**广东医学科技奖推荐书公示内容**

**1.推荐奖种**：医学科技奖

**2.项目名称**：外周血循环肿瘤细胞在恶性肿瘤早期诊断的临床推广应用价值

**3.推荐单位**：中山市医学会

**4.推荐意见**：同意申报

**5.项目简介：**

由于人口老龄化和工业化的进展，生活方式的改变等原因，恶性肿瘤已成为严重威胁全世界人群健康的主要公共卫生问题之一。2022年全球恶性肿瘤新发病例约1 808万例，死亡病例约956万例，中国新发与死亡病例分别约占23．7％和30．0％，发病率均高于世界平均水平。面对这一严重问题，肿瘤的早期诊断与及时治疗成为了关键。传统的肿瘤诊断方法主要为组织学方法,是将取自患者体内的肿瘤组织制成切片,置于显微镜下观察形态学的变化或者进行免疫组织化学分析实验,由于其结果准确性高,因此被誉为肿瘤诊断的“金标准”。 组织学检测是针对手术或者活检取材后的肿瘤组织进行的,取材均应保证足够的肿瘤细胞,尽量剔除非肿瘤组织和细胞。 这存在许多弊端,首先是肿瘤组织的获取是侵入性的有创操作,难以用于常规检查。对于肿瘤晚期不能耐受手术或者腔镜检查的患者来说,无法取得肿瘤组织进行相关基因的检测。其次是肿瘤的异质性,无法保证检测的肿瘤组织具有代表性,会导致检测结果的偏差。再次是基因状态的改变,随着药物的使用,机体融合基因的表达或突变状态可能发生改变,从而导致机体对药物的敏感性发生改变,无法实现肿瘤的早期诊断、疗效评价和实时监测。

近年来，生物技术获得巨大进展，随着精准医疗的大力推进，肿瘤的“液体活检”被出并且备受关注，其中循环肿瘤细胞(circulatingtumorcells，CTC)作为“液体活检”的一种，CTC只需抽取患者少许静脉血作为标本即可，且具有特异性强的特点，其中的信息为肿瘤患者的个性化医疗提供有力的依据。它凭借无创、便捷等优势在临床应用中展现出广大前景，在临床中的应用日益广泛。

卵巢上皮性癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤，早期症状并不明显，被发现时往往都已经进入中晚期，从而失去最佳治疗时机。目前大多数CTC的研究均集中于晚期肿瘤的治疗评估、耐药复发及疗效监测。CTC作为早期诊断的价值还需大量临床病例在多中心实验室中验证。

多位学者对CTC进的研究发现： CTC对上皮来源恶性肿瘤的早期诊断具有一定价值。为此，为验证CTC可否作为恶性肿瘤筛查的标志物，本课题组对CTC在卵巢上皮性癌、子宫颈癌、非小细胞肺癌、乳腺癌早期诊断的价值进行了系列研究(广东省医学科学技术基金B2019124、A2019348，中山市社会公益科技研究基金2018B1035、2019B1090)，发现：

(1)在健康女性、卵巢良性上皮性肿瘤患者及卵巢恶性上皮性癌患者（含各临床分期）中，卵巢上皮性癌患者CTC阳性率与均数都最高，其CTC均数与卵巢上皮性癌临床分期具有相关性，提示CTC在卵巢上皮性癌的早期诊断及临床分期预测中具有较高的临床价值。

(2)对于不同程度子宫颈病变患者，随着子宫颈病变程度的加重，CTC检测结果阳性率及数量均增加；在临床上具有一定的实用价值。

(3)CTC、CYFRA21-1单独或联合检测均有助于NSCLC的筛查，与单独检测相比，联合检测有效提高了诊断NSCLC灵敏度、阴性预测值和约登指数，同时特异度、符合率和阳性预测值也维持在较高水平，有较好的综合性能，临床诊疗中进行联合检测有一定意义。

(4)CTC和ROMA指数单项检测在诊断早期卵巢上皮性癌均有一定的意义，其检测结果跟IA和IB分期相关。与单项检测相比较，联合检测对于诊断早期EOC及分期预测表现出了较高的综合效能，具有较高的临床实用价值。

(5)CTC、CA153、CA125、CEA单独检测结果均可作为评估DCIS或伴微小浸润癌发生的独立风险因素，但诊断性能有待提高。联合检测对DCIS或伴微小浸润癌的诊断具有更高的灵敏度、符合率，更大的ROC曲线的诊断面积，同时仍能维稳较好的特异度，有在临床应用的潜能。

本研究结果丰富了人们对CTC在恶性肿瘤早期诊断应用价值的认识，为后期大样本更多癌种的研究及其作为早筛标志物的开发提供丰富的理论和实验依据。对CTC应用价值的研究，为临床提高诊断效率，修订更优的早期筛查诊断方案提供了坚实的基础。

