

论 著

CT影像组学与肺癌三项肿瘤标志物对肺癌病理分级的预测价值

赵 亮¹ 李 晋^{2,*}1.长治市人民医院医学影像中心
2.长治市人民医院呼吸与危重症科
(山西 长治 046000)

【摘要】目的 探究基于电子计算机断层扫描(CT)的影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物预测肺癌病理分级的价值。**方法** 选取2021年8月至2023年12月本院收治的153例肺癌患者为研究对象,以病理学检查结果为“金标准”,将患者分为低分化组(106例)和中分化组(47例)。所有患者均接受CT及肺癌三项肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)]检查,比较不同病理分级患者的CT检查结果及CEA、NSE、Cyfra21-1差异,并分析CT影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物预测肺癌病理分级的价值。**结果** 中分化组患者CEA、NSE、Cyfra21-1均较低分化组低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。CT检查灵敏度、特异度及准确度分别为82.08%、78.72%、81.05%。受试者工作特征曲线(ROC)分析结果显示,CEA、NSE、Cyfra21-1及CT影像组学联合CEA、NSE、Cyfra21-1预测肺癌患者病理分级的AUC值分别为0.774、0.758、0.742、0.829,特异度分别为74.14%、78.22%、77.15%、87.33%,灵敏度分别为71.98%、77.25%、74.86%、85.49%,联合检测AUC值、特异度、灵敏度均高于单一检测($P<0.05$)。**结论** CT影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物(CEA、NSE、Cyfra21-1)在预测肺癌病理分级方面具有一定诊断价值。

【关键词】 CT; CEA; NSE; Cyfra21-1;
肺癌; 病理分级

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.08.017

Prognostic Value of CT Imaging and Three Tumor Markers of Lung Cancer in Pathological Grading of Lung Cancer

ZHAO Liang¹, LI Jin^{2,*}1. Medical Imaging Center, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi Province, China
2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changzhi People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of computed tomography (CT) based imaging combined with three tumor markers in predicting the pathological grade of lung cancer. **Methods** A total of 153 patients with lung cancer admitted to our hospital from August 2021 to December 2023 were selected as the study objects. Using pathological examination results as the gold standard, the patients were divided into low-differentiation group (106 cases) and medium-differentiation group (47 cases) according to pathological grade. All patients were examined by CT and three tumor markers of lung cancer (serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (Cyfra21-1)). CT findings and the differences of CEA, NSE, and Cyfra21-1 among patients with different pathological grades were compared. The value of CT imaging combined with three tumor markers in predicting the pathological grade of lung cancer was analyzed. **Results** The CEA, NSE and Cyfra21-1 in the medium-differentiated group were lower than those in the low-differentiated group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of CT examination were 82.08%, 78.72%, and 81.05%, respectively. ROC curve analysis results showed that the AUC values of CEA, NSE, Cyfra21-1 and CT imaging combined with CEA, NSE and Cyfra21-1 to predict the pathological grade of lung cancer patients were 0.774, 0.758, 0.742, 0.829, respectively. The specificity was 74.14%, 78.22%, 77.15%, 87.33%, and the sensitivity was 71.98%, 77.25%, 74.86%, 85.49%, respectively. The AUC value, specificity and sensitivity of combined detection were higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** CT imaging combined with three tumor markers of lung cancer (CEA, NSE, Cyfra21-1) has certain diagnostic value in predicting the pathological grade of lung cancer.

