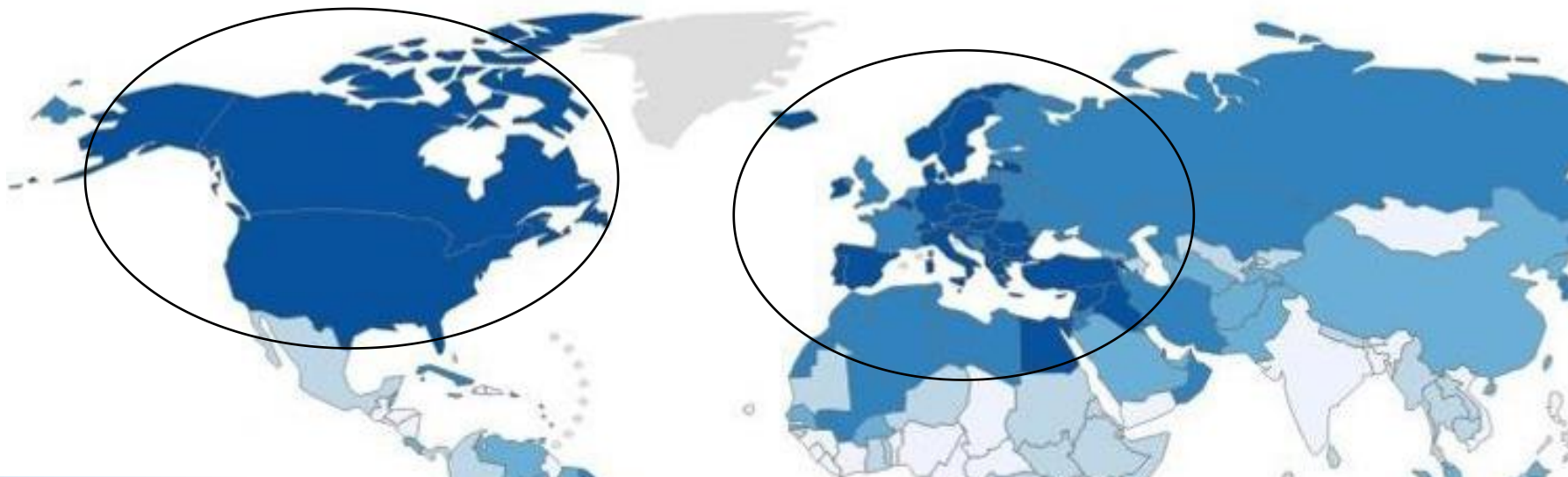


膀胱癌
早期检测
特殊染色的
突破性平台





全国分性别主要恶性肿瘤发病前十位						
顺位	癌症	男性		女性		
		2015	2014	癌症	2015	2014
1	肺癌	24.17%	24.63%	乳腺癌	17.10%	16.51%
2	胃癌	13.06%	13.62%	肺癌	15.02%	15.43%
3	肝癌	12.74%	12.72%	结直肠癌	9.17%	9.25%
4	结直肠癌	10.46%	10.13%	甲状腺癌	8.49%	7.50%
5	食管癌	8.23%	8.77%	胃癌	6.86%	7.25%
6	前列腺癌	3.35%	3.25%	子宫颈癌	6.25%	6.04%
7	膀胱癌	2.88%	2.87%	肝癌	5.40%	5.68%
8	胰腺癌	2.51%	2.47%	食管癌	3.88%	4.29%
9	淋巴瘤	2.42%	2.24%	子宫体癌	3.88%	3.79%
10	脑癌	2.32%	2.27%	脑癌	3.21%	3.15%
	其他	17.86%	17.04%	其他	20.74%	21.11%
合计		100%	100%		100%	100%

- 膀胱癌是指发生在膀胱黏膜上的恶性肿瘤，是泌尿系统最常见的恶性肿瘤，也是全身十大常见肿瘤之一。
- 占我国泌尿生殖系肿瘤发病率的第1位，而在西方其发病率仅次于前列腺癌，居第2位。
 - 2012年全国肿瘤登记地区膀胱癌的发病率为6.61/10万，列恶性肿瘤发病率的第9位。**2015年第7位，2018年第6位，发病率逐年上升。**
- 膀胱癌可发生于任何年龄，甚至于儿童。其发病率随年龄增长而增加，高发年龄50~70岁。
- 男性膀胱癌发病率为女性的3~4倍。



- 膀胱镜检查是最常用的一种诊断方法。患者不容易接受这项检查。膀胱镜是一种创伤性检查，价格昂贵，操作过程会有疼痛、不适，还有感染风险。
- 一半以上首诊膀胱癌的患者是低级别的，其中70%以上是非肌层浸润性膀胱癌（NMIBC），用标准细胞学检查往往容易被遗漏。
- NMIBC具有高度复发性（80%），容易恶化，需要长期对其监控，代价昂贵。
- 没有一个现行的非侵入性尿液指标检查足够准确，并且成本低而被纳入例行检查，哪怕是已经被列入诊断标准的尿液脱落细胞细胞学检查。



➤ 低级别泌尿上皮肿瘤细胞和非肿瘤性改变的类似的细胞学特征较多，很难严格区分并做出诊断

So, 怎么办?

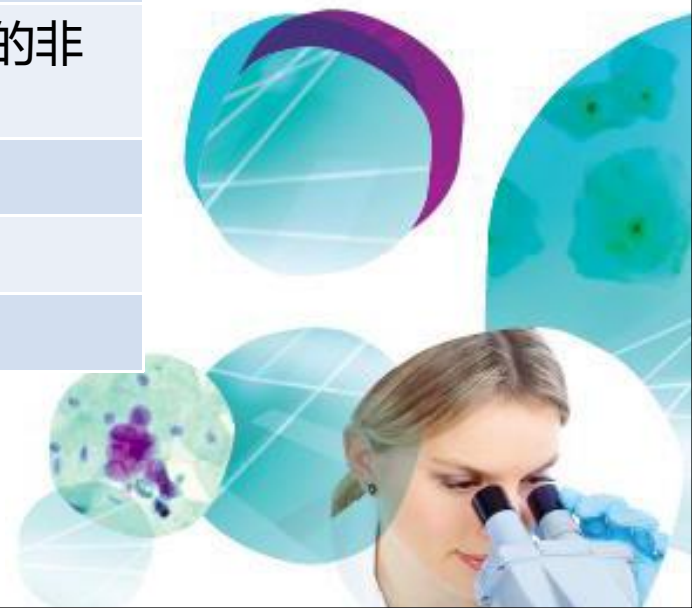
Zulfia McCroskey, MD^{a,*}, Stephanie Kliethermes, PhD^b,
Burak Bahar, MD^a, Güliz A. Barkan, MD^a, Stefan E. Pambuccian, MD^a,
Eva M. Wojcik, MD^a

