

## · 专家论坛 ·

## 规范乳腺癌性激素化验报告 理顺应用 AIs 的绝经标准

宋三泰 陈建魁 单彬

第 3 代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)已经成为绝经后、激素反应性乳腺癌患者的重要治疗选择,但 AIs 应用的前提必须是绝经状态<sup>[1-3]</sup>。美国国家肿瘤综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的《NCCN 乳腺癌临床实践指南》要求对 60 岁以下的、没有切除双侧卵巢的妇女进行雌二醇(estradiol, E2)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)的检测<sup>[4]</sup>。有些 AIs 的国际多中心临床试验还加查黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。因此在 2006 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南》颁布性激素检测要求后,全国凡有乳腺癌专业的医院都闻风而动开展了这 3 项性激素的检测;没有条件开展的基层医院,常常就近送医学检测中心检测。

毋庸置疑,在应用 AIs 之前,检测性激素三项是完全必要的,但大家对性激素三项结果的报告及判读却存在大量的问题。因为所有的指南、规范、共识、试验方案及总结报告对于性激素检测的方法以及结果没有具体的说明。对乳腺癌专业相关的检验人员及临床医生来讲,这都是一门新功课,面对这些纷繁复杂的检测数据、计量单位及参考范围感到无从理出头绪。

按照临床医生的一般思维定势,总希望这些检测项目都有一个明确的、绝经前后的分界值。但是所有的 AIs 文献都没有这种标准。为此,笔者曾经参考妇科的教科书最早提出,  $E2 < 20 \text{ pg/ml}$ 、 $FSH > 40 \text{ mU/ml}$  者,为绝经的妇女;如若达不到此标准的都认为是绝经前的患者。事实上这样的想法是不合适的。因为性激素的检测结果不可能有一个现成的、通用的绝经标准。原因有两个方面:(1)由于各医院所用仪器品牌及测定方法不同,参考值的范围就不同;(2)在正常月经和绝经状态妇女的性激素检测值之间,有一个过渡、交叉地带,并没有绝对的分界线。

从 2010 年全国 31 个省、市、自治区的 730 家医院性激素测定现状来看,

---

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.03.001

基金项目:中国抗癌协会乳腺癌专业委员会项目(CBCSG008)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤内科(宋三泰)、检验科(陈建魁);100850 北京,军事医学科学院卫生勤务与医学情报研究所(单彬)

有 17 种以上的技术方法和仪器设备正在使用,它们都有各自的参考范围<sup>[5]</sup>。但是临床医生不可能记住这么多的参考值,所以每一张化验单都应当附有该仪器测定方法的参考范围。而就在临床医生引以为据的化验单的参考范围里,却有各种各样的错误屡屡发生。况且这些错误不仅出现在基层医院,也出现在著名医院;不仅出现在专科医院,也出现在综合医院。不是偶然出现,而是长期存在,经常出现。

所以,目前国内乳腺癌临床经常开化验单检测性激素水平,但往往并不看化验单,或者是看不明白化验单,也在使用 AIs。要改变这种状态,首先要规范乳腺癌患者的性激素化验报告单;其次要准确理解、合理判读这些检测内容;最后要结合中国的实际情况,提出乳腺癌患者的绝经标准。

根据当前的国内乳腺癌性激素化验报告的实际情况,笔者认为有四个方面必须注意:

#### (1) 要写出所用的仪器设备及检测方法

在化验单上只有标明所用的仪器设备及检测方法,医生及患者才有可能通过其他信息途径核对及判断这化验单上所附的参考范围是否准确。另外,这样能提醒医生及患者:不同的仪器及方法,参考范围是不一样的,不能以多种仪器先后检测值为依据,分析判断某一个患者的性激素变化趋势,贸然指导临床处理,因为它们不是“同类项”,所以不可相比。而送医学检测中心检测性激素也有以下弊端,那里很多仪器设备集中在一起,很可能会今天用这台仪器查,明天用那台仪器查;也可能 E2 是这台查,FSH 是那台查,而 LH 又用另外一台。这种结果出来,如果不标明所用的仪器设备及检测方法和它们的正常值,就会失去其应用价值。

#### (2) 要写清楚患者不同期别性激素的参考范围

众所周知,月经周期中,卵巢在卵泡发育、排卵与黄体形成这三个阶段所产生的性激素是有差异的。而绝经后的妇女则表现为“两高一低”的现象,即 E2 降低,FSH 及 LH 的升高。一个正规医院的检验科应当按卵泡期、(近)排卵期、黄体期以及绝经期列出不同的参考范围,以供不同需求的临床医生及患者选择参照,判断她们的病情及卵巢功能状态。

据了解,一些医院在每个患者入院抽血时,电脑就自动计算其处于哪个期,最终检验报告单只显示该患者的测定值和电脑已经算定的这个期的标准值。例如,对于一个 45 岁、化疗或服用他莫昔芬后停经的乳腺癌患者,连医生都很难判断她是否绝经,电脑却已经有了肯定结论,这不利于医生根据实际情况做进一步的分析及思考。还有相当一部分医院的化验单,面对任何患者,都是千篇一律地出示一组不标注期别和状态的参考值,有的医院只是孤零零地