Keywords: CT; CEA; NSE; Cyfra21-1; Lung Cancer; Pathological Grade

肺癌作为常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率在全世界范围内都呈现不断增长的趋势,给人们的生命健康带来了巨大威胁^[1]。对于肺癌的定性诊断,一般以手术、穿刺活检等病理学检查为“金标准”,但是这些检查不仅有创,而且操作也较为复杂,还有导致癌细胞扩散的风险^[2]。影像学检查在肺癌的筛查、诊断中具有一定参考价值,可辅助医师对病灶分期、分级等进行评价^[3]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)是一种常见肺癌影像学检查手段,不仅扫描速度较快,而且还可直观清晰地显示病灶的位置、大小、形态等多种特征^[4]。另外,随着对肺癌研究的不断深入,研究者发现,恶性肿瘤在发生、增殖及扩散过程中会产生一系列特征性的分子标志物,可在临床治疗决策中发挥重要作用^[5]。肺癌三项肿瘤标志物指血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, Cyfra21-1),是肺癌诊断常用的肿瘤标志物^[6]。目前CT检查在肺癌中应用广泛,对于提高肺部疾病及早期肺癌的检出率和确诊率具有较大的帮助^[7]。肿瘤标志物近年来在肺癌的临床应用中也受到了越来越多的关注,但肿瘤标志物并不属于特异性抗原,单一使用肿瘤标志物检测肺癌仍具有一定局限性^[8]。鉴于此,本研究将CT影像组学及肺癌三项肿瘤标志物(CEA、NSE、Cyfra21-1)联合应用于肺癌病理分级的研究中,以期通过联合检验的方式提高诊断的准确度,为临床肺癌患者的诊疗及预后评估提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年8月至2023年12月本院收治的153例肺癌患者为研究对象。根据病理分级分为低分化组(106例)和中分化组(47例)。其中男107例,女46例;年龄38~88岁,平均(65.81±9.59)岁;肺鳞癌48例,肺腺癌72例,小细胞肺癌33例。

纳入标准: (1)经病理学检查确诊为肺癌;(2)收集患者CT增强扫描及肺癌三项肿瘤标志物资料;(3)临床资料完整,影像学资料清晰。**排除标准:** (1)具有CT检查禁忌;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)近期具有肺部手术史;(4)近期接受过抗肿瘤治疗(放疗、化疗等);(5)合并血液系统及免疫系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 CT扫描 所有患者均行CT双期增强扫描(美国通用电气公司,型号:GE Revolution 256排CT;德国西门子公司,型号:SOMATOM Definition AS 64排128层CT)。嘱咐患者检查前去除金属物品,取仰卧位,双手上举,扫描范围从胸廓入口至肾上腺水平。设置扫

【第一作者】 赵 亮,男,副主任医师,主要研究方向:胸部肿瘤影像学。E-mail: 13503556334@163.com

【通讯作者】 李 晋,男,副主任医师,主要研究方向:呼吸介入。E-mail: li610@qq.com

描参数：层厚5mm，层距5mm，管电压120kV，管电流200mA，视野512mm×512mm；重建参数：重建层厚0.75mm，重建间隔0.75 mm。待寻找到感兴趣区域后注射对比剂(碘克沙醇注射液(艾迪显)320，江苏恒瑞医药股份有限公司；碘克沙醇注射液(威视派克)320，GE药业)行增强扫描，剂量1.5mL/kg，注射速度3.5mL/s，于注射后25~30 s行动脉期扫描，50~60s行静脉期扫描。

1.2.2 肺癌三项肿瘤标志物的测定 于清晨采集患者空腹肘静脉血4mL，离心半径8 cm，3000 r/min离心3 min，采用全自动电化学发光免疫分析仪(罗氏公司，型号：Cobas e602)测定CEA、NSE、Cyfra21-1水平。

1.3 观察指标 (1)比较两组患者的CEA、NSE、Cyfra21-1差异。(2)以患者病理学检查结果为“金标准”，参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[9]进行肺癌病理分级。在CT检查完成后，由两位经验丰富的医师对研究对象的影像学表现进行总结，分析图像特点进行综合诊断并得出结论，与病理学检查结果进行对比，并计算CT诊断的灵敏度、特异度、准确度。(3)比较单独CEA、NSE、Cyfra21-1检测及CT影像组学联合CEA、NSE、Cyfra21-1对肺癌患者病理分级的诊断效果，并对比受试者工作特征曲线下面积(Area Under Curve, AUC)、灵敏度及特异度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析，计量资料以均数±标准差表示，采用t检验，计数资料以n(%)表