Journal of the American Society of Cytopathology (2015) 4, 90–97



我们先过一遍巴黎诊断系统。它是一种解读报告的规范。

巴黎诊断系统		
I	非诊断性/不满意样本	标本满意度
II	高级别尿路上皮癌阴性	未见上皮内病变.恶性细胞(NILM)
III	非典型尿路上皮细胞 (a , b , c , d)	无诊断意义的鳞状上皮细胞病变 (ASC-US)
IV	可疑高级别尿路上皮癌	不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞 (ASC-H)
V	低级别尿路上皮癌	低度鳞状上皮内病变 (LSIL)
VI	高级别尿路上皮癌 (HGUC)	高度鳞状上皮内病变 (HSIL)
VII	其他恶性肿瘤	其他恶性肿瘤



巴黎诊断系统的临床管理

诊断类别		管理
不满意		重新取样
阴性		常规随访
AUS	NOS	重复尿检
	倾向反应性	
	倾向低度乳头状瘤	结合临床/膀胱镜
	倾向高度病变/原位癌	膀胱镜检查/组织活检
怀疑高度病变/原位癌		膀胱镜检查/组织活检
LGUC		结合临床/膀胱镜
HGUC		膀胱镜检查/组织活检
其他癌症类型		膀胱镜检查/组织活检



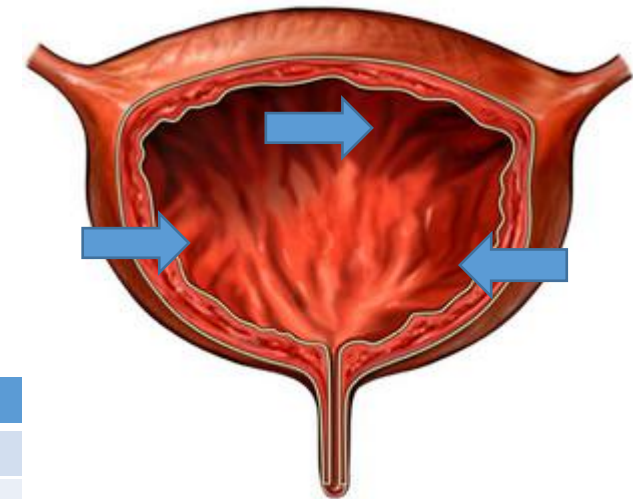
巴黎诊断系统		
I	非诊断性/不满意样本	标本满意度
II	高级别尿路上皮癌阴性	未见上皮内病变.恶性细胞(NILM)
III	非典型尿路上皮细胞 (a , b , c , d)	无诊断意义的鳞状上皮细胞病变 (ASC-US)
IV	可疑高级别尿路上皮癌	不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞 (ASC-H)
V	低级别尿路上皮癌	低度鳞状上皮内病变 (LSIL)
VI	高级别尿路上皮癌 (HGUC)	高度鳞状上皮内病变 (HSIL)
VII	其他恶性肿瘤	其他恶性肿瘤

巴黎诊断系统的临床管理

诊断类别		管理
不满意		重新取样
阴性		常规随访
AUS	NOS	重复尿检
	倾向反应性	
	倾向低度乳头状瘤	结合临床/膀胱镜
	倾向高度病变/原位癌	膀胱镜检查/组织活检
怀疑高度病变/原位癌		膀胱镜检查/组织活检
LGUC		结合临床/膀胱镜
HGUC		膀胱镜检查/组织活检
其他癌症类型		膀胱镜检查/组织活检

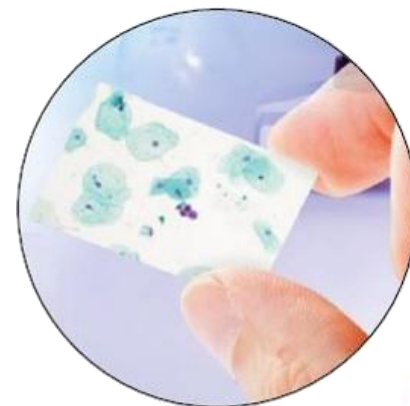
问题依旧：

- 1，敏感性？
- 2，怎么解决随访
- 3，膀胱镜/活检阳性之后怎样？
阴性又怎样？





- 独特的特殊染液结合标准化的标本处理过程，用形态学检查和颜色差异区别肿瘤细胞和正常细胞。
- 维兹曼研究院的一个由细胞病理学专家、泌尿外科医生和护士组成的科研团队研发了该项技术。
- 通过使用一种有专利技术的植物提取液和通用染液，CellDetect® 将肿瘤细胞细胞核深染为紫色/红色，同时正常细胞反染成绿色



- ✓ 这种染液的研发基于恶性肿瘤细胞中观察到的
新陈代谢能力增强（瓦博格效应）

1920年，德国生物化学家Warburg发现：肝癌细胞的糖酵解活性较正常肝细胞活跃。提出：在氧气充足下，恶性肿瘤细胞糖酵解同样活跃，表现为葡萄糖摄取率高，糖酵解活跃，代谢产物乳酸含量高。

- ✓ 基于正常细胞和肿瘤细胞不同的代谢过程和代谢产物，用特殊染液结合使颜色得以区分，同时保存肿瘤细胞异常结构的基本特征
 - 是市场上基于细胞形态和代谢功能区别进行特殊鉴别染色的唯一产品