**6.客观评价**

（1）任务来源

广东省医学科学技术基金B2019124、A2019348（已结题），

中山市社会公益科技研究基金2018B1035、2019B1090（已结题）。

（2）应用领域和技术原理

应用领域：本项目应用于肿瘤的筛查和早期诊断，目前肿瘤的筛查多通过影像学检查,然而影像学检查往往难以发现早期肿瘤；肿瘤的确诊需依据组织病理学检验,但获取病变组织会给患者带来创伤甚至造成医源性肿瘤扩散。 循环中立细胞的出现在一定程度弥补了临床常规检查的不足，其所涉及的技术包括：临床诊断学、细胞学、病理学、分子生物学，属于多学科交叉，多技术联合的科研项目。

技术原理：采用免疫磁珠微粒阴性富集法和免疫荧光原位杂交法检测研究对象的CTC。

（3）与省内外同类技术比较及主要技术创新

目前国内外大多数已开展的循环肿瘤细胞（CTC）研究均集中于晚期肿瘤的治疗评估、耐药复发及疗效监测，在恶性肿瘤的早期筛查诊断上报道仍较少。此外，目前国内外临床上常采用的肿瘤标志物、超声、影像学及病原学等检查方法敏感性和特异性仍不够理想，难以满足临床诊断需求。因此，迫切需要开发新的筛查方法。

CTC作为液态活检的一种无创性的检测手段，已逐渐成为肿瘤领域新的热点和趋势。基于CTC具有侵袭性和游走迁移能力等生物学特性，本研究根据CTC本身具有稀有性抗原异质性和非典型形态等特点，使用采用阴性免疫磁微粒法分离和免疫荧光原位杂交（imFISH）检测相结合对CTC进行检测，建立了兼具细胞形态及核遗传变异的精准CTC鉴别方法，保障实验的严谨性和可信度。

目前国内外已有多位学者在不同领域对CTC进行了报道：

(1)CTC检测在乳腺癌患者基因分型和指导个体化治疗中具有重要意义；

(2)CTC检测可用于判断脑膜转移瘤；

(3)CTC检测可以作为反映局部晚期食管癌患者的疾病进展及判断预后的指标；

(4)CTC 检测有助于评估肝癌患者肝移植后的肿瘤复发时间；

(5)CTC 检测在转移性结直肠癌患者可以预测早期转移的发生；

(6)CTC可用于实时监测卵巢上皮性癌的治疗反应及预后；

(7)CTC可用于预测卵巢上皮性癌远处转移和复发；

(8)CTC 对上皮来源恶性肿瘤的早期诊断具有一定价值；

为此本课题进行了推测：CTC存在于恶性肿瘤患者病变不断加重的过程。其在恶性肿瘤早期诊断中有一定的应用价值。为验证这一推测，本研究：

（1）比较了健康女性、卵巢良性上皮性肿瘤患者及卵巢恶性上皮性癌患者（含各临床分期）的CTC阳性率及数量差异，结果显示卵巢上皮性癌患者CTC阳性率与均数都最高，其CTC均数与卵巢上皮性癌临床分期具有相关性，提示CTC在卵巢上皮性癌的早期诊断及临床分期预测中具有较高的临床价值。

（2）首次揭示了CTC不同子宫颈病变组患者的阳性率及数量差异。结果显示：随着子宫颈病变程度的加重，CTC检测结果阳性率及数量均增加；提示在临床上具有一定的实用价值。

（3）评估了CTC、CYFRA21-1单独或联合检测诊断NSCLC的价值。结果显示：联合检测有更好的灵敏度、阴性预测值和约登指数，及较高水平的特异度、符合率和阳性预测值。提示联合检测有较好的综合性能，可应用于临床诊疗中。

（4）评估了CTC、ROMA指数单项或联合检测诊断早期卵巢上皮性癌的价值。发现其检测结果跟IA和IB分期相关。联合检测对于诊断早期分期预测表现出了较高的综合效能，具有较高的临床实用价值。

（5）评估了CTC、CA153、CA125、CEA单独或联合检测诊断乳腺癌的价值，结果显示：联合检测对乳腺癌或伴微小浸润癌的诊断具有更高的灵敏度、符合率，更大的ROC曲线的诊断面积，同时仍能维稳较好的特异度，可用于临床早期筛查。

本课题前期工作基础已成功申报广东省医学科研基金和中山市社会公益科技研究基金资助，课题进展顺利，并已结题。相关成果已撰写论文并已发表。

本项目侧重于肿瘤的筛查和早期诊断，对于及早发现肿瘤，并及时治疗，可以有效提高五年生存率。

**7.推广应用情况**

本项目进行了CTC检测在恶性肿瘤早期诊断的临床推广和应用价值的系列研究。研究成果已论文5篇。在CTC用于诊断恶性肿瘤的技术优化上，实现了方法学的改良优化，推动了传统技术方法往敏感特异、无创便捷方向迈进。为今后恶性肿瘤筛查和质量靠提供更优途径。