示，采用卡方检验，绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析CT影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物预测肺癌患者病理分级的价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料 两组患者在年龄、性别、吸烟史、肿瘤家族史、病理类型、既往病史等方面比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 两组患者CEA、NSE、Cyfra21-1比较 中分化组患者CEA、NSE、Cyfra21-1均较低分化组低，差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 CT检查对肺癌患者病理分级的诊断情况 病理检查结果显示，153例肺癌患者中，低分化106例，中分化47例。CT检查诊断灵敏度、特异度及准确度分别为82.08%、78.72%、81.05%。见表3。

2.4 CT影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物预测肺癌患者病理分级的价值 ROC曲线分析结果显示，CEA、NSE、Cyfra21-1及CT影像组学联合CEA、NSE、Cyfra21-1预测肺癌患者病理分级的AUC值分别为0.774、0.758、0.742、0.829，特异度分别为74.14%、78.22%、77.15%、87.33%，灵敏度分别为71.98%、77.25%、74.86%、85.49%，联合检测AUC值、特异度、灵敏度均高于单一检测(P<0.05)。见表4、图1。

表1 两组患者一般资料

因素	低分化组(n=106)	中分化组(n=47)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁)	66.02±9.35	65.34±10.19	0.404	0.687
性别[n(%)]			1.202	0.273
男	77(72.64)	30(63.83)		
女	29(27.36)	17(36.17)		
吸烟史[n(%)]			0.344	0.558
是	64(60.38)	26(55.32)		
否	42(39.62)	21(44.68)		
肿瘤家族史[n(%)]			0.061	0.804
是	36(33.96)	15(31.91)		
否	70(66.04)	32(68.09)		
病理类型[n(%)]			0.630	0.730
肺鳞癌	34(32.08)	14(29.79)		
肺腺癌	51(48.11)	21(44.68)		
小细胞肺癌	21(19.81)	12(25.53)		
既往病史[n(%)]				
高血压	44(41.51)	13(27.66)	2.672	0.102
糖尿病	40(37.74)	15(31.91)	0.479	0.489
冠心病	51(48.11)	18(38.30)	1.267	0.260

表2 两组患者CEA、NSE、Cyfra21-1比较(ng/mL)

组别	例数	CEA	NSE	Cyfra21-1
低分化组	106	6.97±1.59	32.49±5.41	4.88±1.27
中分化组	47	4.57±1.24	25.43±5.30	3.51±1.18
t		9.178	7.493	6.288
P		<0.001	<0.001	<0.001

表3 CT检查对肺癌患者病理分级的诊断情况

检查方法		病理检查结果		合计
		低分化	中分化	
CT	低分化	87	10	97
	中分化	19	37	56
合计		106	47	153

表4 CT影像组学联合CEA、NSE、Cyfra21-1预测肺癌患者病理分级的价值

指标	AUC值	95%CI	P值	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
CEA	0.774	0.722~0.808	<0.001	5.54	74.14	71.98
NSE	0.758	0.734~0.792	<0.001	28.57	78.22	77.25
Cyfra21-1	0.742	0.711~0.786	<0.001	4.05	77.15	74.86
联合预测	0.829	0.755~0.847	<0.001	-	87.33	85.49

