问题。多采用两种或几种肿瘤标志物联合检测，有利于提高肿瘤的早期诊断率，增进疗效、判断预后和检出复发。
- 将M2-PK与CEA、CA19-9、CA72-4对胃癌、胰腺癌及结肠癌患者进行联合检测，敏感性和特异性会得到很好的提升。
- 应用CEA，CA72-4二者联合，检测结肠癌是比较合理的选择。CEA，CA72-4应用于结肠癌患者检测，可以早期诊断，提高诊断的检出率，并能进行疗效判断以及预后判断。对于高危人群可以应用血清CEA，CA72-4进行筛查。
- 联合检测胃黏膜内CEA、A72-4、CA19-9，对胃癌的辅助诊断具有一定价值，对早期胃癌的诊断也可能有意义。

常用消化系统肿瘤标志物的临床应用

■ 多种肿瘤标志物联合应用

- 食道：SCCA、CEA
- 胃：CA72-4、CEA、CA19-9、CA242、PGI、PGII、CA50、CK18(TPS)；
- 肠、胆道：CEA、CA19-9、CA72-4、CA242、CA50；
- 胰腺：CA242、CA19-9、CEA
- 肝：AFP、CEA、AFU、FERRITIN、CA50、CA72-4、CA19-9

肿瘤标志物的临床意义

- 大部分的TM并非恶性肿瘤所特有，特定组织或器官中的正常细胞也可能合成TM。非肿瘤性病变或治疗的副作用导致分泌TM的组织损伤，从而使结果呈假阳性并在无恶性肿瘤的情况下使血清水平升高

无肿瘤时,大部分TM的血清水平趋向于中等。患者体内检测到的TM浓度越高,患恶性肿瘤的可能性就越大。

[illegible][illegible]

由于特定基因存在也可能导致TM升高,所以如果我们发现TM升高,就必须排除存在此类病态的可能性。这些可能性因TM而异。

并且可能与两大类疾病有关:分组织的分化或其成分浓度的变化。分组织的组织浓度可导致可逆性升高,例如发生在皮肤病中的SCC,吸烟者的C19A(由于尼古丁粘附刺激),酗酒者发生肝癌的C125,以及,也可影响可逆性的情况。此外,大部分TM升高肝肾功能异常并经常排出。这些异常的变化可分为两大类:代谢,和间接原因如TM的紊乱。从而产生比正常范围更高的值。肝硬化或肾衰竭患者的大部分TM显示出该值增高(正常范围是1.0-4.0)。例如C125、C125D、ProGRP、CYFRA 15.1和CA15.3。然而,某些值(例如C125、C125D和CYFRA 15.1)对癌症患者比正常范围中值的两倍。

項目	不超過 此數值	可接受 的數值	對健康 有害的	極大 有害 或致命 的	其他	說明
CEA	5.1-12	5.1-20				
	ng/mL	ng/mL				
CA 125	30-100	30-100	30-500	30-750		
	U/mL	U/mL	U/mL	U/mL		
CA 19.2	27-100	27-100			27-100	肝膽胰 癌
	U/mL	U/mL			U/mL	
SCC	2-8.9					皮膚癌及 癌前病
	ng/mL					
PSA	4-30					
	ng/mL					
CA 15.3	30-100	30-100				
	U/mL	U/mL				
NOE	25-45	25-50				腦膜及 腦癌
	ng/mL	ng/mL				
ProGRP	51-150	< 300				
	pg/mL	pg/mL				
CTRP	3.07-2.0	11ng/mL				
	21.2	ng/mL				
CA 72.4	6.7-2.0	6.1-4.0			20.7-4.0	
	ng/mL	ng/mL			ng/mL	
AFP	11-40	80.1-75				肝癌及 生殖腺 癌
	ng/mL	ng/mL				

对于任何TM而言,检测到单次水平升高的情况并无多大价值。在结果不确定时,必须进行两或三次连续检测,两次分析之间的时间间隔应超过TM的血浆半衰期(大部分TM为15-20天)。如果TM数据高于正常范围并随时间持续上升(高于前一结果的25%),我们可以认为升高的原因很有可能是肿瘤,因为它们反映了肿瘤的生长。另一方面,如果血清水平不变化或有下降趋势,则需要在其他非肿瘤性病变中寻找其病因。

62岁女性患者,无不良习惯或药物过敏史,3年前行右结肠癌根治手术治疗。近期出现呼吸困难和胸痛。

参数	结果	正常范围
胆红素	1	< 1.2 mg/dl
AST	29	< 45 U/L
ALT	18	< 45 U/L
GGT	18	< 45 U/L
CEA	106.2	< 5 ng/ml

报告：CEA显著升高，肝肾功能正常，无其他基础病病史，考虑肠癌复发可能性大。

评论：如此高水平的CEA提示为肿瘤来源的可能性非常大。CEA是一般的TM，可见于许多腺癌，这就是单凭CEA为什么不可能知道肿瘤来源。患者既往高发复发风险的肠癌术后，此肿瘤可引起CEA显著升高，这就是为什么首选怀疑复发。知道术前CEA水平是很有用的，如果术前为阳性，则复发的可能性增加。需全面的影像学评估。

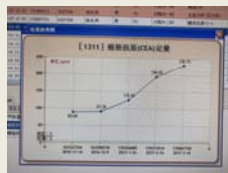
74岁女性患者，既往阑尾炎、肾结石和结肠癌术后病史。此患者随访结果见表

	2008 +10	2008 -02	2009 -06	2010 -01	2010 -09	2011 -03	正常区间
肌酐	1	0.7	0.8	1	0.9	1	< 1.3 mg/dL
AST	25	23	20	19	23	25	< 45 U/L
ALT	18	21	25	22	23	18	< 45 U/L
GOT	21	18	20	19	23	19	< 45 U/L
CPA	1.2	1.3	1.3	1.3	1.4	1.3	< 1.5 mol/L

报告：CEA轻度进行性升高。是否考虑复发？

评论: CEA水平很轻微升高,与患者术前相似。这一水平我们不能确认肿瘤,但可检测其变化以提示有无复发,这是TMs的主要诊断标准。为了确认有无复发,我们必须连续两次相隔3周以上进行检测,如果呈进行性升高趋势,则应尽早相关完善影像学检查

53岁男性患者，结肠癌肝、肺转移，一线FOLFIRI方案化疗+贝伐珠单抗靶向治疗后，维持伊立替康单药+贝伐珠单抗治疗



报告：CEA呈进行性升高，是否提示肿瘤进展，治疗无效？

评论：患者CEA呈进行性升高，但增强CT、全身PET/CT提示肿瘤较前无明显变化，疗效评估为SD。继续维持伊立替康单药+贝伐珠单抗治疗，目前已行13程的维持治疗。反复影像学评估肿瘤稳定，CEA水平反复波动。



结直肠癌肿瘤标志物的临床应用

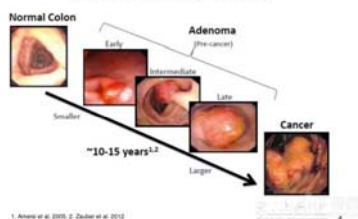
广东省中医院检验医学部

黄 惠

主要内容

- ▶ 结直肠癌筛查方法的应用评估
- ▶ 肿瘤标志物在结直肠癌的应用
- ▶ 炎症标志物在结直肠癌的研究

Natural History of CRC



临床表现

1. 排便习惯改变
2. 大便性状改变（变细、血便、黏液便等）
3. 腹痛或腹部不适
4. 腹部肿块
5. 肠梗阻相关症状
6. 贫血及全身症状：如消瘦、乏力、低热等

《中国结直肠癌诊疗规范（2017年版）》

结直肠癌诊疗流程图



结直肠癌筛查方法的优缺点

	结直肠癌	晚期腺癌	优缺点
愈创木酚粪便潜血试验	50-75%	20-25%	可检出1-5mg/L的Hb，试验前3天内不要食用动物血、肉、肝、铁剂，VitC会造成假阴性，不能区分上下消化道出血。
免疫胶体金粪便潜血试验	60-85%	20-25%	可检出0.2μg/L的Hb，可区分上下消化道出血。建议每年检测一次。
钡灌肠	50%	48%	低敏感度，有放射性风险。
CT 结肠成像	不确定	>90% (如果>10mm)	对>10mm的结节。
乙状结肠镜	>95% (远端结肠)	70%	费用低，近端肠癌的检出率低。
结肠镜	>95%	88-98%	高敏感，可取出活检组织。

上海“闵行社区大肠癌筛查”

- ▶ 2008 年6 月—2011 年12 月，闵行区完成**15922**例完成大便潜血试验，潜血阳性2828人（17.76%），其中1672接受结肠镜检查。
- ▶ 进展型息肉327例，炎性息肉、增生性息肉213例
- ▶ 结直肠癌36例，其中**早期癌12例，早期发现率33%**，高于未做隐血筛查时结肠镜结直肠癌早期诊断率11%。

上海“闵行社区大肠癌筛查”

- ▶ 50-54 岁年龄组发病率是45-49岁年龄组的2.3 倍，平均发病年龄为66 岁，男女性中位年龄均为71 岁。
- ▶ 大肠癌筛查经验显示，**2 次采样**比1 次采样在检出率方面高25%的差异。

肿瘤标志物在结直肠癌的研究

- ▶ 术前水平对预后的提示
- ▶ 术后水平与复发的关系
- ▶ 术后随访的频率与效益

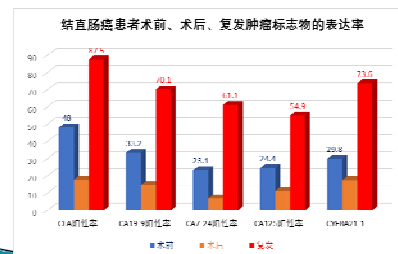
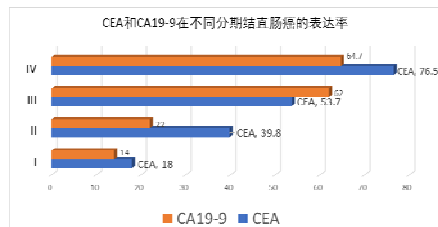
组织学类型

- ▶ (1)腺癌；
- ▶ (2)腺鳞癌；
- ▶ (3)鳞癌；
- ▶ (4)梭形细胞癌/肉瘤样癌；
- ▶ (5)未分化癌；
- ▶ (6)其它特殊类型；

结直肠癌的肿瘤标志物

- ▶ CEA 是一种存在于结肠癌、正常胚胎肠道、胰腺和肝内的一种蛋白多糖复合物
- ▶ CA19-9 肝胆系癌、胃癌、结直肠癌
- ▶ CA125 结肠癌腹腔转移升高
- ▶ CA724存在与消化道和结直肠的蛋白多糖

- ▶ CYFRA21-1 分布于布在正常组织表面,如层状或鳞状上皮中。
- ▶ SCC 结直肠**鳞癌**时升高



CEA在结直肠癌复发的应用

- 结直肠癌术前 CEA水平的预后价值
- 术后检查的频率
术后每3-6个月检测一次，CEA升高用影像学方法复查（胸部、腹部、盆腔）
- CEA的阈值与术后复发关系？ 3, 5, 10 $\mu\text{g/L}$

结直肠癌复发患者CEA的阈值

阈值	总复发检出率(%)	假阳性	漏检率	敏感度	特异性
2.5 $\mu\text{g/L}$ (7个研究)	16%	196%	4%	82% ↑	80% ↓
5 $\mu\text{g/L}$ (23个研究)	14%	118%	6%	71%	88%
10 $\mu\text{g/L}$ (7个研究)	14%	29%	7%	68%	97% ↑

Caspar G. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence: A systematic review

结直肠癌患者不同阈值的漏检率（前2年）

阈值	漏检率
2.5 $\mu\text{g/L}$	3-6个月/次：3% 9-12个月/次：7%
5 $\mu\text{g/L}$	3-6个月/次：6% 9-12个月/次：11%
10 $\mu\text{g/L}$	3-6个月/次：6% 9-12个月/次：13%

Caspar G. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence: A systematic review

CEA+CT 的复发检测手段

	优点	缺点
单 CEA	复发早期的敏感指标 对肝转移高度敏感	局部复发的敏感性低 假阳性相比CT 高
CEA + CT ?		
单 CT	>10 mm 的病灶特异性高	费用昂贵

Caspar G. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence: A systematic review

监测与随访流程图

- 病中和体检。每3-6个月1次。共2年。然后每6个月1次。总共5年。5年后每年1次
- 监测CEA⁺、CA199⁺。每3-6个月1次。共2年。然后每6个月1次。总共5年。5年后每年1次
- 腹盆超声。胸片每3-6个月1次。共2年。然后每6个月1次。总共5年。5年后每年1次
- 腹盆CT或MRI每年1次
- 术后1年内行肠镜检查。如有异常。1年内复查；如未见息肉。3年内复查；然后5年1次。随访检查出现的结肠腺瘤均推荐切除

CEA持续升高或有复发的证据
见附图12

附图-11 监测与随访流程图

复发转移处理流程



病例1：陈某，男，60岁。身目黄染20天，尿色黄，7天内鲜血便2次入院。

- 影像：1胸部和全身CT：肝内多发占位性病变，盆腔内回肠左侧占位性病变。2肠镜
- 检验：AFP:7.12ng/ml (<8.1) CEA:3.38ng/ml (<5)
Ca199:105ng/ml ↑(<27) **NSE:>370ng/ml ↑** (<16.3)
CYFRA21-1:174.3ng/ml ↑(<3.3) **ProGRP:4350 pg/ml ↑** (<63)
肝功指标：TBIL、ALT、ALP等异常升高
- 病理：直肠乙状结肠交界处：**神经内分泌癌**
- 诊断：肠癌晚期，并肝内多发转移

术前CEC、GRP与神经内分泌癌的预后

续表1 患者临床病理学特征及其与患者DSS预后

临床病理学特征	患者数 [n(%)]	1年DSS (%)	95%CI	P
肠系膜淋巴结转移				
是	16 (12.9)	73.1	50.4~95.8	0.008
否	108 (87.1)	83.2	75.6~92.8	
肿瘤分期				
≤T1	42 (33.9)	92.6	82.9~100.0	0.012
T2	68 (54.8)	78.4	66.8~90.0	
≥T3	14 (11.3)	55.1	7.4~94.8	
CRP (mg/L)				
<1.5 (阴性)	70 (56.5)	96.9	82.8~100.0	<0.05
≥1.5 (阳性)	54 (43.5)	67.8	55.5~82.1	
SCC-Ag (ng/mL)				
<1.5 (阴性)	57 (45.0)	97.8	93.5~100.0	<0.05
≥1.5 (阳性)	67 (53.0)	69.8	55.9~83.7	

续表1 患者临床病理学特征及其与患者DSS预后

炎症指标与结肠癌预后

- ▶ 癌症的发生与炎症关系密切
- ▶ 炎症介质诱导肿瘤微环境中微血管形成
- ▶ 肠内的慢性炎症的发生增加了疾病转归为结肠癌的风险

炎症指标与结肠癌预后

炎症指标	术前	提示
中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)	>3.0(Sun-Fu,2012 Taiwan) >3.0(Mert,2016 Turkey) I-IV期病人	肿瘤尺寸≥5cm,疾病晚期 预示总生存期!
血小板淋巴细胞比值(PLR)	>250(刘海亮,2013 中国) III-IV期病人	预示总生存期!
淋巴细胞单核细胞比值(LMR)	<3.4 (Song, 2015 Korea) <3.1 (Liu, 2016 China)	预示总生存期和无痛生存期!
C反应蛋白与格拉斯哥预后评分	Glasgow 预后分数包括血清CRP (>1g/L) 和血清白蛋白(<35g/L) 两项指标	预示总生存期!
纤维蛋白原	FIB浓度越高, 其预后越差	

Glasgow 预后分数

- Glasgow 预后分数包括血清CRP ($>1\text{g/L}$) 和血清清蛋白 ($<35\text{g/L}$) 两项指标。
- Glasgow 预后分数在各种肿瘤的预后判断中广泛运用, 其判断标准为: 0 分指CRP $\leq 10\text{ mg/L}$; 1 分指CRP $>10\text{ mg/L}$ 且白蛋白 $\geq 35\text{ g/L}$; 2 分指CRP $>10\text{ mg/L}$ 且白蛋白 $<35\text{ g/L}$ 。

NLR 评估结直肠癌化疗的预后

- NLR以3.11为阈值

化疗前	化疗后	总生存率(月)
<3.11 低	<3.11 低	13
<3.11 低	>3.11 高	17.8
>3.11 高	<3.11 低	17
>3.11 高	>3.11 高	22.2

Jimeno J, et al. Systemic inflammation, as measured by the neutrophil/lymphocyte ratio, may have differential prognostic impact before and during treatment with fluorouracil, irinotecan and bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients

病例 邓某

- 邓某, 男, 59岁, 2013年因腹胀腹痛并肛门停止排气排便入院。肠镜: 降结肠腔阻塞。CT提示肝脏实性占位, 肝右叶多发转移癌。诊断: 腺癌, T4N2M1, 肝转移。2017年7月死亡。

实验室检查	结果	炎症指标	结果
中性粒细胞计数	11.44	中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)	9.61 (>3)
淋巴细胞计数	1.19	血小板淋巴细胞比值(PLR)	310 (>250)
单核细胞计数	0.5	淋巴细胞单核细胞比值 (MLR)	2.38 (>3.1)
血小板计数	369	第1程化疗后NLR	2.21
纤维蛋白原	4.45 ↑	第11程化疗后NLR	1.09
CEA	174.5 ↑		
Ca19-9	8.22 (<37)		
白蛋白	52.7 (40-55)		

