



血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的临床价值

TOPIC

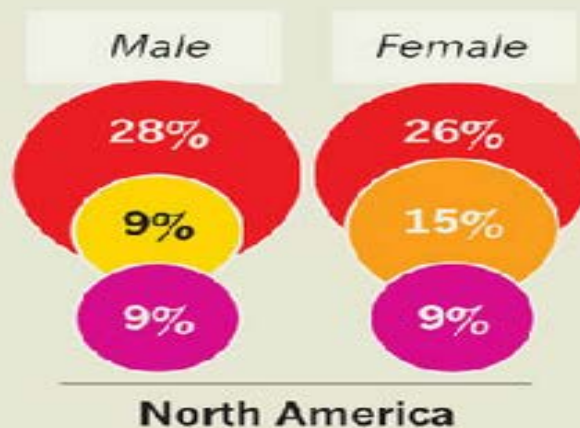
- 肺癌的流行病学及诊疗局限
 - 肿瘤标志物在早期诊断中的价值
 - 肿瘤标志物在组织分型和治疗随访中的价值
 - 病例分享
-

TOPIC

- 肺癌的流行病学及诊疗局限
 - 肿瘤标志物在早期诊断中的价值
 - 肿瘤标志物在组织分型和治疗随访中的价值
 - 病例分享
-



Infections caused 16% of all cancers in 2008



KEY

- Breast
- Cervical
- Colorectal
- Kaposi's sarcoma
- Liver
- Lung
- Prostate
- Stomach



癌症是全球问题 肺癌是三大杀手之一



Sub-Saharan Africa



Middle East and North Africa



Oceania

肺癌发病流行病学

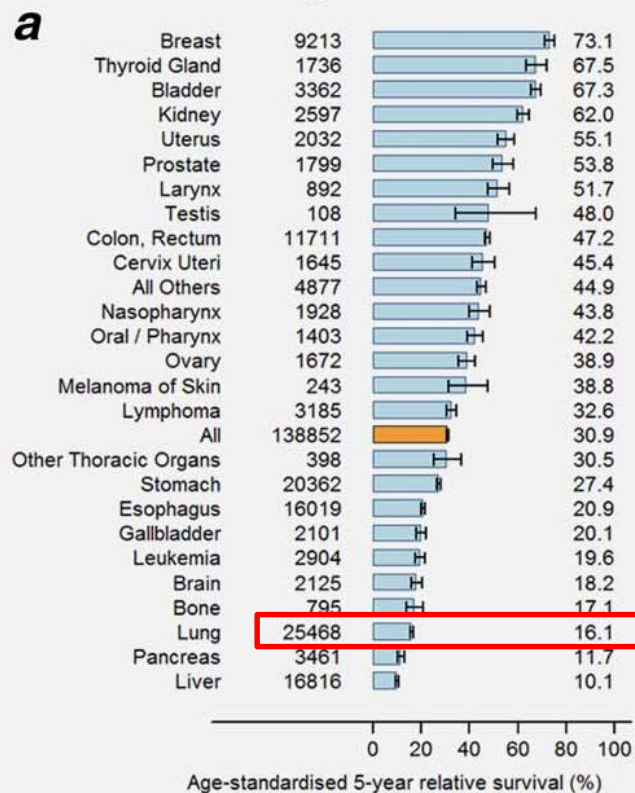


肺癌发病率和死亡率都高居榜首

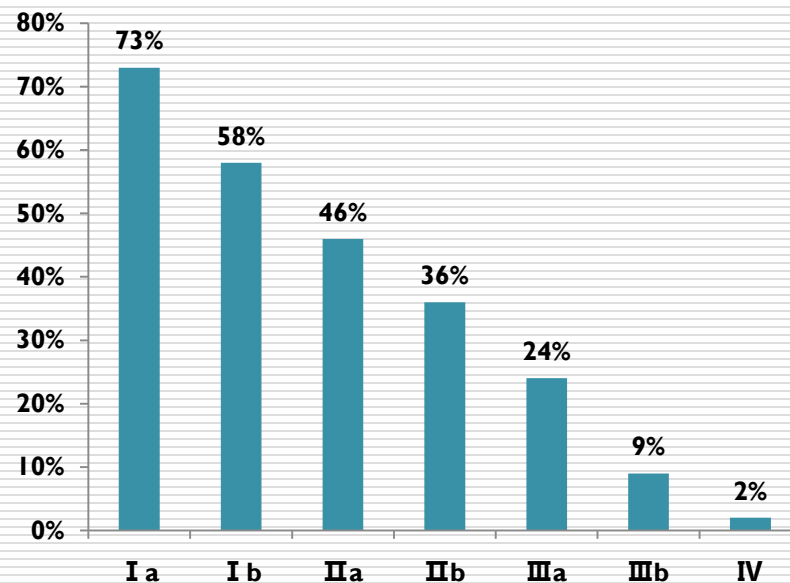


来源：2014肿瘤登记年报

肺癌的5年生存率低



肺癌5年生存率 (%)

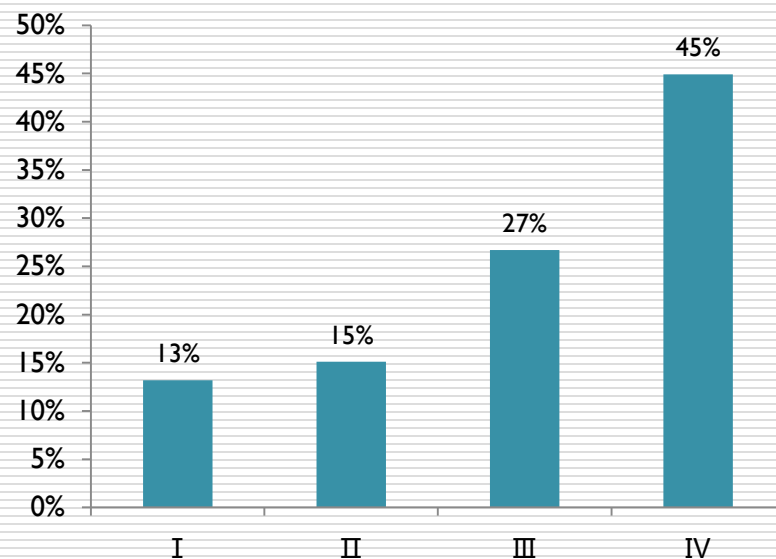
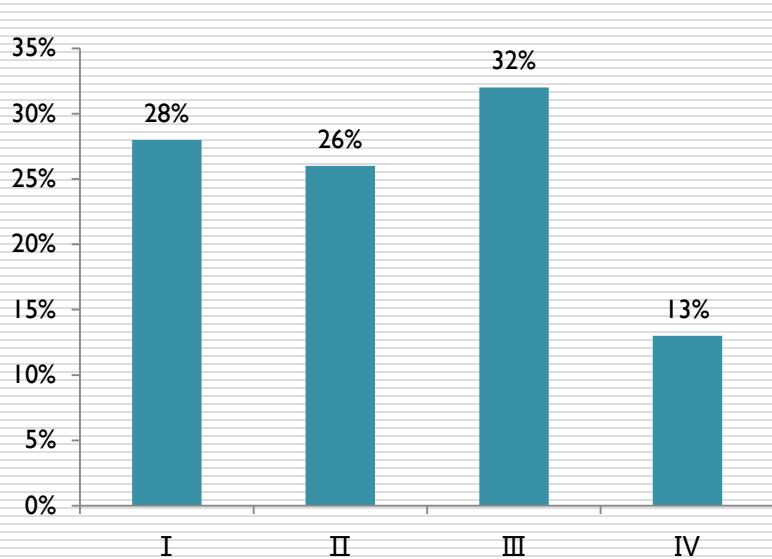


Int. J. Cancer: (2014) VC 2014 UICC

J Thorac Oncol 2007;2:706-14.



确诊时肺癌病例的临床分期



Frank C .Chest, 2009:260-271

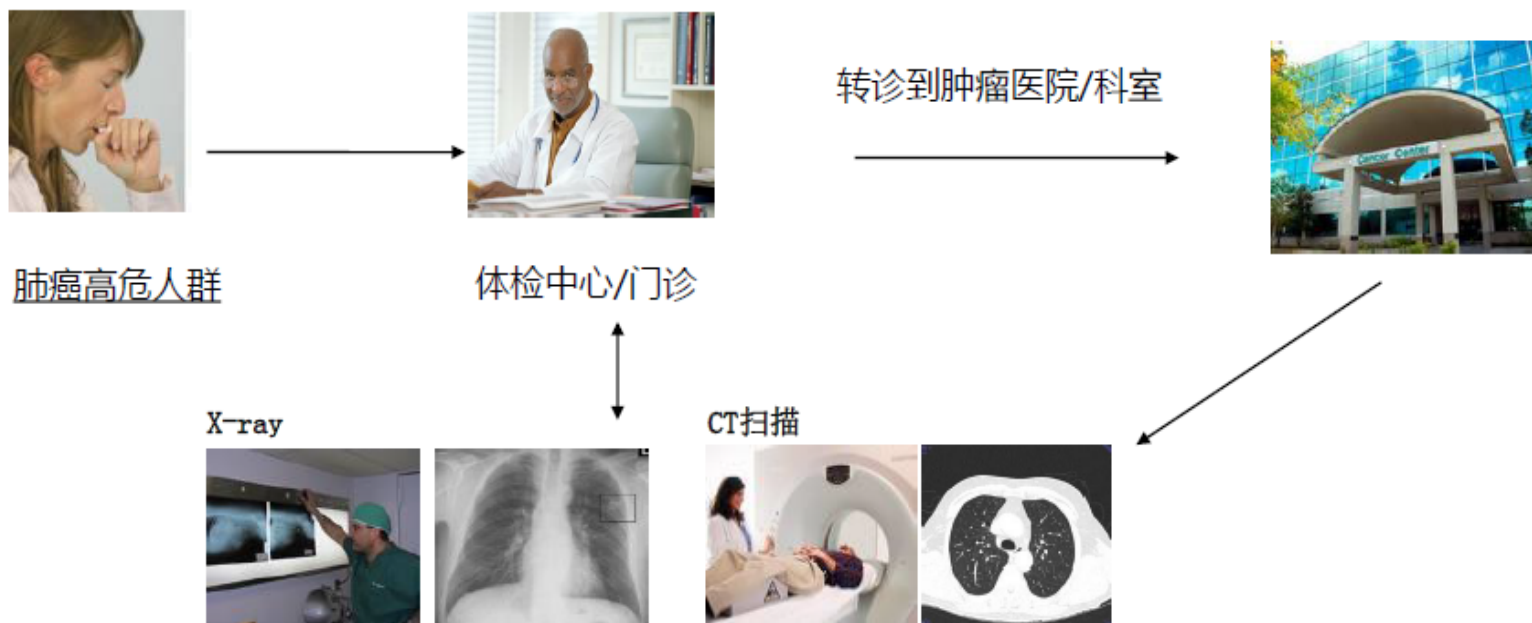
北京某三甲医院2008-2012住院的肺癌病例



肺癌的筛查和早期诊断

- 影像学检查：X线胸片、CT、MRI、超声、核素显像、PET-CT等方法
 - 纤维支气管镜
 - 病理检查：痰细胞学、经皮或纤支镜针吸细胞学、手术摘除浅表淋巴结等
 - 肿瘤标志物检查
-

