

常用血清肿瘤标志物检测的临床应用 和质量管埋

Common used serum tumor marker tests:clinical practice and quality management

2018 - 12 - 11 发布

2019 - 06 - 01 实施

中华人民共和国国家卫生健康委员会 发布

前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准起草单位：华中科技大学同济医学院、山东大学第二医院、第四军医大学附属西京医院、浙江大学医学院附属妇产科医院、上海中医药大学附属龙华医院、北京医院。

本标准主要起草人：吴健民、王传新、郝晓柯、吕时铭、胡晓波、杨振华。

引 言

自 20 世纪 60 年代，甲胎蛋白（AFP）及癌胚抗原（CEA）被发现并应用于临床检验后，肿瘤标志物的概念已被医学界普遍接受，并受到全世界医学领域科学家们广泛重视和研究。目前已知的肿瘤标志物达上百种，广大临床医务工作者需要有指导医疗实践的文件，以适应目前临床检测的需要，为此制定“常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理”。

常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理

1 范围

本标准规定了常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理要求。
本标准适用于临床实验室以及研制和生产肿瘤标志物试剂的单位。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 20470 临床实验室室间质量评价要求

WS/T 414 室间质量评价结果应用指南

WS/T 420 临床实验室对商品定量试剂盒分析性能的验证

WS/T 460 前列腺特异性抗原检测前列腺癌临床应用

WS/T 492 临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件

3.1

肿瘤标志物 tumor marker; TM

在恶性肿瘤的发生和增殖过程中，由肿瘤细胞本身所产生的或是由机体对肿瘤细胞反应而异常产生和（或）升高的，反映肿瘤存在和生长的一类物质，包括蛋白质、激素、酶（同工酶）、多胺及癌基因产物等，存在于患者的血液、体液、细胞或组织中，可用生物化学、免疫学及分子生物学等方法进行测定，对肿瘤的辅助诊断、鉴别诊断、疗效观察、复发监测以及预后评估具有一定的价值。

3.2

糖类抗原 carbohydrate antigen; CA

利用杂交瘤技术研制出的单克隆抗体所识别的肿瘤特异性大分子糖蛋白类抗原，可分为两大类，即高分子粘蛋白类肿瘤标志物（如CA125、CA15-3、CA27-29、CA549等）和血型类抗原肿瘤标志物（如CA19-9、CA50、CA72-4等）。

4 常用血清肿瘤标志物的临床应用

本文件主要包括甲胎蛋白，癌胚抗原，神经元特异性烯醇化酶，鳞状细胞癌抗原，细胞角蛋白 19 片段，胃泌素释放肽前体，糖类抗原 125，糖类抗原 15-3 和糖类抗原 19-9 在内的 9 个肿瘤标志物。

4.1 甲胎蛋白 (α -fetoprotein; AFP)

胎儿发育早期由肝脏和卵黄囊合成的一种由 591 个氨基酸组成的糖蛋白,电泳时位于白蛋白和 α 1 球蛋白之间。新生儿时期 AFP 很高,到 1 岁时降至 $10\mu\text{g/L}\sim 20\mu\text{g/L}$,在成人血清中 AFP 的含量很低。当肝细胞发生恶性变时,AFP 含量明显升高,是临床上辅助诊断原发性肝癌的重要指标。

4.1.1 参考区间

血清 AFP 检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同,因此,各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.1.2 筛查

血清 AFP 联合肝脏超声检查可作为原发性肝癌高危人群的筛查。高危人群以乙型肝炎病毒 (HBV) 和 (或) 丙型肝炎病毒 (HCV) 感染者、长期酗酒者以及有原发性肝癌家族史者为主,筛查年龄男性 ≥ 40 岁,女性 ≥ 50 岁开始,宜每隔 6 个月检查一次。

