

论 著

低剂量CT联合血清肿瘤标志物在早期非小细胞肺癌诊断中的应用价值

张庆团^{1*} 郭兴全² 王家赐³

1.广西壮族自治区龙潭医院内科

(广西 龙潭 545005)

2.广西壮族自治区龙潭医院影像科

(广西 龙潭 545005)

3.中山市中医院综合科 (广东 中山 528400)

【摘要】目的 探讨低剂量CT(LDCT)联合血清肿瘤标志物在早期非小细胞肺癌(NSCLC)诊断中的临床应用价值。方法 选择2016年2月至2020年3月于广西壮族自治区龙潭医院接受筛查的疑似早期NSCLC患者(167例)为研究对象,收集患者的临床资料。以病理诊断为“金标准”,早期NSCLC 137例,良性病变30例。结果 早期NSCLC的影像学特征多样,以实性病变为主,其次为部分实性结节,少见非实性结节病变。与良性病变患者相比,早期NSCLC患者血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段21-1(CYFRA21-1)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均更高($P<0.05$)。LDCT联合血清肿瘤标志物诊断Kappa系数大于LDCT检查和肿瘤标志物检测,跟病理诊断结果的一致性最强($P<0.05$)。LDCT联合血清肿瘤标志物诊断的准确度和敏感度高于LDCT检查和肿瘤标志物检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 LDCT联合血清肿瘤标志物可明显提高早期NSCLC诊断的敏感度、准确度以及跟病理确诊结果的一致性,有效减少误诊、漏诊,值得临床上推广使用。

【关键词】低剂量CT;血清肿瘤标志物;非小细胞肺癌;诊断;应用价值

【中图分类号】R445.3; R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.02.021

The Application Value of Low-dose CT Combined with Serum Tumor Markers in the Diagnosis of Early Non-small Cell Lung Cancer

ZHANG Qing-tuan^{1*}, GUO Xing-quan², WANG Jia-ci³.

1.Department of Internal Medicine, Longtan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Longtan 545005, Guangxi Province, China

2.Department of Imaging, Longtan Hospital, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Longtan 545005, Guangxi Province, China

3.General Department, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 52840, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the clinical value of low-dose CT (LDCT) combined with serum tumor markers in the early diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The patients with suspected early NSCLC (167 cases) who were screened in Guangxi Zhuang Autonomous Region Longtan Hospital from February 2016 to March 2020 were selected as the research objects, and the clinical data of patients were collected. Pathological diagnosis was the “gold standard”, and there were 137 cases early NSCLC and 30 cases benign lesions. **Results** Early NSCLC has a variety of imaging features, mainly solid lesions, followed by partial solid nodules, rare non-solid nodular lesions. Compared with patients with benign lesions, patients with early NSCLC had higher serum carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin fragment 21-1 (CYFRA21-1) and neuron-specific enolase (NSE) levels ($P<0.05$). The Kappa coefficient in diagnosis of LDCT combined with serum tumor markers was higher than that in diagnosis of LDCT and tumor markers, and the consistency with pathological diagnosis was the strongest ($P<0.05$). The accuracy and sensitivity of LDCT combined with serum tumor markers were higher than that of LDCT and tumor markers, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** LDCT combined with serum tumor markers can significantly improve the sensitivity and accuracy of early NSCLC diagnosis and the consistency with pathological diagnosis results, effectively reduce misdiagnosis and missed diagnosis, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: Low-dose CT; Serum Tumor Markers; Non-small Cell Lung Cancer; Diagnosis; Application Value

作为临床上占比最高的肺癌类型,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在发病初期一般无明显症状,肺部实质性病灶不存在明显特异性,极易造成漏诊、误诊,大多数患者确诊时已为中晚期,导致患者预后差、生存率低,因此早期准确诊断NSCLC至关重要。胸部螺旋CT被认为是检查无症状或早期肺癌最有效的方法,随后有学者提出了低剂量CT(low-dose CT, LDCT)并被推广应用于早期筛查中,研究表明,目前LDCT是唯一能降低肺癌患者死亡风险的影像学筛查方法^[1]。此外,LDCT因在保证较高敏感性的同时,减少了剂量进而降低对人体的放射伤害和医疗费用而被广泛接受^[2]。有文献报道,血清肿瘤标志物对NSCLC具有一定的诊断价值^[3]。然而,关于LDCT联合血清肿瘤标志物对NSCLC的诊断价值的报道仍不多见。因此,本研究通过回顾性分析167例疑似NSCLC患者的病理学、影像学及血清学资料,旨在客观评价LDCT联合血清肿瘤标志物对早期NSCLC的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究为回顾分析,选择2016年2月至2020年3月于广西壮族自治区龙潭医院接受筛查的疑似早期NSCLC患者(167例)为研究对象,其中男94例,女73例;年龄平均(59.47±6.38)岁。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:经纤维支气管镜、穿刺活检或手术获取组织标本,组织学和细胞学明确诊断;均为首诊早期病例,在本实验研究前未接受任何治疗;临床病例资料完整;均有行LDCT和血清肿瘤标志物检查。排除标准:其它类型肺癌或合并其它器官恶性肿瘤;重要脏器明显损害或重度功能不全;意识或精神障碍。