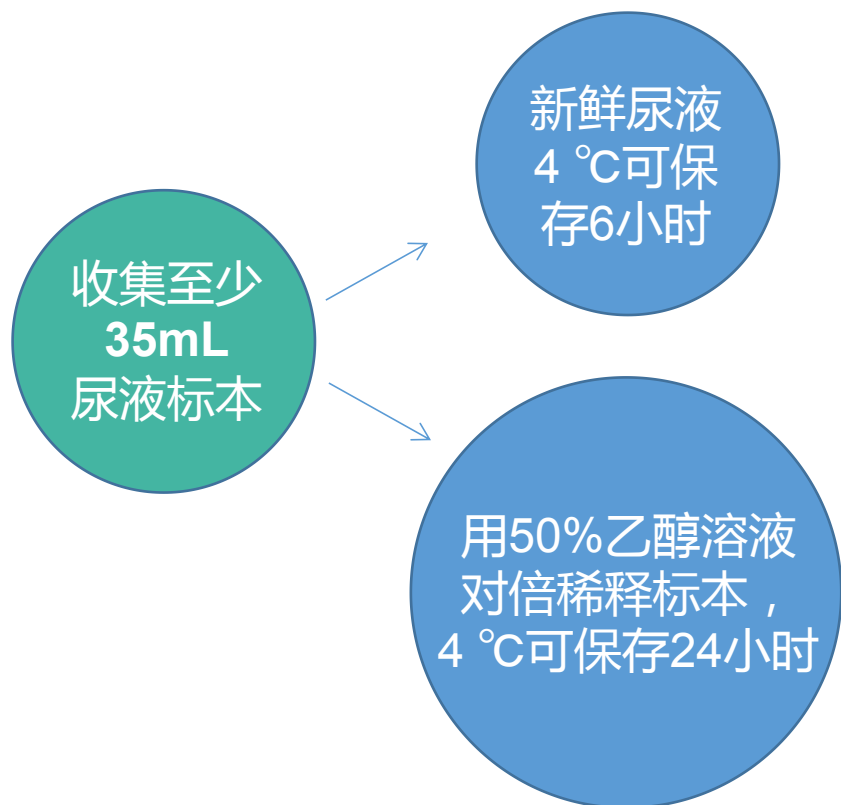


1. 尿道粘膜上皮脱落细胞样本的收集和处理（尿液）
2. 用液基薄层技术进行制片
3. 染色——可以用自动染色机（23分钟完成批量染色）
4. 阅片

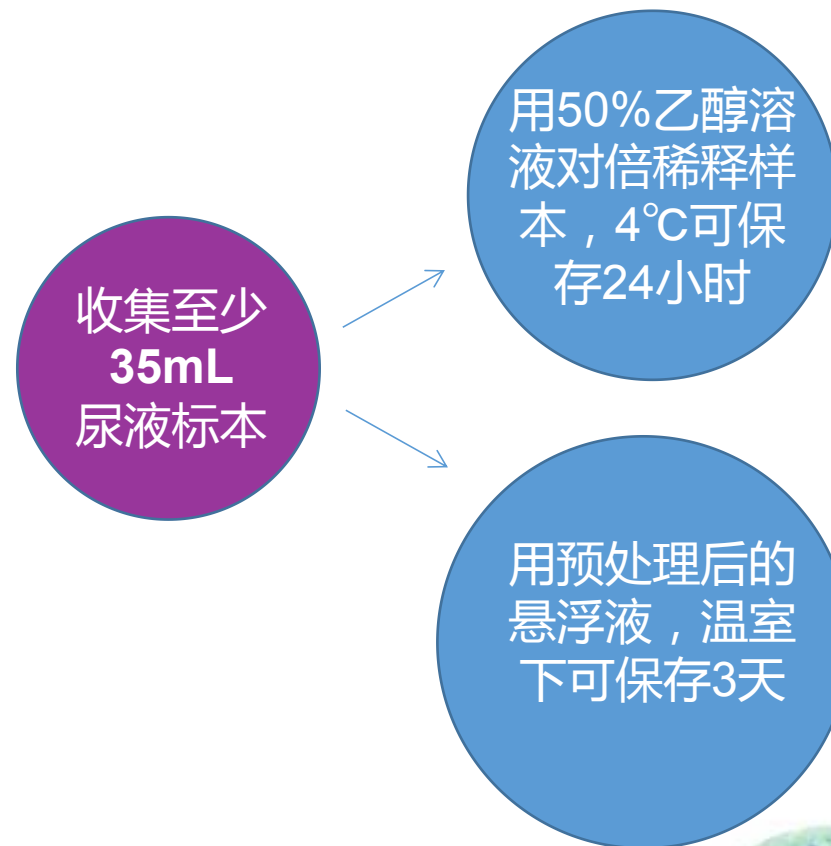




院内转运且转运时间小于24h



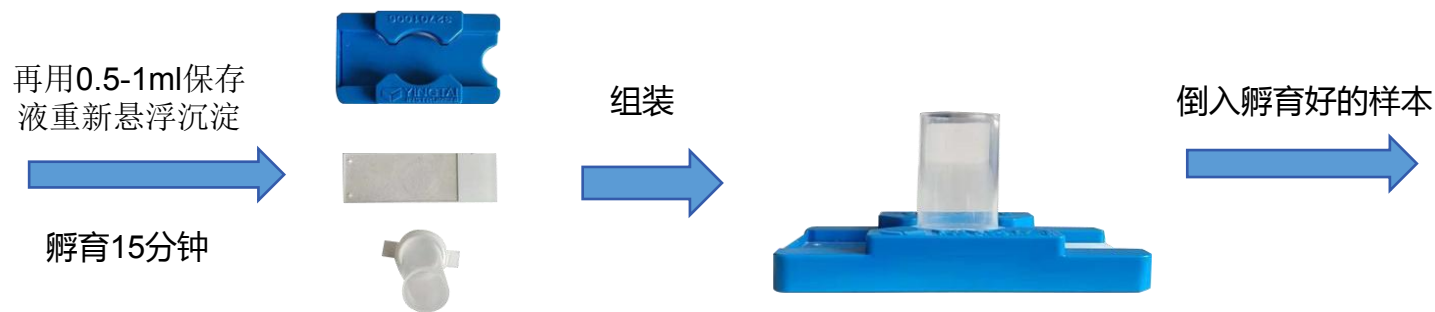
跨院转运



❖ 样本要求：非首次晨尿的中段尿

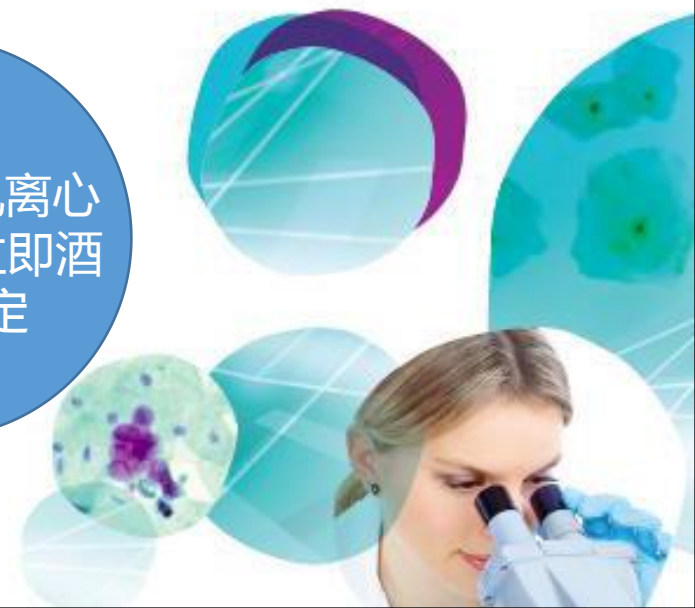


在保存最大细胞数量且不改变细胞形态的前提下，最大程度排除干扰。



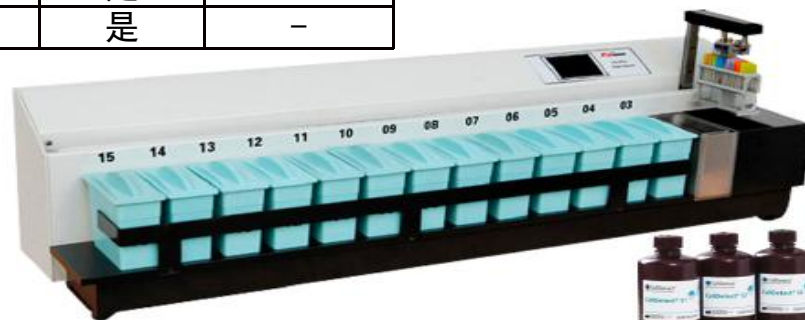
细胞离心机离心10分钟，立即酒精中固定

载玻片上
标注样本信息



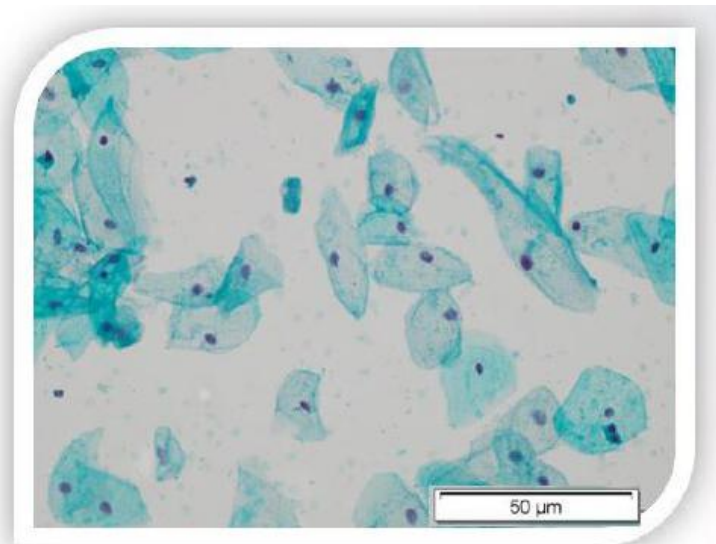


溶液序号	溶液名称	时间	搅拌	精度要求
1	组织固定液	10分钟	否	是
2	蒸馏水1	20秒	是	-
3	苏木素染色液	2分钟	否	是
4	蒸馏水2	10秒	是	-
5	蒸馏水3	20秒	是	-
6	蒸馏水4	1分钟	是	-
7	清洗缓冲液 1	1分钟	是	-
8	红色复红染色液1	2分钟	否	是
9	清洗缓冲液 2	1分钟	是	-
10	红色复红染色液2	1分钟	否	是