本项目成果得以与国内多位病理检验研究者的长期沟通交流，得到国内多家医疗机构认可借鉴和应用，达成了进一步在更深层面、更多癌种、更大样本的筛查和治疗监测中深入探讨CTC检测肿瘤期别、病理类型与分级等的相关性的协作，提高了科研问题的分析解决能力，体现了优势互助、科研协作与资源共享精神。

本研究属新技术方法研发类，是可在临床推广应用，或通过科研协作、学术讨论、学术会议报告、恶性肿瘤筛查和诊断研究的专题报告中进行推广应用的新方法。

**8.知识产权证明目录**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序 号 | 类别 | 国别 | 授权号 | 授权时间 | 知识产权具体名称 | 发明人 |
| 1-1 |  | 无 | 无 |  | 无 | 无 |

**9.代表性论文目录**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 4-1 | 影响因子 | 0.977 | SCI他引次数 | 0 |
| 论文名称 | 外周血循环肿瘤细胞检测在筛查卵巢上皮性癌中的应用 |
| 刊名 | 中山大学学报（医学版） | 年,卷(期)及页码 | 2018,39(6):891-896. |
| 通讯作者（含共同） | 黄华勇 | 第一作者（含共同） | 陈志强 |
| 他引总次数 | 6 | 通讯作者单位是否含国外单位 | 否 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 4-2 | 影响因子 | 1.084 | SCI他引次数 | 0 |
| 论文名称 | 外周血循环肿瘤细胞检测在早期子宫颈浸润癌筛查中的临床价值 |
| 刊名 | 四川大学学报（医学版） | 年,卷(期)及页码 | 2019,50(3):415-419. |
| 通讯作者（含共同） | 陈昂 | 第一作者（含共同） | 陈志强 |
| 他引总次数 | 3 | 通讯作者单位是否含国外单位 | 否 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 4-3 | 影响因子 | 1.077 | SCI他引次数 | 0 |
| 论文名称 | 外周血循环肿瘤细胞联合细胞角蛋白19片段21-1检测在非小细胞肺癌筛查中的应用价值 |
| 刊名 | 安徽医科大学学报 | 年,卷(期)及页码 | 2019,54(10):1615-1619. |
| 通讯作者（含共同） | 陈昂 | 第一作者（含共同） | 官燕飞 |
| 他引总次数 | 5 | 通讯作者单位是否含国外单位 | 否 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 4-4 | 影响因子 | 0.897 | SCI他引次数 | 0 |
| 论文名称 | 基于外周血循环肿瘤细胞和ROMA指数联合检测在早期卵巢上皮性癌诊断中的初步评价 |
| 刊名 | 南京医科大学学报（自然科学版） | 年,卷(期)及页码 | 2020,40(4):570-574. |
| 通讯作者（含共同） | 陈昂 | 第一作者（含共同） | 官燕飞 |
| 他引总次数 | 2 | 通讯作者单位是否含国外单位 | 否 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 4-5 | 影响因子 | 1.567 | SCI他引次数 | 0 |
| 论文名称 | 外周血循环肿瘤细胞、糖类抗原153、糖类抗原125、癌胚抗原检测对105例乳腺导管原位癌或伴微小浸润 |
| 刊名 | 山东大学学报（医学版） | 年,卷(期)及页码 | 2020,58(2):72-78. |
| 通讯作者（含共同） | 陈昂 | 第一作者（含共同） | 官燕飞 |
| 他引总次数 | 4 | 通讯作者单位是否含国外单位 | 否 |

**10.完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 陈志强 | 排名 | 1 | 职称 | 主任技师 | 行政职务 | 病理技术组长 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：课题设计、实施、资料收集整理与分析、论文撰写、项目推广。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 陈昂 | 排名 | 2 | 职称 | 主任医师 | 行政职务 | 科教部主任 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：资料总结、数据分析。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 米贤军 | 排名 | 3 | 职称 | 主任医师 | 行政职务 | 病理科主任 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：病理诊断、项目协调和推广。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 官燕飞 | 排名 | 4 | 职称 | 主任技师 | 行政职务 | 检验技术组长 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：课题设计、实施、资料收集整理与分析、论文撰写。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 文礼娟 | 排名 | 5 | 职称 | 主治医师 | 行政职务 | 无 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：病例总结和数据收集。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 黄华勇 | 排名 | 6 | 职称 | 主任医师 | 行政职务 | 妇保科主任助 理 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：病例收集和项目推广。 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓 名 | 朱佛赐 | 排名 | 7 | 职称 |  病理技师 | 行政职务 | 无 |
| 工作单位 | 中山市博爱医院 |
| 完成单位 | 中山市博爱医院 |
| 对本项目的主要学术(技术)贡献：病理实验的实施。 |

**11.完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 单位名称 | 中山市博爱医院 | 序号 | 1 |
| 对本项目的贡献：作为项目申报的完成单位，全面负责课题设计、实施、病例和资料的收集和整理、数据分析、论 文撰写、项目推广。 |