1.2 LDCT检查和图像分析 扫描前患者接受呼吸训练,之后仰卧于CT床上,扫描仪(美国GE公司64排128层容积CT)参数如下:采用固定或自动管电流调控,管电流30~50mAs,管电压100~120kV,层厚5.0 mm,重建层厚及间隔1.0mm,FOV 350mm350mm,矩阵512512。重建滤过函数采用肺算法和标准算法。扫描有效剂量应低于1.5mSv。扫描范围包括胸廓入口至双侧肾上腺,扫描模式为平扫和容积,连续扫描吸气末单次屏气。扫描结束后,将图像传输至工作站处理,由2位经验丰富的胸部影像诊断医师独立盲法阅片,扫描结果采用意见一致性原则;意见不一致时,则请第3位医师阅片分析。

1.3 血清肿瘤标志物检测 LDCT检查后2周内,治疗前,采集患者空腹外周静脉血5 mL,使用化学发光仪(罗氏Cobas 6000)及配套试剂盒,严格参照说明书,检测血清

【第一作者】张庆团,男,副主任医师,主要研究方向:呼吸结核。E-mail: Zhangqingtuan@sina.com

【通讯作者】张庆团

中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、细胞角蛋白片段21-1(cytokeratin fragment 21-1, CYFRA21-1)。正常值参考范围: CEA为0~4.3ng/mL, NSE为0~15.2ng/mL, CYFRA21-1为0~2.17ng/mL。有一种及以上血清肿瘤标志物超过正常值即为阳性, 全部正常为阴性。

1.4 血清肿瘤标志物联合LDCT检查 血清肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、NSE以及LDCT中任意一项为阳性即诊断为NSCLC。

1.5 诊断学指标 真阳性是指有病, 被判为阳性; 假阳性是指无病, 被判为阳性; 真阴性是指无病, 被判为阴性; 假阴性是指有病, 被判为阴性。准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/(真阳性例数+真阴性例数+假阳性例数+假阴性例数)100%。特异度, 也被称为真阴性率, 特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)。敏感度, 也被称为真阳性率, 敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)。

1.6 统计学方法 采用SPSS 16.0对实验数据进行统计分析, 计数资料(%), 采用 χ^2 检验进行比较。计量资料($\bar{x} \pm s$), 采用独立样本t检验进行比较。采用Kappa检验分析一致性, Kappa系数0.41~0.60为一致性中等, 0.61~0.80为一致性较强, 0.81~1.00为一致性强。 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理诊断结果 167例疑似患者中, 早期NSCLC137例, 其中鳞癌62例, 腺癌75例; 良性病变30例, 其中炎性病变24例, 肺结核6例。

2.2 LDCT检查早期NSCLC患者的影像学特征 137例早期NSCLC中, 共有79个实性病变, 其中60个为经典型实性结节, 少部分内有通气支气管或空泡, 多数有胸膜牵拉、毛刺及分叶等征象; 10个为不典型结节型, 一种具有慢性炎性病变或良性肿瘤的

影像学特征, 形态不规则, 呈粗长条索和尖角样改变, 内均无通气支气管, 另一种无分叶和毛刺, 仅有浅分叶且边缘较光滑; 9个为不规则型非结节样病变, 周围呈条索, 内可见通气支气管, 形态极不规则, 可见胸膜牵拉或皱缩等征象。53个部分实性结节中, 有35个为部分实性结节型, 结节内密度不均匀, 含不等成分的磨玻璃密度影, 可有通气支气管、空泡及胸膜牵拉等表现; 有10个为部分实性囊腔型, 可为部分或全部实性的壁结节, 以不规则囊腔壁增厚为表现; 8个为部分实性不规则型, 除边缘有磨玻璃密度影成分外, 其余与实性不规则型病变相似。5个非实性结节病变, 以不均匀的纯磨玻璃密度影为表现。肿瘤直径0.65~2.98 cm, 平均 (2.41 ± 0.56) cm; 51个位于左肺上叶, 26个位于左肺下叶, 28个位于右肺上叶, 27个位于右肺下叶, 见图1。