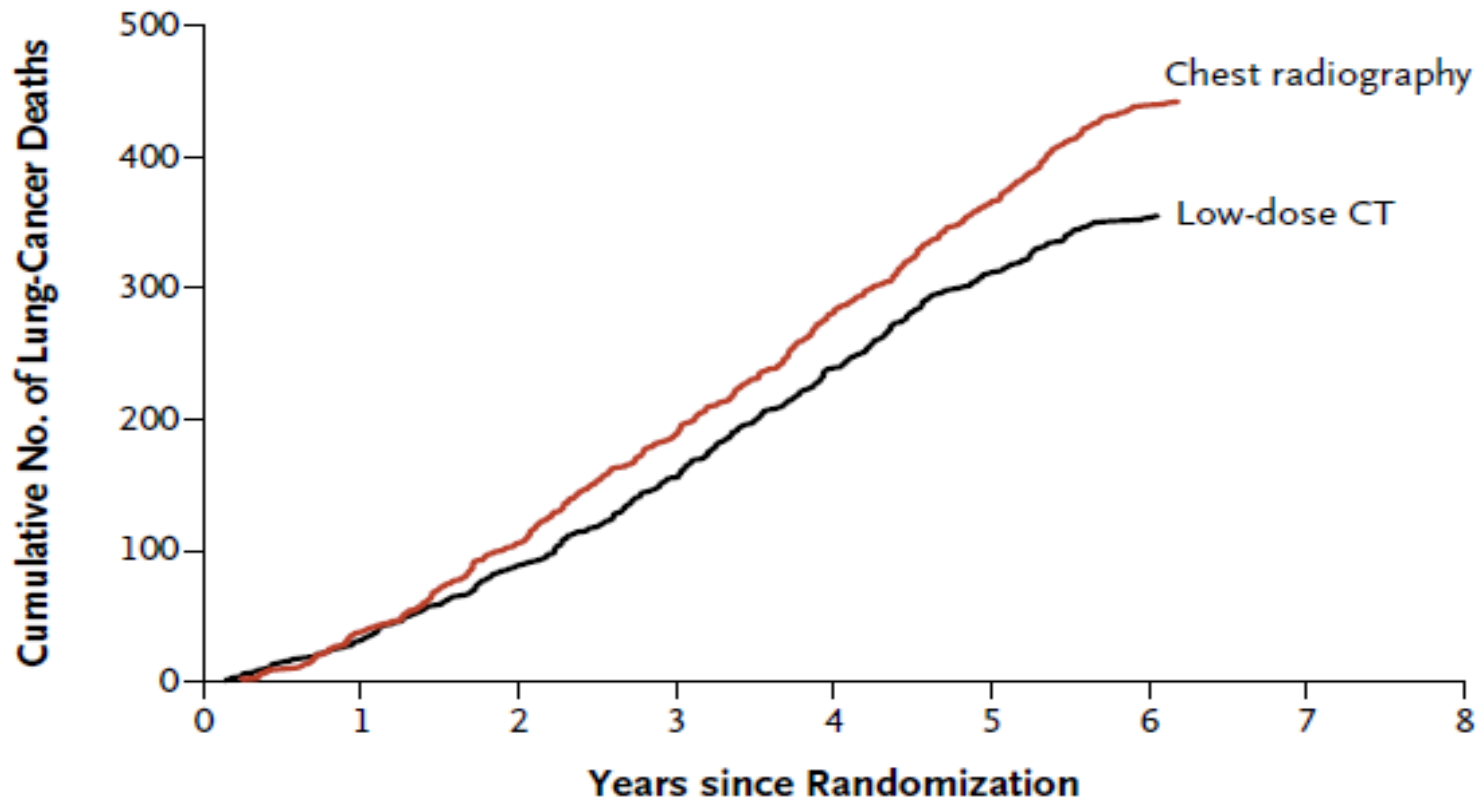
肺癌的筛查和早期诊断



- The National Lung Screening Trial (NLST) 推荐每年进行低剂量的螺旋CT可降低无症状肺癌高危患者的20%死亡率。
- CT筛查可早期发现早期NSCLC，但对SCLC并无筛查获益。

NLST(The National Lung Screening Trial)

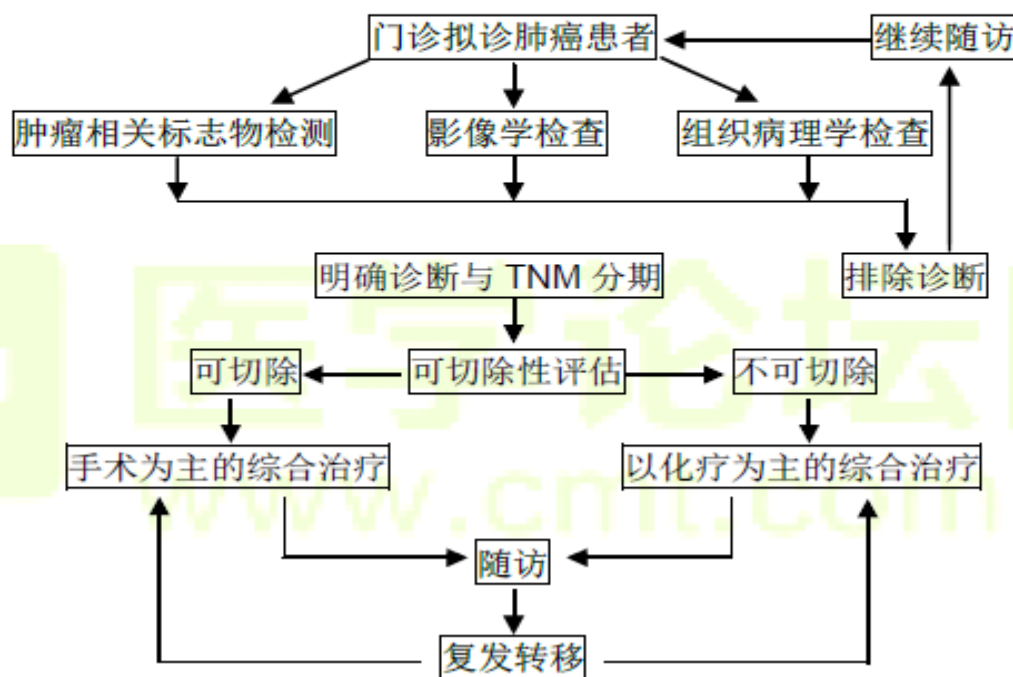
B Death from Lung Cancer



原发性肺癌诊疗规范（2015版）

（一）肺癌诊疗流程

图 肺癌诊断与治疗的一般流程图



- 建议：1、肿瘤标志物联合使用，可提高其在临床应用中的敏感度和特异度。
2、根据需要检测肺癌相关的肿瘤标志物，行辅助诊断、鉴别诊断、疗效监测、随访观察。

原发性肺癌诊疗规范（2015版）

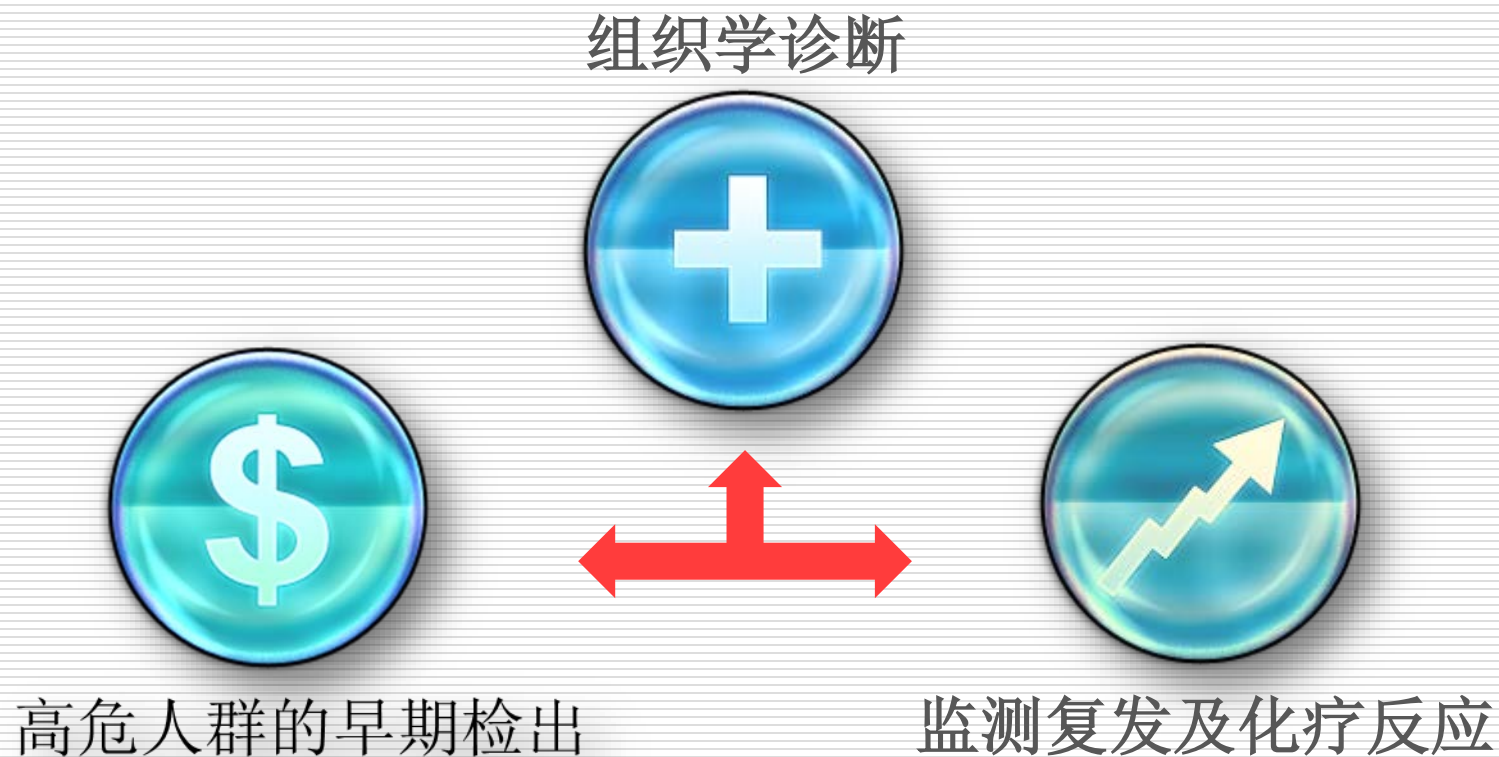
表 1 原发性肺癌相关的肿瘤标志物

检测项目	生物半衰期	样本稳定性	注意事项
神经元特异性烯醇化酶 NSE	1d	2℃-8℃可保存 24h, -20℃可保存 3 个月, 只可冻融 1 次	溶血影响检测结果, 静脉采血尽量一次成功, 避免在同一部位反复穿刺
胃泌素释放肽前体 ProGRP	19-28d	2℃-8℃可保存 72h, -20℃可保存 12 周, 样本可冷冻 2 次	—
细胞角蛋白片 19 CYFRA21-1	1d	2℃-8℃可保存 4 周, -20℃可保存 6 个月, 只可冻融 1 次	建议样本在检测前使用会选混匀器混匀 (时间≤5min)
癌胚抗原 CEA	2-3d	2℃-8℃可保存 7d, -20℃可保存 6 个月	—
鳞状上皮细胞癌抗原 SCC	20min	2℃-8℃可保存 7d	汗液、唾液污染可使 SCC 检测结果升高

注: -为无此项



肿瘤标志物的临床应用



TOPIC

- 肺癌的流行病学及诊疗局限
 - 肿瘤标志物在早期诊断中的价值
 - 肿瘤标志物在组织分型和治疗随访中的价值
 - 病例分享
-

肺癌的病理分型

肺癌类别：

非小细胞肺癌 (NSCLC):

占肺癌总量的80%

3种亚型:

腺癌: 占NSCLC的30-40%

外周区域. 在女性或非吸烟者中的发病率较高. 转移的可能性较高

鳞状上皮细胞: 占 NSCLC的25-30%

中间区域. 低生长, 低转移可能性

大细胞: 占 NSCLC的10-15%

外周区域, 高转移可能性

小细胞肺癌 (SCLC):

