

· 论 著 ·

肿瘤标志物应用的质量要求探讨

曾 蓉¹, 王治国^{2△}

(1. 北京协和医学院研究生院 100730; 2. 卫生部北京医院/卫生部临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 提出一套合理详细的将肿瘤标志物应用于临床实践中的质量要求。方法 在美国国家临床生物化学研究院(NACB)所提出的肿瘤标志物指南的基础上,进一步发展了肿瘤标志物在临床应用的质量要求。从分析前、分析中和分析后 3 个阶段的质量要求来进行说明,并就如何加强肿瘤标志物的临床效用进行了概述。结果 制定了一套设计合理的肿瘤标志物临床实践的推荐指南。结论 对肿瘤标志物临床效用的要求需要有仔细和完整的研究设计,以保证其结果在临床环境下有重要意义。

关键词:肿瘤标记,生物学; 质量要求; 分析前; 国际标准品

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)07-0746-02

The Requirements for The Use of Tumor Markers in Clinical Practice

Zeng Rong¹, Wang Zhiguo²

(1. Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. National Center for Clinical Laboratory, Beijing 100730)

Abstract: Objective To provide a set of reasonable well-designed quality requirements for the use of tumor markers in clinical practice. **Methods** We developed the quality requirements further on the basis of previous recommendations of NACB on Tumor Markers. Three parts including pre-analytical, analytical and post-analytical requirements were stated and issues relevant to enhance the clinical utility of tumor marker testing were briefly considered. **Results** A set of practice guidelines that follow a reasonably homogeneous style and approach was proposed. The strength and type of evidence underlying each recommendation is clearly stated. **Conclusion** Acceptance of tumor marker for clinical utility requires careful and thoughtful study design. There need paying more attention to evidence-based problems to ensure patients' safety.

Key words: tumor markers, biological; quality requirements; pre-analytical; international standards

美国国家临床生物化学研究院(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)检验医学实践指南(Laboratory Medicine Practice Guidelines, LPMG)关于肿瘤标志物在临床实践中的应用提出:质量要求的目的在于鼓励初级保健医师、医院的内科和外科医师、肿瘤专家和其他医疗保健专业人员更恰当地使用肿瘤标志物检测^[1]。本组将在 2002 年 NACB 首次提出的实践指南基础上,从分析前、分析中和分析后 3 个方面来描述与所有肿瘤标志物检测相关的质量要求。

1 分析前质量要求

错误的肿瘤标志物结果的报告更有可能引起患者的过度惊慌。分析前阶段比分析阶段更容易发生错误报告^[2-3]。不适当的检验申请和不合格的样本偶会引起患者不必要的伤害并导致不需要的临床调查^[4-5]。

1.1 与分析物相关的质量要求

1.1.1 标本类型 应该核对试剂盒中产品的信息要求,实验室有责任提供有关每种检验合适的试管类型的明确建议,如乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)等抗凝物质可能会干扰某些诊断方法。标准化的样本采集和固定条件对免疫组化分析很重要。

1.1.2 样本稳定性 血清或血浆应该和血块分开,并尽可能储存于 4℃(短期)或-30℃(长期)环境。如时间更长则储存于-70℃。反复冻融的样本稳定性取决于其本身。如甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)相对于反复冻融而言,更易受到长期冰冻储存的影响。应该尽量避免对样本进行加热处理,尤其是前列腺特有抗

原(prostate-specific antigen, PSA)。

1.2 与检验相关的质量要求

1.2.1 检验方法的选择 肿瘤标志物检验的申请应该根据当地达成的协议,基于已建立的国家 and 国际指南(如 NACB 指南)来选择。

1.2.2 样本采样时间及样本污染 目前尚无足够的证据证明肿瘤标志物的检测存在日内差异,因此在 1 d 的任何时间内采样均可。用于检测 PSA 的血液应该在临床所作的任何前列腺处理之前采集,用于检测 CA125 的血液应该避免在月经期间采集,否则血清浓度会增加。唾液污染可以显著增加 CEA、CA199 和组织多肽特异性抗原的表观浓度。如果怀疑有污染,应该重新申请一个样本。

1.2.3 临床情况 普通肝脏和肾脏疾病及感染都会使肿瘤标志物浓度升高,肾清除受损也被报告可引起分析中如人体绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)等结果的增高。因此,必须认识到这些临床情况对检验结果的影响,同时在临床报告中提示相关的疾病。

1.2.4 药物/治疗或生活方式的影响 5 α -还原酶抑制剂(如非那雄胺、度他雄胺)引起 PSA 减少的中位数约为 50%。肿瘤标志物浓度一过性增加在可发生化疗后。替代性补充治疗可能影响肿瘤生长和改变肿瘤标志物的浓度。因此,应该在临床报告中注明这些医药的使用。

2 分析中的质量要求

在方法学确认中,应该应用特征好的方法;室内质控中对重现性评估、建立分析方法可接受性的客观标准、样本和真实

△ 通讯作者, E-mail: zhiguo_w@hotmail.com.