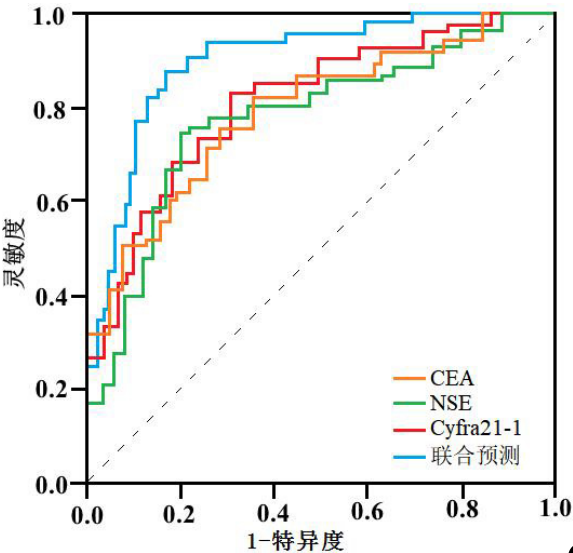


图1 肺癌患者病理分级评估价值的ROC曲线图。

2.5 病例分析 患者1, 女, 76岁, CT表现: 左肺上叶前段不规则软组织密度影, 大小为35 mm×27 mm, 可见浅分叶、毛刺及胸膜凹陷征, 前段支气管截断, 邻近纵隔胸膜略增厚, 病灶密度不均, 中央见斑片状低密度区, 增强扫描边缘轻度强化, 中央低密度区未见强化。见图2。患者2, 男, 73岁, CT表现: 左肺上叶尖

后段见不规则软组织密度影, 大小为44mm×33mm, 边缘尚光整, 可见分叶, 局部结节状突向尖后段支气管管腔内(冠状位、矢状位), 病灶密度大致均匀, 增强扫描轻度强化, 周围见多发小结节影。见图3。

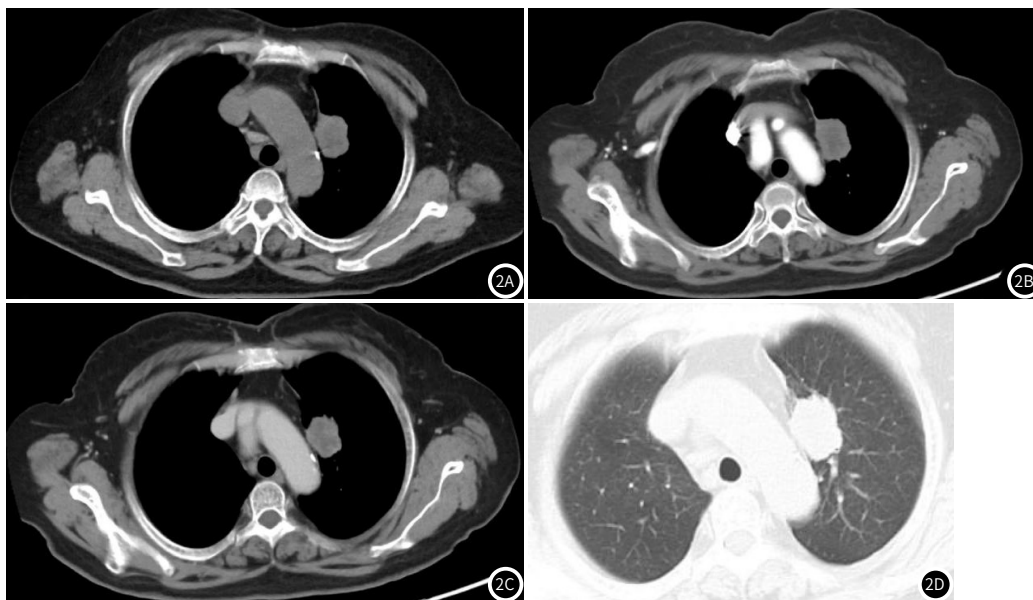


图2 低分化腺癌。图2A为平扫, 图2B为动脉期, 图2C为静脉期, 图2D为肺窗。



图3 中分化鳞癌。图3A为平扫, 图3B为动脉期, 图3C为静脉期, 图3D为肺窗, 图3E为冠状位, 图3F为矢状位。

3 讨论

目前, 肺癌在我国已成为致人死亡的最主要恶性肿瘤之一^[10]。对于不同类型、分期及分化程度的肺癌, 临床治疗方案具有一定差异, 患者的预后结局也因此不尽相同^[11]。病理学检查是准确率最高的检查手段, 但并非所有病例都有机会或条件取得病理^[12]。可见, 寻找更为简便有效的方式对肺癌患者病理分级进行判断, 对于构建临床决策具有重要意义, 也有助于患者预后结局的改善。