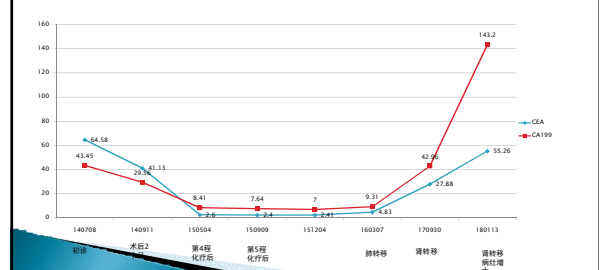



病例 张某

张某, 女66岁, 14年7月因下腹隐痛伴大便性状改变入院。肛门指检发现距肛门5cm浅表溃疡。肠镜见菜花样肿物、胸腹部增强CT提示肝实性52,3,4,6占位病变。诊断: 结肠腺癌T4aN1bM1, 肝转移S6。周围淋巴结20枚, 2枚转移。

实验室检查	结果	炎症指标	结果
中性粒细胞计数	2.51	中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)	3.92 (<3)
淋巴细胞计数	0.64	血小板淋巴细胞比值(PLR)	551 (<250)
单核细胞计数	11.4	淋巴细胞单核细胞比值 (LMR)	0.05 (>3.1)
血小板计数	353	NLR化疗后	1.20
纤维蛋白原	3.29		
CEA	64.58 ↑		
Ca19-9	43.45 ↑		
白蛋白	36 (40-55)		

张某肿瘤标志物监测

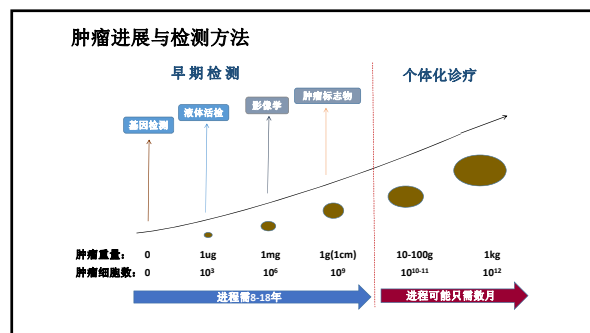




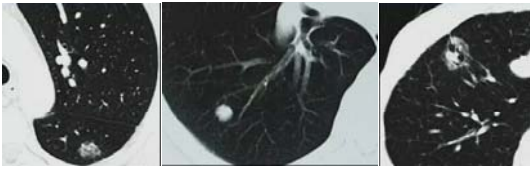
上海市胸科医院
 上海交通大学附属胸科医院
 SHANGHAI CHEST HOSPITAL
 SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY

肺部小结节良恶性的实验室鉴别诊断展望

姜加陶
上海市胸科医院



肺内孤立性结节(SPN)



孤立性结节 (Solitary Pulmonary Nodule, SPN) ——

肺实质内单发、类圆形、直径不超过30mm的结节影，不伴有肺门或纵膈淋巴结肿大、肺不张或肺炎。根据HRCT上的密度分为：纯磨玻璃密度 (PGGO) SPN，混合磨玻璃密度 (MGGO) SPN，实性SPN。

难题：SPN的良恶性鉴别诊断

临床评估

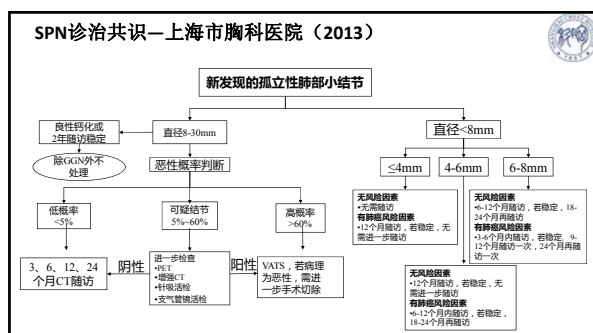
年龄因素
 性别因素
 肿瘤家族史
 职业暴露史

影像学评估

结节大小
 结节密度
 结节边缘特征

Size	Subset	Malignancy
< 4 mm	2038	0%
4 - 7 mm	1234	1%
8 - 20 mm	208	13%
> 20 mm	28	79%

SPN良性病变更多：炎性肉芽肿 (40-50%)
 恶性SPN中：以支气管肺癌为多 (30-40%)



现有的预测小结节良恶性的模型:

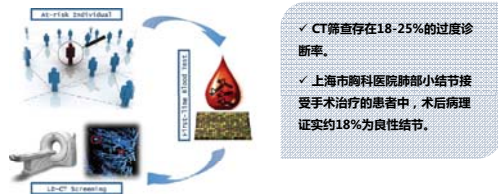
模型	发表年份	样本 (建立和预测)
梅奥模型	1997	1984-1986; 629; 419
VA模型	2007	1988-2011; 375; 375
Yonemori 模型	2007	1998-2004; 600; 452
清华大学模型	2011	2000-2009; 433; 371
新英格兰模型	2013	PanCan and BCCA data set

Probability of malignancy = $e^x / (1 + e^x)$ (Equation 1)

$$x = -6.8272 + (0.0391 \times \text{age}) + (0.7917 \times \text{smoke}) + (1.3358 \times \text{cancer}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spiculation}) + (0.7838 \times \text{location})$$

Arch Intern Med. 1997;157:849-855
 CHEST 2007; 131:383-388
 Respirology 2007; 12: 855-862
 Clinical Lung Cancer 2011; 12:313-9
 N Engl J Med. 369(10): 910-919

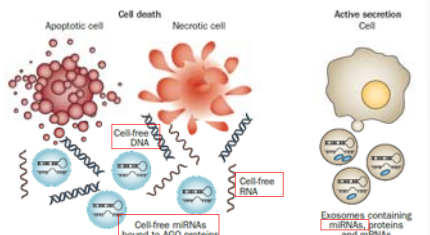
肺内孤立性结节 (SPN) 诊治现状



内容



循环核酸类标志物



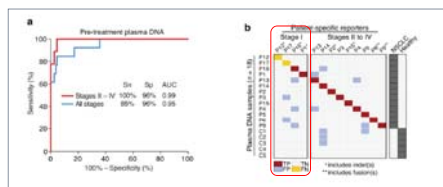
Nature Reviews Clinical Oncology.11,145-156(2014)doi:10.1038/nrclinonc.2014.5

ctDNA用于肿瘤早期检测的人群选择及相应的技术要求

Table 1. Comparison of ctDNA Liquid Biopsy Test to Potential Cancer Screening Test		
Indication	Tumor Liquid Biopsy (Genotyping, Monitoring)	Early Cancer Detection
Target population	Patients with known diagnosis of cancer	Asymptomatic individuals
Tissue reference	Can be informed by tissue analyses	No prior knowledge of tissue
Key performance characteristics	Sensitivity and specificity for specific actionable genotypes	<ul style="list-style-type: none"> Sensitivity and specificity for clinically detectable cancer Premium on specificity in individuals without detectable cancer Tissue of origin needed to guide workup
Clinical Endpoint for Utility	Therapeutic benefit with specific therapies	Net outcome improvement with early detection and local treatment of cancer
Genes Covered	10-50	100-1000s
ctDNA Limit of Detection	0.1%	<0.01%
Importance of Novel Variant Detection	Low	High
Amount of Sequencing	1x	100X
Study Size for Clinical Validity and Utility	100's	10,000 - 100,000 s

Cell. 2017 Feb 9;168(4):571-574. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.030.

CAPP-Seq用于ctDNA早期肺癌检出率50%



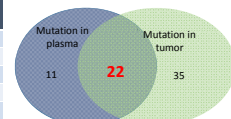
- 方法学灵敏度: 0.02%
- 临床样本分析: 4例I期NSCLC患者血浆突变检出率: 50% (2/4)

Nature Medicine.20,548-554(2014)doi:10.1038/nm.3519

超敏感ctDNA用于早期肺癌诊断—iDES-enhanced CAPP-Seq

- 血浆检测敏感性: 0.004%
- 7例早期肺癌患者血浆突变检出率: 4/7=57%; 血浆检出突变在组织中的确认率: 22/33=67%

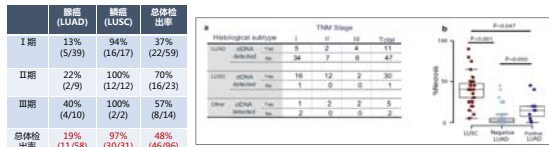
case	Histology	Stage	TNM	Mutation detected in plasma	Mutation confirmed in tumor
P1	SCC	I B	T2aNOM0	0	—
P2	AD	I B	T2aNOM0	5	2
P3	NSCLC	I B	T2aNOM0	3	0
P4	AD	II A	T2bNOM0	24	20
P5	AD	II B	T3NOM0	1	0
P31	AD	II A	T1bN1M0	0	—
P32	SCC	II B	T2bN1M0	0	—



Nat Biotechnol. 2016 May; 34(5): 547-555. doi:10.1038/nbt.3520.

ctDNA中SNV可作为早期NSCLC的标志物(TRACERx)

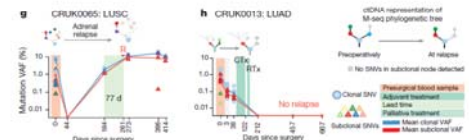
- 早期NSCLC外周血ctDNA的检出率与病理亚型相关：鳞癌>腺癌
- 坏死是影响外周血ctDNA检出率的关键因素



Nature.545,446-451(25 May 2017).

ctDNA突变追踪可以预测早期肺癌术后复发(TRACERx)

2年随访	ctDNA中检测到≥2 SNVs
术后复发14人	13 13/14=93% (灵敏度)
术后未复发10人	1 9/10=90% (特异性)



Nature.545,446-451(25 May 2017).

Science Translational Medicine

Home News Journals Topics Careers

SHARE RESEARCH ARTICLE CANCER
Direct detection of early-stage circulating tumor DNA
Julien Ptacek¹, Mark Sackey², Vimesa Adenot¹, Alessandro L...

新技术: TEC-SEQ (靶向错误校正测序)
分析灵敏度: 0.05% (hotspot)—0.1%
Phallen et al., Sci. Transl. Med. 9, ean2415 (2017)

Cancer type	Patients (n)	Patients with ctDNA alterations (n)	Fraction of patients with ctDNA alterations (%)
Lung			
I	29	13	45
II	32	23	72
III	4	3	75
IV	6	5	83
I-IV	71	44	62

早期肺癌血浆靶向测序结果

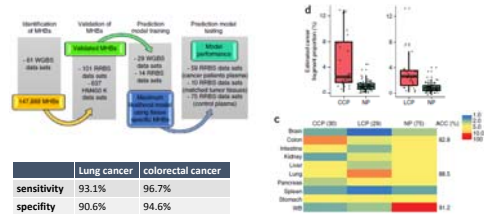
- 30例早期非小细胞肺癌病人, 22 gene/82 amplicons, 敏感度0.1%
- 早期NSCLC血浆ctDNA检测阳性率: 16/30=56.7%



unpublished data

cfDNA高通量甲基化检测

- 利用甲基化癌症标记物和组织特异性CpG甲基化模式的双重信号来检测和定位癌症



Nature Genetics 49,635-642(2017)doi:10.1038/ng.3805

肺癌SHOX2和RASSF1A基因甲基化DNA检测

- 用途: 肺部病良恶性鉴别诊断 肺部病变辅助诊断 肺癌早期筛查

- 技术与方法: 亚硫酸盐修饰方法 Tagman探针实时荧光PCR技术



标本采集 DNA提取与亚硫酸盐修饰 修饰后DNA纯化 PCR检测 3色实时荧光 结果分析

实时荧光PCR法检测SHOX2和RASSF1A 基因甲基化与测序结果一致性良好

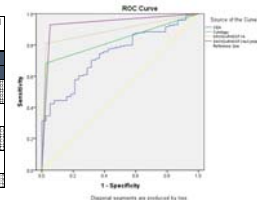
	测序结果	测序结果		总数	Kappa	Kappa Coefficient 一致性率	95% CI 置信区间
		阳性	阴性				
SHOX2	阳性	210	6	216	0.946	97.5%	0.918-0.973
	阴性	9	369	378			
	总数	219	375	594			
RASSF1A	阳性	166	7	173	0.951	98.0%	0.923-0.978
	阴性	5	416	421			
	总数	171	423	594			

基因甲基化与CEA、细胞学检测肺癌的诊断效能比较

Table 5. The diagnostic efficacy of CEA, cytology and the SHOX2 and RASSF1A methylation panel

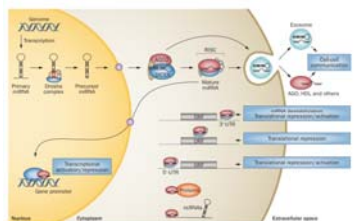
	AUC Value	95%CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
CEA	0.743	0.670-0.812	38.6%	100.0%	100.0%	16.2%
Cytology	0.828	0.777-0.880	68.3%	97.4%	99.5%	29.1%
SHOX2+RASSF1A	0.892	0.849-0.934	81.0%	97.4%	99.6%	40.7%
SHOX2+RASSF1A+Cytology	0.938	0.894-0.983	93.0%	94.7%	99.3%	64.3%

The cut-off value for CEA was 5ng/mL.



Lou, et al. J of Cancer, 2017

循环microRNAs的产生和作用



miRNA特点:
稳定性
组织特异性
可早期检测
易操作性

Schwarzenbach, H. et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 11, 145-156 (2014)

肺癌相关的循环miRNAs

样本类型	循环 MicroRNAs (多个研究一致性结果)
血清	hsa-miR-21-5p, hsa-miR-24-3p
血浆	hsa-miR-21-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-210-3p, hsa-miR-486-5p

血浆中升高的循环miRNAs可以作为非小细胞肺癌诊断的良好标志物

ROC model	Area	Standard error	95% Wald confidence limits
miR-21 and miR-210	0.775	0.0582	0.6606 0.8896
miR-21 and miR-486-5p	0.779	0.0581	0.6768 0.8847
miR-210 and miR-486-5p	0.814	0.0527	0.7113 0.9177
miR-21, miR-210, and miR-486-5p	0.855	0.0456	0.7657 0.9443

ROC, the receiver-operator characteristic curve; AUC, the area under receiver operating characteristic curve.

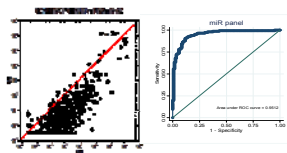
Clin Chem 2015 Sep;61(9):1138-55.

肺癌早期诊断—循环microRNA

高通量microRNA芯片筛选(Pool)
AD=20 & NC=20
microRNA筛选组, 实时荧光定量PCR
AD=40 & NC=40
microRNA验证组, 实时荧光定量PCR
AD=120 & NC=120
统计分析, 差异分析, LOGISTIC回归

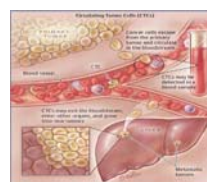
$$\ln(P/(1-P)) = -2.06102 + 0.0508526 \times \text{miR-146a} - 0.1463608 \times \text{miR-222} + 0.0226559 \times \text{miR-223}$$

Lv shaogang et al, JOC, 2016



灵敏度 84.35%
特异度 90.83%

Circulating Tumor Cell: 循环肿瘤细胞



- 来源:
原发肿瘤或转移灶, 释放到血循环
- 两个关键机制:
对血管的内渗作用 (上皮向间叶细胞转化EMT);
肿瘤相关脉管系统软化使细胞被动脱落
- 含量: 1毫升血液中
CTC: 10个
WBC: 百万个
RBC: 10亿



Daniel A. Haber, et al. CANCER DISCOVERY JUNE 2014

叶酸受体阳性循环肿瘤细胞

FR阳性靶标

- 83%肺癌细胞FR(叶酸受体) 高度表达
- CTC: FR=1:50万
- EMT转化不影响FR丰度
- 其他血细胞不表达FR

负向富集

- CTC回收率接近100%
- 磁珠富集操作简单和自动化

靶向PCR

- 灵敏度提高，负向富集即可检测
- 信号二次放大，1:10¹²倍放大
- 无需人工经验判读，结果客观准确
- 可实现CTC的定量

肺癌早期诊断—循环肿瘤细胞

- ◆ Cutoff: 8.70 CTC Units/3mL
- ◆ 灵敏度: 79.6%
- ◆ 特异性: 88.2%
- ◆ 阳性预测值88.3% (446/505)
- ◆ 阴性预测值79.5% (441/555)

Jialuo Lou, et al. Plos One 2013; Lin Wang, et al. JOC 2016.