4.1.3 辅助诊断

4.1.3.1 血清 AFP 是临床上辅助诊断原发性肝癌 (简称肝癌) 最常用的肿瘤标志物。对于血清 AFP $\geq 400\mu\text{g/L}$ 超过 1 个月,或 $\geq 200\mu\text{g/L}$ 持续 2 个月,在排除妊娠、活动性肝病和生殖系胚胎源性肿瘤后,应高度怀疑肝癌,需做 B 超检查,必要时做 CT/MRI 和活组织检查等以明确诊断。血清 AFP 对肝癌诊断的阳性率一般为 70% 左右,尚有约 30% 的肝癌患者 AFP 检测阴性,因此,不能仅靠 AFP 来诊断肝癌。

4.1.3.2 血清 AFP 升高也可见于生殖系胚胎源性肿瘤,如睾丸非精原细胞瘤、卵黄囊瘤、恶性畸胎瘤等。还可见于其他恶性肿瘤,如胃癌,结直肠癌等。

4.1.3.3 急、慢性肝炎、肝硬化患者血清中 AFP 可出现不同程度的升高,多在 $20\sim 200\mu\text{g/L}$ 之间,一般在 2 个月内随病情的好转而逐渐下降。

4.1.3.4 妇女妊娠 3 个月后血清 AFP 可见升高,主要来源于胎儿。孕妇血清中 AFP 异常升高,可见于胎儿神经管缺损、脊柱裂、无脑儿等。AFP 可由开放的神经管进入羊水而导致其在羊水中含量异常升高。孕妇血清中 AFP 异常降低,提示胎儿有 Down's 综合征的风险。因此,孕妇血清和羊水中 AFP 浓度监测可用于胎儿神经管缺损和 Down's 综合征的产前辅助诊断。

4.1.4 预后评估

血清 AFP 是判断原发性肝癌预后的重要标志物,高浓度的血清 AFP,提示预后不良。

4.1.5 疗效和复发监测

4.1.5.1 血清 AFP 测定有助于监测肝癌患者对治疗的反应。肝癌手术后,血清 AFP 浓度下降到参考区间内,表示手术有效;若血清 AFP 仅有部分下降,表示手术不彻底或已有转移病灶。

4.1.5.2 血清 AFP 可用于肝癌手术切除后或肝癌患者肝脏移植后的随访和复发监测,手术后 2 年内,宜每 3 个月检测一次,3~5 年内每 6 个月检测一次。

4.2 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen; CEA)

一种结构复杂的酸性糖蛋白,主要存在于成人癌组织以及胎儿的胃肠道组织中,是一种较广谱的肿瘤标志物。

4.2.1 参考区间

血清CEA检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，因此各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.2.2 筛查

血清CEA一般不用于无症状人群的肿瘤筛查。

4.2.3 辅助诊断

4.2.3.1 血清CEA是一种较为广谱的肿瘤标志物。临床上可用于结肠癌、直肠癌、肺癌、乳腺癌、食道癌、胰腺癌、胃癌、转移性肝癌等常见肿瘤的辅助诊断。其他恶性肿瘤如甲状腺髓样癌、胆管癌、泌尿系恶性肿瘤等也有不同程度的阳性率。

4.2.3.2 妊娠、结肠炎、结肠息肉、肠道憩室炎、胰腺炎、肝硬化、肝炎、肺部良性疾病和心血管疾病等，血清CEA也可有不同程度的升高，但阳性的百分率较低。

4.2.4 预后评估

血清CEA水平是判断肿瘤预后的因素之一，血清CEA持续升高，提示预后不良。

4.2.5 疗效和复发监测

4.2.5.1 治疗前有CEA升高者，若手术、化疗、靶向治疗或者免疫治疗等有效，血清CEA浓度下降到参考区间内；若治疗后血清CEA仅有部分下降或不下降，表示治疗效果不佳。

4.2.5.2 血清CEA可用于肿瘤治疗后的随访和复发监测，一般在治疗后2年内，宜每3个月检测一次，3~5年内每6个月检测一次。

4.3 神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase; NSE)