肿瘤标志物在血清中的含量不仅与体内肿瘤细胞数量、病理类型有相关性, 其表达水平在肿瘤是否转移、不同分期及分级中也存在差异^[13]。CEA是一种非特异性瘤标, 其在健康人群及良性病变患者中的表达较低, 而在恶性肿瘤患者中, 由于细胞

失去极性, 会导致CEA分泌并进入血液, 导致血清中CEA浓度的升高^[14]。另外, CEA还会透过血脑屏障进入脑血管中, 提升了脑转移的发生风险^[15]。可见, CEA的表达往往与肿瘤的严重程度有关, 具有高表达CEA的患者预示着较差的预后。NSE常见于具有神经内分泌特性的肿瘤, 在肿瘤大量扩散时, NSE水平也会随之提升, 具有较高的灵敏度和特异度^[16]。但NSE在小细胞肺癌患者中常会出现假性升高, 因此单独诊断时还是具有较为明显的局限性^[17]。Cyfra21-1是细胞角蛋白家族成员, 在恶性肿瘤细胞裂解或死亡后会进入血液, 造成血液Cyfra21-1浓度明显升高。研究显示^[18], Cyfra21-1表达水平与肺癌患者病情严重程度相关, 即

病情越严重Cyfra21-1表达水平越高。本研究结果显示,中分化组患者CEA、NSE、Cyfra21-1均较低分化组低。说明不同分级的肺癌患者CEA、NSE、Cyfra21-1存在一定差异,肿瘤标志物CEA、NSE、Cyfra21-1可反映肺癌患者病理分级的情况。CT作为目前临床常用的肺癌影像学检查手段,在降低肺癌死亡率方面的作用已在多项独立、随机对照临床试验得到证实。CT常规扫描有助于发现肺部小结节,可反映病灶位置、大小、形态等,可帮助患者在可能被治愈的早期阶段进行诊断,从而取得更好的治疗效果。CT增强扫描可弥补软组织分辨率的不足,可分析病灶感兴趣区的增强程度、方式及特点等,对进一步判断病灶的性质具有重要临床应用价值。对于肿瘤分化程度越低的肺癌患者,更易出现进展和转移,导致预后结局可能较差。张潇文等^[19]研究表明,CT检查在预测肺腺癌分化程度方面具有较高的价值,其敏感度及特异度分别为82.9%、64.0%,对于确定手术时机具有指导意义。在本研究中,使用CT检查诊断灵敏度、特异度及准确度分别为82.08%、78.72%、81.05%。提示单一使用CT检查进行诊断具有一定的预测效能,但存在特异度较低的情况。肿瘤标志物与CT检查结合不仅经济、简便,更重要的是可从全身整体变化及局部病灶变化两方面反映患者的病情,对于正确判断患者身体情况,选择最合适的治疗方案具有一定帮助。李真真等^[20]将CT检查与胃泌素释放肽前体(ProGRP)、CEA、糖类抗原211(CA211)、NSE结合应用于早期肺癌的筛查中,结果显示,CT联合血清肿瘤标志物的特异度、灵敏度及准确度可达99.02%、97.06%、98.04%,对于早期肺癌具有较高的诊断价值。顾珩等^[21]研究也显示,CT联合CEA、Cyfra21-1及鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)对周围型肺癌的诊断价值较单一检测高,特异度、灵敏度及准确度分别为95.56%、89.00%、91.03%。本研究选取CEA、NSE、Cyfra21-1作为血清肿瘤标志物,联合CT影像学对肺癌病理分级进行预测,结果显示,联合检测AUC值、特异度、灵敏度均高于单一检测。说明CT影像学联合CEA、NSE、Cyfra21-1诊断可以提高肺癌病理分级的特异度、灵敏度及准确度,对于肺癌的病理分级诊断具有很大的帮助。