11	清洗缓冲液 3	10秒	是	-
12	清洗缓冲液 4	20秒	是	-
13	清洗缓冲液 5	1分钟	是	-
14	0.25% 乙酸	25秒	否	是
15	20% 乙醇	30秒	否	是
16	琼斯亮绿染色液	25秒	否	是
17	蒸馏水 5	15秒	是	-
18	蒸馏水 6	15秒	是	-



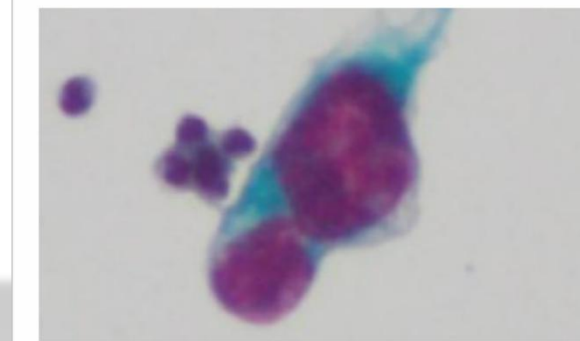


- **正常上皮细胞**——上皮细胞的核会被染成绿色、蓝色或者深紫色，但通常不会核浓染（浅表细胞的浓缩核除外）
- **炎症细胞**呈现红色/紫色核，可根据其大小和形态区分
- **红细胞**被染成绿色
- **反应性细胞变化**或者**伞形细胞**可能呈现核轻度红染。可以根据形态学区分



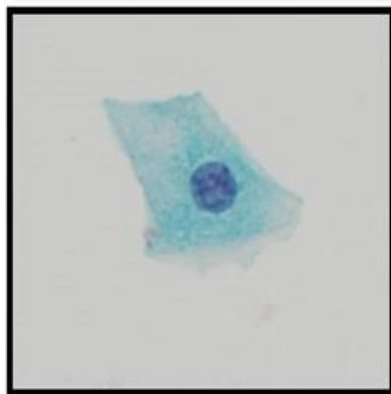
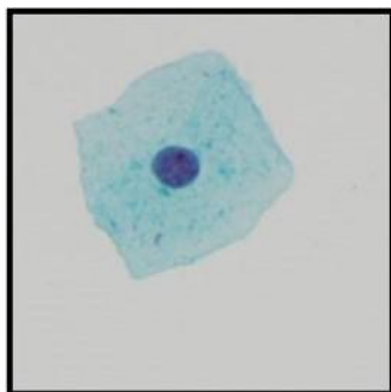


- ❖ 紧致的红色/紫色细胞核，偶见细胞质
- ❖ 绝大多数浓染染色质
- ❖ 恶性肿瘤的已知形态学特征
 - 高核占比
 - 不规则核
 - 注意：用CellDetect染色通常会遮蔽染色质细节
- ❖ 非典型细胞呈现红色/紫色核胞浆呈透明、粉色或者绿色

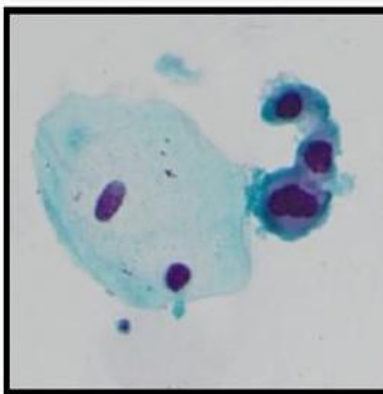
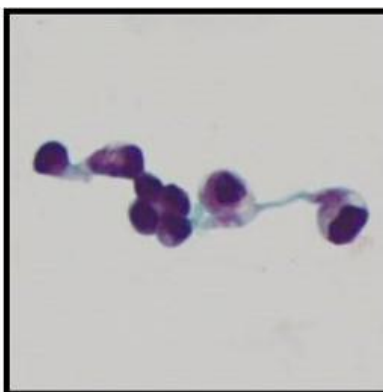