烯醇化酶根据 α ， β ， γ 三个亚基的组分不同，可分为 $\alpha\alpha$ ， $\beta\beta$ ， $\gamma\gamma$ ， $\alpha\beta$ 和 $\alpha\gamma$ 五种二聚体同功酶。 γ 亚基主要存在于神经组织， $\gamma\gamma$ 同功酶属神经元和神经内分泌细胞特有，故命名为神经元特异性烯醇化酶。NSE是一种酸性蛋白酶，参与糖酵解代谢过程。肿瘤组织糖酵解作用加强，细胞增殖周期加快，细胞内的NSE释放进入血液增多。起源于神经内分泌组织的肿瘤如神经母细胞瘤和小细胞肺癌(SCLC)，血清NSE升高。

4.3.1 参考区间

血清NSE检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和自己的临床实践建立自己的参考区间。

4.3.2 筛查

血清NSE一般不用于肺癌的筛查。

4.3.3 辅助诊断

4.3.3.1 血清NSE是小细胞肺癌(SCLC)首选标志物之一。小细胞肺癌患者NSE水平明显高于肺腺癌、肺鳞癌、大细胞肺癌等非小细胞肺癌(NSCLC)，具有辅助诊断价值。并可用于小细胞肺癌与非小细胞肺癌的鉴别诊断。

4.3.3.2 血清NSE也是神经母细胞瘤的肿瘤标志物，患者明显升高，而肾母细胞瘤（Wilms瘤）患者较少升高，因此，可用于神经母细胞瘤与Wilms瘤的鉴别诊断。

4.3.3.3 血清NSE升高还常见于神经内分泌细胞肿瘤，如嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌、黑色素瘤、胰岛细胞瘤、视网膜母细胞瘤等。

4.3.3.4 血清NSE在某些神经系统疾病和肺部疾病，如脑膜炎、肺炎等也可见升高，但阳性的百分率较低。

4.3.4 预后评估

血清NSE是小细胞肺癌和神经母细胞瘤的重要预后评估指标。血清NSE持续升高，提示预后不良。

4.3.5 疗效和复发监测

4.3.5.1 血清NSE水平可反映小细胞肺癌化疗的应答情况，在化疗后24h至72h可发生NSE的暂时性升高（肿瘤的消散现象）。化疗应答良好的患者血清NSE水平会在第一个疗程结束后迅速下降。患者NSE水平的持续升高或暂时性下降均提示治疗效果不佳。

4.3.5.2 血清NSE可用于小细胞肺癌的随访和复发监测。一般在治疗后2年内，宜每3个月检测一次，3~5年内每6个月检测一次。

4.4 鳞状细胞癌抗原（squamous cell carcinoma antigen; SCC or SCCA）

从子宫颈鳞状细胞癌组织中分离出来的肿瘤相关抗原TA-4的亚单位，存在于子宫颈、肺、食道、头颈部等鳞状细胞癌的胞浆内，是一种检测鳞状细胞癌的肿瘤标志物，特异度较高，但灵敏度较低。

4.4.1 参考区间

血清SCC检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.4.2 筛查

血清SCC一般不用于宫颈鳞状细胞癌和肺鳞状细胞癌的筛查。

4.4.3 辅助诊断

4.4.3.1 血清SCC是一个主要用于辅助诊断鳞状细胞癌的肿瘤标志物，在宫颈鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌患者的血清中会有升高，其浓度随病情的加重而增高。

4.4.3.2 血清SCC在其他恶性肿瘤，如头颈部上皮细胞癌、食管癌、鼻咽癌、皮肤癌等也有不同程度的阳性率。

4.4.3.3 血清SCC在某些良性疾病，如肝炎、肝硬化、肺炎、肺结核、银屑病、湿疹、肾功能衰竭等，也可有不同程度的升高，但阳性的百分率较低。

4.4.4 预后评估

一般认为血清SCC升高是宫颈鳞状细胞癌和肺鳞状细胞癌预后不良的危险因素，但目前并不推荐SCC常规应用于宫颈鳞状细胞癌和肺鳞状细胞癌的预后判断。

4.4.5 疗效和复发监测

4.4.5.1 血清 SCC 升高与宫颈鳞状细胞癌淋巴结转移有关，可用于宫颈鳞状细胞癌个性化治疗方案的制定，但目前并不作为常规应用。

4.4.5.2 血清 SCC 浓度与宫颈鳞状细胞癌的分期、肿瘤大小、肿瘤术后是否有残留、肿瘤复发和进展等相关，因此可用于宫颈癌的疗效评估、随访和复发监测。

4.4.5.3 血清 SCC 对肺鳞状细胞癌疗效监测有一定价值。

4.5 细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin fragment 19; CYFRA 21-1)