2.3 早期NSCLC患者血清肿瘤标志物水平 与良性病变患者相比, 早期NSCLC患者血清CEA、CYFRA21-1及NSE水平均更高, ($P<0.05$), 见表1。

2.4 不同检查方法与病理诊断结果对照 137例早期NSCLC中, LDCT检查判为阳性的有115例, 阴性22例; 肿瘤标志物检测阳性的有121例, 阴性16例; 联合检查阳性的有132例, 阴性5例。30例良性病变患者中, LDCT检查判为阳性的有7例, 阴性23例; 肿瘤标志物检测阳性的有5例, 阴性25例; 联合检查阳性的有3例, 阴性27例, 见表2。

2.5 一致性分析 LDCT联合血清肿瘤标志物诊断Kappa系数大于LDCT检查和肿瘤标志物检测, 跟病理诊断结果的一致性最强($P<0.05$), 见表3。

2.6 不同检查方法的诊断价值分析 三种检查方法的特异度差异无统计学意义($P>0.05$)。LDCT联合血清肿瘤标志物诊断的敏感度和准确度高于LDCT检查和肿瘤标志物检测, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表4。

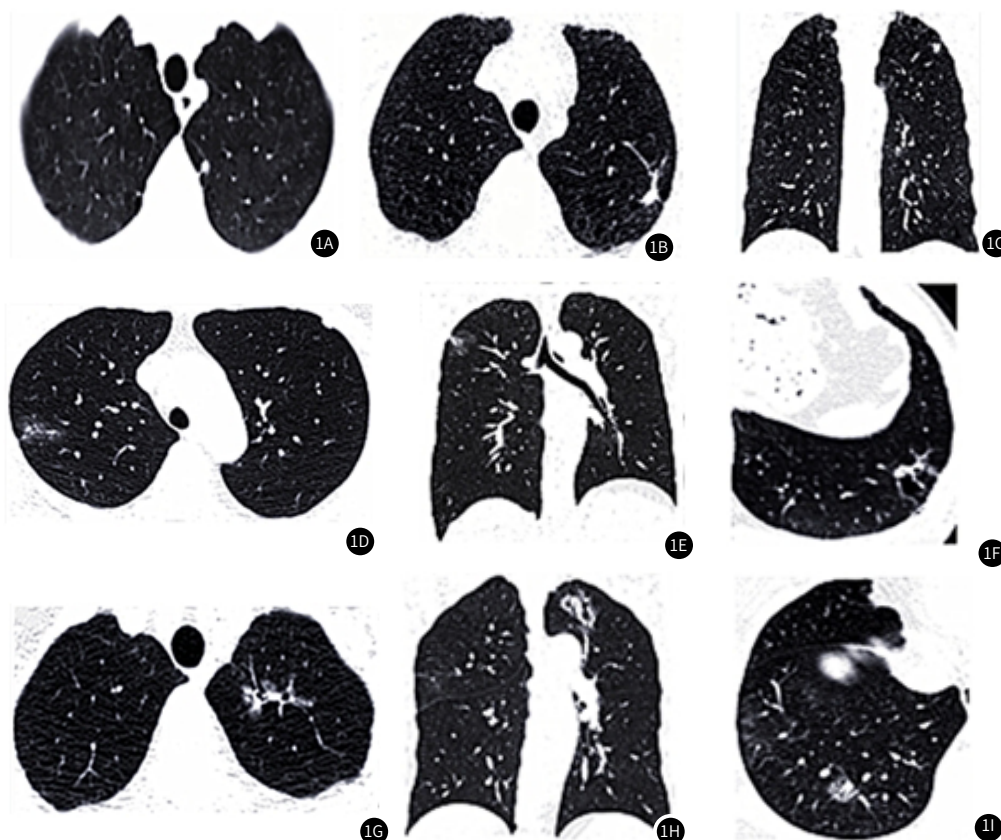


图1 LDCT检查早期NSCLC患者的影像学特征。图1A(横断面): 经典型实性结节, 左肺上叶尖后段可见边缘略不规则的实性结节及胸膜牵拉征象; 图1B: (横断面)、图1C: (冠状面): 实性不规则型结节, 左肺上叶可见形态极不规则病变, 有肺大泡背景, 周围表现多发条索和胸膜牵拉; 图1D: (横断面)、图1E: (冠状面): 部分实性结节型, 右肺上叶以磨玻璃密度为主, 胸膜侧少许条索影和实性成分; 图1F: (横断面): 部分实性囊腔型, 左肺下叶多见囊腔, 囊腔壁增厚不均匀, 边缘可见少许磨玻璃密度区; 图1G: (横断面)、图1H: (冠状面): 部分实性不规则型, 左肺上叶边缘为磨玻璃密度区, 中央为实性区, 内见通气支气管, 形态极不规则; 图1I: (横断面): 非实性结节病变, 右肺下叶呈纯磨玻璃密度, 血管清晰可见。