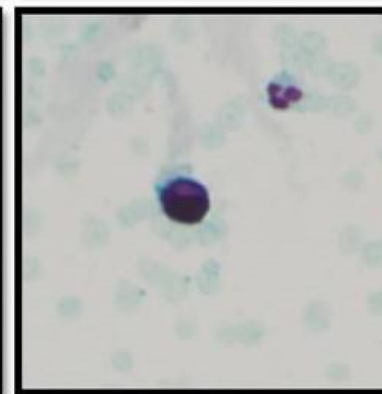
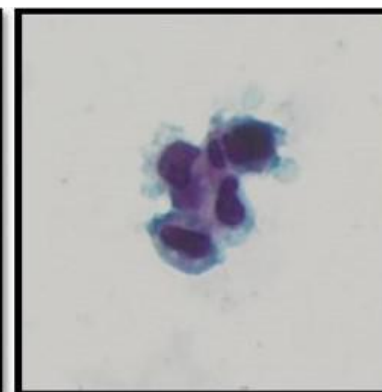
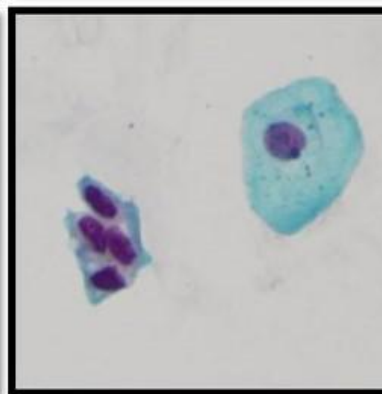
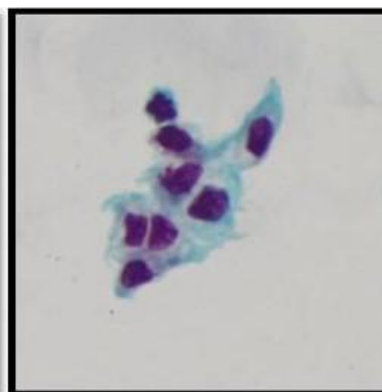
阴性
尿涂片



低级别恶性
尿涂片



高级别恶性
尿涂片



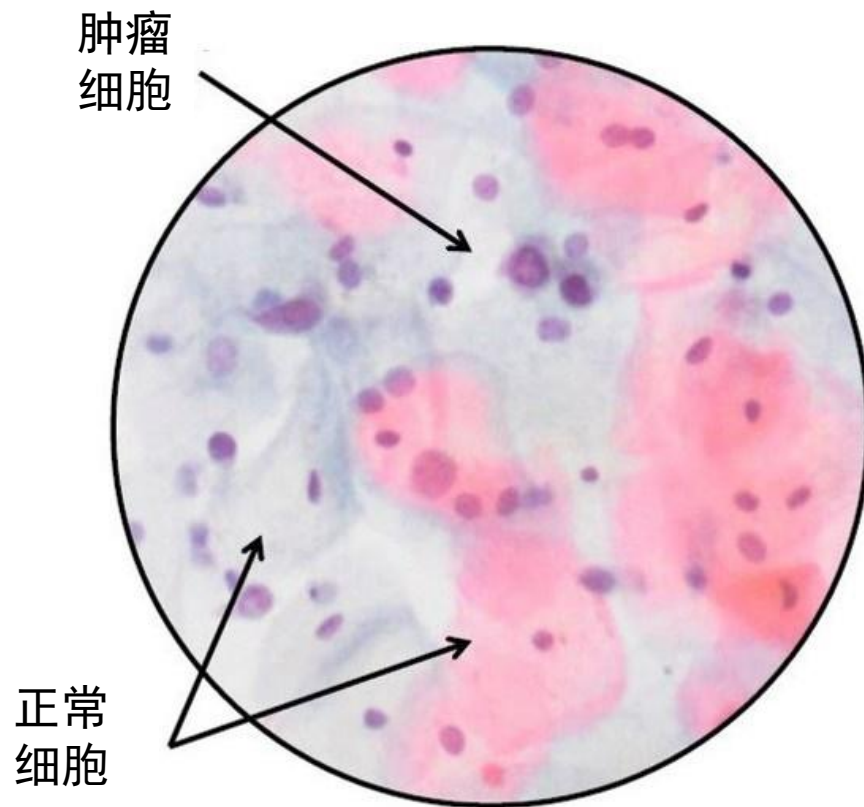


CellDetect[®]