细胞角蛋白是上皮细胞的结构蛋白质，遍及人类上皮细胞，目前已发现 20 种不同的细胞角蛋白。借助 2 种单克隆抗体 KS19.1 和 BM19.21，可检测到细胞角蛋白 19 (CK19) 的一个可溶性片段，称为 CYFRA21-1，存在于肺癌、食管癌等上皮起源的肿瘤细胞中，是检测非小细胞肺癌 (NSCLC) 较灵敏的标志物。

4.5.1 参考区间

血清 CYFRA 21-1 检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和自己的临床实践建立自己的参考区间。

4.5.2 筛查

血清 CYFRA 21-1 一般不用于肺癌的筛查。

4.5.3 辅助诊断

4.5.3.1 血清 CYFRA21-1 是非小细胞肺癌的首选标志物之一，特别是鳞状细胞癌，具有辅助诊断价值。

4.5.3.2 血清 CYFRA21-1 在其他恶性肿瘤，如膀胱癌、食管癌、鼻咽癌、卵巢癌和子宫颈癌等，也有不同程度的阳性率。

4.5.3.3 血清 CYFRA21-1 在某些良性疾病，如肝炎、肝硬化、胰腺炎、肺炎、肺结核等也可有一定程度的升高，但阳性的百分率较低。肾功能衰竭可导致血清 CYFRA21-1 升高。

4.5.4 预后评估

血清 CYFRA21-1 是非小细胞肺癌的重要预后评估指标。血清 CYFRA21-1 持续升高，提示预后不良。

4.5.5 疗效和复发监测

4.5.5.1 血清 CYFRA21-1 可用于非小细胞肺癌的疗效监测，CYFRA21-1 浓度的持续升高提示疾病进展。

4.5.5.2 血清 CYFRA21-1 可用于非小细胞肺癌的随访和复发监测。一般在治疗后 2 年内，宜每 3 个月检测一次，3~5 年内每 6 个月检测一次。

4.6 胃泌素释放肽前体 (pro-gastrin releasing peptide; ProGRP)

胃泌素释放肽 (GRP) 广泛分布于哺乳动物胃肠、肺和神经细胞。小细胞肺癌 (SCLC) 具有神经内分泌特征，癌细胞能合成和释放 GRP，但由于其在血清中不稳定，易被降解，很难测定其血清浓度。ProGRP 是胃泌素释放肽的前体结构，在血液中较为稳定。已知 ProGRP 有三种分子结构，其羧基端有一个共同

序列区即胃泌素释放肽前体片断 31—98 (ProGRP-31~98)，在血液中稳定表达，是检测小细胞肺癌较好的标志物。

4.6.1 参考区间

血清 ProGRP 检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和自己的临床实践建立自己的参考区间。

4.6.2 筛查

血清 ProGRP 一般不用于肺癌的筛查。

4.6.3 辅助诊断

4.6.3.1 血清 ProGRP 是小细胞肺癌 (SCLC) 的首选标志物之一，具有辅助诊断价值。并可用于小细胞肺癌与非小细胞肺癌的鉴别诊断。ProGRP 和 NSE 联合使用时可提高小细胞肺癌检测的阳性率。

4.6.3.2 血清 ProGRP 升高还可见于某些神经内分泌细胞肿瘤，如甲状腺髓样癌。

4.6.3.3 血清 ProGRP 在某些良性疾病，如泌尿系统疾病、呼吸系统疾病等也可有不同程度地升高，但阳性的百分率较低。肾功能衰竭可导致血清 ProGRP 升高。