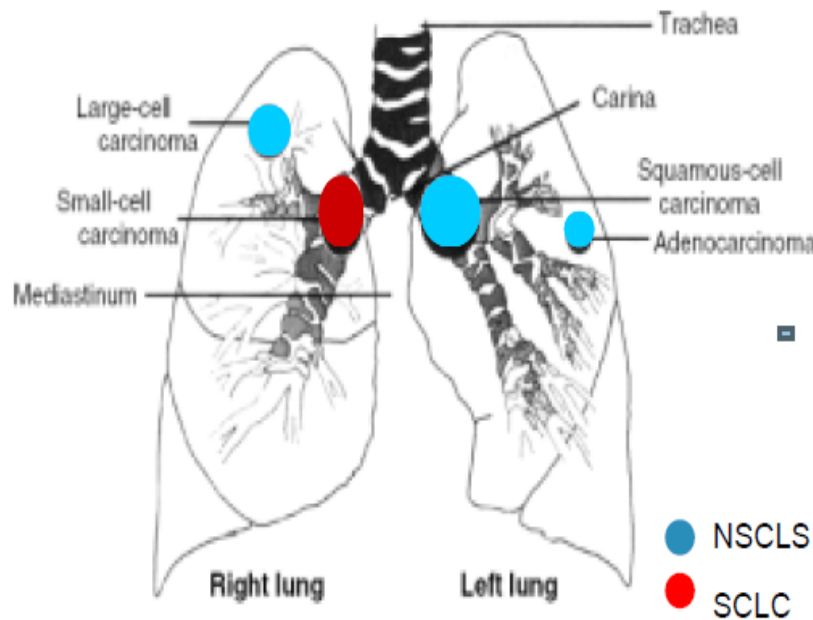
占肺癌总量的20-25%

快速生长类; 预后差

诊断时已发生转移

中间区域

高危因子: 吸烟



Adapted from Lifeart Medclip, Lippincott & Wilkins, © 2001

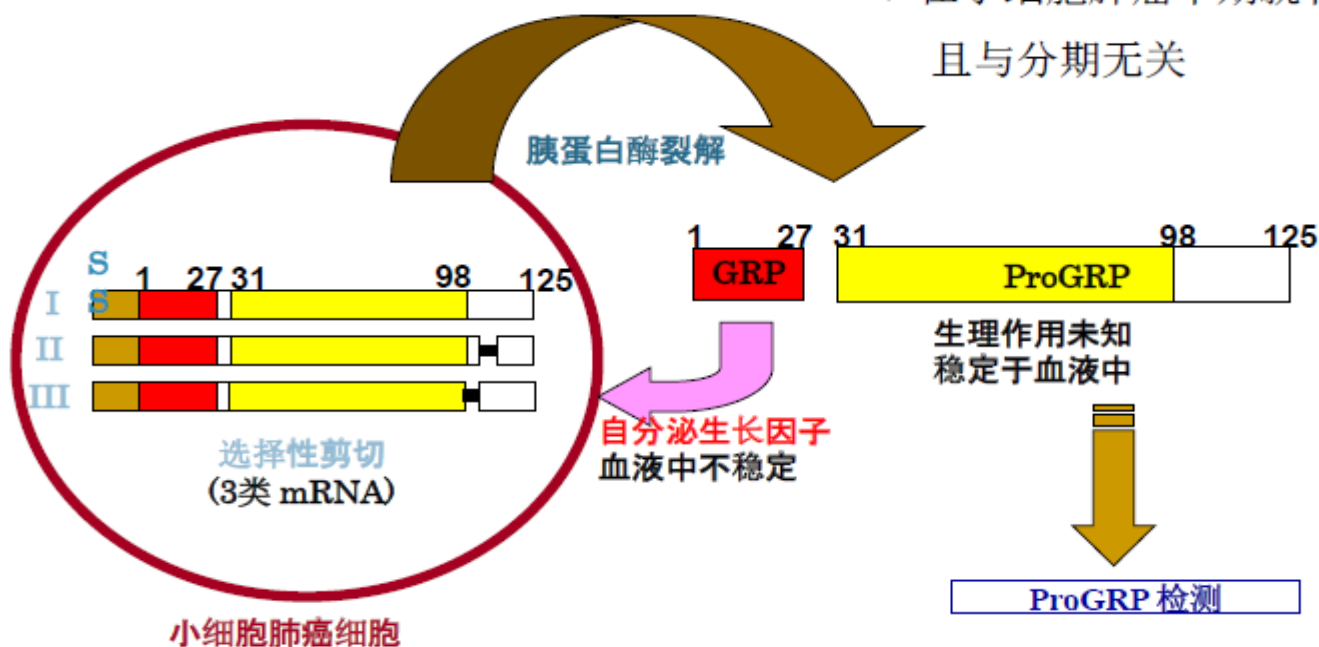
肿瘤标志物的临床应用

- CEA： 腺癌和大细胞癌
- CYFRA21-1 ： 腺癌和鳞癌
- SCC： 鳞癌
- proGRP: 小细胞肺癌
- NSE： 小细胞肺癌



SCLC标志物proGRP

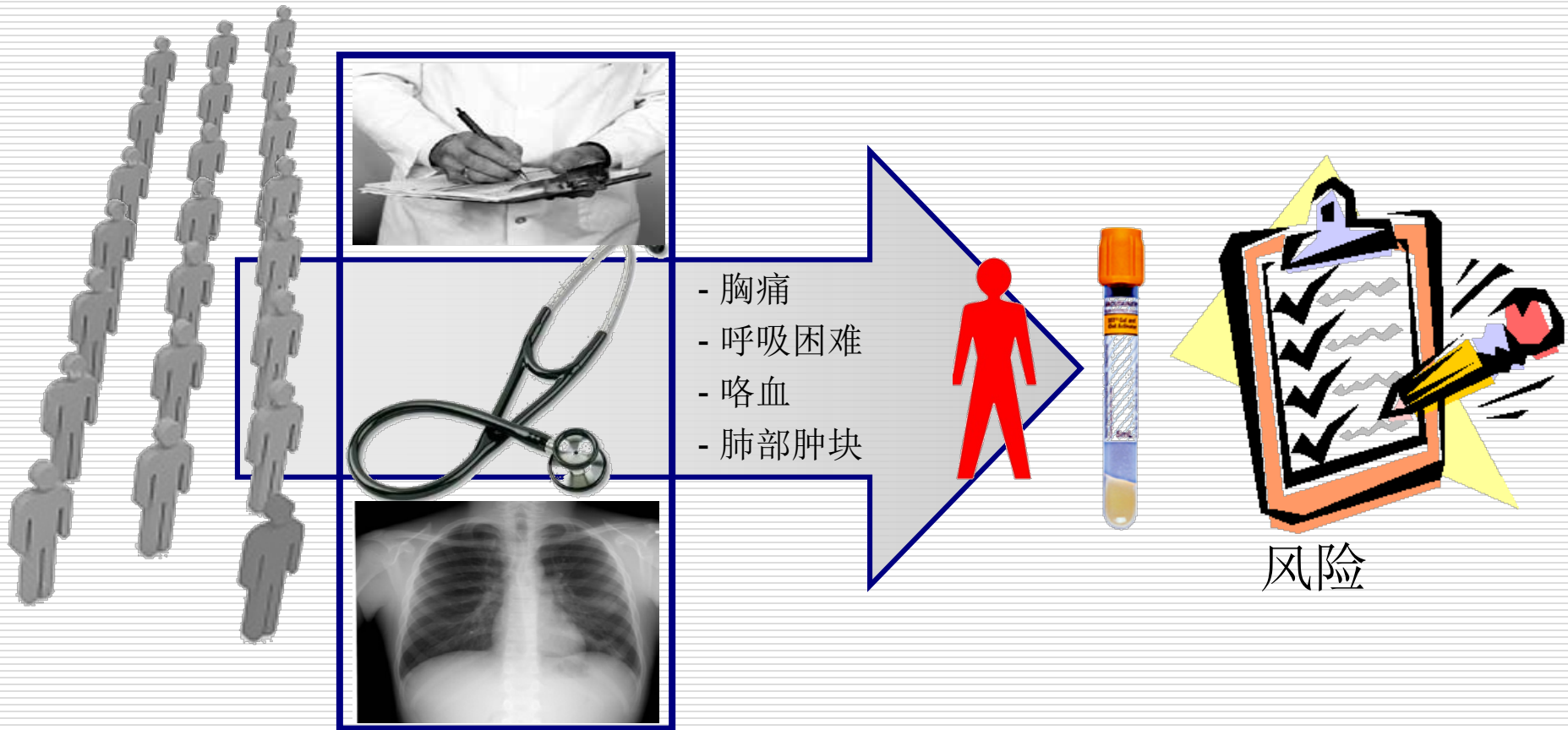
- 胃泌素释放肽的前体，一种脑肠激素
- 特异于小细胞肺癌的肿瘤标志物
- 在小细胞肺癌早期就有可测浓度的分泌，且与分期无关



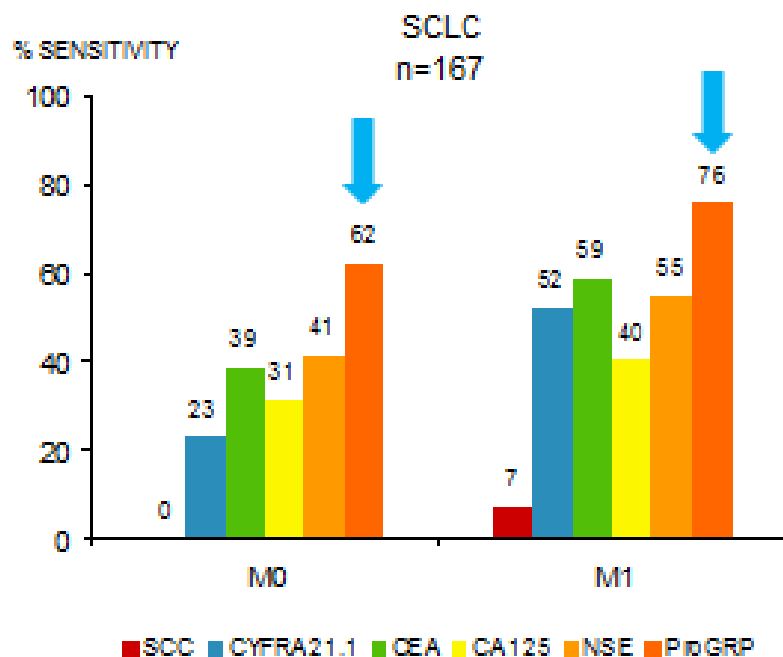
神经元特异性烯醇化酶(NSE)

- 由中枢或外周神经元以及神经外胚层性肿瘤分泌；
 - 对于无法手术或无法得到组织学分型的肺癌患者，血清NSE水平升高可提示SCLC的存在，可用于SCLC的辅助诊断；
 - NSE标本需在采样后60min内进行离心分离血清，以防正常红细胞中的NSE释放泄漏，影响检测结果。NSE的检测不能在溶血的标本中
-