Vs PAP染色

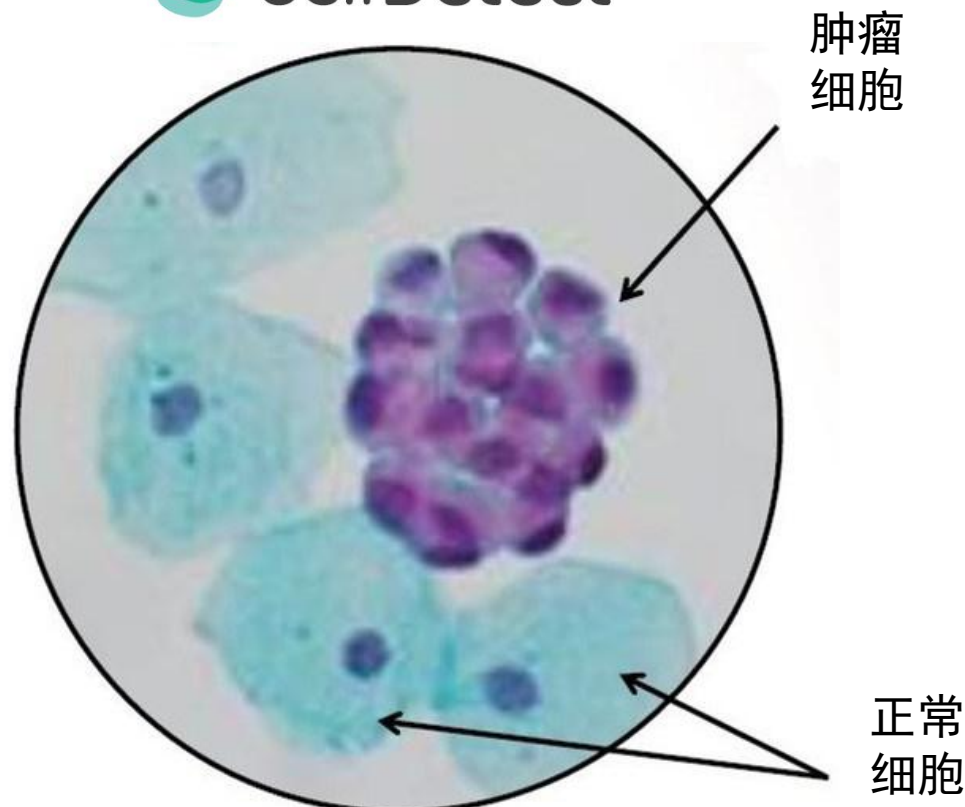


PAP Stain



仅基于形态学解读

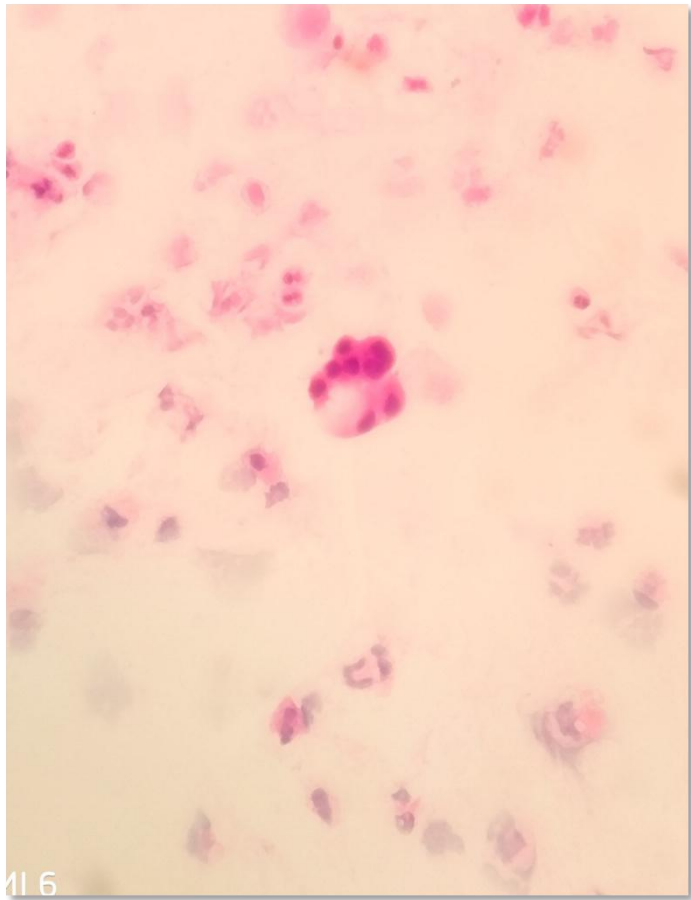
CellDetect[®]



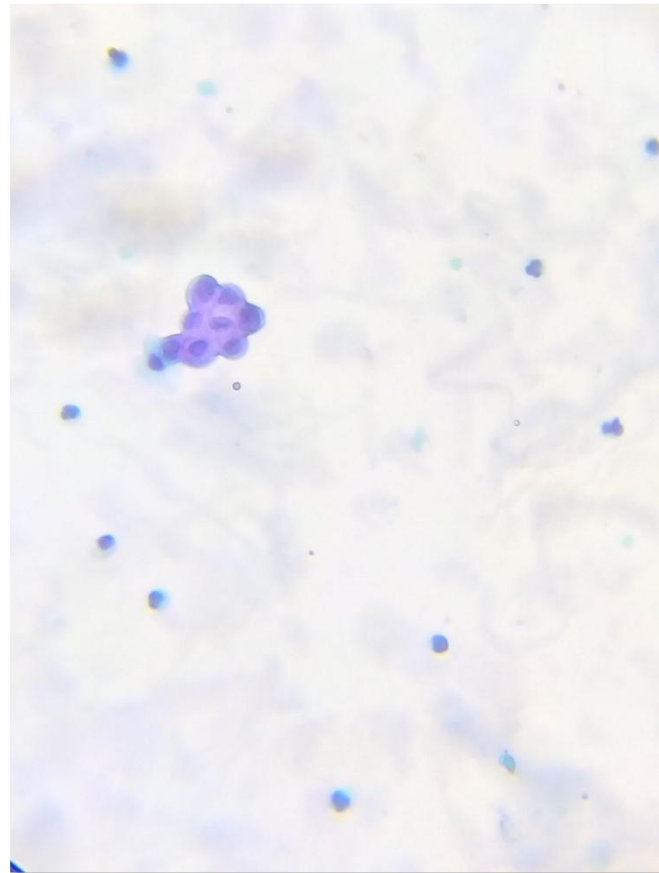
基于形态学+颜色解读

尿液标本

HE染色



仅基于形态学解读



基于形态学+颜色解读



❖ 该研究由布奈锡安医疗中心独立完成

研究设计：

- ❖ 入组患者常规实施膀胱镜检查或诊断性经尿道膀胱肿瘤电切除术（TURBT）。收集多余的尿液样本分成三个测试组，2组进行细胞离心制片，其中一片用CellDetect® 检测，另一片用标准细胞学染色（PAP）。第三组标本行FISH检测（UroVysion试剂盒）
- ❖ 一名细胞病理学家读两玻片出诊断结果，一名经专业培训的专家诊断FISH报告。所有结果和金标准作比对（活检/膀胱镜检查）

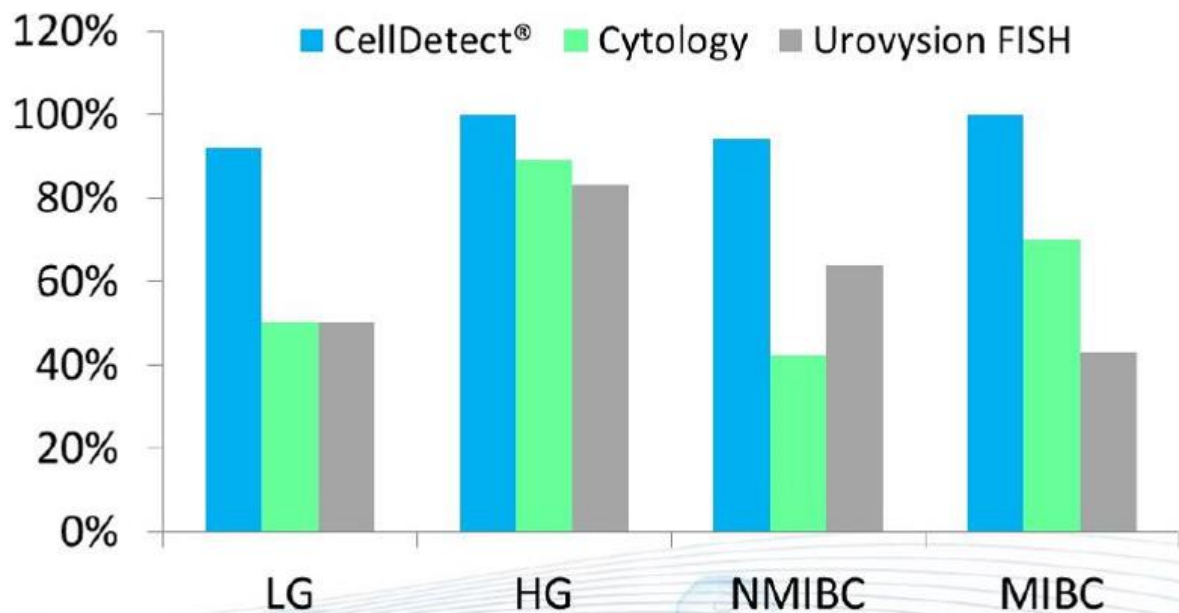


❖ 招募了102位患者，其中的86位入组

敏感性	CellDetect®	89%
	Cytology	47%
	Urovysion FISH	62%
特异性	CellDetect®	83%
	Cytology	95%
	Urovysion FISH	78%



Sub-Groups	CellDetect®	Cytology	Urovysion FISH
Low-grade TCC	92%	50%	50%
High-grade TCC	100%	89%	83%
NMIBC	94%	42%	64%
MIBC	100%	70%	43%



Low grade TCC
低级别移行上皮细胞癌

High grade TCC
高级别移行上皮细胞癌

NMIBC
非肌层浸润性膀胱癌

MIBC
肌层浸润性膀胱癌



CellDetect®在减少尿液细胞学检测不确定病例的应用

Jayna Cunningham SCT (ASCP), Sara E. Monaco MD, Juan Xing MD, Jacqueline Cuda SCT (ASCP),
Djamila Metahri SCT (ASCP), Liron Pantanowitz MD