肺内孤立性结节鉴别诊断—循环肿瘤细胞

与其他肿瘤标志物相比,1期肺癌敏感性提高1.0倍。

CTC对1期肺癌的阳性检出率高达67.2%
其他最优的肿瘤标志物的敏感度仅为32.3%

肺内孤立性结节鉴别诊断—循环肿瘤细胞

直径大小	≥8.7/3mL blood (NO.)	患者人数	阳性率(%)
≤1cm	23	32	71.90%

CTC对≤1cm的肺部结节阳性检出率高达71.9%

肺内孤立性结节鉴别诊断—循环肿瘤细胞

肿瘤大小	CT特异性 (%)	CT+CTC特异性 (%)
≥30 mm (n=134)	82.7	94.1
20-30 mm (n=44)	80.9	93.5
10-20mm (n=69)	80.1	93.2
<10mm (n=21)	78.9	92.8

CTC联合CT可以大大提高小结节诊断的特异性

传统蛋白类肿瘤标志物用于癌症早期诊断具有局限性

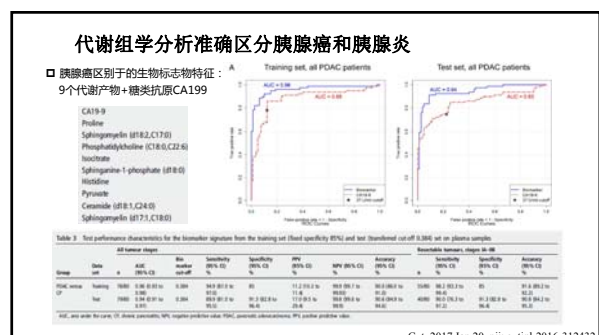
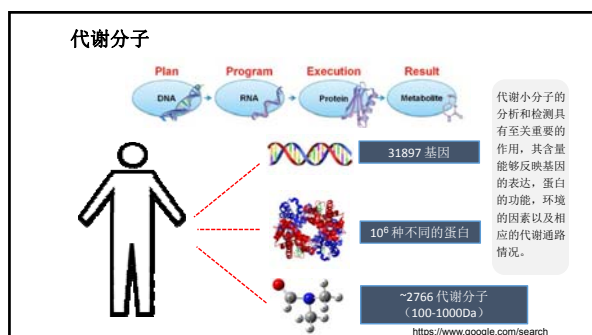
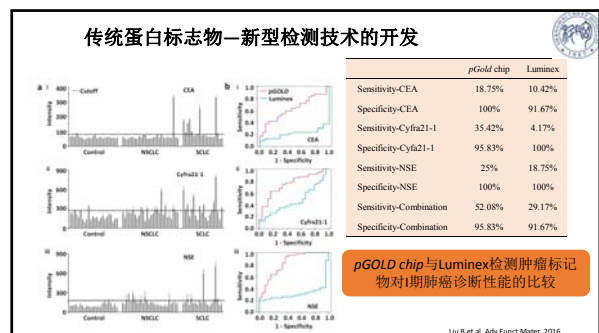
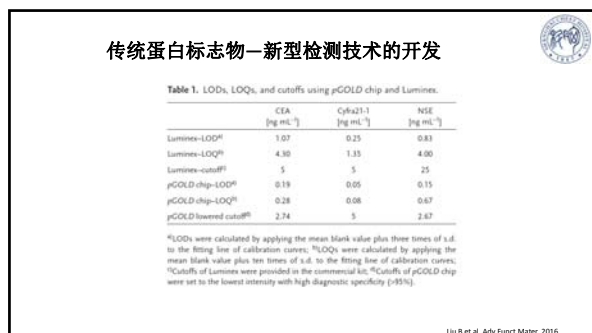
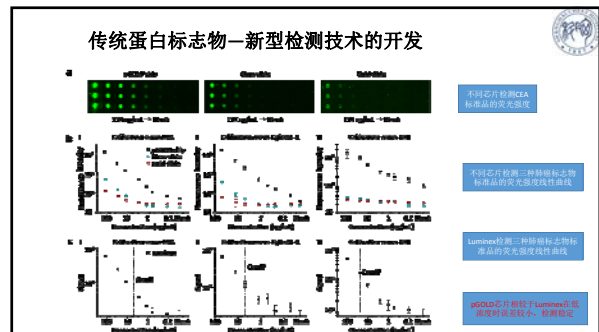
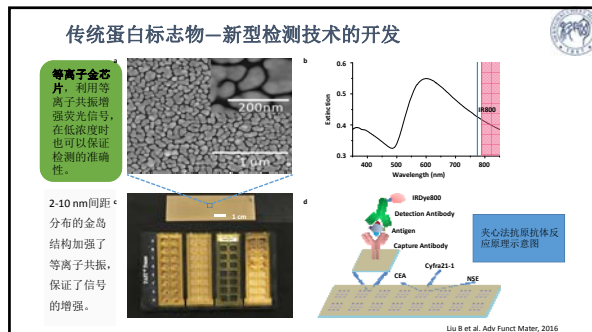
Table 2
Sensitivity, specificity, and positive predictive values of CEA, CYFRA 21-1 and CEA/CYFRA 21-1 for lung cancer diagnosis.

Tumor marker (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%) (prevalence rate = 51%)	NPV (%) (prevalence rate = 12%)	PPV (%) (prevalence rate = 0.1%)
Standard cut-off					
CEA > 3.2	69	68	69.2	22.7	0.22
CYFRA 21-1 > 3.5	43	89	86.3	14.8	0.28
CEA > 3.2 and CYFRA 21-1 > 3.5	33	95	87.3	47.4	0.68
Two times higher than standard cut-off level					
CEA > 6.4	41	95	89.5	52.8	0.81
CYFRA 21-1 > 7	18	96	90.4	55.1	0.89
CEA > 6.4 and CYFRA 21-1 > 7	11	99	92.9	60.9	1.09

PPV, positive predictive value; CEA, carcinoembryonic antigen; CYFRA 21-1, cytokeratin 19 fragments.

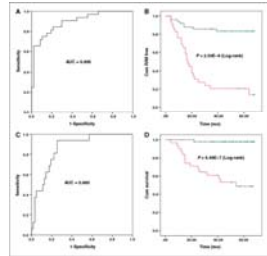
- 入组: 655例肺癌患者, 237例良性肺部疾病
- 传统TM用于肺癌诊断不特异: 肺部两性疾病组CEA升高占32%, CYFRA 21-1升高占11%
- 采用标准cut-off值用于癌症早期诊断敏感性特异性均不高, 采用两倍cut-off值用于癌症早期诊断提高了特异性, 但是却降低了敏感性

Lung cancer. (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.01.002>



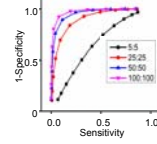
代谢组学标志物预测结肠癌术后复发风险

- 15个特征性的代谢组学特征性标志物具有结肠癌患者术后或化疗后复发风险及生存期预测功能



Clin Cancer Res. 2014 Apr 15;20(8):2136-46. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1939. Epub 2014 Feb 13.

代谢组学检查在肺癌诊断中的性能评估



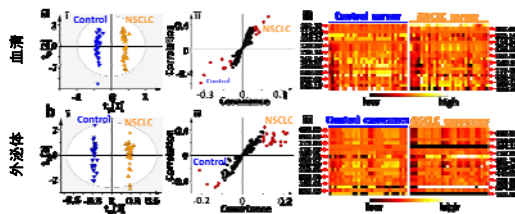
	Training Set			
Lung AD/Control	5/5	25/25	50/50	100/100
Sensitivity	0.745	0.837	0.893	0.922
Specificity	0.480	0.814	0.887	0.922



Bruker microflex MALDI TOF

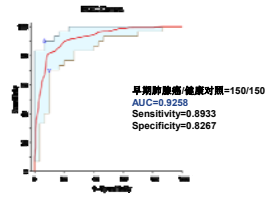
Lou et al. Nature Communication in submission

基于金质谱芯片的代谢物体外诊断-NSCLC



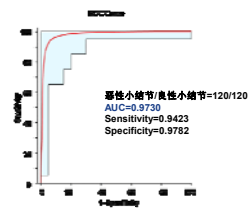
早期肺癌癌（I期）诊断

	健康人	肺癌癌
例数	150	150
性别		
男	75	75
女	75	75
年龄		
均值 (标准差)	53	56
范围	32-71	35-71
吸烟史		
有	NA	8
无	NA	142
病理类型		
癌癌	NA	150

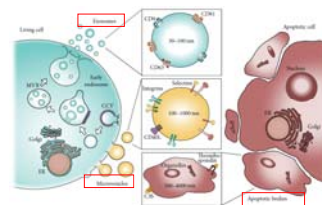


良恶性肺小结节鉴别诊断

	BSPN	MSPN
例数	120	120
性别		
男	54	43
女	66	77
年龄		
均值 (标准差)	54 (9.3)	56 (11.7)
范围	26-77	32-82
吸烟史		
有	8	7
无	112	113
病理类型		
腺癌		120
肉芽肿	21	
错构瘤	15	
结核	20	
其他	64	

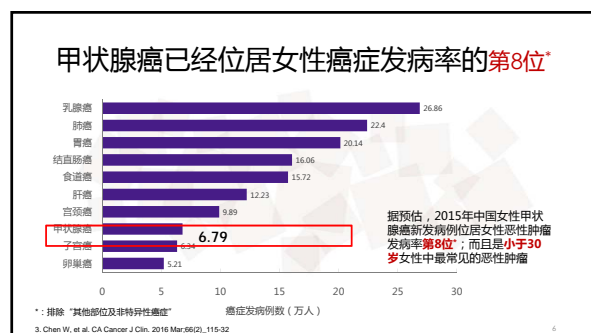
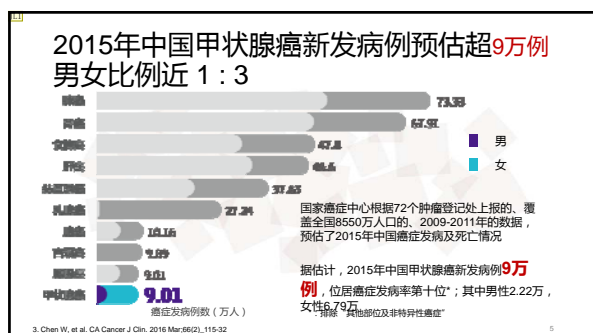
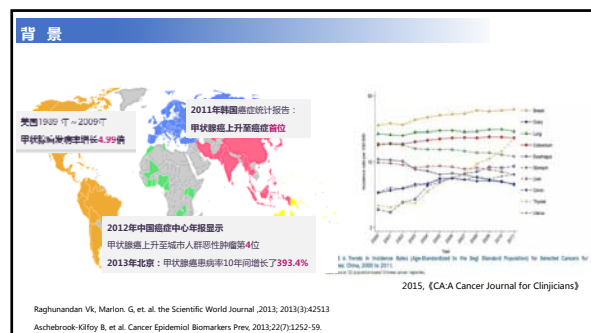


细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV)



Pughon LH, et al. Biomed Res Int, 2015

- 细胞外囊泡是由脂质双分子层包绕形成的球状膜性囊泡，由细胞分泌产生，分子直径在4000 nm内。
- 根据分子大小、释放方式的不同分为3类：
 - 外泌体 (exosome)
 - 微囊泡 (microvesicle, MV)
 - 凋亡小体 (apoptotic body)

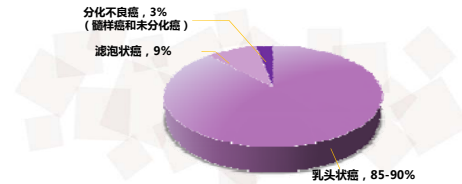


组织起源及分类

甲状腺癌：最常见的内分泌肿瘤，绝大多数起源于甲状腺滤泡上皮细胞，仅髓样癌起源于滤泡旁细胞。

甲状腺癌分类(根据组织学)：**分化型和未分化型**。

90%以上甲状腺癌为分化型甲状腺癌 (DTC)



Davies L, et al. JAMA. 2005; 295: 2164-2167.

病理分类

1. 乳头状癌(papillary thyroid carcinoma PTC) 约占成人甲状腺癌总数的80%左右，而儿童甲状腺癌常常都是乳头状癌。乳头状癌常见于中青年女性，分化类型好，生长缓慢，恶性程度低，较早出现颈部淋巴结转移，需争取早期发现和积极治疗，预后相对较好。
2. 滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma FTC) 约占15%，多见于50岁左右的妇女。此型发展较快，属中度恶性，且有侵犯血管倾向。颈淋巴结转移仅占10%，易发生远处转移，主要部位为肺，骨。预后不如乳头状癌。FTC与滤泡状腺瘤不易区别，仅能够依靠侵入包膜和血管来区分。
3. 髓样癌(medullary thyroid carcinoma MTC) 少见。发生于滤泡旁细胞(C细胞)，可分泌降钙素(calcitonin Ctn)。恶性程度中等，可有颈淋巴结转移和血运转移。MTC可分为散发型(约70%~80%)和遗传型(约25%)，与RET基因突变相关。
4. 未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma ATC) 少见，多见于老年人，发展迅速，高度恶性，且约50%便有颈淋巴结转移，或侵犯喉返神经、气管或食管，常经血运向远处转移。预后很差，平均存活3-6个月，一年存活率仅20%。

不同类型的甲状腺癌，其生物学特性、临床表现、诊断、治疗及预后均有所不同。

2

临床表现

分化型甲状腺癌

- 初期多无明显症状，主要通过体检发现。
- 疾病发生发展中，部分患者可出现**颈部肿块或淋巴结肿大、声嘶、气紧、吞咽困难等**。
- 乳头状癌临床特点之一是容易出现颈部淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)，首次就诊时约40%患者合并阳性淋巴结转移，对于cN0患者通过术后病理证实亦有高达50-60%的淋巴结转移。
- 甲状腺髓样癌除有颈部肿块外，由于癌肿产生**5-羟色胺和降钙素**，病人可出现腹泻、心悸、脸面潮红、皮肤瘙痒和血钙降低等症状。对合并家族史者，应注意多发性内分泌肿瘤综合征II型(MEN-II)的可能。

未分化癌

- 症状发展迅速，并侵犯周围组织。晚期可产生声音嘶哑、呼吸困难、吞咽困难。颈交感神经节受压，可产生Horner综合征。
- 容易发生远处转移(肺、骨、中枢神经系统等)，表现相应器官侵犯症状。

3 诊断



- 病史：重点关注性别、甲状腺家族史、头部放射性治疗史或接触史
- 推荐甲状腺结节首选血TSH水平及及全颈部超声检查。（2017年第二版NCCN指南）

主要辅助检查

辅助检查项目	临床意义
甲状腺功能	判断有无甲状腺功能异常 TSH水平升高，DTC风险增加
颈部超声	最主要辅助检查，协助术前分期
FNAB	协助诊断结节性质，帮助确定恰当的手术方案
核素显像	可判断病灶（结节）的摄碘功能，协助诊断

彩超评估的诊断意义

《2009版指南》的可疑征象包括：微钙化、低回声、血流信号增多、边缘浸润、结节纵横比>1。

《2015版指南》明确指出了高度怀疑恶性，结节特异性最高的3个特征，即**微钙化、边缘不规则及纵横比>1**。

阳性预测率：75%（50%~96%）

彩超的特异性为：>90%

血流信号也可能不是甲状腺癌的独立预测指标

甲状腺癌独立预测因素的多变量Logistic回归分析

超声特征	β系数	比值比	95%置信区间	P值
微钙化	2.2752±0.31	4.614	2.0515	<0.0001
边缘不规则	2.2778±0.31	4.655	2.0546	<0.0001
纵横比>1	0.6619±0.2285	1.938	1.239-3.033	0.0038
无血流信号	0.0983±0.2345	1.103	0.697-1.747	0.6751

2015 ATA 删减了血流信号这个恶性超声特征

在一项对1024例患者（其中97.4%恶性肿瘤是PTC）的1083个结节的回顾性分析，采用多变量的Logistic回归分析未发现无血流信号是甲状腺癌的独立预测指标（OR=1.103，95% CI 0.697-1.747，p=0.6751）

6. Moon HJ, et al. Radiology. 2010 Apr;256(1):260-9

2015 ATA指南新提出超声恶性风险分层的概念

DTC的不同病理类型的超声表现存在差异

部分结节存在囊性变

人为主观因素等

超声表现与病理类型的对应关系



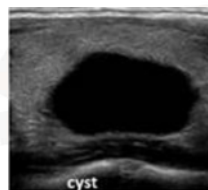
提出超声恶性风险分层的概念

- 良性结节
- 极低度可疑恶性
- 低度可疑恶性
- 中度可疑恶性
- 高度可疑恶性

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

19

2015 ATA推荐甲状腺结节超声恶性风险分层之良性（恶性风险 <1%）



纯囊性结节

良性结节

囊性结节

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

20

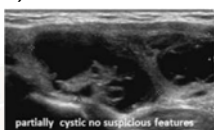
2015 ATA推荐甲状腺结节超声恶性风险分层之极低度可疑恶性（恶性风险 <3%）



海绵状



无可疑特征的部分囊性结节



无可疑特征的部分囊性结节

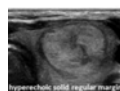
极低度可疑恶性结节

- ① “海绵”样的结节
- ② 囊实性结节的实性部分不偏心，无微钙化、边缘规则、纵横比小于等于1及无囊体外侵犯

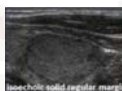
1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

21

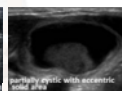
2015 ATA推荐甲状腺结节超声恶性风险分层之低度可疑恶性（恶性风险 5-10%）



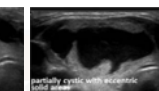
高回声、边缘规则、实性结节



等回声、边缘规则、实性结节



部分囊性、含偏心实性区域



部分囊性、含偏心实性区域

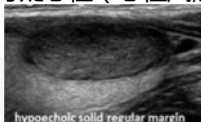
低度可疑恶性结节

- ① 等回声或高回声实性结节
- ② 囊实性结节的实性部分偏心，无微钙化、边缘规则、纵横比小于等于1及无囊体外侵犯

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

22

2015 ATA推荐甲状腺结节超声恶性风险分层之中度可疑恶性（恶性风险 10-20%）



低回声、边缘规则、实性结节



低回声、边缘规则、实性结节

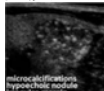
中度可疑恶性结节

- ① 实性低回声结节
- ② 边缘光滑、规则
- ③ 无微钙化；④ 无纵横比大于1；⑤ 无被膜外侵犯

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

23

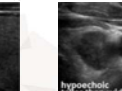
2015 ATA推荐甲状腺结节超声恶性风险分层之高度可疑恶性（恶性风险 >70-90%）



微小钙化、低回声、边缘不规则



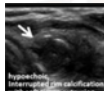
低回声、边缘不规则



低回声、高度-浓度



低回声、边缘不规则、甲状腺外浸润



低回声、囊内钙化、钙化、软组织受压



边缘不规则、左侧可疑淋巴结

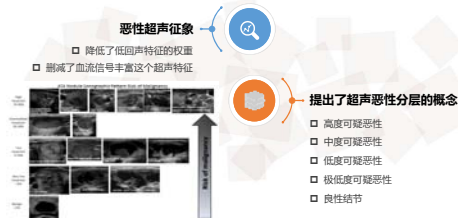
高度可疑恶性结节

- (1) 实性低回声或囊实性结节中的实性成分为低回声的结节
- (2) 同时具有以下一项或多项超声特征：① 边缘不规则(浸润性、小分叶或毛刺)；② 微钙化；③ 纵横比大于1；④ 边缘钙化中断，低回声突出钙化外；⑤ 甲状腺被膜受侵

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1): 1-133.