4.6.4 预后评估

血清 ProGRP 是小细胞肺癌的重要预后评估指标。血清 ProGRP 持续升高，提示预后不良。

4.6.5 疗效和复发监测

4.6.5.1 血清 ProGRP 可用于小细胞肺癌的疗效监测，治疗后 ProGRP 浓度明显降低，提示治疗有效；若血清 ProGRP 持续升高提示疗效不佳。

4.6.5.2 血清 ProGRP 可用于小细胞肺癌的随访和复发监测。一般在治疗后 2 年内，宜每 3 个月检测一次，3~5 年内每 6 个月检测一次。

4.7 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125; CA 125)

一种大分子糖蛋白，是用卵巢浆液性囊腺癌细胞株 (OVCA433) 作抗原制备的单克隆抗体 OC125 所发现的，存在于上皮性卵巢癌组织中，是目前临床常用的检测卵巢癌的肿瘤标志物。

4.7.1 参考区间

血清 CA125 检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.7.2 筛查与早期检测

4.7.2.1 血清 CA125 一般不用于无症状妇女的卵巢癌筛查。

4.7.2.2 对于有特殊遗传基因突变或卵巢癌家族史的高危人群，可考虑用血清 CA125 结合阴道超声检测以早期发现卵巢癌。

4.7.3 辅助诊断

4.7.3.1 血清 CA125 主要用于卵巢癌，特别是上皮性卵巢癌的辅助诊断。还可作为绝经后妇女良、恶性盆腔肿瘤的鉴别诊断指标。

4.7.3.2 血清 CA125 在其他恶性肿瘤如肺癌、胰腺癌、结肠癌和其他妇科肿瘤也有一定的阳性率。

4.7.3.3 血清 CA125 在某些良性疾病如子宫内膜异位症、慢性盆腔炎、腹膜炎、卵巢囊肿、胰腺炎、肝炎、肝硬化等疾病中也可有不同程度地升高，但阳性的百分率较低。

4.7.4 预后评估

血清CA125是判断卵巢癌预后的因素之一，无论手术前还是手术后，血清CA125持续升高提示预后不良。

4.7.5 疗效和复发监测

4.7.5.1 血清 CA125 连续检测可用于卵巢癌化疗的疗效监测，一般在化疗前 2 周内检测一次，化疗期间 2~4 周检测一次。监测期间 CA125 持续升高提示疾病进展或疗效不佳。

4.7.5.2 治疗前有血清 CA125 升高者，治疗后可用 CA125 进行随访监测。一般在治疗后 2 年内，宜每 2~4 个月检测一次，3~5 年内每 3~6 个月检测一次。

4.8 糖类抗原 15-3 (carbohydrate antigen 15-3; CA 15-3)

一种大分子糖蛋白，用一对单克隆抗体 (MAb115-D8和MAbDF-3) 进行双抗体夹心法来识别，对乳腺癌的辅助诊断有一定的价值。

4.8.1 参考区间

血清CA15-3检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.8.2 筛查

血清CA15-3一般不用于无症状人群的乳腺癌筛查。

4.8.3 辅助诊断

4.8.3.1 血清 CA15-3 是一个主要用于乳腺癌辅助诊断的指标，但在乳腺癌的早期阳性率低，乳腺癌晚期和转移性乳腺癌阳性率较高为 70%~80%。CA15-3 与 CEA 联合检测，可提高乳腺癌诊断的敏感性。

4.8.3.2 血清 CA15-3 在其他恶性肿瘤，如肺癌、卵巢癌、肝癌、宫颈癌、结肠癌等，也有不同程度的阳性率。

4.8.3.3 血清 CA15-3 在肝脏、胃肠道、肺、乳腺、卵巢等良性疾病，也可有不同程度地升高，但阳性的百分率较低。

4.8.4 预后评估

血清 CA15-3 一般不用于乳腺癌的预后判断。

4.8.5 疗效和复发监测

4.8.5.1 血清 CA15-3 与影像学检查及临床体格检查一起，可用于乳腺癌患者治疗反应监测，CA15-3 浓度的持续升高提示疾病进展。

4.8.5.2 血清 CA15-3 不常规用于乳腺癌的复发和转移监测。但手术前有血清 CA15-3 升高者，术后可用 CA15-3 进行随访和监测。

4.9 糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9; CA 19-9)