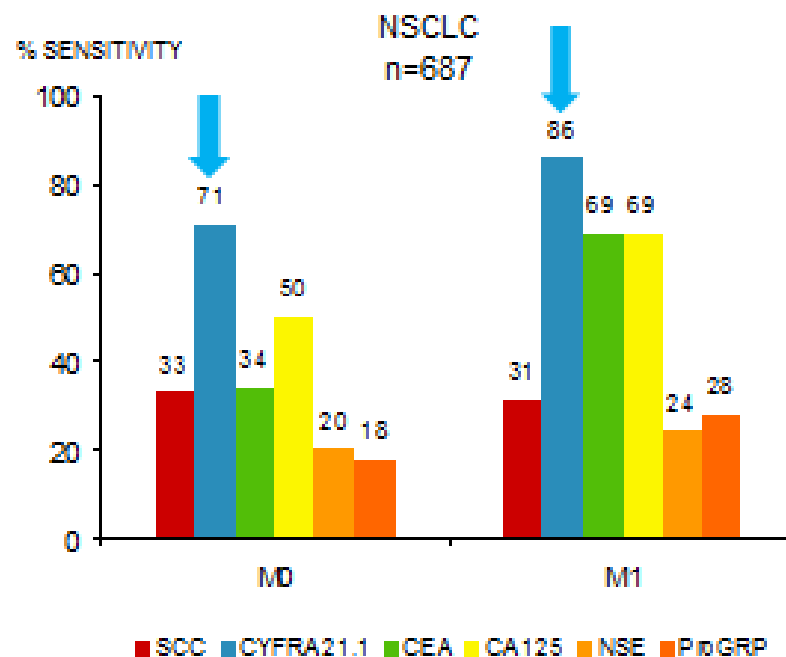
肿瘤标志物检测可应用于危险分层 **而非** 诊断



肿瘤标志物在不同类型肺癌中的诊断敏感性



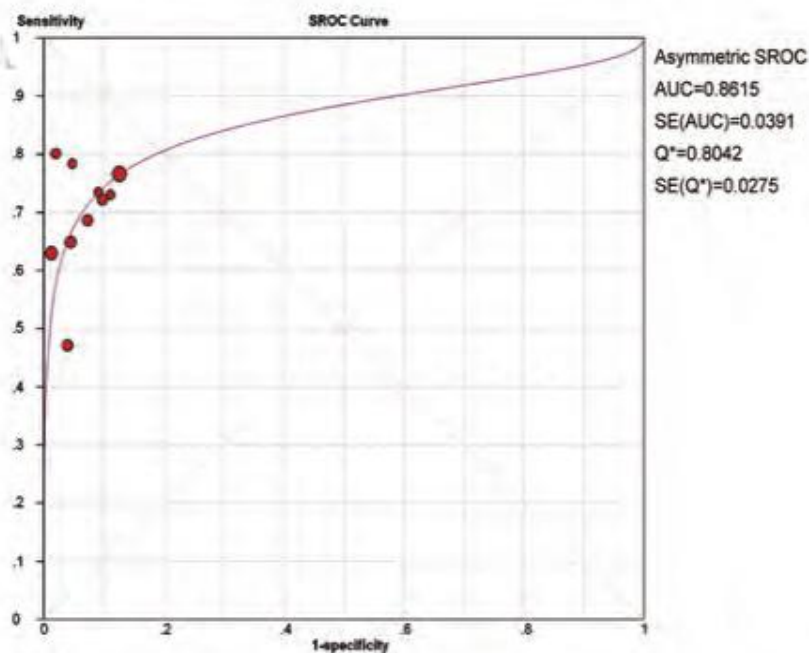
在SCLC中，ProGRP 是最敏感的标志物



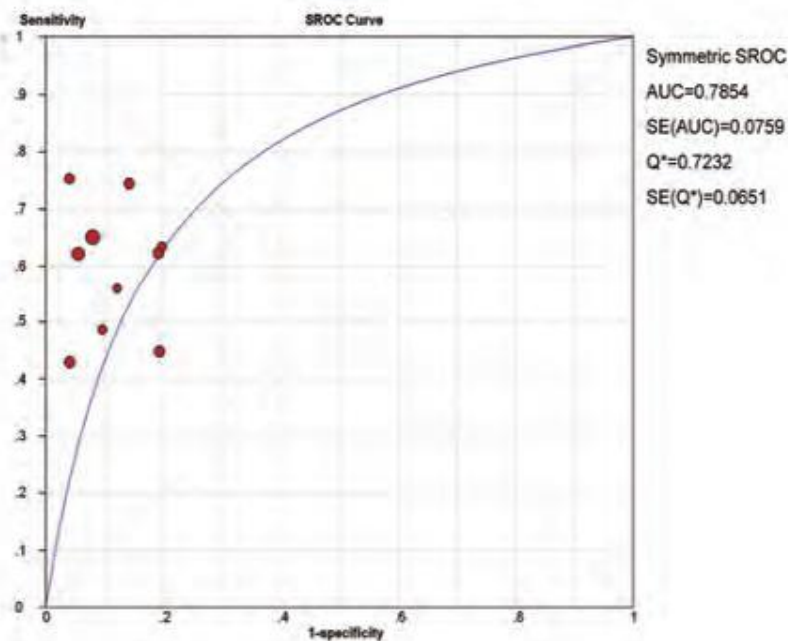
在NSCLC中，CYFRA 21.1是最敏感的标志物

Source: Molina R. "Squamous Cell Carcinoma: Antigen in Clinical Practice." *Tumor Biol* 2003; 24:209-218
Tumor Biol 2004; 25: 50-61.

ProGRP和NSE对小细胞肺癌诊断效力分析



ProGRP AUC=0.8615



NSE AUC=0.7854

ProGRP对SCLC的阳性预测

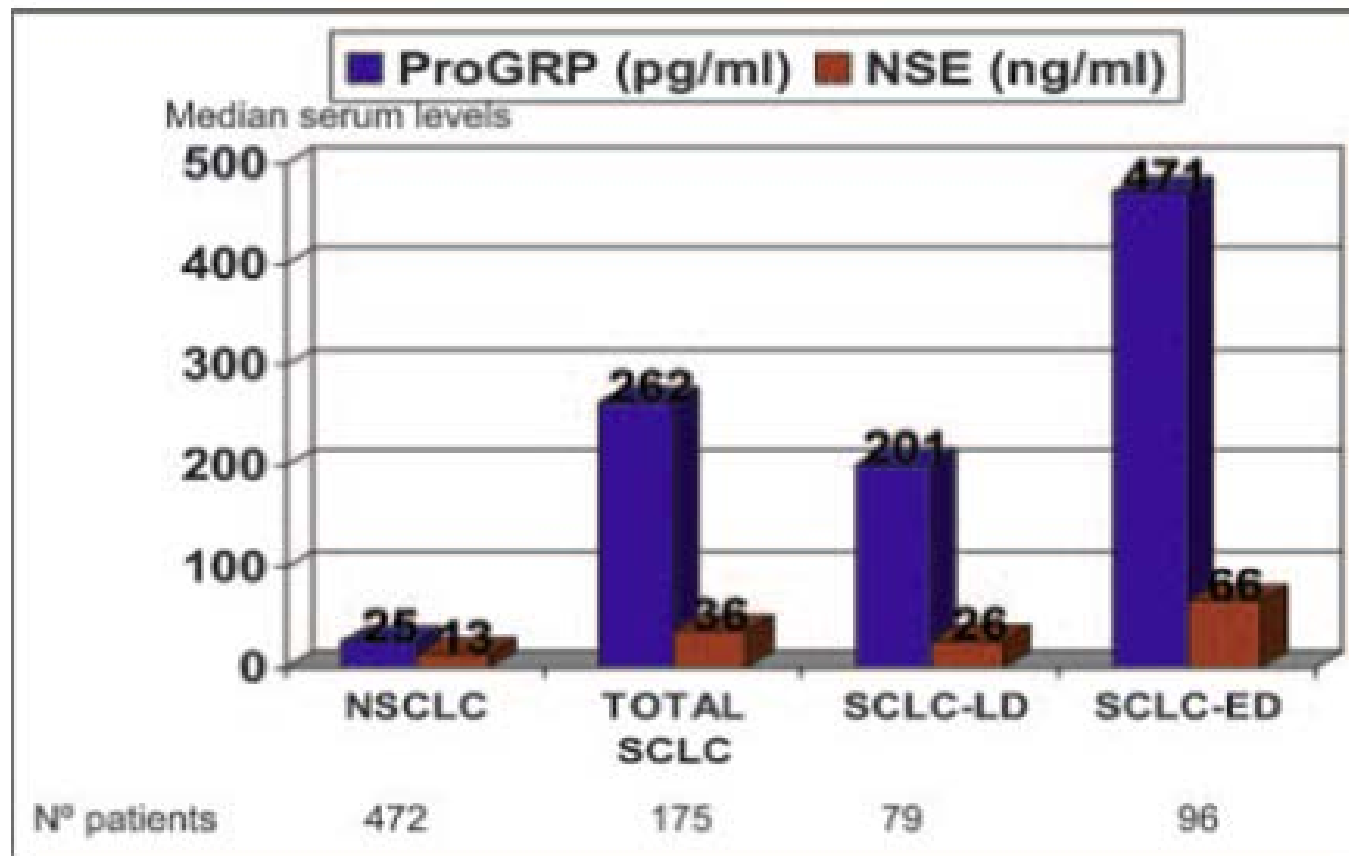
Table 1. Percentage of Untreated Lung Cancer Patients with Serum Tumor Marker Levels Greater Than the Cutoff, Categorized According to Histology and Tumor Extension

		N	CEA >5 ng/mL	CYFRA 21.1 >3.3 ng/mL	CA 15.3 >35 U/mL ^a	SCC >2 ng/mL	NSE >25 ng/mL	ProGRP >50 pg/mL
SCLC	Limited	79	36.7%	25.3%	6.7% (45)	0%	54.4%	74.7%
	Extensive	96	57.3%	57.3%	21.5% (51)	0%	73.9%	78.1%
	Total	175	48%	42.0%	14.6% (96)	0%	65.1%	76.6%
NSCLC	Squamous	182	42.3%	70.3%	25.6% (133)	41.2%	13.1%	24.7%
	ADK	205	69.8%	53.7%	46.5% (198)	8.3%	8.8%	8.8%
	LCLC	19	26.3%	52.6%		10.5%	15.8%	21.1%
	NSCLC	66						
Total		472	54.2%	60%	38.4% (417)	21.4%	10.4%	15.7%

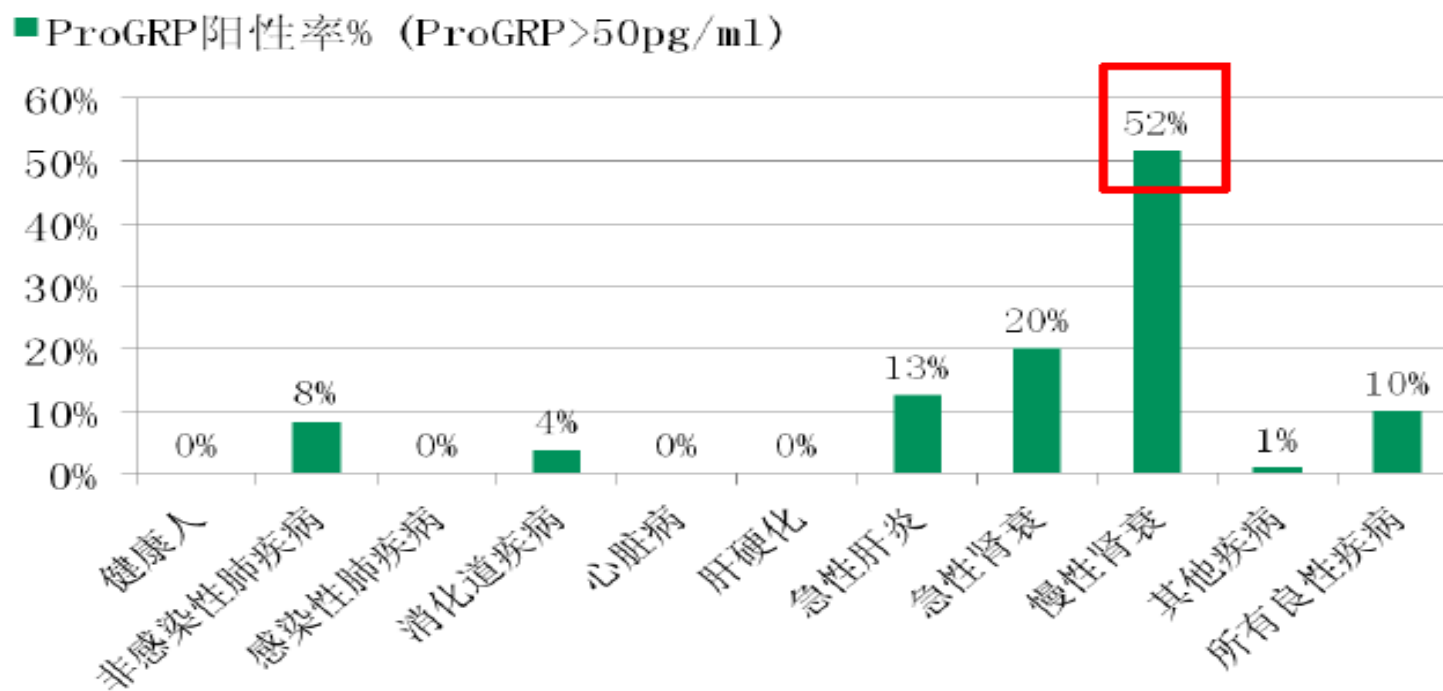
ADK, adenocarcinoma; LCLC, large cell lung cancer; CEA, carcinoembryonic antigen; SCC, squamous cell carcinoma antigen; SCLC, small cell lung cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer.