24

2015 ATA指南超声影像部分更新小结



25

依据超声恶性风险分层FNA处理意见

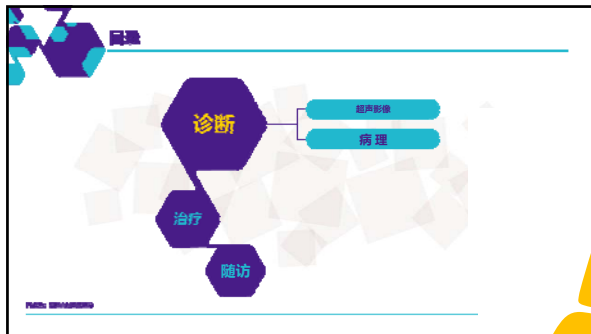
高度可疑恶性(恶性风险70%~90%)，当结节大于1 cm时应进行诊断性FNA，排除或证实为恶性；结节小于1 cm时，应密切随访，不主张行积极行FNA；

中度可疑恶性(恶性风险10%~20%)，当结节大于1 cm时应进行诊断性FNA，排除或证实为恶性；

低度可疑恶性(恶性风险5%~10%)，当结节大于1.5 cm可行FNA（弱推荐），15%~20%的甲状腺癌为等回声或高回声，且大部分为滤泡癌和滤泡型乳头状癌；

极低度可疑恶性（恶性风险小于3%），此类结节大于2.0 cm可行FNA（弱推荐）；

良性结节主要为囊性结节，不需要行FNA，>4cm或者出现压迫症状时可行手术治疗。



2015 ATA 病理部分的相关推荐

2015 ATA指南

- 建议7：只要符合临床应用指征，FNA是评估甲状腺结节的推荐方法（强推荐，高质量证据）
- 根据结节的特殊超声特征，推断结节的恶性风险，结合结节大小，帮助临床医师做出是否行FNA的决策
- 建议9：推荐依据甲状腺细胞病理学Bethesda报告系统出具FNA细胞学诊断报告（强推荐，中等质量证据）

要点

- 相比中国指南单纯将结节大小(>1cm or <1cm)作为FNA的指征，2015 ATA 结合了超声恶性风险分层和结节大小作为决策标准
- 相比中国指南推荐的FNA五大类结果，2015 ATA推荐更细化的六大类

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133.

26

2015 ATA推荐的FNAB指征需综合考虑结节恶性风险和结节大小

2015 ATA将需FNA的甲状腺结节的最小径由0.5cm提高到了1cm
那对于<1cm的结节是否需要行FNAB呢？

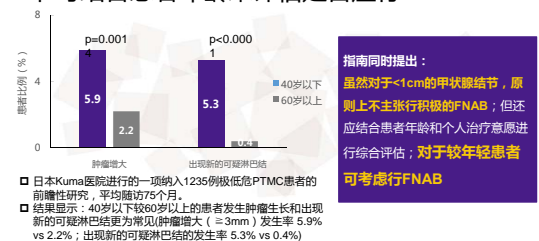
结节大小	结节大小	良性	极低度可疑恶性	低度可疑恶性	中度可疑恶性	高度可疑恶性
≥1cm	≥1cm	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB
≥1.5cm	≥1.5cm	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB
≥2cm	≥2cm	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB	不需行FNAB

注：1. 最大径<2cm的超声极低度可疑恶性的结节不做FNA仅作超声观察也是合理的选择
2. 单纯囊性结节也无需行FNAB

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133.

27

2015 ATA推荐对于<1cm的高度可疑甲状腺结节可结合患者年龄来评估是否应行FNAB



28

2015 ATA推荐依据Bethesda报告系统出具FNAB细胞学诊断报告

分类	甲状腺癌预估风险 %	甲状腺癌实际风险 %，中位数（区间）
无法诊断（Nondiagnostic or unsatisfactory）	1-4	20(9-32)
良性（Benign）	0-3	2.5(1-10)
意义不明确的非典型性病变/滤泡性病变 Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)	5-15	14(6-48)
滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤 Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)	15-30	25(14-34)
可疑恶性 Suspicious for Malignancy (SUSP)	60-75	70(53-97)
恶性（Malignant）	97-99	99(94-100)

1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016;Jan;26(1):1-133.

31

Bethesda报告系统是目前较为可靠有效的报告系统

一项纳入8项临床研究，25445例患者的meta分析显示

FNAB 分类	所有FNAB例数		有细胞学结果能评估的例数		组织学结果良性		组织学结果恶性	
	n	占比 (%)	n	占比 (%)	n	占比 (%)	n	占比 (%)
无法诊断	3271	12.9	530	8.3	441	83.2	89	16.8
良性	15104	59.3	1563	24.6	1505	96.3	58	3.7
AUS/FLUS	2441	9.6	957	15.0	805	84.1	152	15.9
FN/SFN	2571	10.1	1791	28.2	1323	73.9	468	26.1
SUSP	680	2.7	501	7.9	124	24.8	377	75.2
恶性	1378	5.4	1020	16.0	14	1.4	1006	98.6
总计	25445	100	6362	100	4212	66.2	2150	33.8

Bethesda报告系统的良性假阴性率和假阳性率的比例极低，**假阴性率仅为3%，假阳性率仅为0.5%**

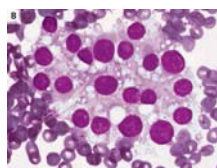
Bethesda报告系统是目前较为可靠有效的报告系统

AUS/FLUS: Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance, 意义不明确的非典型性病变/滤泡性病变
FN/SFN: Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm, 滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤
SUSP: Suspicious for Malignancy, 可疑恶性

8. Bongiovanni M, et al. Acta Cytol. 2012;56(4):333-9.

32

对意义不明确的非典型性病变/滤泡性病变 (AUS/FLUS)的处理推荐



意义不明确的非典型性病变/滤泡性病变 (AUS/FLUS)

AUS/FLUS: Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance

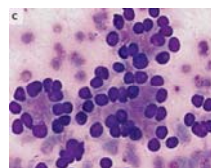
1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016;Jan;26(1):1-133.
9. Burman KD, et al. N Engl J Med. 2015;Dec;373(24):2347-56.

33

指南推荐（建议15）：

- 应重复进行FNA或分子检测，进一步评估结节恶性风险（弱推荐，中等质量证据）
- 如果未重复进行FNA细胞学检查和/或分子检测，或检查结果不明确，应根据临床危险因素、超声形态，以及患者个人偏好，对AUS/FLUS的甲状腺结节进行长期监测或手术切除（强推荐，低等质量证据）

对滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤（FN/SFN）的处理推荐



滤泡性肿瘤/可疑滤泡性肿瘤 (FN/SFN)

FN/SFN: Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm

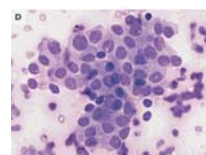
1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016;Jan;26(1):1-133.
9. Burman KD, et al. N Engl J Med. 2015;Dec;373(24):2347-56.

34

ATA指南推荐（建议16）：

- 选择诊断性手术切除或分子检测；临床决策还应考虑到患者个人意愿以及可行性（弱推荐，中等质量证据）
- 如果未进行分子检测检查，或者检查结果不明确，应通过外科手术切除FN/SFN结节，并进行明确诊断（强推荐，低等质量证据）

对可疑恶性结节（SUSP）的处理推荐



可疑恶性结节 (SUSP)

SUSP: Suspicious for Malignancy

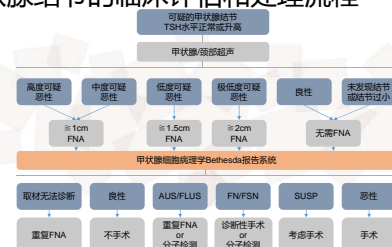
1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016;Jan;26(1):1-133.
9. Burman KD, et al. N Engl J Med. 2015;Dec;373(24):2347-56.

35

ATA指南推荐（建议17）：

- 如果细胞学检查疑为乳头状癌，可考虑采取同恶性细胞学的手术治疗方法。（强推荐，低等质量证据）
- 可考虑对BRAF或7-基因突变标记物组（BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARY）进行突变测试。（弱推荐，中等质量证据）
- 对于通过FNA细胞学检查未能明确性质的结节（AUS/FLUS, FN, SUSP），**不推荐常规进行¹⁸F-DG-PET检查评估良恶性。**（弱推荐，中等质量证据）

甲状腺结节的临床评估和处理流程



1. Haugen BR, et al. Thyroid. 2016;Jan;26(1):1-133.

36

甲状腺癌血清标志物检测

甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识（2017版） - 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会（CAIO）

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)

- TG是甲状腺产生的特异性蛋白，由甲状腺滤泡上皮细胞分泌。任何甲状腺疾病的活动期，如单纯性甲状腺肿、结节性甲状腺肿、甲亢、亚急性甲状腺炎、甲状腺瘤及甲状腺癌等，均可发现血清TG升高，故TG不能作为肿瘤标志物用于定性诊断。
- 但因甲状腺癌而全切除甲状腺，或虽有甲状腺残留，但¹³¹I治疗后甲状腺不再存在，应不再有TG，若经放射性免疫测定，发现TG升高，则表明体内可能有甲状腺癌的复发或转移。此时，TG可作为较具有特异性的肿瘤标志物，用作术后的动态监测，了解体内是否有甲状腺癌复发或转移。
- 如为甲状腺叶切除，仍有甲状腺残留，则检测TG仅能作为参考，而不如前者的效用大。
- 测定TG前应停止服用甲状腺片(T4或-LT4)，以免干扰检查结果

降钙素测定 (calcitonin , Ctn)

- 正常人血清和甲状腺组织中降钙素含量甚微，放射性免疫测定降钙素的水平为0.1~0.2ng/ml。必要时可行降钙素激发实验。
- 甲状腺癌患者血清降钙素水平明显高于正常(>0.1ng/ml)，大多数>50ng/ml。
- 髓样癌虽然大量分泌降钙素，但降钙素对血钙水平的调节作用远不如甲状旁腺激素强大，故血清钙水平大多正常，患者无骨质吸收的X线表现。
- 手术切除甲状腺髓样癌和转移的淋巴结后，如血清降钙素恢复正常，说明肿瘤切除彻底；如血清降钙素仍高，表示仍有肿瘤残留或已发生转移。手术后监测血清降钙素，有助于及早发现肿瘤复发，提高治疗效果，增加存活率。

抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibody , TgAb)

TgAb是针对Tg产生的自身免疫性抗体，血清TgAb的存在和量化改变对血清Tg值测定有直接影响。

癌胚抗原 (carci-no-embryonic antigen , CEA)

与部分甲状腺髓样癌患者的诊断及临床进展存在相关性，可与Ctn一同应用于甲状腺髓样癌的血清检测。

血清标志物在甲状腺癌诊断中临床应用

甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识（2017版） - 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会（CAIO）

分化型甲状腺癌（DTC）

推荐1：所有考虑行手术治疗的甲状腺肿瘤患者，术前均应检测甲状腺功能且包括血清TSH水平。

- 评估甲状腺功能有助于帮助外科及麻醉医生判断患者行手术治疗的安全性。
- 有研究显示，甲状腺肿瘤患者如TSH水平低于正常，其结转为恶性的比例低于TSH水平正常或升高者。因此，TSH水平在一定程度上对于恶性肿瘤的评估有参考意义，建议常规检测。

推荐2：Tg 不推荐用于甲状腺肿瘤良恶性的诊断鉴别

Tg是甲状腺产生的特异性蛋白，由甲状腺滤泡上皮细胞分泌。多种甲状腺疾病均可引起血清Tg水平升高，包括DTC、甲状腺肿、甲状腺炎症或损伤、甲状腺功能亢进等，目前检测试剂无法区分“正常组织源性”和“肿瘤源性”的Tg，因此血清Tg不能鉴别甲状腺肿瘤的良恶性。

推荐3：Tg与TgAb可作为甲状腺癌术前常规检测，且建议两者同时检测作为初始临床状态及血清学指标基线的评估

术前血清Tg高水平可预测其在术后监测中具有更好的敏感度，术前Tg和TgAb基线值检测，理论上能够评价Tg和TgAb在术后评估中的可靠性。

推荐4：DTC术前颈部检查发现可疑转移淋巴结，FNA洗脱液中Tg值测定可作为辅助方法选择性用于转移性淋巴结的判定（推荐等级：B）

研究显示FNA联合洗脱液Tg检测的敏感度、特异性及准确率分别为87.0%、100%和92.2%。

推荐5：DTC全甲状腺切除术后应常规检测Tg与TgAb，且选择同一厂商的Tg和TgAb检测试剂，建议连续检测用于持续评估术后复发风险及治疗反应（推荐等级：A）

首次检测时间一般在术后或清甲后3~4周，专家组建议连续检测Tg与TgAb，通过其变化趋势评估肿瘤术后复发风险及治疗反应。

推荐6：DTC行腺叶切除术后，非刺激下Tg与TgAb检测可作为治疗反应评估基线值，Tg水平持续增高则需进一步检查明确是否存在复发转移（推荐等级：B）

DTC行腺叶切除术后，精确评估治疗反应的血清Tg水平截断值尚无明确定义，但根据目前可获得的数据，术后1个月行非刺激下血清Tg检测，可作为Tg长期随访及动态风险评估的基线值。

推荐7：术后持续监测血清Tg与TgAb，对动态风险分层进行持续评估，指导DTC随访方案及治疗决策的调整（推荐等级：A）

主要指导方案如下：

- 1) 良好反应：应降低随访强度和频率，放宽TSH抑制治疗目标
- 2) 生化不完全反应：若Tg值稳定或逐渐降低，大多可在持续TSH抑制治疗（0.1 mU/L~正常下限）的前提下继续观察，不推荐立即行探查/预防性手术或碘治疗，若Tg或TgAb不断升高，则与复发风险密切相关，应考虑增加随访频率，进行其他检查或给予可能的其他治疗。
- 3) 结构不完全反应：全甲状腺切除术后Tg>10~30 ng/mL，影像学检查显示疾病持续存在或复发，多发生在初始清甲治疗失败，局部或远处转移的患者。结构不完全反应可导致死亡率增加，因此建议多学科联合诊治。
- 4) 不确定反应：TSH抑制治疗目标略放宽（正常下限~1.0 mU/L），可通过影像检查、血清Tg/TgAb检查的检测结果重新进行治疗反应分类评估

推荐8：TgAb阳性的DTC患者，通过检测血清Tg及TgAb水平的变化趋势，来持续评估DTC患者术后的疾病状态（推荐等级：C）

- 免疫学检测TgAb阳性常指血清TgAb值大于人群正常参考范围的上限。
- 术前TgAb阳性的DTC患者在随访过程中必须进行TgAb水平监测。TgAb作为替代指标，其趋势比数值更为重要。
- 血清TgAb水平持续下降提示该患者疾病缓解。与此相反，血清TgAb水平持续上升应怀疑可能疾病复发。

甲状腺髓样癌（MTC）

推荐9：怀疑甲状腺恶性肿瘤的患者，术前应常规检测血清Ctn对MTC进行鉴别筛查，Ctn升高或考虑MTC的患者应同时检测CEA（推荐等级：B）

推荐10：升高的血清Ctn值可反映患者体内MTC瘤负荷水平，作为指导MTC临床评估的有力依据（推荐等级：A）

推荐11：确诊MTC的患者多应行全甲状腺切除，并参考影像学及血清Ctn值对颈部淋巴结转移和清扫范围进行初步判断（推荐等级：B）

推荐12：对于HMTc 家系突变基因携带者，从婴幼儿即可定期进行血清Ctn 监测，有利于早期发现病情变化并根据患者情况酌情考虑是否行手术治疗（推荐等级：B）

目前，国内外指南均对遗传性甲状腺髓样癌（he-editary MTC，HMTc）家系突变基因携带者推荐行预防性全甲状腺切除术。

推荐13：对于MTC患者，不建议在术中进行血清Ctn及CEA的检测来判断手术切除的彻底性（推荐等级：F）

推荐14：Ctn及CEA可作为MTC术后管理、预后预测的重要监测指标（推荐等级：A）

分子诊断测试

- 在所有非遗传性肿瘤中，甲状腺癌的一级亲属患病率最高，可高达8.6%，提示甲状腺癌的发病机制涉及某些基因的异常。
- 但目前尚未发现特异的基因，或信号传导因子的异常与某一种或几种甲状腺癌有关，也没有良好的生物学标志物可供诊断或判断预后。
- 可用于特定的基因突变的检测/识别，如RET/PTC、BRAF、V600E等。这些突变可能发生在乳头状和/或滤泡状甲状腺癌。