一种大分子糖蛋白，属 Lewis 血型抗原类肿瘤标志物，是用结肠癌细胞株 SW1116 细胞表面分离出来的单唾液酸神经节糖苷脂作为抗原，制成相应的单克隆抗体 1116-NS-19-9，用此单克隆抗体识别的肿瘤相关抗原即为 CA19-9，是目前临床常用的检测胰腺癌的肿瘤标志物。

4.9.1 参考区间

血清 CA19-9 检测的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

4.9.2 筛查

血清 CA19-9 一般不用于胰腺癌的筛查。

4.9.3 辅助诊断

4.9.3.1 血清 CA19-9 常用于胰腺，胆道等恶性肿瘤的辅助诊断，但特异性不够强。CA19-9 测定值的高低与胰腺癌的大小无关，但是高于 10000U/mL 时，几乎均存在外周转移。

4.9.3.2 血清 CA19-9 在胃癌，结肠癌，肝癌也有一定的阳性率。

4.9.3.3 血清 CA19-9 在某些良性疾病如肝炎、胰腺炎、胆管炎、胆囊炎、肝硬化等疾病也有不同程度的升高，注意与恶性肿瘤鉴别。

4.9.3.4 3%~7%的患者为 Lewis 抗原阴性血型结构，不表达 CA19-9，因此这些患者 CA19-9 检测结果常为阴性。

4.9.4 预后评估

血清 CA19-9 结合临床资料可作为综合判断胰腺癌预后的指标。

4.9.5 疗效和复发监测

4.9.5.1 血清 CA19-9 与影像学检查一起，可用于胰腺癌放疗、化疗的疗效监测，CA19-9 浓度的持续升高提示疾病进展。

4.9.5.2 血清 CA19-9 与影像学检查一起，可用于胰腺癌手术切除后的随访和复发监测。术后第 1 年，每 3 个月随访 1 次；第 2~3 年，每 6 个月随访 1 次；之后每年 1 次。

4.10 前列腺特异性抗原 (PSA)

见 WS/T 460-2015 前列腺特异性抗原检测前列腺癌临床应用

5 肿瘤标志物的联合检测原则

同一肿瘤或不同类型肿瘤可有一种或几种血清肿瘤标志物浓度异常；同一血清肿瘤标志物可在不同肿瘤中出现。为提高肿瘤标志物的辅助诊断价值和确定何种标志物作为治疗后的随访监测指标，可进行肿瘤标志物联合检测，但联合检测的指标须经科学分析、严格筛选。在上述前提下，合理选择几项灵敏度高、特异性能互补的血清肿瘤标志物进行联合检测。

6 肿瘤标志物检测的质量管理

6.1 分析前阶段质量管理

6.1.1 肿瘤标志物检测的影响因素

6.1.1.1 标本溶血

血液标本应避免溶血，用于NSE检测的标本应在血液凝固后60min内进行离心，分离出血清，若是抗凝血则分离出血浆，以避免存在于红细胞和血小板内的NSE漏出。溶血的样本不能进行NSE检测。

6.1.1.2 标本污染

血液标本应避免汗液、唾液和呼吸道分泌物的污染，标本被污染后会使SCC、CEA等浓度升高。CA15-3对蛋白酶和神经胺酶很敏感，所以标本应避免微生物污染。

6.1.1.3 标本热处理

血液标本应当避免热处理（如灭活HIV），热处理会导致蛋白变性，使结果偏低。

6.1.1.4 标本反复冻融

血清和血浆标本应避免反复冻融，因为反复冻融会导致抗原变性。融化的标本剧烈震荡会使细胞角蛋白附着在试管壁上，使结果偏低。

6.1.1.5 生理变化

月经期、妊娠早期血清CA125可增高。妊娠期CEA可轻度升高，AFP明显升高。

6.1.1.6 疾病状况

肝肾功能异常、胆道梗阻和炎症感染等均可造成肿瘤标志物，如CEA、CYFRA 21-1、SCC、ProGRP等浓度增高。肝硬化、慢性活动性肝炎、结核、子宫内膜异位症患者CA125可升高。胆汁淤积能导致血清CA19-9浓度增高。

