

论 著

高危人群低剂量CT与
肿瘤标志物联合检查早
期肺癌的效能研究*

阿里甫·依马木* 文 智 周 永
努尔兰·吐尔逊 许晓燕 马继文
叶丽娟 甘晓晶 依力夏提·马木提
新疆医科大学附属肿瘤医院
(新疆 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的 探讨低剂量螺旋 CT(low dose spiral computed tomography, LDCT)扫描联合细胞角质蛋白片段21-1 (CYFRA21 -1)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(GRP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)等6种肺癌肿瘤标志物(tumor Markers, TM)检测对高危人群早期肺癌筛查的效能。方法 统计分析2015年-2019年间在本院进行LDCT检查且有病理结果的受试者以及CT结果阴性受试者相关数据,对比分析CT、血清TM的水平以及CT 征象及血清TM联合检测对肺癌的诊断价值。结果 CT检出肺癌的敏感性为81.48%, 特异度为50.00%; TM检出肺癌的敏感性为66.67%, 特异度为66.67%; CT联合TM对肺癌的灵敏度为62.96%, 漏诊率37.04%, 特异度为100.00%。肺癌组患者TM明显高于LDCT结果阴性受试者组, 而CT结果阴性受试者的TM检测结果均为阴性, 两组差异有统计学意义(P<0.05), 结论 LDCT敏感性较高, 特异度低, 肿瘤标志物特异度高, LDCT与TM检测较高合理组合应用, 可以优势互补, 减少LDCT的假阳性率, 对早期肺癌的筛查具有较大价值, 可作为辅助筛查手段。而对CT结果阴性者不建议常规做TM检测。

【关键词】肺癌; 低剂量螺旋CT; 高危人群; 筛查; 肿瘤标志物
【中图分类号】R734.2
【文献标识码】A
【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C113)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.018

Diagnostic Value of LDCT Combined with
Tumor Markers in Early Stage Lung Cancer
among High-risk Population*

ALIFU Yimamu*, WEN Zhi, ZHOU Yong, NUERLAN Tuerxun, XU Xiao-yan, MA Ji-wen, YE Li-juan, GAN Xiao-jing, YILIXIATI Mamuti.
Oncology Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the diagnostic efficacy of low-dose spiral computed tomography (LDCT) combined with six tumor markers (CYFRA21 -1, SCC, NSE, GRP, CEA, CA 125) for early stage lung cancer in high-risk population. **Methods** The data of subjects with successful follow-up and pathological results and subjects with negative CT results from 2015 to 2019 were statistically analyzed. The levels of CT and serum tumor markers and the diagnostic value of combined detection of CT signs and serum tumor markers for lung cancer were compared and analyzed. **Results** The sensitivity and specificity of CT were 81.48% and 50.00% respectively. The sensitivity and specificity of tumor markers were 66.67% and 66.67% respectively. The sensitivity of CT combined with tumor markers was 62.96%, and the specificity was 100.00%. The tumor markers level in lung cancer group were significantly higher than those in LDCT negative subjects, while the TM test results of CT negative subjects were all negative, there was statistical significance between the two groups(P<0.05). **Conclusion** LDCT has higher sensitivity and lower specificity, while the specificity of tumor markers is the highest. The combination of LDCT and tumor markers of lung cancer can complement each other and have great value in the early detection of lung cancer. This will improve the false positive rate and over-diagnosis of LDCT lung cancer screening, and can be used as a first-line auxiliary screening method. TM test is not recommended for subjects with negative CT results.

Keywords: Lung Cancer; Low-dose Spiral CT; High-Risk Population; Screening; Tumor Marker

近年来, 随着人群保健意识的提高、CT检测的普及和部分筛查项目的开展, 早期被发现的肺癌率越来越多, 这很大程度上归功于LDCT^[1]。但LDCT在鉴别肺部病变的良恶性方面存在假阳性率过高、特异度偏低等局限性^[2-3]。这就需要我们进行更深入的研究, 探索出更加合理的筛查模式。近年来TM的研究愈加成为热门, TM的高低可以提示恶性肿瘤的存在、恶性程度、分化程度等^[4]。