^aCA 15.3 was determined in a smaller number of patients (in parentheses).

ProGRP和NSE在不同病理类型的肺癌



proGRP假阳性升高-肾衰



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

ProGRP和NSE指南解读

美国国家临床生化协会



- **ProGRP**是小细胞肺癌的一个非常可靠的指标,具有很好的灵敏度和特异性...非常有助于组织分型。**当单独使用时,要远优于NSE...**
 - **NSE对于筛查而言,缺少灵敏度和特异性。**高浓度的NSE也只是怀疑有小细胞肺癌,缺少特异性,很多文献建议**使用NSE在诊断SCLC的时候要结合ProGRP。**
 - 溶血标本中NSE会产生检测值假性升高, **ProGRP不受溶血影响**
-

肺癌多联标志物筛查策略：

灵敏度>80%，特异性>90%

针对于高危人群（吸烟人群）及出现疑似肺癌症状（咳血，胸痛，肺部肿物）的患者进行肺癌筛查

- 非小细胞肺癌（NSCLC）：CEA+SCC+Cyfra
- 小细胞肺癌（SCLC）：ProGRP+NSE+CEA
- 灵敏度：NSCLC 82%，SCLC 80%
- 特异性：92%

肺癌肿瘤标志物增加临床医生准确诊断的信心

对于~40%的具有症状的非癌症患者的诊断给予支持

对于5%-10%的误判给予纠正

Creatinin	0,9 mg/dl
ALAT	21 U/L
GGT	21 U/L
LDH	907 U/L
CEA	31,9 ng/ml
CYFRA	11,9 ng/ml
SCC	0,5 ng/ml
CA 125	63 U/ml
CA 15.3	26 U/ml
CA 19.9	37 U/ml
TAG	1,2 ng/ml
NSE	169 ng/ml
ProGRP	1835 pg/ml



肺部X线支持为支气管肺炎，实验室根据肿瘤标志物检测结果建议进行PET扫描排除SCLC的可能性

最终诊断：小细胞肺癌

TOPIC

- 肺癌的流行病学及诊疗局限
 - 肿瘤标志物在早期诊断中的价值
 - 肿瘤标志物在组织分型和治疗随访中的价值
 - 病例分享
-

肿瘤标志物在组织型及治疗随访中应用

- 有相关症状的门诊病人或分型不详的患者建议联合检测肺癌相关血清肿瘤标志物
- 肿瘤标志物的联合使用，可提高诊断和鉴别诊断中的敏感性和特异性
- 对已知组织学分型的患者，可选择敏感的**1~3**种血清肿瘤标志物作为观察指标

1.NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Lung Cancer (Section 3P).

2.Xiao ZHAO. Chin J Lung Cancer, March 2011, Vol.14, No.3.

3.中华医学会检验分会,. 中华检验医学杂志 2012,35(2):103-116.

4.Molina R, Tumour Biol, 2009, 30(3): 121-129.

肿瘤标志物在组织型及治疗随访中应用

组织学	治疗前	治疗后和随访
未知	CYFRA 21-1, NSE, ProGRP , CEA	术后：根据组织学结果选择标志物 晚期肿瘤：选择首选的标志物
腺癌	CYFRA 21-1 和 CEA	CYFRA 21-1和/或 CEA
鳞癌	CYFRA 21-1 和 CEA (和SCC)	CYFRA 21-1和/或 CEA
大细胞癌	CYFRA 21-1 和 CEA	CYFRA 21-1和/或 CEA
小细胞癌	NSE 和 ProGRP	NSE 和/或 ProGRP

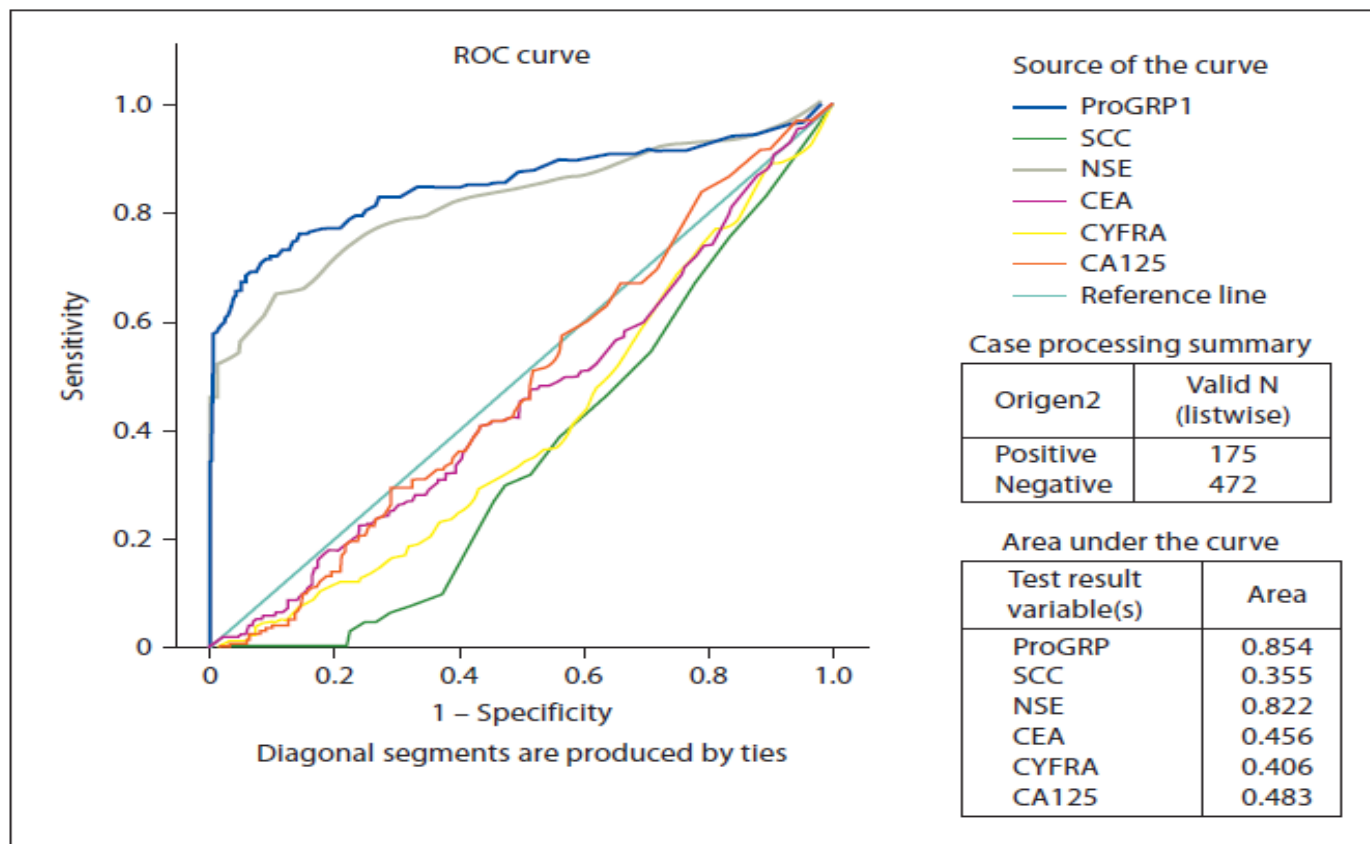
肿瘤标志物与组织分型

表3：SCCA、NSE、CEA以及CYFR21-1与临床病理因素的关系

TABLE 3: The relationship between SCCA, NSE, CEA, and CYFRA21-1 and the clinicopathological factors (ng/mL, $\bar{x} \pm s$).

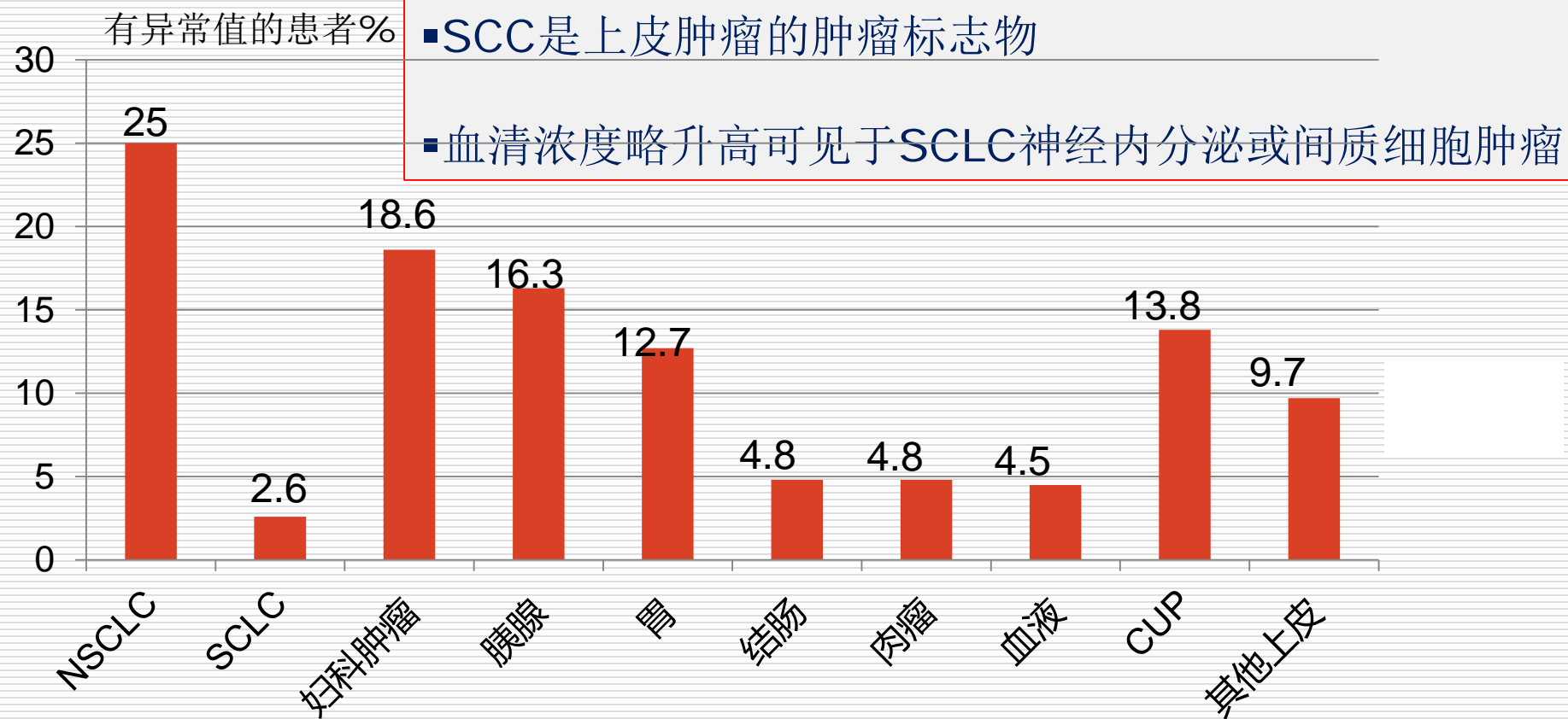
临床病理特征	N	SCCA	NSE	CEA	CYFRA21-1
组织学分类					
腺癌	68	0.22 ± 0.26	17.95 ± 8.30	30.76 ± 46.78*	4.00 ± 3.76
肺鳞状细胞癌	56	3.79 ± 5.56*	16.83 ± 5.66	4.49 ± 2.49	10.34 ± 9.38*
小细胞肺癌	8	0.15 ± 0.07	50.80 ± 22.60*	1.81 ± 1.05	1.31 ± 0.30
NSCLC TNM分期					
I/II	73	2.59 ± 4.92	15.21 ± 4.53	7.44 ± 8.36	7.32 ± 9.01
III/IV	51	0.70 ± 1.03	21.94 ± 19.15	33.71 ± 50.04*	5.65 ± 3.99
SCLC分期					
局限期 (LD)	3	2.06 ± 1.87	23.43 ± 16.74	7.27 ± 6.12	7.11 ± 5.23
广泛期 (ED)	5	0.86 ± 0.79	25.02 ± 10.90	33.51 ± 29.63*	5.92 ± 3.80