4

治 疗

DTC的治疗三部曲



1

手术治疗

2

术后¹³¹I治疗

3

TSH抑制治疗

DTC手术治疗原则

病灶	手术治疗原则
原发灶	根据肿瘤大小、有无侵犯周围组织、患者性别和年龄、家族史和既往史、各种术式的利弊和患者意愿，细化外科处理原则，合理制定手术方案
转移淋巴结	根据中央区淋巴结转移数目、患者年龄等决定颈部淋巴结清扫范围

DTC手术中，选择性应用全/近全甲状腺切除术或甲状腺叶+峡部切除术。

54

指南推荐：手术适应证

术式	全/近全甲状腺切除术	甲状腺叶+峡部切除术
适应证	<ul style="list-style-type: none"> • 童年期有头颈部放射线照射史或放射性尘埃接触史 • 原发灶最大直径 > 4cm • 多瘤灶 • 不良病理亚型 • 已有远处转移 • 伴双侧颈部淋巴结转移 • 伴腺外侵犯 	<ul style="list-style-type: none"> • 局限于一侧腺叶内的单发DTC，且肿瘤原发灶 ≤ 1cm、复发危险度低 • 无童年期头颈部放射线接触史 • 无颈部淋巴结转移和远处转移 • 对侧腺叶内无结节
相对适应证	<ul style="list-style-type: none"> • 肿瘤最大直径介于1~4cm，伴有甲状腺癌高危因素或合并对侧甲状腺结节 	<ul style="list-style-type: none"> • 局限于一侧腺叶内的单发DTC，且肿瘤原发灶 ≤ 4cm、复发危险度低、对侧腺叶内无结节 • 微小浸润性PTC

2015 ATA指南 复发危险分层

低风险分层	中风险分层	高风险分层
1. 合并少量淋巴结转移（如cNO，但是病理检查发现≤5枚微小转移淋巴结，转移灶最大直径均<0.2 cm）。 2. 甲状腺内的滤泡亚型甲状腺乳头状癌。 3. 甲状腺内的分化型甲状腺滤泡癌合并轻微被膜或者血管侵犯以及。 4. 甲状腺内微小乳头状癌不论BRAF突变是否阳性，都属于低风险分层。	原指南中： 显微镜下侵犯甲状腺周围软组织，侵犯血管，核素治疗后甲状腺床外仍存在摄碘病灶，高侵袭性组织类型。 新版指南： 1. 淋巴结转移（病理检查发现>5枚转移淋巴结，转移灶最大直径均<3 cm）；2. BRAF突变阳性的甲状腺腺内乳头状癌（直径1~4 cm）；3. BRAF突变阳性的多灶的甲状腺微小癌合并腺外浸润。	原指南中： 包含明显的腺外浸润，肿瘤未完整切除，证实存在远处转移，以及术后高Tg水平提示远处转移者。 新版指南特别提出： 1. 合并较大淋巴结转移（任何淋巴结转移灶直径>3 cm）；2. 甲状腺滤泡癌突破被膜及血管均属于高风险分层。

术后¹³¹I治疗

¹³¹I治疗目的

降低复发率、提高DTC患者生存率、有利于DTC随访

¹³¹I清甲治疗

• 采用¹³¹I清除DTC术后残留的甲状腺组织

¹³¹I清灶治疗

• 采用¹³¹I清除手术不能切除的DTC转移灶

¹³¹I治疗的适应证

¹³¹ I治疗	适应证
清甲治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 除所有癌灶 < 1cm且无腺外浸润、无淋巴结和远处转移的DTC外，均可考虑¹³¹I清甲治疗
清灶治疗	<ul style="list-style-type: none"> • 无法手术切除、但具备摄碘功能的转移灶（包括局部淋巴结转移和远处转移）

¹³¹I治疗实施

给药途径	一次空腹口服	
给药剂量	• 清甲治疗	低中危：30mCi 高危：150mCi
	• 清灶治疗	经验剂量：100 ~ 200mCi
隔离时间	• 住院隔离3 ~ 5天	

P.S清甲一般于术后1月内进行，服药前2周内禁口服甲状腺激素，清甲治疗后24 ~ 72小时内开始（或继续）L-T4治疗。

TSH抑制治疗

TSH抑制治疗	
抑制TSH水平	<ul style="list-style-type: none"> • 正常低限或低限以下 • 检测不到
抑制DTC细胞生长	<ul style="list-style-type: none"> • 避免复发 • 降低死亡率

复发风险高中危者，不论TSH抑制治疗副作用风险高低，TSH控制目标始终
<0.1mU/L

双风险分层		DTC复发风险	
		高中危	低危
TSH抑制治疗副作用风险	高中危	< 0.1mU/L	0.5 ~ 1.0mU/L
	低危	< 0.1mU/L	0.1 ~ 0.5mU/L

□

L-T₄起始剂量

DTC术后TSH抑制治疗首选L-T₄口服制剂，起始剂量因患者年龄和伴发疾病情况而异，L-T₄应当清晨空腹顿服。

患者		L-T ₄ 起始剂量
年轻患者		1.5 ~ 2.5μg/kg/d*
50岁以上患者	无冠心病及其他倾向者	50μg/d*
	有冠心病或其他高危因素	12.5 ~ 25μg/d*

PTC	FTC
I / II期，5年生存率 97%	I / II期，5年生存率 95%
III期，5年生存率 为 92%	III期，5年生存率 为 59%
IV期，5年生存率 为 50%	IV期，5年生存率 为 40%

髓样癌 MTC治原则

- 2015年 ATA指南中推荐的**标准术式**也是“甲状腺全切除加预防性颈中央区淋巴结清扫
- 没有证据显示 TSH抑制治疗，可减少 MTC的复发或提高 MTC患者的生存率，术后仅需甲状腺激素替代治疗，推荐的一般 **TSH值为1 ~ 2mU / L**
- ATA 指南中指出在不伴有上皮来源的分化性甲状腺癌的情况下，不推荐 MTC患者行术后放射碘治疗

辅助化疗：MTC 患者不提倡常规应用化疗药物。若病情进展迅速出现转移性 MTC残留，或复发不便进行其他姑息性治疗的患者可以考虑化疗，目前效果最佳的药物是**氮烯唑胺、五氟尿嘧啶和阿霉素**，可部分获得缓解的最佳效应仅有 10% ~ 20%；

放疗：ATA指南推荐术后行外放疗来控制局部疾病；

靶向治疗：分子靶向药物**凡德他尼和卡博替尼**在局部晚期或转移 MTC 患者中的应用，凡德他尼对 M918T突变的散发型患者效果较好，而对MEN2A患者的临床效果较差。

MTC可分为散发型（占70%~80%）和遗传型（占25%）。遗传型MTC可分为3类，包括多发性内分泌腺瘤2A型（占55%~60%），多发性内分泌腺瘤2B型（占5%~10%）以及家族性MTC（占3.5%~4.0%）。

I期，5年生存率 为 95%

II期，5年生存率 为 89%

III期，5年生存率 为 78%

IV期，5年生存率 为 28%

未分化癌 治疗原则

所有ATC—经确诊均为IV期

1.手术治疗：手术可提高肿瘤的局控率和延长病人的生存时间
Iva期，局限于包膜内，可予以根治性手术；余为减瘤术，解除压迫等。

2.放疗：
Iva期术后放疗，提高局控率；IVb,IVc可行姑息性放疗（>40Gy）。

3.化疗：对化疗敏感性低

传统药物有：多柔比星、顺铂、博莱霉素、依托泊甙和米托蒽醌等，其中以**多柔比星**单独应用约30%的患者可获得部分缓解，联合顺铂疗效更优。

近年来新的化疗药物：**紫杉醇**、吉西他滨、长春瑞滨等。其中有研究紫杉醇(120~140 mg/m²)96 h持续静脉滴注，有效率达53%。

4.靶向治疗：主要以抑制肿瘤新生血管和肿瘤细胞增殖为主

如：考布他汀A4磷酸酯(CA4P)、伊马替尼、索拉非尼、阿西替尼、吉非替尼和帕唑帕尼等

ATC预后

- ATC患者预后极差，中位生存期仅为5~6个月。
- 1年生存率约为20%，
- 病死率占甲状腺癌的14%~39%。

5

随访

DTC指南推荐：长期随访

随访内容

- 颈部超声
- TSH抑制治疗疗效
- Dx-WBS
- 血清Tg（全甲清除者）
- 其他



PS Dx-WBS：碘131诊断性全身显像

TSH抑制治疗疗效随访



TSH达标情况

TSH治疗前值	血清TSH达标频率
达标前1年内	1次/2~3个月
达标前2年内	1次/3~6个月
达标前5年内	1次/6~12个月



心血管系统

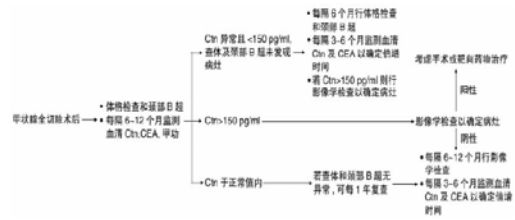
- 血压、血糖、血脂
- 动态心电图、超声心动图



骨骼系统

- 血清钙/磷
- 骨转换生化标志物
- 24小时尿钙/磷
- BMD测定

MTC随访



谢谢!

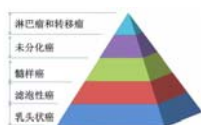
甲状腺癌检验项目的临床应用与结果审核案例

广东省中医院检验医学部 万泽民
2018.06 广州

主要内容

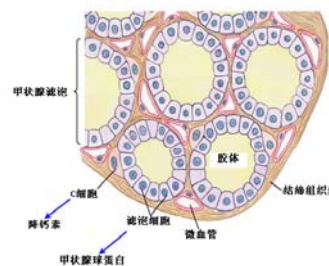
- 一、甲状腺癌与相关肿瘤标志物的关系
- 二、相关肿瘤标志物的临床应用
- 三、相关肿瘤标志物检验结果审核案例

甲状腺恶性肿瘤类型

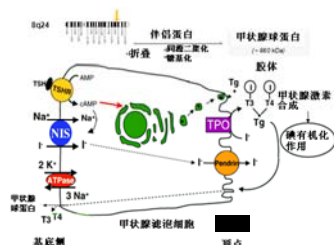


临床分型
 分化好：乳头状癌(90%)、滤泡状癌(5%)
 分化不良：髓样癌(4%)、未分化癌(1%)等

不同病理类型的甲状腺癌预后不同，外科处理原则也不同，分化好的三年存活率90%以上。



Tg的主要生理功能：甲状腺激素碘化合成

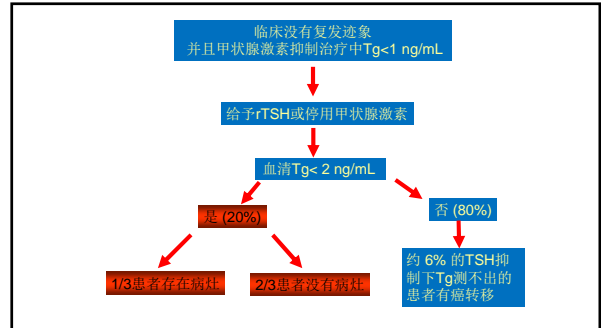


患者血清Tg升高的主要来源

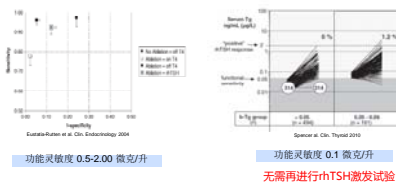
- 甲状腺良性疾病
 - 甲状腺滤泡破坏
 - 外伤、挤压、出血
 - 囊肿破裂
 - 感染
 - 甲状腺机能亢进
 - 放射性碘 (^{131}I) 治疗后
 - 其他 (药物、特殊食物, 等)
- 甲状腺恶性疾病 (分化型甲状腺癌, DTC)
 - DTC细胞增生
 - DTC细胞转移
 - DTC经有效治疗 (如 ^{131}I) 后的短期内被破坏凋亡

血清Tg检测 —— 临床应用

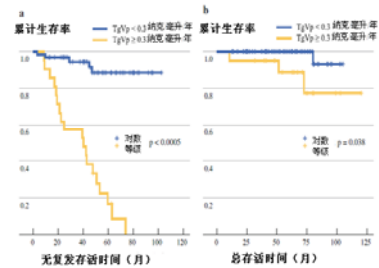
- 分化型甲状腺癌最关键的血清学指标
 - DTC经过清甲治疗后的主要血清学判断指标
 - DTC转移的病程监测和后续疗效判断
 - 预后判断
- 初始诊断价值有限
 - 尽管出于临床目的，并不推荐在甲状腺切除术前对疑似或已确诊的分化型甲状腺癌进行甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体测定，但是术前甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体测定可作为一种“体内”回收率测试，以评估甲状腺球蛋白作为术后肿瘤标志物的可靠性。



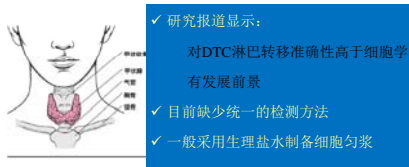
功能灵敏度改善的效果



动态甲状腺球蛋白Tg评估预后



Tg检测的另外一个关键用途 转移灶细针穿刺组织匀浆液的检测



甲状腺髓样癌(MTC) 遗传性inherited和散发性sporadic

MTC属于罕见病，在甲状腺癌中比例0.3~4.0%

MTC源于甲状腺C细胞，C细胞由神经增殖演变

遗传性MTC：常染色体异常，20~25%

- MEN 2A (Sipple's 病)，合并其他内分泌异常
- 家族性 FMTC
- MEN 2B

发病过程可能属于渐进性，从CCH → MTC

甲状腺髓样癌(MTC)

RET 基因突变与MTC发病及进展密切相关

中度恶性，10年生存率~75%；

- I期 100%； II期93%； III期 71%； IV 21%

手术是目前最有效（或唯一）的治疗方法

最近几十年，疗效几无进展

- 无典型症状，许多病人确诊时已经为III和IV期
- 除Ct外，对转移的确定比较困难

CT的相关生物学基础

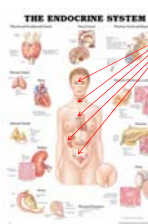
Nature 1962 Jan 27;193:381-4

降钙素是甲状腺滤泡旁细胞分泌并有降低血钙水平的作用！

CONTROL of the calcium-level in blood is the primary function of the parathyroids. McLean¹ has suggested that this is accomplished through a 'feedback' mechanism, by which a low level of calcium in the blood stimulates the glands to produce parathyroid hormone which in turn mobilizes calcium from bone and restores the normal level. High levels of calcium are assumed to suppress production of this hormone.

1964 Jun 27;202:1303-5. FOSTER GV et al
THYROID ORIGIN OF CALCITONIN.

CT的来源与分布仍然存在争议



放射免疫、免疫组化、免疫荧光等技术

显示Ct和CTR广泛存在于甲状腺C细胞以外

但是：

- 甲状腺全切后，血Ct基本都测不出，也少有高钙血症；
- 激发试验可以升高Ct，但是高钙血症少有Ct升高？
- 其他

降钙素测定：临床适应证

- 甲状腺髓样癌诊断
- 甲状腺髓样癌随访
- 甲状腺髓样癌筛查

降钙素检测在术前诊断中的意义

超声诊断无鉴别MTC诊断能力，只能依靠Ct

CT是决定术前临床分期的关键性因素

CT是甲状腺手术方式的重要参考因素

CT基值与术后CT值变化：

- 判断疗效的关键性指标

家族性与其他遗传性MTC

检测RET基因突变

定期检测血清Ct（CEA），尤其儿童

动态超声检查+细针穿刺+RET基因检查

全甲状腺切除（+/-其他肿瘤切除）

↓
血清Ct保持在很低水平

降钙素与MTC — 临床现实

- 术前未开展Ct的检测，往往到术后病理确诊MTC
 - ✓ >50%病人需要再次手术
 - ✓ 失去基础Ct值
 - ✓ 许多病人也没有根据Ct做再手术评估
- 手术前将Ct列为筛查，~90%的病人能确诊
 - ✓ 2次手术机会少
 - ✓ 治疗方案比较完善，预后应该比较好。

个人经验，仅供学术信息交流

欧洲共识建议用Calcitonin筛查甲状腺结节患者

European Journal of Endocrinology (2006) 156, 561–568

1561 (first published online 15 November 2005)

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium

David Papanicolaou¹, Martin Schreiber², Giovanni Diakou³, Rosella Giani⁴, Johannes W. A. Hoyer⁵, Willem Wiersinga⁶, and the European Thyroid Cancer Taskforce

¹Department of Endocrinology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; ²Department of Endocrinology, University of Bonn Medical School, Bonn, Germany; ³Department of Endocrinology, University of Padova Medical School, Padova, Italy; ⁴Department of Endocrinology, University of Turin Medical School, Turin, Italy; ⁵Department of Endocrinology, University of Hamburg Medical School, Hamburg, Germany; ⁶Department of Endocrinology, University of Groningen Medical School, Groningen, The Netherlands

Consensus meeting attended by 11 experts from participating centres

Abstract

For the implementation of this consensus, the ETS and ETS-cancer research network (ETS-c) approached the European Association of Endocrinology (EA) to request the endorsement of this clinical cancer guideline for each country. Twelve European endocrinology societies and the ETS-c network agreed to endorse the guideline. They identified the most relevant diagnostic and therapeutic issues to be addressed.