本研究针对目前肺癌早发现早诊断手段存在的假阳性、假阴性率高等亟待进一步解决的问题, 选择适合我国国情而且较成熟的LDCT与血清TM的联合检测为手段, 探讨两种方法相结合诊断早期肺癌的效能, 希望两种方法可弥补彼此的不足和目前检测手段的缺陷, 从而实现更早、更准地发现肺癌的目标, 提高诊断正确率, 为筛查方案的更加合理化、个体化以及期望中的日常诊治工作中推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 自2015年1月至2019年12月间采用“癌症风险评估系统”筛选出并在新疆医科大学附属肿瘤医院进行LDCT检查的高危人群作为研究对象。由3位高年资影像科医师在PACS系统(picture archiving and communication systems)进行阅片, 并按照国家癌症中心制定的方案进行分类(阳性结节判定标准为至少检出1个直径≥5mm的非钙化、实性或部分实性结节或直径≥8mm的非钙化、非实性结节, 未检出结节者或检出钙化结节者为阴性), 对发现阳性结节的受试者进行特殊标注并随访到2022年底。搜集经病理确诊患者以及同期参与LDCT筛查且CT结果阴性受试者TM检测结果。

1.2 LDCT扫描技术规范 机器为多排螺旋CT扫描机。管电压120kVp, 管电流≤30mAs, 扫描层厚5mm, 层间距5mm, 重建层厚1.0~1.25mm连续; 让受检者深吸一口气后憋住气, 扫描从肺尖到肋膈角的全部肺野; 将所得CT图像传入PACS系统并刻录光盘存档。

1.3 血液样本采集与处理 抽取清晨空腹静脉血约2.5mL, 严格按操作步骤, 用雅培I2000化学发光法测定CYFRA21-1, SCC, NSE, GRP、CEA, CA125水平。上述TM中任意一种或一种以上检测值高于正常范围者判定为阳性。

1.4 分析方法 搜集整理成功随访且有病理结果的受试者以及CT结果阴性受试者相关数据, 对比分析CT、血清TM水平以及CT征象及血清TM联合检测对肺良恶性病变的鉴别诊断价值。统计学分析采用SPSS 23.0, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本t检验。计数资料用例数表示, 组间比较采用Fishers exact test 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

【第一作者】阿里甫·依马木, 男, 主任医师, 主要研究方向: 肿瘤影像诊断。E-mail: XT23504@126.com
【通讯作者】阿里甫·依马木

2 结 果

2.1 自2015年1月至2019年12月间参与筛查者共13551例。基线CT检测出阳性结节7091例，其中CT考虑肺癌61例。截止2022年底成功随访且病理证实的肺癌有27例，良性病变6例。病理确诊的27例肺癌中，腺癌22例，鳞癌3例，小细胞肺癌2例。27例肺癌中Ⅰ期(ⅠA1+ⅠA2):18例，Ⅲ期(ⅢA+ⅢB):6例，Ⅳ期:3例。6例良性病变中坏死结节2例，轻度异型增生2例，错构瘤1例，肺结核1例。所有27例病理确诊的肺癌继6例良性病变患者均

有术前TM检测结果；CT结果阴性的受试者中参加TM检测者有31例。
2.2 以病理结果为“金标准”，分别统计分析CT、TM以及CT联合TM三者对肺癌的诊断效能，结果如表1-3。
2.3 肺癌组患者与CT结果阴性受试者TM结果比较 肺癌组患者TM明显高于与LDCT结果阴性受试者组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表4。

表1 CT对肺部良恶性病变的诊断价值

CT	病理		合计
	肺癌	良性	
肺癌	22	3	25
良性	5	3	8
合计	27	6	33

注：CT检出肺癌的敏感性为81.48%，特异度为50.00%。

表2 TM对肺部良恶性病变的诊断价值

TM	病理		合计
	肺癌	良性	
肺癌	18	2	20
良性	9	4	13
合计	27	6	33

注：TM检出肺癌的灵敏度为66.67%，特异度为66.67%。

表3 CT联合TM对肺部良恶性病变的诊断价值

CT和TM均阳性	病理		合计
	肺癌	良性	
肺癌	17	0	17
良性	10	6	16
合计	27	6	33

注：CT联合TM对肺癌的灵敏度为62.96%，特异度为100.00%。

表4 肺癌组患者与CT结果阴性受试者TM结果比较

指标	病理组	对照组	t	P
cyfra21	3.16±3.79	1.13±0.42	2.756	0.010
CEA	3.93±3.88	1.44±0.56	3.295	0.002
CA125	26.62±36.74	7.93±2.71	2.637	0.013
SCC	1.31±2.37	0.61±0.29	1.528	0.138
ProGRP	78.79±149.72	17.67±8.76	2.120	0.044
NSE	17.86±8.76	9.29±2.08	4.958	0.000