匹兹堡大学医学中心病理学系

诊断方法	不能诊断	阴性	不典型	可疑	高级别
Pap stain	1 (3%)	8 (20%)	14 (36%)	10 (26%)	6 (15%)
CellDetect®	0 (0%)	11 (28%)	8 (21%)	2 (5%)	18 (46%)

介绍

- 尿细胞学检测不确定诊断的高比例依旧是一项挑战
- CellDetect®是一新型染料，区分出恶性和良性泌尿系统细胞
- 早期研究表明这个染色精确识别泌尿系统恶性肿瘤
- 我们的目的是减少尿细胞学检测中不确定病例

结果

- 表1（上表）CellDetect®染色前后的诊断总结
- CellDetect®阳性染色诊断级别上调15例（38%）：由不能诊断到不典型1例，阴性到不典型2例，不典型到高级别4例，可疑到高级别8例（图1）
- CellDetect®阴性染色7例（18%）：诊断由不典型降级为阴性6例，高级别降到不典型1例。
- 17例诊断维持不变（44%）
- 3例良性泌尿细胞染色，6例良性的泌尿团簇细胞也染色
- 有1例假阴性，1个高级别鳞状分化细胞未能染色

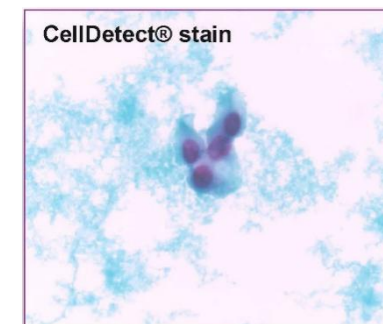
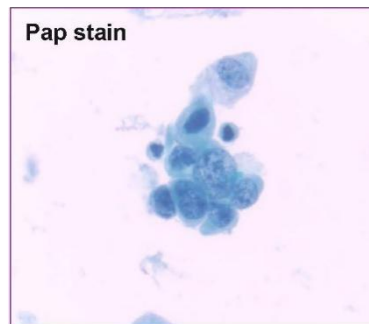


图1. 可疑高级别细胞簇（PAP & CellDetect®）

- CellDetect®检测确认高级别的11病例，随后活检，其中10例（91%）阳性

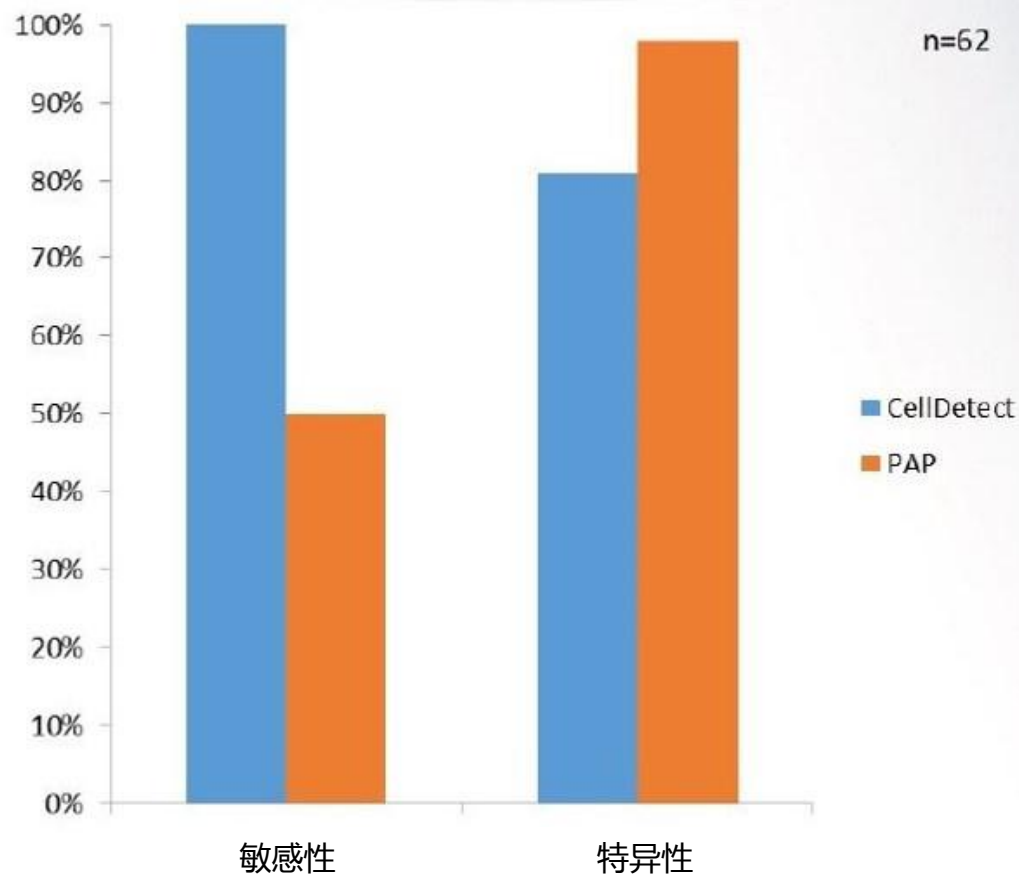
结论

- 通过CellDetect®染色，22例（56%）尿细胞学诊断将会改变
- 如此，辅助CellDetect®检测有助于减少不确定诊断数，包括减少了15%的不典型病例。21%的可疑病例，同时增加了31%的确诊的高级别诊断。
- 当与核形态学一起评估时，也可以鉴别出良性细胞和成片细胞的假阳性染色以及高级别泌尿上皮肿瘤细胞鳞状分化病例



数量	62
阴性	56
阳性	6

n=62	CellDetect 1	CellDetect 2	PAP
TN	35	40	55
TP	6	5	3
FN	0	0	3
FP	10	8	1
敏感性	100%		50%
特异性	81%		98%





10例巴氏染色无法确定诊断的标本重新由2位病理学家进行CellDetect检测

10 Atypia cases by PAP	CellDetect 1	CellDetect 2
TN	4	5
TP	2	2
FN	0	0
FP	1	1
SENS	100%	100%
SPEC	80%	83%
N/A	3	2
total	10	10

CellDetect®通过消除不典型性诊断，降低75%的不确定诊断





- 标准细胞学检查的经典方法
- 独特的专利植物提取液结合特殊染液，颜色标记肿瘤细胞
- 是市场上基于细胞形态和代谢功能区别进行特殊鉴别染色的唯一产品
- 标准化操作细节，配合专利特殊染液，成就差异鲜明的染色结果
- 敏感性高，早期发现尿路上皮癌
- 使用尿液标本，病人痛苦少，花费少，随访的最佳选择



- CE approved 
- Israeli 'Amar'
- ISO approval 13485 (2016) 
- 美国FDA已批准上市
- 中国NMPA批准上市