表1 早期NSCLC患者血清肿瘤标志物水平

病理确诊	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)
NSCLC	137	46.39±12.47	3.75±1.62	23.51±9.28
良性病变	30	2.65±0.58	1.26±0.43	10.27±3.14
t值		19.162	8.336	7.703
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同检查方法与病理诊断结果对照

病理确诊	n	LDCT检查		肿瘤标志物		联合检查	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
NSCLC	137	115	22	121	16	132	5
良性病变	30	7	23	5	25	3	27

表3 一致性分析

检查方法	Kappa系数	95%CI	P值
LDCT检查	0.507	0.354-0.660	<0.001
肿瘤标志物	0.627	0.484-0.770	<0.001
联合检查	0.842	0.736-0.948	<0.001

表4 不同检查方法的诊断价值分析

检查方法	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
LDCT检查	115/137(83.94)	23/30(76.67)	138/167(82.63)
肿瘤标志物	121/137(88.32)	25/30(83.33)	146/167(87.43)
联合检查	132/137(96.35) ^{ab}	27/30(90.00)	159/167(95.21) ^{ab}
χ ² 值	11.584	1.920	13.142
P值	0.003	0.383	0.001

注：与LDCT检查相比，^aP<0.05；与肿瘤标志物相比，^bP<0.05。

3 讨论

近年来，肺癌已成为公认预后最差、生存率最低的恶性肿瘤。相关报道称，早期肺癌患者手术治疗是最佳选择，治愈率和5年生存率明显提高，其中早期诊断并接受根治性手术的原位腺癌和微浸润腺癌患者，无症状存活率几乎达100%^[4]。因此，诸多学者呼吁进行早期筛查和诊断，以有效改善患者预后并降低死亡率。尽管目前检查方法多样，但各有利弊，随着人们对避免医疗辐射和检查安全性的重视，LDCT扫描技术和血清肿瘤标志物检测被广泛接受。一般而言，CT图像清晰度跟辐射剂量具有正相关性，然而长时间接受大剂量照射极易对人体造成伤害，可能引发白内障、胎儿畸形、绝育等，甚至导致白血病以及其它恶性肿瘤^[5]。LDCT有效剂量低于1.5mSv，相比常规CT的辐射剂量大大降低^[6]。张璋等^[7]发现，LDCT在降低受检者辐射剂量的同时，图像质量能够达到诊断标准，总扫描时间的缩短利于CT球管寿命的延长，降低检查成本。吴树荣^[8]研究显示，LDCT和常规剂量CT对早期肺癌的检出率和图像质量评分无明显差异。可见LDCT并没有降低图像质量及其检出率，还具有明显的优越性。此外，有观点认为，正常肺组织属于高对比结构器官，内含有大量气体而使X线吸收率降低^[9]。因此，LDCT非常适合早期无症状肺癌的筛查和诊断。

因血清肿瘤标志物检测具有创伤极小、操作简单的特点而被广泛应用于临床。CEA早已被证实在肺癌等多种恶性肿瘤中高表达，与肿瘤生长转移密切相关，目前我国其是临床应用最广泛的血清肿瘤标志物。相关资料显示，血清可溶性细胞角蛋白19的片段CYFRA21-1，对多种类型的肺癌诊断价值较高，能有效反映肿瘤体积大小变化，预测进展期患者的化疗效果^[10]。神经内分泌组织、神经源性细胞分泌的NSE是一种蛋白酶，对于小细胞肺癌的诊断，其被认为是较为理想的肿瘤标志物之一。相关研究表明，其在NSCLC中也升高，可预测患者预后^[11]。本研究，早期NSCLC患者血清CEA、CYFRA21-1及NSE水平明显高于良性病变患者，符合早期大量文献报道。