3 讨论

据统计肺癌是中国发病率最高的恶性肿瘤，死亡率为49.6/10万^[5]。著名的I-ELCAP、NLST等研究发现LDCT肺癌检出率是胸部X线的4倍以上，肺癌若被早期发现、及时手术，预期总10年生存率高达92%。LDCT肺癌筛查可使肺癌死亡率降低20%~24%^[6-9]。国内的癌症筛查项目结果也提示肺癌筛查可有效降低肺癌死亡率^[10]。因此国家癌症中心发布的《中国肺癌筛查标准(T/CPMA 013-2020)》推荐对肺癌高危人群进行LDCT筛查。

因LDCT的敏感性与常规CT相仿，但辐射剂量比常规CT低，能降低受检者受照量，被广泛应用在肺癌筛查中并可检测出大部分肺癌^[11]。本研究结果显示LDCT筛查检出肺癌的灵敏度为81.48%，特异度为50.00%，而且检测出的肺癌大部分(18/27, 66.66%)是处于可以治愈的Ⅰ期(ⅠA1+ⅠA2)肺癌，表明LDCT在肺癌早期检测中具有不可替代的作用，可以有效检出早期肺癌。

然而LDCT扫描，仍有较高的漏诊率及误诊率^[12-13]，阳性结果可达27%，但其中96%不是肺癌，大部分属于良性结节，过高的假阳性率引起了过度诊断、过度治疗等一系列不良事件。目前没有一种能够准确鉴别所有肺癌的筛查或诊断方法，因此肺癌筛查需要探索出一种LDC联合其他诊断手段的综合模式^[14]。血液TM的异常往往较影像学异常出现早，可以较早提示肺癌的存在。通过文献检索发现，CEA、NSE、SC-CA等肺癌常见TM已被广泛用于肺癌的早期诊断^[15-16]。

研究显示^[17]，将TM作为风险评估指标之一，可以使临床预测模型预测肺癌的能力提高，使AUC从0.85增加到0.93。对于恶变风险低的肺结节，可以使针对良性结节的侵入性检查减少40%^[18]。

因各种TM在敏感性和特异性方面存在较大差异，作为辅助鉴别肺结节性质时很少用单项TM检测，常用多种TM联合检测^[19-20]，后者可以提高肺癌的诊断效能^[19]。本研究结果显示，TM检出肺癌的灵敏度为66.67%，漏诊率33.33%，特异度为66.67%，其敏感性低于LDCT，但特异性有所升高。我们注意到2例小细胞肺癌患者NSE均明显升高至正常参考值上限的十倍以上，其中1例术前CT第一诊断考虑为炎症，如果结合TM检测结果就应该可以避免误诊，此结果表明NSE对小细胞肺癌的诊断中具有很高的特异性，应该作为常规TM检测项目。

LDCT和TM检测均为阳性为判断标准，对肺癌的灵敏度为62.96%，特异度为100.00%。两种检测方法相结合虽然敏感性有所降低，部分肺癌漏诊，但特异性高达100%，如果按此标准判断，本研究纳入的6例良性病变可以排除肺癌嫌疑，从而可避免不必要的有创检查或手术。

另外，本研究对肺癌组患者与CT结果阴性受试者TM结果进行了比较，结果显示肺癌组患者TM明显高于LDCT结果阴性受试者组，而CT结果阴性受试者的TM检测结果均为阴性，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，表明只对CT结果阳性者进行TM检测意义较大，所以我们认为CT结果阴性者不建议常规做TM检测，以节省费用。

本研究结果显示6种TM检测和LDCT在敏感性和特异性方面都有各自的优势和不足，两种方法联合应用可以降低假阳性率，提高早期肺癌诊断的特异性。所以笔者认为两种检查方式的合理优化组合应用可以成为肺癌高危人群筛查的有效手段，可以较准确诊断早期肺癌的同时避免肺部良性病变的过度诊断和过度治疗。