Actions

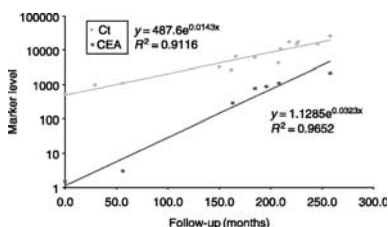
- preoperative evaluation of thyroid nodules
- surgical treatment
- postoperative management (TSH) and other prognostic factors
- management of hypercalcaemia of malignancy
- follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma (DTC)
- role of thyroidectomy (Tg) and thyroglobulin (TgAb) in the follow-up
- treatment of local and distant recurrence and of distant metastases

10~25%的人群血液内存有不同程度的抗甲状腺球蛋白自身抗体TgAb

- TgAb由B淋巴细胞产生；与抗甲状腺过氧化物酶自身抗体（TPOAb）存在共同的亚链。
 - 如检查发现血液中存在TgAb和/或TPOAb阳性，拟诊断为慢性甲状腺炎。
- 生理情况下，TgAb可与Tg共同存在于血液内。
 - 清甲以后，TgAb很少与Tg共同存在于血液内。
 - 已经发现数十种TgAb亚型（H和L链组合不同）。
- TgAb是目前干扰血清Tg测量准确性的主要因素。

案例一

Figure 1 Plasma calcitonin (Ct) and serum CEA levels in a patient with metastatic MTC followed for 22 years, during which no systemic treatment was given.



Laure Giraudet A et al. Eur J Endocrinol 2008;158:239-246

© 2008 Society for Endocrinology

published by
bioscientifica

降钙素和CEA的关系

- MTC细胞几乎均表达降钙素及CEA，尤其对于C细胞增生、微小癌及限于甲状腺内的MTC；与此相对，有的晚期恶性度高的MTC其CEA呈高表达，而降钙素则表达很少。这表明CEA是C细胞早期分化的标志物，而降钙素为终末分化的标志。
- 指南提出应同时检测患者的血清降钙素及CEA。如果CEA增高而降钙素不高，或者CEA及降钙素均不高，这暗示了甲状腺髓样癌为分化差的癌。

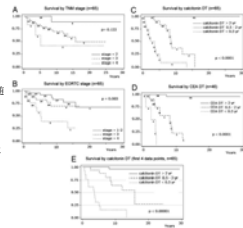
甲状腺髓样癌随访: 降钙素和癌胚抗原

原加倍时间

每6个月测量一次基础降钙素和癌胚抗原，以测定其倍增时间

每隔最短倍增时间的四分之一或每年随访一次基础降钙素、癌胚抗原+检查，以时间较短者为准（例如，若倍增时间为24个月，则每6个月对患者进行一次随访）

若降钙素或癌胚抗原增加了20–100%，则进行颈部超声。若降钙素>150pg/mL，则复查全身转移的定位影像学。



Baker et al., JCO 2005; 23:4077-4084

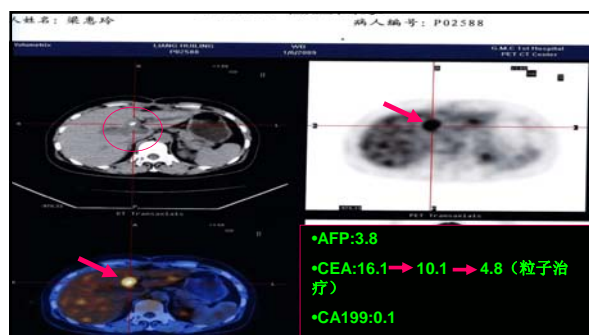
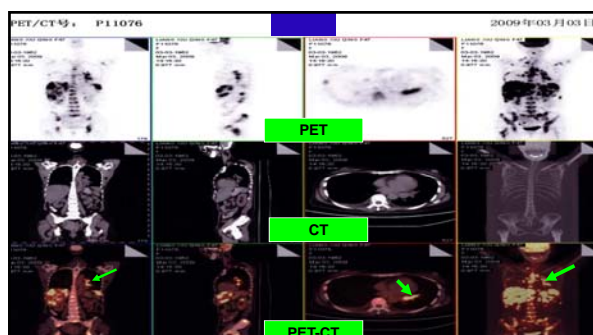
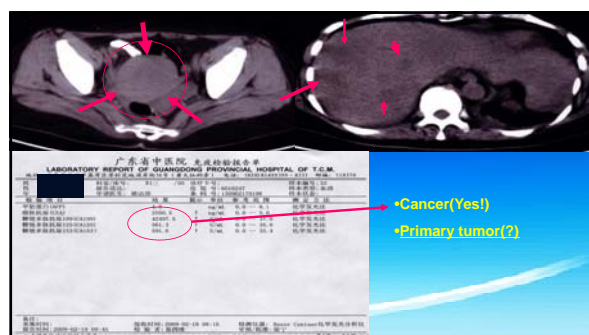
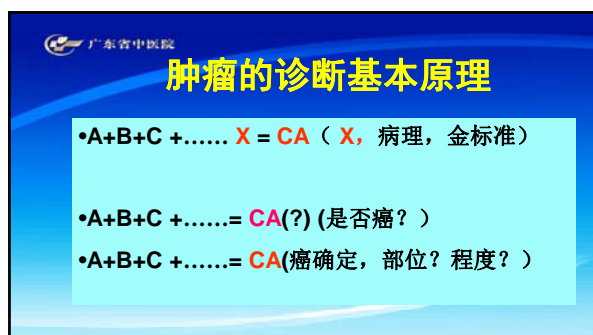


案例二

小结

- 甲状腺球蛋白主要有甲状腺滤泡细胞分泌，降钙素主要由甲状腺旁细胞分泌。
- Tg对于诊断分化型甲状腺癌有重要价值；CT检测对于甲状腺髓样癌诊断有重要意义。
- 部分人群血液内存在不同程度的抗甲状腺球蛋白自身抗体TgAb，易造成检验结果与临床不符。对于Tg检测应重视动态监测，并关注基础浓度。
- 甲状腺髓样癌患者体内CT与CEA结果有相关性。

请大家批评指正！



朱XX, 39F, 胃癌(低分化Ad, pT3N0M0), 2007-12-24, OP

术后化疗: 8Cycles, 2008-05结束: CEA术后降至正常

2008-10, 深圳北大: **CEA10.1** (0-5); **CA199: 70**(0-40); 中医治疗

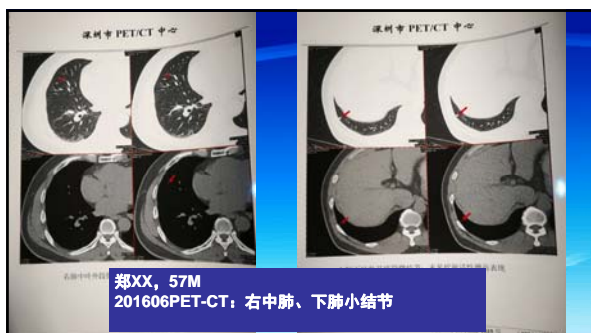
2008-11, 广东省中医院: **CEA6.5** (0-5); **CA199: 2.0**(0-37)
多项复查: 未见复发转移征象; 中医治疗

2009-01, 广州军区总院PET-CT: 未见复发转移; 中医治疗

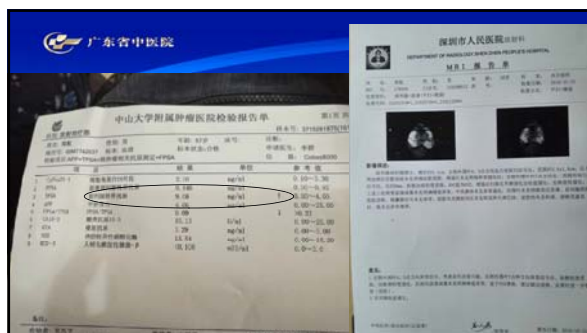
经过中医药治疗后,
2009-02-27, 广东省中医院: **CEA0.9** (0-5); **CA199: 5.0**(0-37)



郑XX, 57M
201606PET-CT: 左肺上叶小结节、钙化



郑XX, 57M
201606PET-CT: 右中肺、下肺小结节



同一个TM在不同人群、肿瘤中差异

曹XX, 68M, HCVer, AFP: 125

- 200507: PET-CT: 小肝癌
- 200508: RFA
- 200510: **AFP155**+ALT150, 中医药
- 200512: **AFP108**+ALT38, 中医药
- 200603: **AFP68**+ALT37, 中医药
- FU至今: BUS+AFP (3-6月)

池X, 53M, HBVer, 父亲死于肝癌

- 200607: 体检小肝癌+**AFP13**
- 200608: OP+**AFP5**+自服中药、FU
- 200710: **AFP12**、CT: 肝癌复发
- 200711: 放疗+中医药
- 200801: PET-CT: 无活性肿瘤
- FU至今: BUS+AFP (3-6月)

理想的TMs:

1. 特异性高: 对肿瘤与非肿瘤鉴别的准确性要接近100%
2. 敏感性高: 能在极早期发现肿瘤, 不漏诊
3. 器官特异性高: 能对肿瘤进行定位
4. 与肿瘤负荷相关: 浓度应与瘤体大小、临床分期密切相关
5. 监测治疗效果: 浓度增高或降低与治疗效果相关
6. 监测肿瘤复发: 肿瘤治疗有效浓度降低, 复发时明显升高
7. 预测肿瘤预后: 浓度越高, 预后越差, 反之亦然
8. 半衰期短
9. 与肿瘤生物行为相关
10. 检测方便: 存在于体液特别是血液中易于检测

广东省中医院

常用血清肿瘤标志物（体检？）

- CEA、CYFRA21-1、SCCA、ProGRP、NSE
- CA199、CA724、CA242、CA50、TPA
- CA125/CA153(女)、PSA(男)
- AFP、AFU
- HBV、HCV、EB、HPV(女、男?)

广东省中医院

常用肺癌血清标志物

- 非小细胞肺癌 (CEA、CYFRA21-1、SCCA、CA199、CA125、CA153、TPA等)
- 小细胞肺癌 (ProGRP、NSE)

癌标推广应用

CEA: Carcinoembryonic antigen
SCC: Squamous cell carcinoma antigen
NSE: Neuron specific enolase
CYFRA: Cyokeratin 19 fragment
ProGRP: pro-gastrin-releasing peptide

表1. 原发性肺癌血清标志物检测的阳性率 (国立がんセンター肺癌研究部, 初回入院患者 2,650 人を対象)

組織型	患者数 (人)	CEA (%)	SCC (%)	NSE (%)	CYFRA (%)	ProGRP (%)
非小細胞癌	2,335	59	24	4	41	5
腺癌	1,375	59	14	4	34	6
扁平上皮癌	624	56	50	4	61	3
その他	138	51	25	7	36	11
小細胞癌	315	47	7	73	24	64

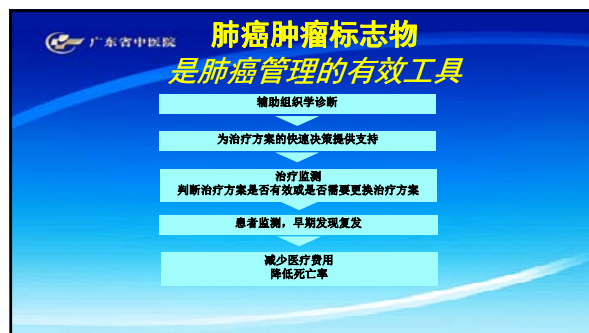
CEA (<10 ng/ml)
NSE (<16.3 ng/ml)
CYFRA (<3.5 ng/ml)
SCC (<1.5 ng/ml)
ProGRP (<46 pg/ml)

01/07/2012 10:55

广东省中医院

肺癌-全球性高死亡率疾病

- 过去几十年最常见的恶性肿瘤
- 占有新发恶性肿瘤的12.7%
- 吸烟是最主要的风险因素



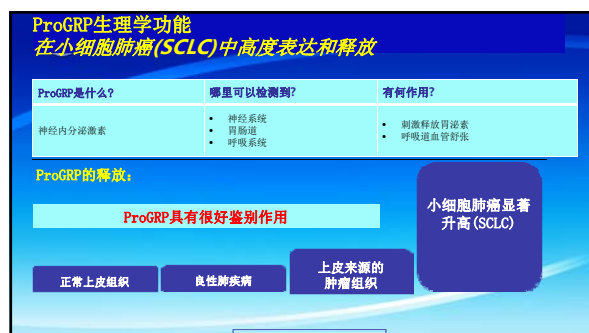
ProGRP与其他常见肺癌标志物的比较
敏感性：ProGRP在SCLC最高，CYFRA21-1在NSCLC最高

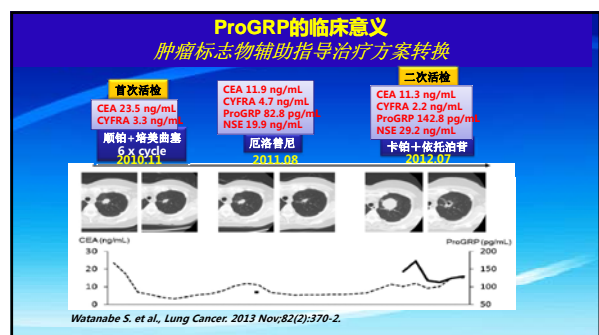
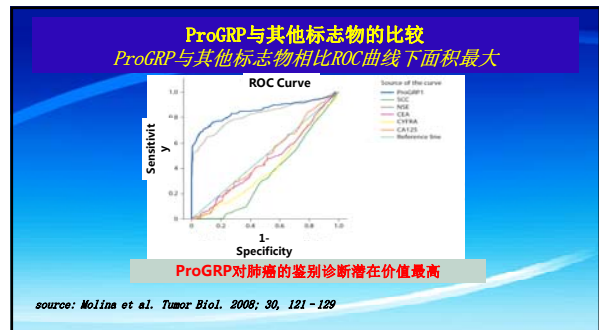
	N	CA125 > 6 ng/mL	CYFRA21-1 > 3.3 ng/mL	CA15-3 > 48 U/mL	SCCA > 2 ng/mL	NSE > 25 ng/mL	ProGRP > 50 pg/mL
SCLC							
Intra-thoracic	79	36.7%	25.3%	6.3%	0%	54.4%	74.7%
Extra-thoracic	96	57.3%	57.3%	21.5%	0%	73.9%	78.1%
Total	175	46%	42.3%	14.9%	0%	65.1%	76.8%
NSCLC							
Squamous cell	182	42.3%	70.3%	25.6%	41.2%	13.1%	24.7%
ADC	205	69.8%	53.7%	46.5%	8.3%	8.8%	8.8%
NSCLC	66	47%	59%	52%	10.6%	6.1%	10.6%
Total	472	54.2%	60%	39.4%	21.4%	10.4%	15.3%

肺癌标志物SCLC和NSCLC的敏感性。结果来自Molina et al. 2009等人的研究。
 Copied from a book from Molina R et al. „Clinical value of tumormarkers - current status and future prospects“ (© Roche 2011)

CYFRA21-1和NSE是肺癌目前常用的标志物

CYFRA21-1	NSE
生理和生化特性 <ul style="list-style-type: none"> • 细胞骨架蛋白 • 细胞角蛋白片段-19 (CYFRA 21-1) • 形成上皮性中间丝的亚单位 	生理和生化特性 <ul style="list-style-type: none"> • 糖酵解神经特异性烯醇化酶的同工酶 • α, β亚单位形成不同结构的二聚体
生物学功能 <ul style="list-style-type: none"> • 保证上皮细胞的稳定性 • 细胞内信号传导 	生物学功能 <ul style="list-style-type: none"> • 参与葡萄糖代谢的酶
肿瘤疾病中的作用 <ul style="list-style-type: none"> • 肺癌患者常释放入血 (特别NSCLC) 	肿瘤疾病中的作用 <ul style="list-style-type: none"> • 神经元和神经内分泌细胞内可检测到高水平 • 以及上述细胞来源的肿瘤如SCLC和神经母细胞瘤







广东省中医院

ProGRP目前的临床应用价值

小结

用于鉴别诊断

- 肺癌不明结节?
- 疑似支气管肺癌?
- SCLC的鉴别诊断?

治疗和复发的监测

- 用于SCLC的监测 (以及神经内分泌肿瘤)

甲状腺髓样癌的标志物

- 可与降钙素 (Calcitonin) 联合使用

专业资料, 仅供医疗卫生专业人士参考



广东省中医院

总结

ProGRP - 一个标志物肿瘤标志物达成两个目的

肺癌的鉴别诊断

- 手术还是放化疗?