肺癌肿瘤标志物 鉴别NSCLC及SCLC的敏感性和特异性

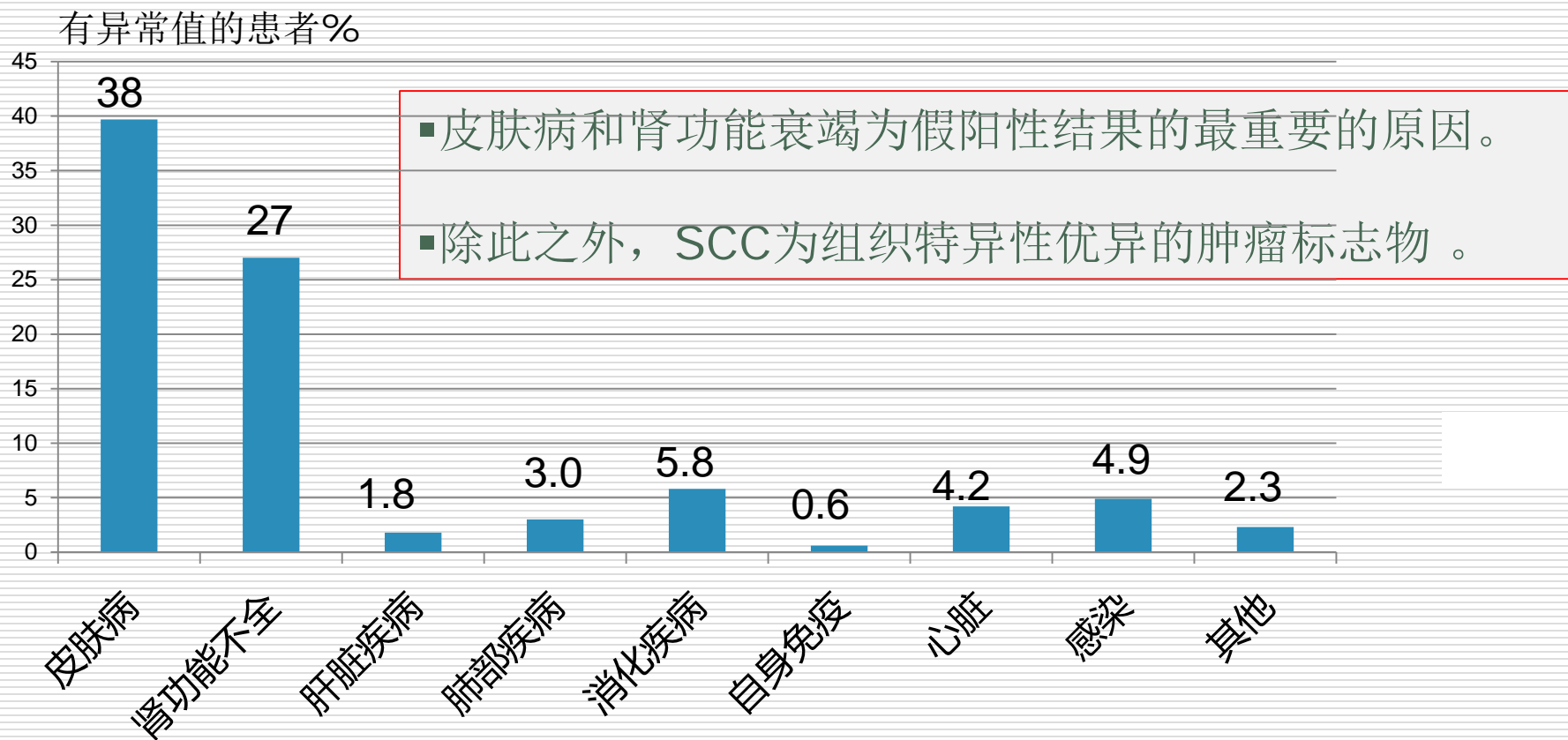


Tumor marker utility in the discrimination between SCLC and NSCLC

恶性疾病中的SCC (1227例无肾功能衰竭的患者)



良性疾病中的SCC (1161例患者)



SCC-专家建议



欧洲肿瘤标志物专家组
(EGTM) 主席
R.Monlina,MD,PhD

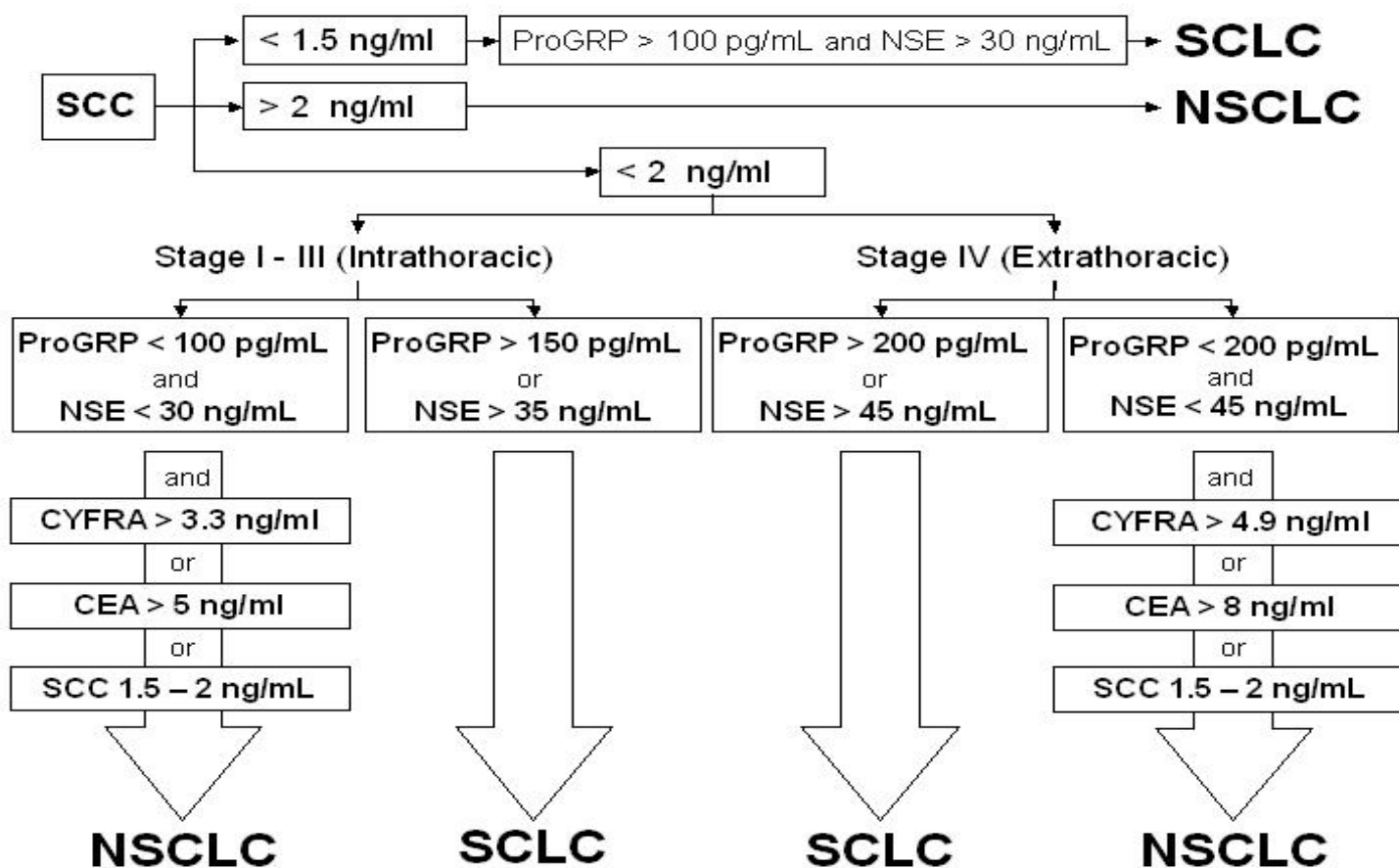
“在肺癌标志物中，
SCC可作为**首选**标志物”

“SCC具有**极好的特异性表现**，疑似肺癌症状患者，初检SCC若为阳性，那么患有肺鳞癌的可能性非常大”

“肺癌患者中SCC异常，其**NSCLC的概率达99%**”

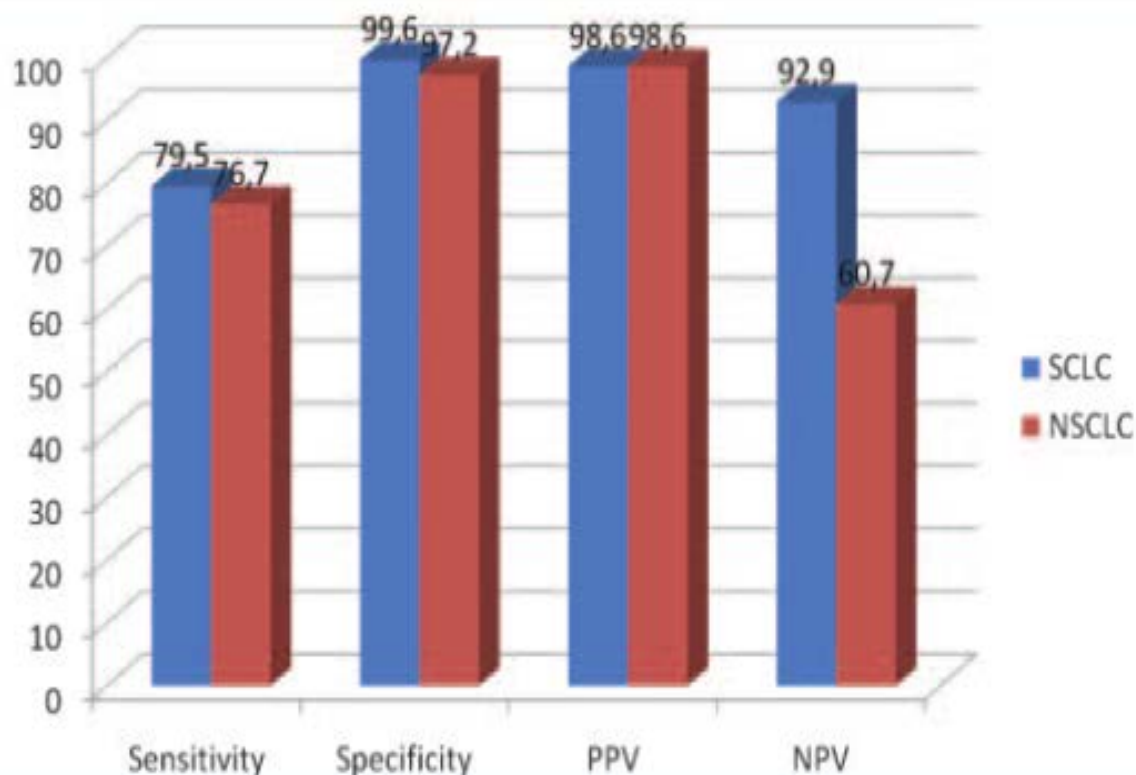
---Dr Molina

运用多种肿瘤标志物进行肺癌组织学分型推测的流程



N=761例
肿瘤患者

运用多种肿瘤标志物进行 肺癌组织学分型推测的敏感性和特异性



NSCLC:

特异性:97.2%

敏感性:76.7%

PPV:98.6%

SCLC:

特异性:99.6%

敏感性:79.5%

PPV:98.6%

Evaluation of the criteria to suggest histology in lung cancer. PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