6.1.1.7 不良嗜好

吸烟者中约有33%的人可见CEA轻度升高。

6.1.1.8 药物治疗

化疗可使肿瘤标志物一过性增高。用单克隆抗体和动物免疫血清治疗过的患者，肿瘤标志物可能会出现假性升高。

6.1.2 血液标本的采集和保存

血液标本采集应在临床诊疗操作前进行。血清或血浆标本都适用于大多数肿瘤标志物的检测。血液标本采集后应尽快分离血清或血浆，并置2~8℃冰箱冷藏，冷藏不超过24h，不能在24h内检测的标本，应贮存于-20℃冰箱内，需长期贮存的标本应置于-70℃冰箱。

6.2 肿瘤标志物检测的注意事项和质量控制

6.2.1 肿瘤标志物检测的方法很多，包括放射免疫测定法、酶联免疫测定法、化学发光免疫测定法等。采用的方法不同、试剂不同，结果会有差异。在肿瘤标志物连续检测、判断疗效或复发监测时应使用同一检测系统进行，以保证测定结果的可比性。

6.2.2 肿瘤标志物检测使用的仪器和试剂应获得国家药品监督管理部门的批准。

6.2.3 肿瘤标志物检测应按照制造厂商提供的说明书进行规范化操作。

6.2.4 肿瘤标志物检测的变异系数期望值为：批内变异系数<5%，批间变异系数<10%。

6.2.5 肿瘤标志物检测的干扰因素：包括交叉反应，携带污染(carry-over)，钩状效应(hook effect)，嗜异性抗体等，这些因素会导致结果的假性升高或降低，要注意识别和排除。

6.2.6 为保证肿瘤标志物检测的质量，实验室要做好室内质控，坚持作室内质控图。室内质控应包括低值和高值两个水平的质控物，其浓度应符合临床应用的要求。

6.2.7 为提高肿瘤标志物检测的质量，实验室应按 GB/T 20470 和 WS/T 414 的要求，每年向省级或省级以上室间质量评价计划组织者申请参加肿瘤标志物室间质评，并根据室间质评的建议来改进工作。

6.2.8 为保证肿瘤标志物检测结果的准确性，实验室应按 WS/T 420 和 WS/T 492 要求，对肿瘤标志物分析系统进行性能验证，性能指标应至少包括精密度、正确度和测量区间，并达到仪器和试剂制造商的出厂标准，以保证肿瘤标志物临床检测的需要。

6.3 肿瘤标志物检测后报告的注意事项

6.3.1 实验室应加强与临床医生的交流与沟通，并告知医生，单一肿瘤标志物升高，不能作为肿瘤是否存在的证据，而应与其它检查相结合。强调此结果不能与其它方法所测定的结果互换。

6.3.2 单次检测结果升高不能用于肿瘤复发的诊断，应在一个月内再检测一次。

6.3.3 实验室应尽量避免更换肿瘤标志物的检测方法，如果有方法改变，需告知临床医生。

6.3.4 肿瘤标志物的参考区间可因方法、仪器、试剂不同而有不同，各实验室应根据试剂说明书和临床实践建立自己的参考区间。

6.3.5 肿瘤标志物的检测报告应包括以下信息：

- a) 检测实验室和检测项目的名称；
- b) 检测的仪器、方法和试剂；
- c) 本实验室使用的参考区间和国际单位；
- d) 标本种类、标本采集时间、检测时间、报告时间等。