SCLC患者的治疗监测和随访

- 治疗有效?
- 转变治疗方案?
- 复发?

专业资料, 仅供医疗卫生专业人士参考

广东省中医院

总结

- 肿瘤标志物临床诊断价值
- 常用肺癌标志物
- 胃泌素释放肽前体
Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)

专业资料, 仅供医疗卫生专业人士参考

广东省中医院

谢谢!

Email: wwanyin@126.com
微信: wwanyin

专业资料, 仅供医疗卫生专业人士参考

肺癌检验项目的临床应用与 结果审核案例分析

广东省中医院检验医学部
李有强
2018-6-20

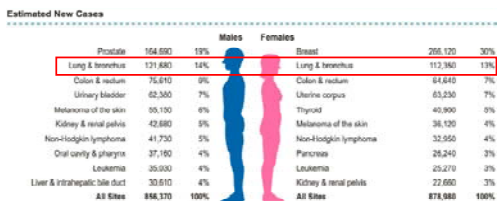
- 肺癌流行病学
- 肺癌与肺癌诊断
- 肿瘤标志物与肺癌
- 案例分析



肺癌的流行病学

ASCO
American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

■ 肺癌，发病率高、死亡率高



■ 中国国家癌症中心2015年发布的数据显示，2006年-2011年我国肺癌5年患病率是130.2万（1/10万），其中男性84.6万（1/10万），居恶性肿瘤第2位。女性45.6万（1/10万），居恶性肿瘤第4位。

CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30.
Cancer Letters, 2016, 370(1):33-8.

肺癌的分类

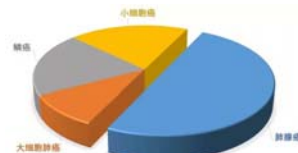
■ 主要的肺癌类型：

-小细胞肺癌（SCLC）：15%

→ 浸润性高，生长迅速，疾病早期通过淋巴结转移到远处脏器

-非小细胞肺癌（NSCLC）：85%

→ 组织学亚型：腺癌、鳞癌和大细胞肺癌（LCLC）



肺癌的诊断



项目	基本策略	可选策略
筛查	低剂量螺旋CT (LDCT)	无
诊断	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)

■ 低剂量螺旋CT可发现结节，无法区分良恶性

项目	基本策略	可选策略
筛查	低剂量螺旋CT (LDCT)	无
诊断	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)
分期	低剂量螺旋CT (LDCT)	增强CT (24 小时)

原发性肺癌诊疗指南2018版

肺癌的诊断

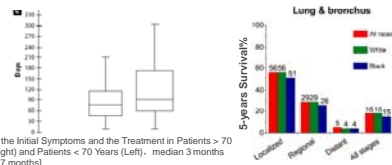
ASCO
American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

■ 诊断延迟在肺癌诊断中普遍存在

■ 确诊时多数患者分期较晚，影响预后，肺癌 I 期5年生存率60-70%，IV期中位生存期8-10月

■ 中国人群，88.2%肺癌在诊断时已有临床症状，往往已是肺癌晚期

■ 如何早期诊断是肺癌诊断的瓶颈—肿瘤标志物

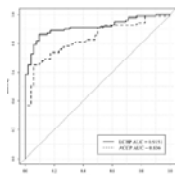


诊断依然是问题

CA Cancer J Clin. 2011;61:212-236.
NCCN指南：肺癌肺癌 (2018年版)

肿瘤标志物与肺癌

- 首个基于中国人群的肺癌前瞻性、双盲、多中心研究
- LCBP: 基于肿瘤标志物ProGRP、CEA、SCC和CYFRA21-1的基础上开发的肺癌诊断模型



LCBP: 肺癌风险患者的危险分层, 其敏感性达 91.9%, 特异性为 95.3%
LCBP: 肺结节患者的危险分层, 其敏感性达 94.6%, 特异性可达 94.2%

Yang D, JJ. Cancer, 2018, 124: 262-70

肿瘤标志物与肺癌

- 早期筛查, 风险预测
- 辅助诊断和鉴别诊断, 帮助区分肺癌组织分型与分期
- 复发监测, 预后评估 (指导治疗, 特别是个性化治疗、靶向药物治疗)

联合使用可提高诊断敏感度和特异度

中国晚期原发性肺癌诊治专家共识
原发性肺癌诊疗规范 2015年版

	Diagnosis	Therapy monitoring	Prognosis monitoring	Oncotherapy	Details
CEA	AdenoCA, ESCC (>10 ng/L)	AdenoCA, Advanced NSCLC	AdenoCA, NSCLC	Cellular component Cell membrane lipid anchor Immunoglobulin superfamily	Use in combination with CYFRA Often elevated in smokers
CYFRA21-1	NSCLC, SCC (Sensitivity for NSCLC varies between 23 and 70%)	Advanced NSCLC, SCC	NSCLC, SCC	Structural constituent of cytokeratins	Often elevated in patients with benign lung diseases
TPA	NSCLC, SCC	-	NSCLC	-	-
ProGRP	NSCLC (>200 ng/L = Highly suspicious) (Sensitivities for SCLC range 47-60%)	SCLC	-	Neuropeptide hormone activity	Increased in renal failure and some benign lung diseases Use in combination with NSI
NSE	SCLC (>100 ng/L = High probability) (Sensitivities for SCLC as high as 74%)	SCLC	SCLC	Phosphoglycerate dehydrogenase activity Subcellular location: cytoplasm	Use in combination with ProGRP May correlate with short survival Increased in inflammatory diseases
Tumor M2-pyruvate kinase	AdenoCA (Sensitivities for SCLC range 50-71%)	-	AdenoCA	Pyruvate kinase activity Glycolysis Cytoplasm	Increased in multiple malignant diseases and some inflammatory diseases

美国临床生化委员会和欧洲肿瘤标志物专家组推荐常用的原发性肺癌标志物有: CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP和SCC

细胞角蛋白19片段 (CYFRA21-1) 生理学和生物化学

■特点

- 细胞角蛋白是上皮中间纤维蛋白基的**结构蛋白**, 已明确20种不同的细胞角蛋白多肽
- 细胞角蛋白片段-19 (CYFRA 21-1) (分子质量约为30KD), 主要存在于单层和假复层上皮细胞, 细胞癌变时分泌入血, **NSCLC常见**
- 可用于肿瘤病理的分化



细胞角蛋白19片段 (CYFRA21-1)

■筛查:

- NSCLC最敏感的TMs, 尤其是鳞癌

■辅助诊断

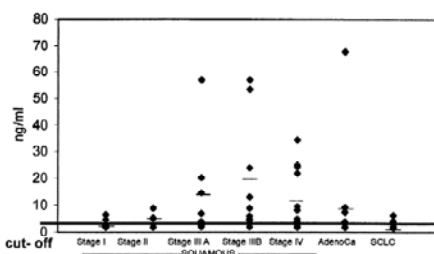
- 肺部病灶性质不明, CYFRA21-1水平>30 ng/mL提示原发性支气管肺癌

■治疗监测

- 对早期和晚期NSCLC均有明确的预后预测价值, 血清浓度高提示肿瘤处于进展期且预后差
- 监测NSCLC, 早期发现初治的复发病例, 治疗有效, 血浆水平迅速回落并恢复至正常范围

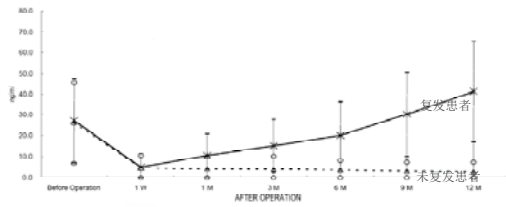
- 其它: 与上皮细胞有关的肿瘤, 如肝癌或其他转移性肝癌; 监测化疗的疗效 (如选择性的内照射 (SIRT) 或化学栓塞 (TACE), 在泌尿系统、胃肠道和妇科肿瘤中也可见其水平升高

肿瘤标志物与肺癌的分期 CYFRA21-1与肺癌的TNM相关



Kamak D, et al. Lung, 2001;17(1):57-65.

肿瘤标志物与肺癌治疗的监测 CYFRA21-1反映肺癌手术的效果



•手术完全切除的患者，CYFRA21-1迅速下降至正常水平，且维持在一个较低的水平（虚线）
•术后出现CYFRA21-1水平的持续升高，则提示肿瘤的复发，并且这种改变在临床症状出现数月前

Yeh JJ, et al. Lung. 2002;180(5):273-9.

神经元特异性烯醇化酶（NSE） 生理学和生物化学

■ 性质

- 烯醇糖醇解神经元特异性同工酶，分子量约为80 kD
- 3个免疫源性不同的 α 、 β 和 γ 亚基形成不同的二聚体异构体
- 亚型 $\alpha\gamma$ 和 $\gamma\gamma$ ，也被称为神经元特异性烯醇化酶（NSE）或 γ -烯醇
- 主要在神经元以及神经内分泌细胞来源的肿瘤中出现高表达，如
 - 小细胞肺癌（SCLC）
 - 神经母细胞瘤



透析患者，白血病患者NSE水平升高

神经元特异性烯醇化酶（NSE）

■ 筛查：单独应用于筛查价值不大

■ 辅助诊断

- SCLC鉴别诊断，出现高浓度（>100ng/mL），结合可疑肺部包块，高度提示SCLC

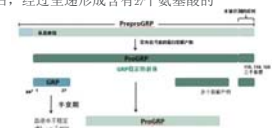
■ 治疗监测

- 监测SCLC进展，早期发现首次治疗后复发的病例
- 化疗疗效监测：第一个治疗周期后，肿瘤细胞坏死可导致NSE水平暂时升高，第一个治疗周期末期其血清水平在1周内快速下降，水平升高提示复发
- 其它：神经母细胞瘤、脱粒细胞瘤、胰腺癌、胃癌、结直肠癌或乳腺癌出现中度升高，14%的局限期癌和46%的转移性肾癌有报道水平升高

胃泌素释放肽前体（ProGRP） 生理学和生物化学

■ 特点

- 胃泌素释放肽（GRP）是一个重要的调节因子
- 调节胃粘膜释放胃泌素
- GRP受体在SCLC中高表达并广泛分布在哺乳动物的神经系统、胃肠道和呼吸道
- 前蛋白原裂解出一个信号肽之后，经过呈递形成含有27个氨基酸的GRP和含有68个氨基酸的proGRP
- GRP在血清中的半衰期短，仅为2分钟
 - 血浆中难以检测GRP
 - 其在血清中半衰期较长

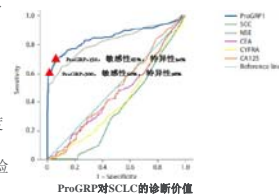


胃泌素释放肽前体（ProGRP）

■ 筛查：SCLC高特异性的肿瘤标志物，少数NSCLC也出现浓度异常，但其浓度明显低于SCLC

■ 辅助诊断

- ProGRP浓度（>200ng/L），高度提示SCLC，SCLC的鉴别诊断
- ProGRP单用优于NSE，与NSE联用检出SCLC灵敏度提高至60-70%



胃泌素释放肽前体（ProGRP）

■ 治疗监测

- 监测SCLC的疗效价值
- 评估SCLC的复发
- SCLC的独立预后因子
- 建议在以下临床实践中应用
 - 疑似支气管肿瘤
 - SCLC的鉴别诊断
 - 肺结节的鉴别诊断
 - SCLC和神经内分泌癌的随访和治疗监测



对于SCLC，ProGRP不能代替NSE，约15-20%的肿瘤仅表达ProGRP或NSE

鳞状上皮细胞癌抗原（SCC）

■ 特点

- 鳞状上皮细胞癌抗原（SCC）是肿瘤抗原TA-4的一个亚片段，42kDa
- 分SCCA1型和SCCA2两型，检测试剂同时检测两类抗原

- SCCA1和SCCA2在舌、扁桃体、食管、子宫颈和阴道的鳞状上皮中共表达，在肺、头颈部，SCCA1和SCCA2在中度和高度分化的肿瘤中共表达



SCC在人体内的分布

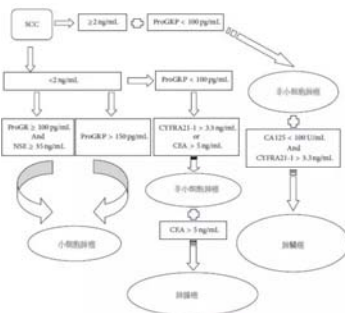
鳞状上皮细胞癌抗原（SCC）

■ 筛查

- SCCA可作为非小细胞肺癌（NSCLC）的生物标志物，主要用于鳞癌
- 排除肾功能衰竭和皮肤病，SCCA血清水平升高提示NSCLC可能

■ 治疗监测

- SCCA还可提示疾病复发，评估治疗后残余病灶风险和治疗反应



肿瘤标志物联合用于组织学分型决策流程

癌胚抗原（CEA）

- 广谱肿瘤标志物，特异性不高

- 在肺癌和大细胞肺癌中敏感

- 与CYFRA21-1联用，可辅助鉴别诊断NSCLC

- 术后疗效观察和预后判断，也能够用于化疗患者的疗效观察，

肺癌中以腺癌敏感



合理选择肺癌肿瘤标志物

Histology	Before therapy	Post-therapy follow-up
Unknown	CYFRA 21-1, CEA, NSE, ProGRP	After surgery: following histology in advanced disease: using the leading marker
Adenocarcinoma	CYFRA 21-1 and CEA	CYFRA 21-1 and/or CEA
Squamous cell carcinoma	CYFRA 21-1 and CEA (and SCCA)	CYFRA 21-1 and/or CEA (and/or SCCA)
Large cell carcinoma	CYFRA 21-1 and CEA	CYFRA 21-1 and/or CEA
Small cell carcinoma	NSE and ProGRP	NSE and/or ProGRP

Leading markers: in adenocarcinoma CEA; in squamous cell carcinoma CYFRA 21-1 and SCC; in large cell cancer CYFRA 21-1 and NSE; and in small cell lung cancer NSE and ProGRP.



NACB: Practice Guidelines And Recommendations
For Use Of Tumor Markers In The Clinic Lung
Cancer (Section 3P)

检测影响因素

检测项目	影响因素
ProGRP	肾衰竭可致假阳性。
NSE	肾衰竭可致假阳性 红细胞和血小板中含NSE，溶血致假阳性 样本采集60分钟内分离血清或血浆，短期保存4℃，长期保存-70℃
SCC	肾衰竭，肝病可致假阳性 全身性皮肤病，天疱疮，银屑病和湿疹致假阳性 唾液可致假阳性
CYFRA21-1	肾衰竭可致假阳性 天疱疮，银屑病和湿疹致假阳性 冻存样本复融时剧烈振荡可致CYFRA21-1粘附在管壁
CEA	肾衰竭可致假阳性，吸烟可致轻度升高

Kim H R, J Korean Med Sci, 2011, 26: 625-630.

肿瘤标志物检测注意事项

- 目前尚无特异性肺癌标志物应用于临床诊断，故不作为常规检查
- 肿瘤标志物检测结果与所使用的检测方法密切相关，不同检测方法检测结果不宜直接比较
- 在治疗观察过程中，如果检测方法变动，必须使用原检测方法同时平行测定，以免产生错误的医疗解释
- 各实验室应评价或验证所用检测方法性能，建立适当的参考区间

原发性肺癌诊疗指南（2015年版）
原发性肺癌诊疗指南（2018年版）

案例分析

Case 1

- 男性，60岁，平时体健，肺结核史
- 部分医生认为可能是肿瘤，应该进行手术，部分医生认为先按结核治疗，观察病情
- 医生分析，患者决定手术。术后组织标本的病理检测结果为小细胞肺癌，并且已有转移
- 术后，CEA下降为10.0 ng/ml，两月后，CEA又增高至26.7 ng/ml，患者状况已不容乐观，最终失去了生命

- 体检：胸部X线肺部有一小颗粒状阴影
- CEA为15.2 ng/ml
- CT及痰脱落细胞检查均正常
- 检验科建议反复监测CEA
- CEA一直处于升高，呈上升趋势，最终达到32.0 ng/ml
- CT及痰脱落细胞检查均正常

《检验与临床的沟通-案例分析200例》

Case 2

- 62岁，男性
- 曾经吸烟，伴高血压和慢性肾衰竭
- 5年前因肾肿瘤行手术治疗，现因发现肺部阴影入院
- 诊断：支气管扩张

参数	结果	正常区间
肌酐	7.5	< 1.3 mg/dl
AST	27	< 40 U/L
ALT	29	< 40 U/L
总胆红素	0.4	< 1.3 mg/dl
CEA	5.8	< 5 ng/ml
CA 19-9	57	< 37 U/ml
CA 125	33	< 37 U/ml
CA 15-3	19	< 25 U/ml
NSE	17	< 25 ng/ml
ProGRP	150	< 50 pg/ml
SCC	14.9	< 2 ng/ml
CYFRA21-1	7.9	< 3.3 ng/ml

- 评论：肾衰竭妨碍了其应用，因为不能进行鉴别诊断，与SCC中发生的一样。其他TMs亦受肾衰竭影响，但很高水平提示肿瘤。对于肾衰竭患者，CEA水平>25ng/ml或 ProGRP>300pg/ml才强烈提示为癌。

Case 3

- 59岁，男性，吸烟者（40包/年），诊断为胸腔内SCUC，正接受化疗。
- 报告：TMs下降，提示对化疗反应良好。
- 诊断：胸腔内小细胞肺癌

参数	2个月结果	3个月结果	6个月结果	正常区间
肌酐	1.1	1.1	1	< 1.3 mg/dl
AST	22	25	29	< 40 U/L
ALT	23	23	24	< 40 U/L
总胆红素	0.3	0.3	0.3	< 1.3 mg/dl
CEA	2.6	4.4	4	< 5 ng/ml
NSE	207	68	25	< 25 ng/ml
ProGRP	619	394	58	< 50 pg/ml
CYFRA21-1	2.8	2.4	2.1	< 3.3 ng/ml

评论：NSE和ProGRP是SCUC的主要TMs。在此病例中，可利用TMs监测对化疗的反应。一般而言，NSE在 ProGRP下降前即下降。TMs对比是价廉、迅速、方便、敏感的监测治疗反应的方法

小结

- 肺癌肿瘤标志物不作为常规检查
- proGRP是小细胞肺癌诊断和鉴别诊断的首选标志物
- NSE用于小细胞肺癌的诊断和治疗反应的监测
- CEA用于判断肺癌预后以及对治疗过程的监测
- CYFRA21-1主要适用于肺鳞癌的诊断
- SCC对肺鳞状细胞癌疗效监测和预后判断
- 合理使用血清肿瘤标志物，可以实现肺癌早期发现、组织学分类和疗效监控

肝癌检验项目的临床应用与结果审核案例分析

广东省中医院检验医学部
肖倩
xiaoqian007@163.com
2018年6月

主角“肝脏”

2

主要内容

- 一、肝癌流行病学特点
- 二、肝癌肿瘤标志物的检测
- 三、肝癌肿瘤标志物的临床应用及案例分析

3

第一节 肝癌流行病学特点

4

一、HCC-流行病学特点

1. 肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma, HCC）是原发性肝癌中的一种，占90%左右
2. 全球每年发病率超过60万，发展中国家占80%以上
3. 欧美发达国家发病率也在逐年升高
4. 男女比例3-4:1

HCC-中国现状

- 世界肝癌大国，一半以上在中国
- 以乙肝相关性肝癌（HBV-HCC）为主，占80%以上
- 其他因素导致的肝癌发生率逐年增多

HBV 乙肝病毒
HCV 丙型肝炎病毒
酒精 酒精
脂肪肝 脂肪肝
糖尿病 糖尿病

Figure 3. Regional Variation in the Estimated Age-Standardized Incidence Rates of Liver Cancer. The World Health Organization, 2011.