患者血清要相似、实验室内质控(internal quality control, IQC)样本浓度适合临床应用等都有规定;而能力验证方面,则规定需要有适当的分析物的能力验证(proficiency testing, PT)样本、PT 样本与真实患者血清样本应相似、在运输中 PT 样本应稳定、靶值应准确稳定,并且就分析法的评估、对解释和技术的结果评价是 PT 组化检验中所要求的、向所有参与者提供相关教育性更新等均有详细规定。

这其中规定了 IQC 和 PT 的样本应该尽可能与临床样本一样。这在筛选无症状个体(如对前列腺癌采用 PSA^[6])或者当其他扫描证据缺乏时根据增高的肿瘤标志物的水平来进行化疗时(如用 AFP 或 hCG 来监测睾丸癌患者)尤为关键。通过重复检验相同低浓度池中的样本,PT 计划可以提供有价值的关于结果随时间变化其稳定性的补充信息^[7]。

获得合理的标准而且准确的校准品应该是可能的,但是这仅对那些一个认可的国际标准(IS)或参考试剂(IRR)都可以得到并且被主要校准品方法的诊断学制造商广泛采用的分析物而言是可能的。目前对于重要的 CA 系列肿瘤标志物还没有 IS,这是应该被迫切强调的一个主要缺口。如果相关的 IS 或 IRR 可以得到,则由 PT 计划执行的回收实验提供关键的独立共识靶值的真实性。长期的 PT 计划数据也可以验证成功引入一个新 IS 的效果。如英国国家实验室间质量评价计划(UKNEQAS)的 PSA 数据证实了变异系数的几何均数从第一个 IRR 被引入之前的 1995 年的 21.9% 下降到 2007 年的 8.7%^[8]。很多学者都已经强调了确保临床及分析准确性的需要^[9-11]。

3 分析后质量要求

NACB 对肿瘤标志物分析后的质量要求主要有以下几个方面:参考区间、解释及肿瘤标志物结果的报告。如参考区间应该采用适当的人群定义;在报告免疫组化标志物结果时,必须包括参考区间;对构成明显改变的增加或减少的百分数应该被定义,并考虑分析和生物变异性;在改变肿瘤标志物检测方法时,实验室应该与使用者进行交流来达到更理想的方法;实验室应该提供肿瘤标志物的半衰期或相关标志物的倍增时间(如 AFP、hCG、PSA、CA125)。在结果报告要求方面,需要报告采用的检验方法,并且强调方法的改变是否对结果的解释有影响,并且应该欢迎和鼓励临床使用者来进行良好的交流。同时,实验室应该主动建议检测的频次和证实样本的需要。

依照 NACB 建议所提供的有用的报告可以鼓励实验室和临床之间做良好的交流。临床生化实验室应该对肿瘤标志物的结果做出更主动的解释,保证提供有合适的验证过的参考区间(需要时要考虑年龄和性别),并且将分析性和生物性变异的估计值相整合,还要考虑其他一些特殊的肿瘤标志物的特定因素(如肿瘤标志物的半衰期和动力学)。如果临床和实验室人员能够相互提醒结果中其他相关检验的趋势(如血红蛋白降低、ESR、LDH 和其他代谢物升高)也是很有用的。

4 结 论

总的说来,对肿瘤标志物的临床效用的接受需要有仔细和

完整的研究设计,以保证其结果在临床环境下有意义。但是,大多数肿瘤标志物研究都是方便的研究,所采用的样本是正好可得到的已存档的样本^[12]。这样的研究对于产生假说而言是很有用的,但是像所有科学一样,没有仔细的调查性计划和设计,结果是不能被实际接受的。确实证据的水平(LOE) II 级的研究,在这些研究中,标志物被前瞻性地认为是临床实验中的次要目标,或更好点的,标志物问题是首要目标的 LOE I 级研究更可能得到可接受的结果。也就是说,最好是先提出问题,再得到答案,而不是先得到答案再考虑问题。这样的循证问题在关系患者生命时尤其重要,并且无论肿瘤标志物检验什么时候被申请都应该记住这些问题。

参考文献

- [1] Laboratory Medicine Practice Guidelines Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Quality Requirements Edited by Catharine M [J]. Sturgeon and Eleftherios Diamandis.
- [2] 段洪云,段玲. 检验标本采集与分析前的质量控制[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(4): 366-369.
- [3] 李勤广,赵霞. 临床检验实验分析前的质量控制[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(2): 148-149.
- [4] 郭玉荣. 免疫组化染色的影响因素与质量控制[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1120.
- [5] Loi S, Haydon AM, Shapiro J, et al. Towards evidence-based use of serum tumour marker requests: an audit of use in a tertiary hospital[J]. Intern Med J, 2004, 34(6): 545-550.
- [6] Roddam AW, Price CP, Allen NE, et al. Assessing the clinical impact of prostate-specific antigen assay variability and nonequimolarity: a simulation study based on the population of the United Kingdom[J]. Clin Chem, 2004, 50(6): 1012-1016.
- [7] Sturgeon C, Ellis A, Al-Sadie R. Annual Review for 2007. www.ukneqas.org.uk (Accessed 28th July, 2008).
- [8] White P. Annual Review for PSA. http://www.immqas.org.uk/ (Accessed 28th July, 2008).
- [9] Kort SA, Martens F, Vanpoucke H, et al. Comparison of 6 automated assays for total and free prostate-specific antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation[J]. Clin Chem, 2006, 52(9): 1568-1574.
- [10] Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostatespecific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update[J]. Clin Chem, 2006, 52(28): 59-64.
- [11] Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, et al. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England[J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43(4): 35-48.
- [12] Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review[J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(11): 175-184.

(收稿日期: 2010-10-10)