肿瘤标志物在疗效监测中应用

- 根据肿瘤标志物半衰期的不同，做第2次检测以观测疗效
- 肿瘤完全切除后增高的肿瘤标志物回复到参考区间，或下降90%以上，提示治疗有效
- 若未达到，则提示可能切除不完全或已发生远端转移

肿瘤标志物在疗效监测中应用

- **NSE**
SCLC患者在接受化疗后NSE较之前升高提示预后不良或生存期较短
- **ProGRP**
SCLC患者术后ProGRP下降，对预后有较好评估作用
- **CYFRA21-1**
NSCLC患者治疗后血清CYFRA21-1和CEA下降与影像学结果一致，
如下降>20%认为化疗有效；
- **CEA** 是手术完全切除的I期NSCLC患者进行预后评估最好的预测指标
- **SCC** 肺鳞癌化疗有效的良好指标

ProGRP 在治疗监测中应用

· 152 ·

中华检验医学杂志 2011 年 2 月第 34 卷第 2 期 Chin J Lab Med, February 2011, Vol. 34, No. 2

· 临床免疫学 ·

血清 ProGRP、TPS 及 NSE 在小细胞肺癌患者治疗监测中的应用

王懿杰 李学祥 高佳 韩彬彬 付超 王景智 张春 齐军

表 1 治疗前 SCLC 患者血清 ProGRP、TPS 和 NSE 水平比较[中位数(四分位数)]

组别	例数	ProGRP(ng/L)	TPS(U/L)	NSE(μg/L)
SCLC	51	227.9(28.9~1 041.2)	97.3(63.9~213.2)	30.4(21.9~ 66.9)
局限期 SCLC	36	136.9(22.8~631.7) ^a	78.2(56.4~114.6) ^c	28.1(20.9~ 46.1) ^e
广泛期 SCLC	15	1 106.6(41.2~2 161.1) ^b	230.9(143.5~259.0) ^d	81.1(34.3~140.0) ^f
肺良性疾病组	60	19.7(9.5~29.1)	48.7(17.9~ 95.4)	12.1(1.2~ 13.9)
健康对照组	60	20.3(10.7~30.6)	50.3(19.5~ 70.7)	11.7(1.1~ 13.4)

本研究发现，SCLC 患者血清 ProGRP、TPS 和 NSE 浓度均显著高于肺部良性疾病组和健康对照组，其中以 ProGRP 的血清浓度升高幅度最大。

ProGRP 在治疗监测中应用

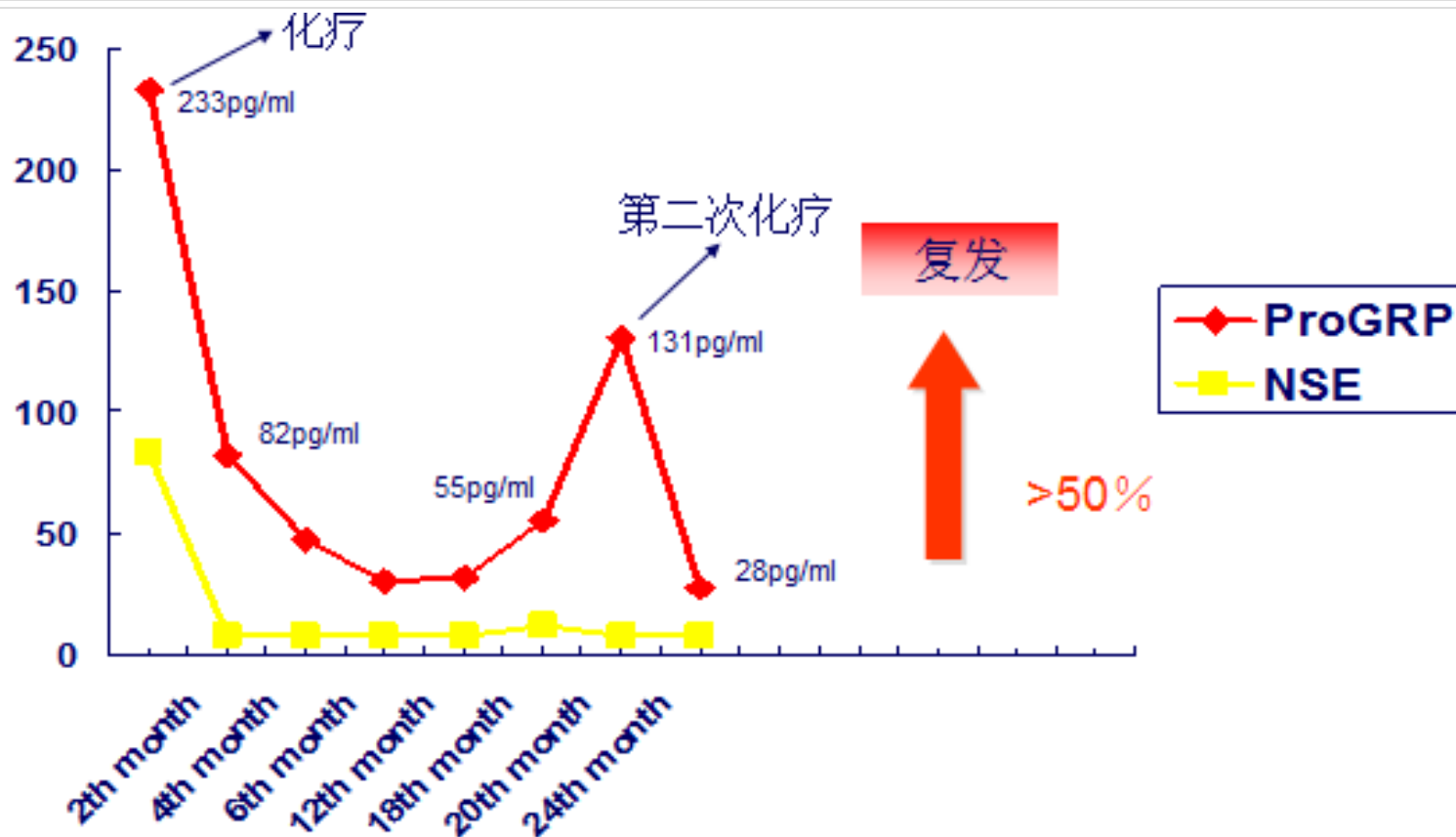
表 2 51 例 SCLC 患者在不同治疗阶段的 3 项指标变化[中位数(四分位数)]

治疗阶段	ProGRP ^a (ng/L)	TPS ^b (U/L)	NSE ^c (μg/L)
化疗前	227.9 (28.9 ~ 1 041.2)	97.3 (63.9 ~ 213.2)	30.4 (21.9 ~ 66.9)
第 1 周期化疗后	68.0 (18.6 ~ 158.4)	105.2 (54.1 ~ 181.2)	11.8 (8.0 ~ 16.0)
第 2 周期化疗后	21.0 (14.9 ~ 63.5)	79.0 (48.7 ~ 155.3)	10.6 (9.0 ~ 12.7)

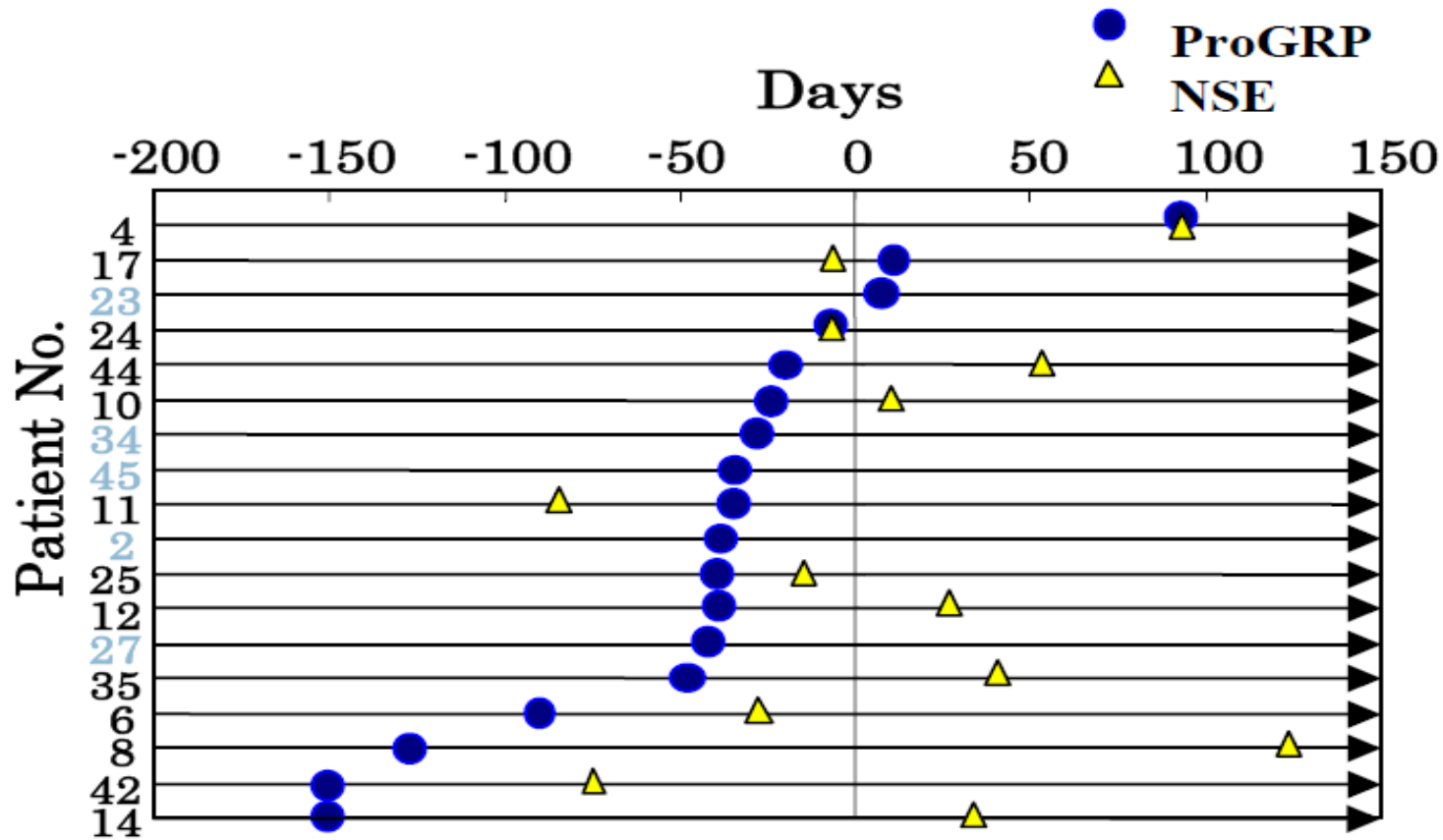
NSE是一种对化疗特别敏感的肿瘤标志，但不能对SCLC患者临床疗效的监测提供证据；ProGRP和TPS 则可作为化疗疗效监测有效工具，ProGRP是化疗的快速反映指标，而TPS则是一个慢性反映指标。