提供标有“卵泡期”的正常值。有的医院违反了“同类项才能相加”的基本常识,把“卵泡期 + 黄体期 + 绝经期”等不同性质的状态合并在一起,共用一个参考范围。有的只写“成人”,但不标注什么期。有的医院倒是出示了四个不同参考范围,但不标明具体的期别。有的医院没有写卵泡期,却有滤泡期;没有写绝经期,却有避孕期,也不知道这是真的期别,还是由于笔误造成的假期别。甚至还有医院在化验单上应该写性激素参考范围的地方“开天窗”,留下一块空白,没有任何数字及说明。凡此种不规范的做法,造成临床上无法依据性激素检验的报告,判断患者是否绝经,使临床医生对检验科的性激素检测工作失去了基本信赖。

### (3) 要正确应用性激素的计量单位

性激素三项中的 E2 有两种常用的表示单位,一种是以物质的量浓度为单位的国际单位,  $\text{pmol/L}$ ; 另一种是传统的质量浓度单位,  $\text{pg/ml}$ 。而  $1 \text{ pg/ml} = 3.66 \text{ pmol/L}$ 。虽然两者是可以换算的,但说明书为方便起见,还是写出了这两种单位各自的参考范围,供使用者参考。有些医院使用的是  $\text{ng/L}$ ,其实它与  $\text{pg/ml}$  是等值的,无非是分子分母都同时扩大了 1000 倍。令人担忧的是,中国很多医院的检验科对这 E2 的计量单位使用非常混乱。同一组正常值数据,数目相同,单位却不同。同一个患者,在短时间里的多次检测,虽然每次报告的数值极其相似,但所用的计量单位却不一样,这次是  $\text{pg/ml}$ ,另一次却是  $\text{pmol/L}$ 。因为这两个单位所表示的数值应当相差 3.66 倍,其表示的临床意义也是不同的,但医生从不过问,患者更是不明所以。很显然在 E2 测定数值相同现象的背后,如果有两个计量单位交叉应用,肯定其中一个是错误的,但追问检验科时,他们也说不清楚是  $\text{pg/ml}$  还是  $\text{pmol/L}$ ,给临床造成混乱可想而知。

性激素三项中的 FSH 及 LH 常用的单位是  $\text{mU/ml}$  或  $\text{U/L}$ ,因为其表示的实际数值相同,所以在临床应用中较少出错。

### (4) 要合理安排打印设置,显示参考范围的全部内容

不认真处理计算机的打印设置是一个非常普遍的现象。在化验单上打印出来的参考范围常常是有头无尾。譬如在性激素的四个期的参考范围里,因为绝经期排在最后,所以乳腺癌临床医生需要参考的绝经期正常值范围,常常就未打印出来。

有的打印设置是左面有头,右面无尾,笔者曾看到这样一份化验单,整个参考范围的内容,只见每一行横排的第一个字,再多一个字的内容都无法看到。还有的化验单只显示参考范围起止号前面的低限值,不见起止号后面的高限值,而 E2 最需要了解的就是它的高限值,因为如果患者的检测值已经突



破绝经期 E2 的正常上限,就要考虑是绝经前的状态,这种没有上限的化验单是没有临床价值的。更有甚者,化验单上只显示一个正常数值的百位数及十位数,却看不到它最右面的个位数,明明是 201 的正常值,看到的却只是 20,也就是说临床迫切需要参考的正常标准就这样被无端地缩小了 10 倍。检验科自己很少发现这些错误,而临床医生及患者因为不知道仪器设备及检测方法,也不知道它的正常值是否写错了,以致让患者拿着这种不负责任的“正常标准”,在多个医院转辗就诊,持续数年,激素检测反而误导了患者的治疗。

综上,套用一句现成的话来讲,那就是“性激素的检测,已经到了非整顿不可的时候了!”因为医生看了化验报告的结果,要么没有正常参考范围,要么有正常参考范围,却不知道是真是假,无法对病情做出科学的判断。用这样的化验结果去指导临床治疗,当然不能保证医疗质量。

为了让乳腺癌患者用好 AIs 内分泌治疗,医生应当在完整无误的性激素化验报告单的基础上,认真判读每一份报告。首先要明白,性激素的绝经标准不是一个数值,而是一个范围。当然最理想的做法是将绝经和未绝经患者完全区分开,即绝经患者的某一指标所在的范围与未绝经患者的范围无任何重叠。而实际上 E2、FSH、LH 这三种指标在绝经与未绝经患者中都有不同程度的重叠,单独根据重叠区域里的数据,是不能区分其是绝经前还是绝经后的。