CellDetect®

NMPA一类医疗器械备案凭证



751571319800194



第一类医疗器械备案凭证

上海景源医疗器械有限公司：

根据相关法规要求，我局对你单位第一类医疗器械：细胞清洗液予以
备案。

备案号：沪浦械备 20190010 号

备案单位：上海市浦东新区市场监督管理局



日期： 2019 年 02 月 01 日



751571318800954



第一类医疗器械备案凭证

上海景源医疗器械有限公司：

根据相关法规要求，我局对你单位第一类医疗器械：液基薄层涂片细胞
染色液予以备案。

备案号：沪浦械备 20180132 号

备案单位：上海市浦东新区市场监督管理局



日期： 2018 年 12 月 26 日





CellDetect®

主要产品（本公司提供）



产品名称	货号	规格	生产厂家
液基薄层涂片细胞染色液	BLC0050	50人份/盒	上海景源
细胞清洗液	CWC0050	(30mL×50瓶)/盒	
液基薄层涂片细胞染色液	BLC0100	100人份/盒	
细胞清洗液	CWC0050	(30mL×50瓶)/盒×2盒	
细胞保存液PreservCyt® Solution	70406-004	946mL/瓶	Hologic, Inc.
组织染色机	KD-RS3		金华科迪



产品名称	货号	规格	生产厂家
SUPERFROST®PLUS载玻片	#4951PLUS-001E	25×75×1mm/片 72片/盒	Thermo Scientific
江帆牌粘附载玻片	CL004A	25×75mm 厚度1.0-1.2mm/片 50片/盒	海门昌隆仪器有限公司
50ml离心管CENTRIFUGETUBE	KD5-026	50只/袋	江苏康典医疗用品有限公司
制片管	TCT-YT-ZPG	100只/袋	长沙英泰仪器有限公司
制片管卡座	TCT-YT-ZPGKZ	20只/盒	长沙英泰仪器有限公司
一次性使用标本杯（60mL尿杯）	CYB-060	420个/箱	江苏康健医疗用品有限公司
医用离心机(液基薄层细胞制片离心机)	Centrifuge-C1	Cytoprep-1	长沙英泰仪器有限公司
染色缸（18个）	/	/	/
医用离心机	Centrifuge-AXTD4	AXTD4	安信实验仪器有限公司
乙醇（无水乙醇）	10009218	分析纯 AR 500mL/瓶	国药集团化学试剂有限公司
乙酸（冰醋酸）	10000218	分析纯 AR 500mL/瓶	国药集团化学试剂有限公司
二甲苯	10023418	分析纯 AR 500mL/瓶	国药集团化学试剂有限公司
中性树胶	/	100mL/瓶	上海华灵康复器械厂





270700003a	测序		项	600	
270700003b	基因重排		项	300	
270800003	膜式病变细胞采集术	包括沉降式	次	50	
270800004	液基薄层细胞制片术	包括液基细胞学薄片技术和液基细胞学超薄片技术	次	100	

说明：

270400002	快速石蜡切片检查与诊断	包括快速细胞病理诊断	例	90	例个不得超过150元。 每赠送一次可加收90元。每病例不得超过450元。
270500001	特殊染色及酶组织化学染色诊断		每种	80	第9只开始，每增一只标记减半计收
270500002	诊断		每六	120	全自动操作加收60元



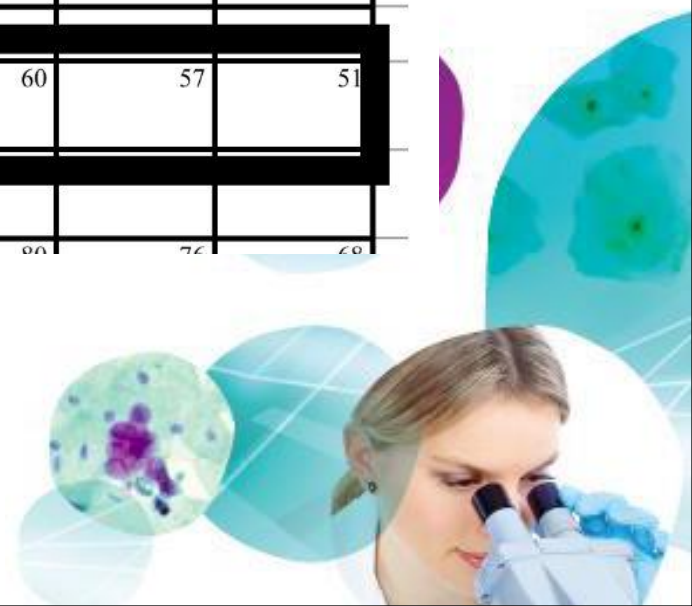


270800002		宫颈细胞学计算机辅助诊断		次	150	150.0	
270800003		膜式病变细胞采集术	指细胞病理学检查中使用的特殊膜式细胞采集方法	次	80	80.0	
270800004		液基薄层细胞制片术	包括液基细胞学薄片技术和液基细胞学超薄片技术	次	180	180.0	
270800005		病理大体标本摄影		每个	45	45.0	积累科
2705		5.特殊染色诊断技术					
270500001		特殊染色及酶组织化学染色诊断		每个标本	60	60.0	
270500002	60	各病组织化学染色诊断		每个标本	120	120.0	





270800002	宫颈细胞学计算机辅助诊断			次		150	143	127
270800003	膜式病变细胞采集术	指细胞病理学检查中使用的特殊膜式细胞采集方法		次		70	67	59
270800004	液基薄层细胞制片术	包括液基细胞学薄片技术 (Thin Prep) 和液基细胞学超薄片技术(Auto Cyte)		次		150	143	127
270800005				每个标本	费			
270400002	诊断			例				
270500001	特殊染色及酶组织化学染色诊断			每个标本, 每种染色		60	57	51
270500002	断			每种染色				





- Davis et al. A novel urine-based assay for bladder cancer diagnosis: multi-institutional validation study. European Urology Focus 2016.
- Davis et al. A novel urine cytology stain for the detection and monitoring of bladder cancer. The Journal of Urology 2014; 192:1628-1632
- Idelevich et al. Screening for cervical neoplasia: a community-based trial comparing pap Staining, Human Papilloma Virus Testing, and the New Bi-functional CellDetect[®] Stain. Diagnostic Cytopathology 2012; 40:1054-61
- Idelevich et al. Novel dual-function CellDetect[®] staining technology: wedding morphology and tinctorial discrimination to detect cervical neoplasia; Diagnostic Pathology 2010; 5:70
- Sagiv et al. A color discriminating broad range cell staining technology for early detection of cell transformation. Journal of Carcinogenesis 2009; 8:16-23
- Idelevich et al. Novel Histochemichal Stain for Tinctorial Detection of Cancer and Neoplastic Cells. The Journal of Histotechnology 2009; 32:97-105



谢谢观看！
Thank You!