ES-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2011

5

《原发性肝癌诊疗规范》（2017版）解读

陈志刚 陈晋平

【关键词】原发性肝癌；诊疗；规范；解读

原发性肝癌的发病率和病死率均呈全球性上升趋势，且平均年龄及治疗方式的选择均具有自身的特点。目前，肝癌的治疗方法众多，缺乏统一规范。我国卫生部和国家中医药管理局2011年颁布《原发性肝癌诊疗规范》进行了修订，并已正式公布。2017版《原发性肝癌诊疗规范》（新版《规范》）在2011年版的基础上做了客观地进行了肝癌各种治疗方法的更新和技术更新，强调了多学科综合治疗的重要性，提出了中国肝癌分期标准。与2011年版相比，新版《规范》有如下特点：

① 强调高危人群的早诊断、早干预

② 提出了基于肿瘤及预后的中国肝癌分期

③ 强调了多学科综合治疗的重要性

④ 更新肝癌疗效评估标准，引入循证医学证据级别

⑤ 以人为本，强调对于晚期肝癌病人的心理干预

6

对高危人群的筛查

原发性肝癌诊疗规范(2017年版)“高危人群”：

具有乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）和/或丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染、长期酗酒、非酒精脂肪性肝炎、食用被黄曲霉毒素污染食物、各种原因引起的肝硬化、以及有肝癌家族史等的人群，尤其是年龄40岁以上的男性风险更大。



Chinese Clinical Oncology, Oct. 2011, Vol. 16, No. 10

7

Q:为什么宜每隔6个月进行一次检查?

- ① 肝癌倍增的中位时间：6个月（1-19个月）
- ② 肝癌直径从1cm长到3cm的中位时间：恶性程度相当高的需要4个月；恶性程度一般的需要18个月；恶性程度较低的“懒癌”需要5年
- ③ 肝癌患者亚临床期的中位时间（即肿瘤发生到出现症状时间）：3.2年



8

- ① 新版《规范》中明确血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）联合肝脏超声检查仍是早期筛查的主要手段，建议高危人群每隔6个月进行至少1次检查^[1]。
- ② 新版《规范》将AFP在诊断流程中删除，单独依靠影像学方法即可诊断肝癌，与国际指南中的理念更为统一。

[1] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol. 2004; 130(17): 417-422.

9

第二节 肝癌肿瘤标志物的检测

一.肿瘤标志物（Tumor marker, TM）

1.基本概念

- 肿瘤标志物，是指特征性存在于肿瘤细胞，或由肿瘤细胞异常产生的物质，或是宿主对肿瘤的刺激反应而产生的物质，并能反映肿瘤发生、发展，监测肿瘤对治疗反应的一类物质。
- 存在于患者的组织、体液和排泄物中，能够用免疫学、生物学及化学的方法检测。

强调：肿瘤标志物不是肿瘤组织特异性的，大多数肿瘤标志物可由正常细胞产生，参考范围就是据此建立的。

11

2. 肿瘤标志物检测的意义

- 肿瘤的早期发现
- 肿瘤筛查
- 肿瘤的诊断、鉴别诊断与分期
- 肿瘤疗效的检测
- 肿瘤复发的指标
- 肿瘤的预后判断



12

3. 理想的肿瘤标志物

灵敏度高 特异性高 可定位

然而迄今为止尚没有一种肿瘤标志物都能同时满足以上要求。

第一，在健康人群中做肿瘤标志物的筛查，纯属滥用；
第二，高危人群，该检查还得检；
第三，肿瘤筛查很重要但应更有针对性；
第四，如果有异常，也别过度紧张。肿瘤 ≠ 癌症

二. 肝癌的肿瘤标志物

在肝细胞癌时, 由于肝细胞功能异常, 产生出一些与肝细胞癌密切相关的蛋白质, 称为**肝癌的肿瘤标志物**, 对肝癌的诊断有重要意义。

1. 目前临床实验室开展的肝癌检测项目

肝癌检测菜单

甲胎蛋白 (AFP) 及其异质体

各种血清酶, 如GGT、ALP、AFU、AAT等

异常凝血酶原 PIVKA-II

铁蛋白与酸性铁蛋白

?

2. 常用肿瘤标志物联合检测的临床应用

肿瘤	首选标志物	补充标志物
肺癌	NSE、CYFRA21-1	CEA、TPA、SCC、ProGRP、降钙素
肝癌	AFP	AFU、 γ GT、CEA、ALP
乳腺癌	CA15-3、CA549	CEA、hCG、降钙素、铁蛋白
胃癌	CA72-4	CEA、CA19-9、CA50
前列腺癌	PSA	f-PSA、c-PSA、PAP
结肠直肠癌	CEA	CA19-9、CA50
胰腺癌	CA19-9	CA50、CEA、CA125
卵巢癌	CA125	CEA、hCG、CA72-4
睾丸肿瘤	AFP、hCG	
宫颈癌	SCC	CEA、CA125、TPA
膀胱癌	无	TPA、CEA
骨髓瘤	β_2 M、本周蛋白	

三. 肿瘤标志物的联合检测—肝癌

AFP

AFP异质体

PIVKA-II

HCC

(1) 甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP)

AFP是胎儿发育早期合成的一种糖蛋白(α 1球蛋白), 胎儿出生后不久即逐渐消失。

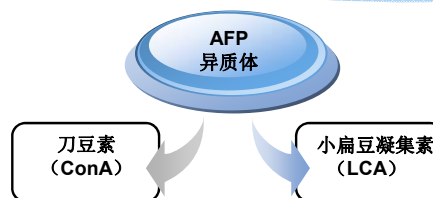
参考值: 血清AFP <20 μ g/L。

临床意义

1. 原发性肝癌, 77%的患者AFP>300μg/L, 但有部分患者AFP始终不升高。
2. 病毒性肝炎与肝硬化患者, 血清中AFP可有不同程度的增高, 但一般在300μg/L以下。
3. 生殖系统肿瘤和胚胎性肿瘤, 如睾丸癌、畸胎瘤等升高。
4. 妊娠三个月后, 血清AFP含量开始升高, 7-8月高峰, 但<400 μg/L, 分娩后三周恢复正常。若孕妇血清中AFP异常升高, 应考虑有胎儿神经管缺损畸形的可能性。

19

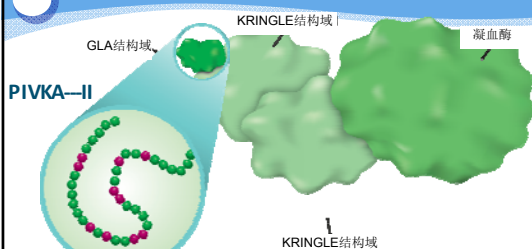
(2) AFP异质体



LCA结合型AFP ≥25%, 原发性肝癌
<25%, 良性肝病

20

(3) PIVKA-II (维生素K缺乏/拮抗剂II诱导蛋白)

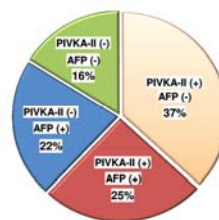


正常情况下, 凝血酶原前体要先在肝脏中由γ-谷氨酰羧化酶 (GLA) 进行翻译后羧基化 (添加一个羧基), 然后再分泌到血浆中。而在HCC中, 这一修饰过程受阻

21

① PIVKA-II - 与AFP互补

PIVKA-II与AFP无相关性, 血清水平互不依赖, 因此, 二者可以互为补充

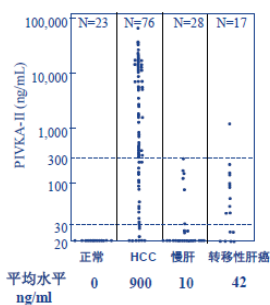


小的单休HCC, 最大直径小于2cm

Mita et al. Cancer 82:1643,1998

22

② PIVKA-II在不同人群中的浓度



活检证实为肝细胞癌76例
69/76 (91%) PIVKA-II 阳性

平均水平
ng/ml
正常 0
HCC 900
慢肝 10
转移性肝癌 42

Lieberman H, et al. New Eng J Med 1984; 310:1427-31

23

③ PIVKA-II受慢性肝炎和肝硬化的影响变化小

Clinical utility of prothrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population

Balkrishna Sharma · Radhika Srinivasan · Yogesh Kumar Chawla · Shweta Kapil · Nitin Saini · Bhupesh Singh · Anuradha Chakraborty · Navreet Kalra · Ajay Duseja · Radha Krishan Dhinan

人群	界值 (ng/ml)
HCC患者	101.07 ± 78.30 ng/ml
肝硬化患者	2.45 ± 4.25 ng/ml
慢性肝炎患者	1.50 ± 0.98 ng/ml
健康人群	0.79 ± 0.75 ng/ml

Balkrishna S, et al. Hepato Int 2010;569-576

24

四. 肝癌肿瘤标志物检测进展

1. Cancer Res: 遵义医学院学者发现调节肝癌进展和转移的新分子——转化生长因子 β (TGF β)
2. Cancer Res: 天津医科大学发现促进肝癌转移的新分子——Shc3蛋白

25

3. 循环肿瘤DNA特定位点甲基化水平在肝细胞癌精准诊断和治疗中的应用

“身份指纹”让肝癌无所遁形

这种新方法能够将肝癌的确诊率降低一半以上，以帮助医生发现更多的早期肝癌患者。

文/李科记者 李超



张雪，教授，博士生导师，中山大学肿瘤防治中心教授，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授。

肝癌专家，中山大学肿瘤防治中心主任，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授，中山大学附属肿瘤医院肝癌科主任医师、教授。

26

第三节 肝癌肿瘤标志物的 临床应用及案例分析

27

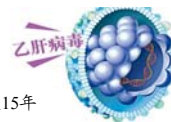
病例

□ 基本资料:

- 患者，男性，48岁。因“体检时超声扫描提示1cm肝脏结节”

□ 既往病史:

- 有骨质疏松症和膝关节炎。
- 有乙型肝炎病毒引起的肝硬化史15年



28

病例

□ 检查:

检测项目	结果
肌酐	0.98
ALT	71 ↑
GGT	56 ↑
AFP	462 ↑↑
AST	49 ↑
CEA	2.09

- AFP显著升高，提示?

29

思路

一看检测项目

二看参考范围

三看临床意义

30

1、AFP是什么的选择性TM?

AFP是**原发性肝癌**和非精源细胞瘤性睾丸肿瘤选择性TM。

31

2、AFP生理性升高的情况需要考虑哪些?

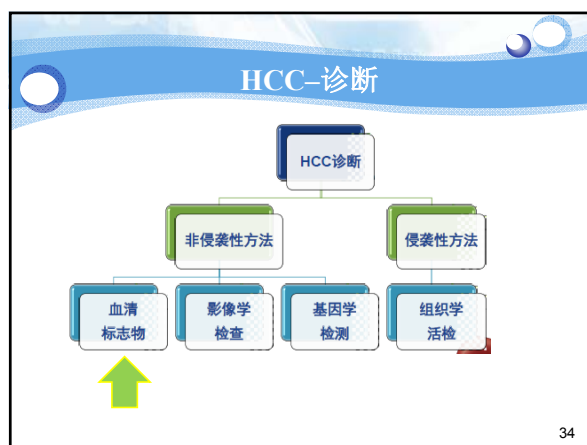
1. 在无癌症的情况下，仅遗传性酪氨酸血症可引起AFP高于这一水平。
2. TM中度升高可见于慢性肝病患者。当AFP水平>75ng/mL或无肝病的患者AFP>40ng/mL提示为肿瘤。

32

3、其他肿瘤引起AFP升高?

生殖细胞肿瘤和一些肺或胃肠道肿瘤；如果结果不确定，应对患者进行监测。

33



HCC-补充检查

- ① AFP-L3
- ② PIVKA-II
- ③ B超检查
- ④

肿瘤标志物联合检测的重要性！
结合影像学等手段综合判断，合理解读检测结果

35

病例

□ 报告:

➢ AFP显著升高，提示肝细胞癌

□ 诊断:

➢ 中分化肝细胞腺癌

36

以下标准可以帮助鉴别和正确评估肿瘤标志物的结果

1.血清肿瘤标志物的水平

- ① 在无癌症的情况下，大多数肿瘤标志物的血清浓度在参考范围内。
- ② 患者体内检测的肿瘤标志物浓度越高，证明癌症存在的可能性越高。

37

以下标准可以帮助鉴别和正确评估肿瘤标志物的结果

2.排除良性疾病

- ① 当肿瘤标志物浓度升高时，要排除引起升高的某些良性疾病的存在。
- ② 大多数肿瘤标志物在肝脏分解，肾脏排泄，这些器官的变化会引起分解和/或排泄的减少，间接引起肿瘤标志物的累积，使其浓度超过正常参考范围。例如：肝硬化和肾衰患者CEA，CA125，ProGRP中度升高（正常参考上限的2-4倍）

38

3.连续检测

在一段时期内TM的水平持续升高，可认为肿瘤发生的可能性很高，提示肿瘤的生长。相反，如果血清水平不变或降低，应该寻找非恶性的病因。

4.技术干扰这方面的影响越来越重要

原因包括：

- ① 缺乏特异性抗体；
- ② 与其他物质之间的相互作用；
- ③ 或存在嗜异性抗体等等；
- ④ 也考虑到不同厂家方法获得肿瘤标志物的结果可能不同这个事实。

39

灰区判读

通常有肿瘤伴随的患者，其相关肿瘤标志物水平都远高于临界值。

如果在临界值附近（灰区），没有相关症状，则患肿瘤的可能性较小，但建议定期复查。

此外，灰区也有可能是检测误差所致。

40

小 结

1. 进行慢性乙肝患者等高危人群的筛查和定期监测，有助提高中国肝癌的早期发现、早期诊断、早期治疗，利国利民；
2. B超+AFP是最常用的肝癌筛查和监测项目；
3. 除AFP外，PIVPA-II是目前较为常见的一类具有潜在价值的肝癌血清标志物，在日本和一些欧美国家应用较广。

41

Thank You !

TESMI

透景全自动高通量免疫检测系统

TESMI F3999 + Luminex[®] 200[™]

为极速而生
最高可达4000测试/小时

透景全自动高通量免疫检测系统由透景开发的全自动加样仪TESMI F3999和美国进口Luminex[®] 200[™]检测仪组成。该系统结合了TESMI F3999强大的自动化样本处理能力及Luminex[®] 200[™]流式荧光技术的多指标联合检测功能，具备超高检测速度、优异的灵敏度和全自动处理的特点。

配套试剂

- | | |
|----------------|---------------------|
| ◇ 肿瘤标志物 18项 | ◇ ToRCH IgG/IgM 10项 |
| ◇ 便潜血定量检测 2项 | ◇ 心脏疾病标志物 |
| ◇ 自身免疫抗体谱 15项* | ◇ 呼吸道IgM 10项* |

*为正在报批



上海透景生命科技股份有限公司

地址 [Add]: 上海市浦东新区张江高科技园区碧波路572弄115号14楼

电话 [Tel]: +86-21-50800020 传真 [Fax]: +86-21-50270390

网址: www.tellgen.com E-mail: info@tellgen.com