所谓参考值范围也称为正常值范围,是指绝大多数“绝经后乳腺癌患者”的某指标值范围。这里的“绝大多数”可以是 90%、95% 或 99% 等。制定参考值范围时首先要确定参考值范围的单双侧。因为 E2 过大,就是绝经前的数据;而 FSH 及 LH 过小也是绝经前的数据,因此这三个指标都是单侧范围的。要想判断绝经后乳腺癌患者,E2 的参考范围要求明确上限,而 FSH 及 LH 则是明确下限。在制定参考值范围时,应使用大样本资料,120 个观测值可以通过非参数方法估计每个参考限值的 90% 可信区间;采用同样的方法估计参考限值的 95% 可信区间时,需要 153 个观测值;估计参考限值的 99% 可信区间时,需要 198 个观测值。作为通行标准,推荐一个分析项目至少需要 120 例的样本。如果需要分组实施,每一组也至少需要 120 例的样本<sup>[6-8]</sup>。因为这三个指标都不服从正态分布,所以要采用百分位数法来制定它们的参考范围。百分位数是指把这组患者的数据从小到大排列后,处于某一百分位位置的数值。E2 以 95% 或 97.5% 百分位数作为它的高限值,而 FSH 及 LH 都以 5.0% 或 2.5% 百分位数作为它的低限值。即使这样仍然不能包括全部绝经患者的检测数据。

为此,笔者希望每一个临床医生都能与检验人员认真讨论、研读学习本单位的仪器说明书,达成共识,确立规范的性激素化验单的表述方法。这是临床

医生在了解熟悉性激素检测过程中,必须经历的学习步骤,也是用好 AIs 的必要准备。而在以后临床实践过程中,如果发现检测结果与患者状态有明显矛盾时,还应及时反馈检验科,不断核对修正性激素检测的工作程序及报告内容。

事实上,目前化验单列出的所用仪器方法的参考范围,也只是在其生产国家,对一些小样本的正常人群测定的结果。例如西门子德普仪器的酶免化学发光法, E2 检测仅仅包括 27 例绝经妇女;在罗氏电化学发光法的新版说明书中,样本量也只有 32 例绝经后妇女。其实每一份检测仪器的说明书都有声明,要求使用单位通过检测临床所接触的人群,建立本地域的正常值范围。但是中国并没有专业人士去做这个工作,更没有人去研究制定绝经后乳腺癌患者的性激素参考范围。

为此笔者向中国抗癌协会乳腺癌专业委员会建议,拟对年龄  $\geq 60$  岁(已经达到“绝对”绝经标准的),以及目前还正处在正常月经状态的浸润性乳腺癌患者,开展性激素三项的全国多中心临床调查研究。现已被批准纳入专业委员会系列研究项目,并冠名为 CBCSG008 试验,实验将收集覆盖中国 85% 以上的、最常用的 4 种仪器的、5 种方法检测结果的相关数据。在这之前,笔者单位采用西门子吡啶酯化学发光法,开展了单中心的、浸润性乳腺癌患者的性激素水平调查研究,对研究方法与分析策略进行了探索,这些预试验的结果将在本期杂志发表<sup>[9]</sup>,供临床参考。

可以设想,在该系列项目完成以后,对于 60 岁以下、没有月经的乳腺癌患者,或许就可以通过性激素三项或两项的检测,来判断其是否达到绝经的标准。如果测定值更多地符合该研究认定的绝经后水平,那么可以应用 AIs;如果更多符合绝经前的水平,则只能用他莫昔芬,或加用去势处理后再应用 AIs。笔者相信这一研究的全面展开及完成将为中国合理应用 AIs 提供依据,从而指导临床实践。

【关键词】 乳腺肿瘤;绝经期;性腺甾类激素

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] ATAC Trialists' Group. Result of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer [J]. Lancet, 2005, 365:60-62.
- [2] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (5): 486-492.
- [3] Milla-Santos A, Milla L, Portella J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26:317-322.
- [4] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer, (Version 2) 2008. [2008-09-01]. <http://www.nccn.org>.

- [5] 杜宇,陈建魁,左向华,等. 国内乳腺癌患者性激素三项测定现状及应注意的问题[J]. 中华乳腺病杂志,2012,
- [6] NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—second edition [M]. Wayne:NCCLS,2000.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline-Third Edition [M]. Wayne:Clinical and Laboratory Standards Institute, 2000.
- [8] Horn PS, Horowitz GL, Pesce AJ. Lab guidelines & standards [J]. Labmedicine, 2009, 40: 75-76.
- [9] 孙冰,孟祥颖,宋三泰,等. 乳腺癌患者的性激素三项检测结果:西门子吡啶酯化学发光法检测报告[J/CD]. 中华乳腺病杂志. 2012, 6(3):244-252.

(收稿日期:2012-03-05)

(本文编辑:刘军兰)

宋三泰,陈建魁,单彬. 规范乳腺癌性激素化验报告 理顺应用 AIs 的绝经标准[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012,6(3):238-243.