本研究选取的研究对象为筛查人群中的疑似早期NSCLC患者，相比普通或高危人群，最后病理学确诊病例数明显增加，与临床实际相符^[12]。朱莉莉等^[13]发现，血清肿瘤标志物联合CT诊断周围型肺癌时，Kappa系数为0.765，且大于单独使CEA、NSE、CYFRA21-1及鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCA)检测或CT检查，与病理确诊结果具有较强的一致性。马向荣等^[14]在对肺癌早期诊断的可行性分析中发现，LDCT联合肿瘤标志物的阳性检出率显著高于多效蛋白(Pleiotrophin, PTN)、NSE、Cyfra21-1及CEA单一检出率和4种肿瘤标志物联合检出率。高峰等^[15]采用正电子发射计算机断层显像(PET-CT)联合血清肿瘤标志物检测诊断肺癌的敏感度和准确度显著高于PET-CT和血清肿瘤标志物单独使用。本研究结果跟上述报道具有一致性，即LDCT联合肿瘤标志物对早期NSCLC诊断的敏感度和准确度显著高于单独LDCT检查或肿瘤标志物检测，且联合检查结果跟病理确诊结果一致性最强。分析原因，目前普遍认为多种因素均可影响血清肿瘤标志物水平，极易造成误诊、漏诊；尽管相比常规剂量CT，LDCT图像质量和检出率并未降低，但NSCLC的影像学特征多样，尤其实质性病变表现更为复杂，多数病变仅能根据形态来判断性质，加上早期病灶体积小，特征并不突出；而血液生化指标和影像学提供双重依据，可弥补单项诊断的不足，从而提高敏感度和准确度，与确诊结果更具一致性。

综上所述，LDCT联合血清肿瘤标志物检测能使早期NSCLC诊断的准确度、敏感度以及跟病理确诊结果的一致性明显提高，有效减少误诊、漏诊，值得临床上推广使用。

参考文献

[1]O'Dowd E L,Haaf K T.Lung cancer screening: enhancing risk stratification and minimising harms by incorporating information from screening results[J].Thorax,2019,74(9):825-827.

[2]Grover H,Ross T,Fuller E.Implementation of targeted screening for lung cancer in a high-risk population within routine NHS practice using low-dose computed tomography[J].Thorax,2020,75(4):348-350.

[3]Tokito T,Azuma K,Yamada K,et al.Prognostic value of serum tumor markers in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiotherapy[J].In Vivo,2019,33(3):889-895.

[4]Chen H,Laba J M,Boldt R G,et al.Stereotactic ablative radiotherapy versus surgery in early lung cancer:A meta-analysis of propensity score studies[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2018,101(1):186-194.

[5]Jiang T,Ren S,Zhou C.Multi-cancer blood testing combined with PET-CT: road for hope to screen for cancer and guide intervention[J].Signal Transduction and Targeted Therapy,2020,5(1):95.

[6]Gholizadeh-Ansari M,Alirezaie J,Babyn P.Deep Learning for Low-Dose CT Denoising Using Perceptual Loss and Edge Detection Layer[J].J Digit Imaging,2020,33(2):504-515.

[7]张璋,范强,姚永熠.低剂量CT扫描技术在早期肺癌筛查中的应用与临床价值[J].中国医疗设备,2018,33(2):77-80.

[8]吴树荣.低剂量CT与常规剂量CT对早期肺癌的诊断效果比照观察[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(24):153,170.

[9]Sivunen J,Piiril P,Karlberg S,et al.Restriction of lung volumes but normal function of pulmonary tissue in mulibrey nanism[J].Pediatric Pulmonology,2020,55(1):122-129.

[10]Qu T,Zhang J,Xu N,et al.Diagnostic value analysis of combined detection of Trx,CYFRA21-1 and SCCA in lung cancer[J].Oncology letters,2019,17(5):4293-4298.

[11]Oya Y,Yoshida T,Uemura T,et al.Serum ProGRP and NSE levels predicting small cell lung cancer transformation in a patient with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer:A case report[J].Oncology letters,2018,16(4):4219-4222.

[12]Lv X,Cao J,Dai X,et al.Survival rates after lobectomy versus sublobar resection for early-stage right middle lobe non-small cell lung cancer: Surgery for middle lobe lung cancer[J].Thoracic Cancer,2018,9(8):1026-1031.

[13]朱莉莉,袁新平.CT联合血清肿瘤标志物水平检测在周围型肺癌患者中的诊断价值[J].中国医师杂志,2019,21(10):1529-1532.

[14]马向荣,张东明,牛宏英,等.低剂量CT联合血清肿瘤标志物对肺癌早期诊断的可行性分析[J].中国临床研究,2016,29(11):1485-1487.

[15]高峰,钱文霞.PET-CT联合血清肿瘤标志物在肺癌中的诊断价值分析[J].中国临床新医学,2019,12(2):183-185.

(收稿日期：2021-08-05)
(校对编辑：姚丽娜)