参 考 文 献

- [1] Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. Clin Chem. 2010 Jun; 56(6):e1-48.
- [2] Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry, laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008 Dec; 54(12):e11-79.
- [3] Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, et al. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. Chapter 5 in: Tumor Markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications, eds Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, AACCC Press, Washington DC: 2002, PP 33 - 63.
- [4] Sturgeon CM. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem 2002;48:1151 - 1159.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组等. 原发性肝癌规范化诊治专家共识, 临床肿瘤学杂志, 2009; 14(3):259-269
- [6] 中华人民共和国卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》, 卫办医政发(2011)121号
- [7] Johnson P J. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. J Clin Liver Dis, 2001,5: 145-159.
- [8] Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 2001;34:570-575.
- [9] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology 2004;126:1005-1014.
- [10] Aventinus N, Thomas A, Philip DW, et al. Diagnostic value of alpha-1-fetoprotein (AFP) as a biomarker for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. Clinical Biochemistry. 2017 Oct 17. Pii: S0009-9120(17)30706-3.
- [11] NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology™ 结肠癌临床实践指南(中国版), 2009年第一版, (源自英文版V.2.2009), www.nccn.org
- [12] Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;47:624- 630
- [13] Goldstein MJ, Mitchell MJ. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest 2005;23:338-351.

[14]Watine J, Friedberg B. Laboratory variables and stratification of metastatic colorectal cancer patients: recommendations for therapeutic trials and for clinical practice guidelines. *Clin Chim Acta* 2004; 345:1 - 15.

[15] Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313 - 5327.

[16]Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23:8512 - 8519.

[17] Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39:718 - 727.

[18]中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案), *中华结核和呼吸杂志*, 2014;37(3):172-176

[19]Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, et al. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:597-601.

[20]Molina R, Filella X, Auge JM, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol.* 2003;24:209-18.

[21]Seemann MD, Einerl T, Furst H, et al. An evaluation of the tumor markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA21-1) and neuron specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions. *Lung Cancer*, 1999, 26 (3): 149.

[22]Barlesi F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Respir Med.* 2004;98:357-62.

[23]Vassilakopoulos T, Troupis T, Sotiropoulou C, et al. Diagnostic and prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;32:137-44.

[24] Takeshima N, Hirai Y, Katase K, et al. The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 68:263-266.

[25]Lin H, ChangChien CC, Huang EY, et al. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:140-144.

[26]Yoon SM, Shin KH, Kim JY, et al. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:872-878

[27] Takeuchi S, Nonaka M, Kadokura M, et al. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in surgically treated lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9:98-104.

[28] Chantapet P, Riantawan P, Lebnak P, et al. Utility of serum cytokeratin 19 fragment (CYFAR21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor markers for non-small cell lung cancer. *Med Assoc Thai*, 2000, 83(4):383-391.

[29] Pujol JL, Boher JM, Grenier J, et al. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small-cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001; 31:221-231.

[30] Molina R, Filella X, Auge J M. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*, 2004, 37(7): 505-511.

[31] Molina R, Auge J M, Filella X. Progastrin releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. *Anticancer Res*, 2005;25 (3A):1773-1778.

[32] Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res*. 2003;23:885-93.

[33] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Version 1., Vol. 1, 2005.

[34] Vasey PA, Herrstedt J, Jelic S. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:13-15.

[35] Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006;17:1234 - 1238.

[36] Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1706 - 1714.

[37] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in oncology, breast Cancer. Version 2, 2008. <http://www.nccn.org/patients/>

[38] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24:5091 - 5097.

[39] Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, et al. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. *Eur J Cancer* 2004; 40:481 - 486.

[40] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014), 中华外科杂志, 2014; 52(12):881-887.

[41] Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(2):182-6.

[42] Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, et al. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28(3):263-7.

[43] Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):90-7.

[44] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议, *中华检验医学杂志*, 2012; 35(2):103-116.

[45] 中华医学会检验分会肿瘤标志物专家委员会. 肿瘤标志物临床检测的基本原则(建议稿), *中华检验医学杂志*, 2004; 27(6):393.

[46] Sturgeon C, Hammond E, Ch' ng SL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines on Quality Requirements for the Use of Tumor Markers, NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Quality Requirements [Section 2], 2005

[47] Price CP, Christenson RH, eds. Evidence-based laboratory medicine: Principles, practice and outcomes. 2nd ed. Washington DC: AACC Press, 2007.