综上所述,CT影像组学联合肺癌三项肿瘤标志物在预测肺癌病理分级方面具有一定诊断价值。

参考文献

- [1] Zhu W, Love K, Gray SW, et al. Liquid biopsy screening for early detection of lung cancer: current state and future directions [J]. Clin Lung Cancer, 2023, 24 (3): 209-217.
- [2] Kadara H, Tran LM, Liu B, et al. Early diagnosis and screening for lung cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11 (9): a037994.
- [3] Owens C, Hindocha S, Lee R, et al. The lung cancers: staging and response, CT, 18F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives [J]. Br J Radiol, 2023, 96 (1148): 20220339.
- [4] Borrelli P, Góngora JLL, Kaboteh R, et al. Automated classification of PET-CT lesions in lung cancer: an independent validation study [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2022, 42 (5): 327-332.

- [5] Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring [J]. Mol Cancer, 2022, 21 (1): 25.
- [6] 李首崇. MSCT联合血清CYFRA21-1、NSE、CA125检测对肺癌的诊断价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (7): 37-39.
- [7] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18 (3): 135-151.
- [8] Vos D, Rao S, Pierce JD, et al. The past, present, and future (liquid biopsy) of serum tumor markers in lung cancer: a primer for the radiologist [J]. J Comput Assist Tomogr, 2021, 45 (6): 950-958.
- [9] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40 (12): 935-964.
- [10] Li N, Tan F, Chen W, et al. One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10 (4): 378-391.
- [11] Amiri A, Pourhanifeh MH, Mirzaei HR, et al. Exosomes and lung cancer: roles in pathophysiology, diagnosis and therapeutic applications [J]. Curr Med Chem, 2021, 28 (2): 308-328.
- [12] Succony L, Rassi DM, Barker AP, et al. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: detection, pathology and treatment strategies [J]. Cancer Treat Rev, 2021, 99: 102237.
- [13] Chen Z, Liu L, Zhu F, et al. Dynamic monitoring serum tumor markers to predict molecular features of EGFR-mutated lung cancer during targeted therapy [J]. Cancer Med, 2022, 11 (16): 3115-3125.
- [14] Jiao Z, Cao S, Li J, et al. Clinical associations of preoperative and postoperative serum CEA and lung cancer outcome [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 686313.
- [15] Tian K, Li Z, Qin L. Detection of CEA and ProGRP levels in BALF of patients with peripheral lung cancer and their relationship with CT signs [J]. Biomed Res Int, 2022: 4119912.
- [16] Yuan J, Sun Y, Wang K, et al. Development and validation of reassigned CEA, CYFRA21-1 and NSE-based models for lung cancer diagnosis and prognosis prediction [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 686.
- [17] Sun A. Clinical role of serum tumor markers SCC, NSE, CA 125, CA 19-9, and CYFRA 21-1 in patients with lung cancer [J]. Lab Med, 2023, 54 (6): 638-645.
- [18] He X, Wang M. Application value of serum TK1 and PCDGF, CYFRA21-1, NSE, and CEA plus enhanced CT scan in the diagnosis of nonsmall cell lung cancer and chemotherapy monitoring [J]. J Oncol, 2022: 8800787.
- [19] 张潇文, 赵紫维, 刘经纬, 等. 混合磨玻璃结节的CT征象对肺腺癌病理亚型及分化程度的预测价值 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30 (2): 191-197.
- [20] 李真真, 耿云平, 尤国庆, 等. CT联合血清肿瘤标志物对早期肺癌的诊断价值 [J]. 癌症进展, 2022, 20 (3): 286-289.
- [21] 顾珩, 丁瑞阳, 张谷香. 高分辨率CT联合肿瘤标志物对早期周围型肺癌的诊断价值 [J]. 现代科学仪器, 2023, 40 (3): 93-97.

(收稿日期: 2024-05-24)
(校对编辑: 江丽华、赵望淇)