综上所述，LDCT敏感性较高，特异度偏低，TM特异度较高，尤其是NSE对小细胞肺癌的诊断中具有很高的特异性，应该作为常规TM检测项目。LDCT与肺癌TM两种检查方法合理组合应用，可以优势互补，对早期肺癌的筛查具有较大价值，可作为辅助筛查手段推广应用。而对CT结果阴性者不建议常规做TM检测。

近年来，有关LDCT与TM联合检查的文献逐年增多，但将其用于大样本量人群筛查者极少，这可视为本研究的主要创新和亮点。但本研究存在高危人群依从性差、对TM检测意愿不强，检出的肺癌及良性病变病例偏少，部分受试者失访等诸多不足，这些势必影响研究结果的可靠性，尚需基于设计更严密、多中心、大样本量人群的前瞻性研究验证。

参考文献

- [1] 张庆团,郭兴全,王家赐.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[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(2):58-60.
- [2] 闫菲,曹能.低剂量CT在肺癌筛查中的价值[J].现代医用影像学,2022,31(3):420-423.
- [3] 刘晚会,杨晓利,桑梓.肺癌患者应用血清CYFRA21-1、NSE、SCC-Ag、ProGRP、CEA水平联合检测的诊断效果分析[J].罕少疾病杂志,2023,30(10):25-26.
- [4] 张海晨,王浩,宋云霄,等.多项肿瘤标志物联合检测模型在肺癌诊断中的应用价值[J].检验医学,2018,33(7):590-596.
- [5] Valery L. Feigin, Michael Brainin, Bo Norrving, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society, 2022, 17(1): 18-29.
- [6] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from base line screening[J]. Lancet, 1999, 354(9173): 99-105.
- [7] Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening[J]. Lung Cancer: Journal of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2011, 71(3): 328-332.
- [8] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(5): 395-409.
- [9] Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) randomized trial[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2011, 306(17): 1865-1873.
- [10] De Koning, Harry J. One-off low-dose CT lung cancer screening in China: an appropriate strategy[J]. 2022, 10(4): 320-322.
- [11] Gerber DE, Hamann HA, Santini NO, et al. Patient navigation for lung cancer screening in an urban safety-net system: protocol for a pragmatic randomized clinical trial[J]. Contemporary Clinical Trials, 2017, 60: 78-85.
- [12] 闫婧,杨娟.多层螺旋CT与胸部X线诊断早期肺癌的效果观察[J].中国肿瘤临床与康复,2022,29(1):5-8.
- [13] 肖海帆,颜仕鹏,李佑刚,等.湖南省2017~2018年肺癌低剂量螺旋CT筛查结果和依从性分析[J].实用肿瘤学杂志,2022,36(2):99-104.
- [14] 张桐睿,李军,申敏,等.CT影像组学结合肺癌血清肿瘤标志物预测非小细胞肺癌亚型的初步研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(3):65-67.
- [15] 罗云杰,成守金,陈文洁.高迁移率族蛋白A2糖链蛋白125循环肿瘤细胞水平在非小细胞肺癌患者中的表达及其与细胞免疫功能的关系研究[J].实用医技杂志,2021,28(8):1001-1004.
- [16] 江昌,易玲,高翔,等.非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展[J].中国肺癌杂志,2022,25(1):46-53.
- [17] Molina R, Marrades RM, Augé JM, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2016, 193(4): 427-437.
- [18] Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, et al. Assessment of plasma proteomics biomarker's ability to distinguish benign from malignant lung nodules: results of the PANOPTIC (pulmonary nodule plasma proteomic classifier) trial [J]. Chest, 2018, 154(3): 491-500.
- [19] 赵元璐,陶玉坚,廖清,等.肿瘤标志物在肺结节良恶性诊断中的现状及进展[J].医学综述,2020,26(2):280-284,290.
- [20] 何小帆,江明凤,金赛燕.多种肿瘤标志物联合检测的肺癌早期诊断价值[J].浙江预防医学,2014,26(7):750-752,756.

(收稿日期:2023-05-23)

(校对编辑:谢诗婷)