另外，单项检测时，以ProGRP的特异性最高，达97%；特别值得一提的是，ProGRP+NSE组合的敏感度及特异度高达92%。

ProGRP 更有助于监测复发



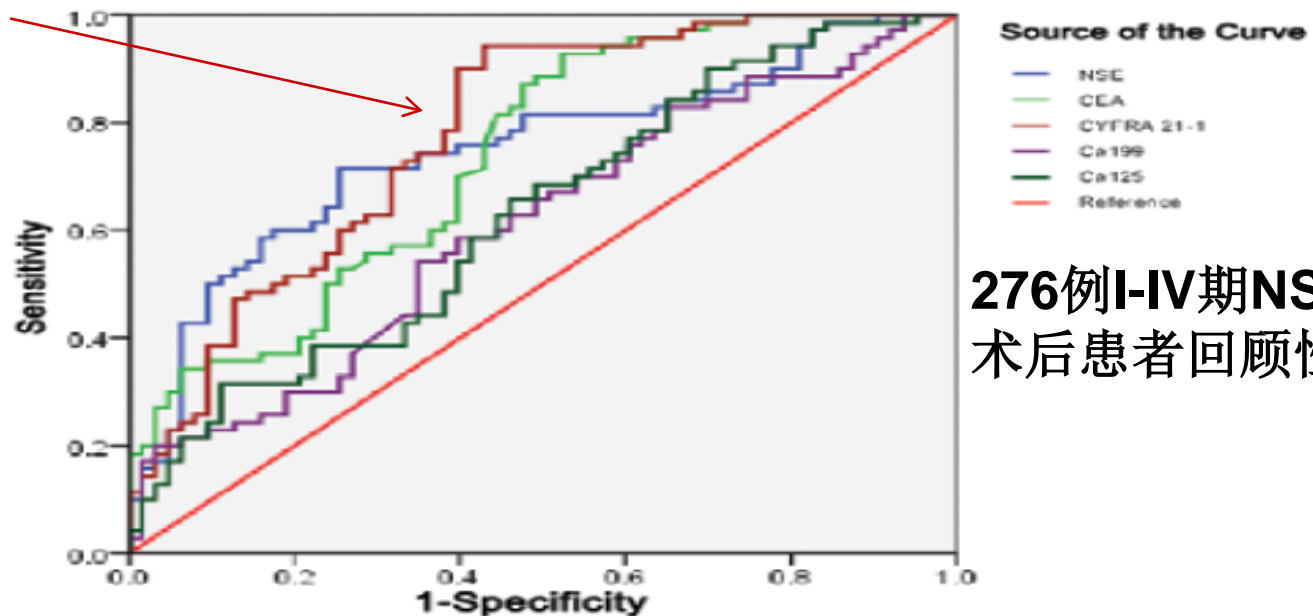
ProGRP 更有助于监测复发



Day 0表示临床确诊复发

CYFRA 21.1与化疗的疗效

CYFRA 21.1



276例I-IV期NSCLC
术后患者回顾性研究

Diagonal segments are produced by ties

肿瘤标志物对化疗疗效的接受者操作特征曲线

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for the responses of tumor markers in relation to the effectiveness of chemotherapy. NSE, neuron-specific enolase; CEA carcinoembryonic antigen; CYFRA 21-1, cytokeratin 19 fragment; CA, carbohydrate antigen.

CYFRA 21.1与患者预后评估



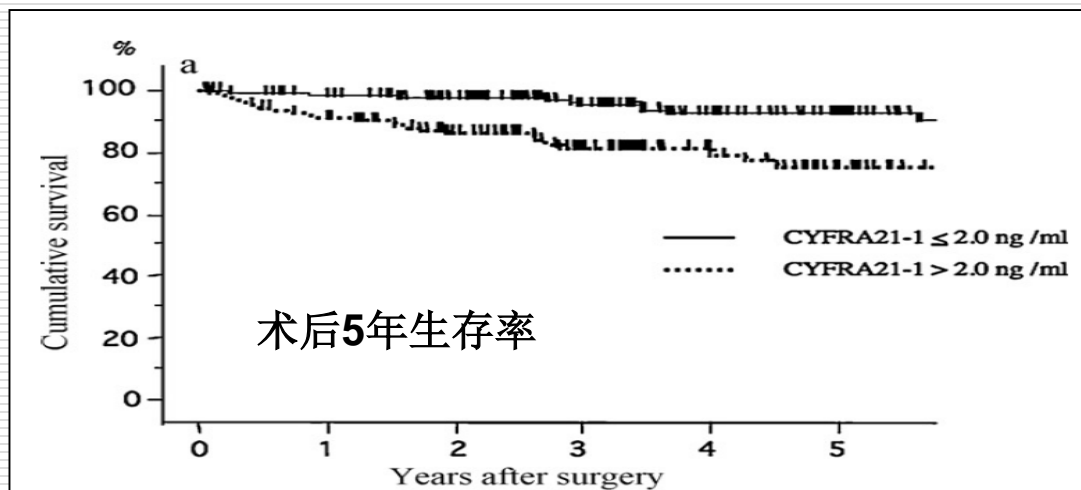
Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



CYFR21-1和CEA用作I期非小细胞肺癌患者预后评估
Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer



多变量分析中Cyfra
21.1水平对于5年生存
率影响有显著意义，
P=0.0137

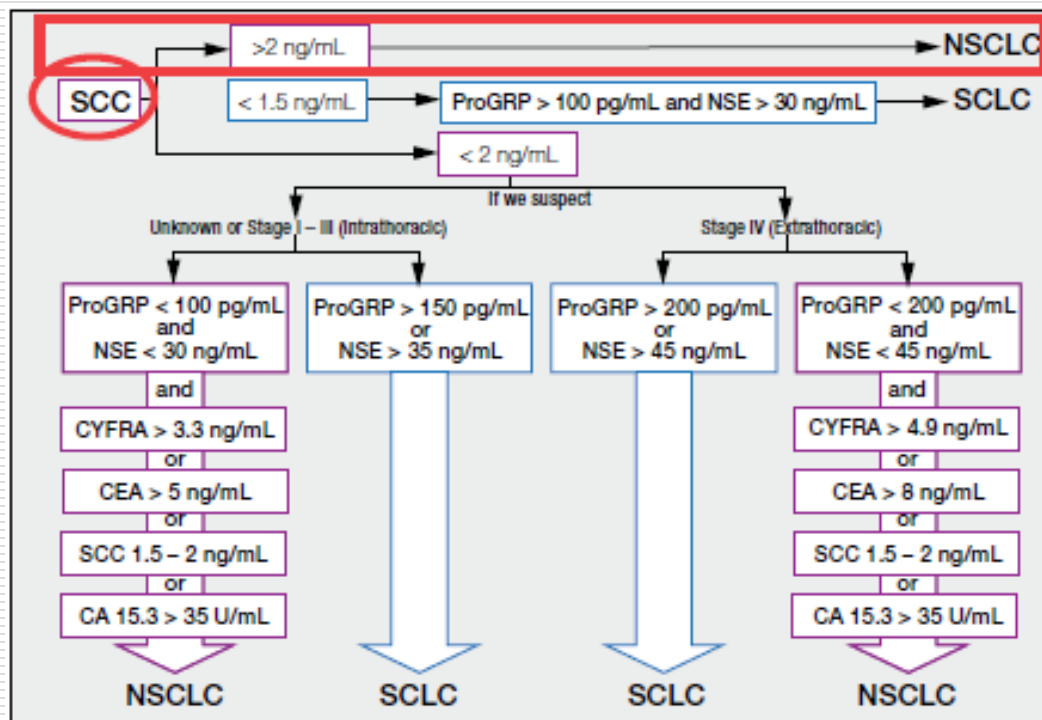
TOPIC

- 肺癌的流行病学及诊疗局限
 - 肿瘤标志物在早期诊断中的价值
 - 肿瘤标志物在组织分型和治疗随访中的价值
 - 病例分享
-

Case1: 女性, 37 岁, 吸烟者, 体检发现肿瘤标志物升高, 既往哮喘病史

Creatinin	1.1 mg/dl
GGT	44 U/L
AST	27 U/L
ALT	35 U/L
CEA	39 ng/ml
CYFRA	1.2 ng/ml
SCC	33 ng/ml
NSE	14 ng/ml
CA 125	36 U/ml
CA 15.3	24 U/ml
CA 19.9	135 U/ml
ProGRP	8 pg/ml

CEA、SCC明显升高提示恶性肿瘤可能
我们建议排除**NSCLC**, 尤其是鳞癌

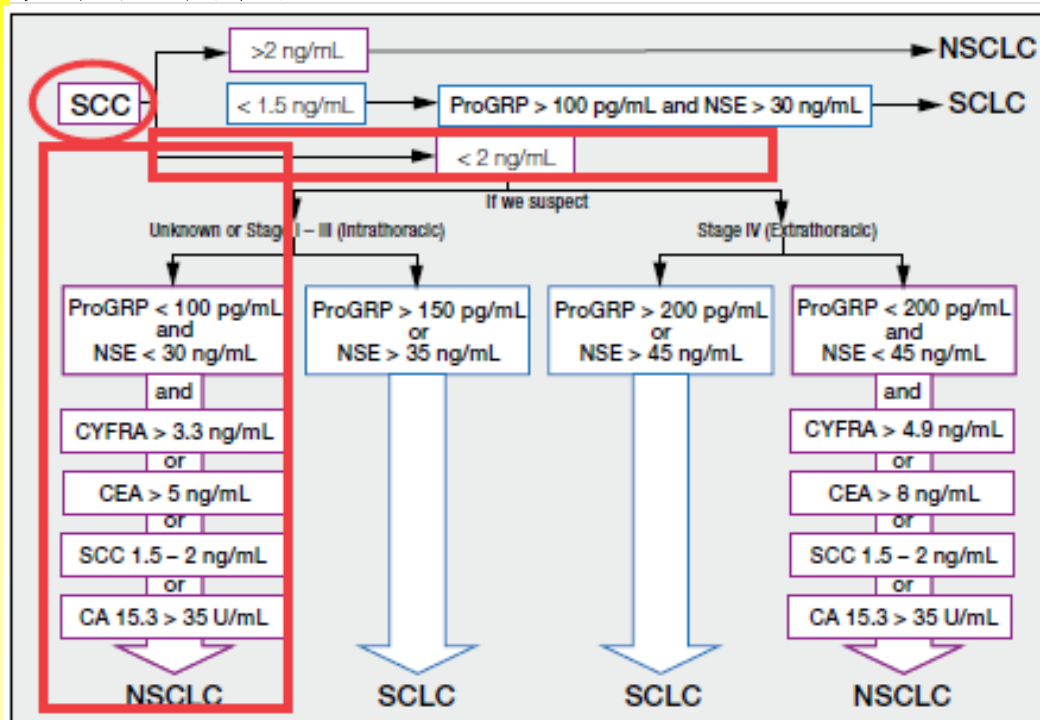


最终诊断:
肺鳞癌 **IIIB**

Case2: 女性, 70 岁, 非吸烟者, 咯血入院, 胸片提示胸水, 既往无阳性病史

Creatinin	1.1 mg/dl
GGT	21 U/L
AST	24 U/L
ALT	25 U/L
CEA	8.1 ng/ml
CYFRA	5.7 ng/ml
SCC	0.1 ng/ml
NSE	11 ng/ml
CA 125	13 U/ml
CA 15.3	22 U/ml
CA 19.9	9 U/ml
ProGRP	41 pg/ml

CYFRA、CEA的检测结果提示**NSCLC**可能尤其是腺癌



最终诊断:
肺腺癌IB

Case3: , 男性, 57 岁, 吸烟患者, 入院时存在肺部肿块 (X射线检出)

Creatinine	1 mg/dl
GGT	22 U/L
ASAT	28 U/L
ALAT	32 U/L
CEA	5,4 ng/ml
CYFRA	3,1 ng/ml
SCC	1,0 ng/ml
NSE	4 ng/ml
CA 125	31 U/ml
CA 15.3	25 U/ml
CA 19.9	23 U/ml
ProGRP	24 pg/ml

稍高的CEA浓度可能与吸烟史有关,
建议3周内进行复查
“如果复查指标上升 $\geq 30\%$
则提示肿瘤可能性大”

高危患者其肿瘤指标轻度升高
(85%肿瘤可能性)

CEA	< 5	ng/mL
CYFRA	< 3,3	ng/mL
SCC	< 2,5	ng/mL
CA 125	< 40	U/mL
CA 15.3	< 35	U/mL
CA 19.9	< 37	U/mL
TAG	< 6	U/mL
NSE	< 25	ng/mL
ProGRP	< 50	pg/mL

总结

- ❑ 运用肿瘤标志物评估癌症风险，早期识别高危人群。
 - ❑ CEA、SCC、CYFRA21-1、及ProGRP推荐用于辅助肺癌不同病理类型鉴别
 - ❑ CEA、CYFRA21-1、及ProGRP推荐用于肺癌的疗效及复发监测
 - ❑ 对SCLC的鉴别诊断及疗效监测和复发监测上ProGRP比NSE有更大的优势
-

THANK YOU
