



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.001>

· 综述与讲座 ·

肺癌的诊断

刘威 胡轶

[关键词] 肺癌; 诊断

肺癌已成为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,有数据显示每年新增的肺癌患者约有 182.5 万,每年新增的死亡人数达到 160 万^[1],我国每年肺癌新发及死亡人数分别为 78.1 万和 62.6 万^[2]。综合数据显示肺癌患者 5 年生存率低至 18%,其中有 5% 患者出现远处转移^[3]。早期肺癌大多无明显症状,大部分患者诊断时已是晚期,从而错失最佳治疗时机,导致肺癌患者总体预后不佳。有研究表明,Ⅰ期非小细胞肺癌(NSCLC)患者 5 年总生存(OS)率为 73.5% ~ 77.9%,5 年无病生存(DFS)率为 65.5% ~ 72.7%^[4]。因此,提高早期肺癌诊断率对于提高肺癌患者的治疗效果和生存期至关重要。二级预防即早发现、早诊断和早治疗,是提高肺癌患者生存率最有效的方法,筛查是早期发现肺癌和癌前病变的重要途径。目前在临床上常用的肺癌诊断技术包括胸部 X 线平片、胸部计算机断层扫描(CT)、纤维支气管镜、超声支气管镜(EBUS)、电磁导航支气管镜检查(ENB)、液体活检、经皮肺穿刺活检等。本文对肺癌的诊断方法作一综述。

一、影像学检查

1. 胸部 X 线平片:是利用电磁波对人体胸部进行照射并成像的一种检查方法,可用于观察受检者肺叶阴影及纵隔病变,具有投射量小、费用低等优点,是肺癌初筛的首选检查方式,并常被用于术后复查。中央型肺癌在早期可无异常胸部 X 线征象。虽然胸部 X 线平片能提高肺癌的检出率,但其组织显像不清晰,对比度差,细微结构无法辨认,很难发现直径 < 5 ~ 6 mm 的病变,且存在死角。肺癌高危人群或检查结果异常者还需进一步完善 CT、病理检查等明确诊断。

2. 胸部 CT 平扫:CT 作为当前临床应用最广泛的检查之一,具有检查快捷、设备要求低等优点,CT 平扫

又可细分为低剂量 CT、普通 CT、高分辨率 CT、增强 CT 等,其中低剂量 CT 具有辐射剂量低的优势,可作为初期筛查的有效方法;高分辨率 CT 则是针对肺内细小构造或作为肺小结节的一种精度更高的检查方式;增强 CT 的原理是通过观察注射的造影剂是否显影强化来帮助临床医生进一步分辨肿瘤组织。与胸部 X 线平片比较,胸部 CT 可提供更多关于肺结节的内部结构及边缘特征等信息,因此可克服胸部 X 线平片的不足,能作为高危人群肺癌筛查可靠的基础检查手段。

3. 肺小结节薄层 CT:是一种专门针对肺小结节的检查方式,较普通高分辨率 CT 的分辨率更高(高分辨 CT 层距 < 5 mm,薄层 CT 层距 < 2 mm),较高的分辨率使其能精确测定结节的体积、密度、与血管的关系等,使用胸部薄层 CT 的 DICOM 格式联合人工智能深度挖掘分析可辅助明确肺结节位置、形状、边缘、密度和血管生成等信息,协助鉴别诊断和指导临床治疗,进一步提高筛查的精准度,更好地帮助临床医生判断病灶的良恶性,从而明确诊断。

4. 正电子发射计算机断层显像(PET)/电子计算机断层扫描(CT):是一种无创检查方法,主要原理是肿瘤细胞具有较高的葡萄糖摄取率和代谢率,其在肺癌的诊断、分期、疗效监测及预后评估等方面发挥重要作用。因 PET/CT 可同时反映病灶的解剖结构和代谢情况,研究显示, PET/CT 的诊断符合率为 94.11%,灵敏度为 93.88%,特异度为 94.74%。标准摄取值(SUV)是 PET/CT 最常用的诊断参数,是对肺癌 PET/CT 图像分析判断的主要量化指标,反映病灶肿块的代谢信息。有研究提示良性病灶 SUV_{max} 明确低于恶性病灶^[5],恶性肿瘤患者 PET/CT 的 SUV_{max} 可在一定程度上预测患者肿瘤复发、转移和生存预后,表明 PET/CT 中的 SUV_{max} 变化与肿瘤患者的临床疗效有一定关系^[6],且肺癌患者的 SUV_{max} 往往 > 2.5,鳞癌患者的 SUV_{max} 较高。

PET/CT 常应用于肺癌高危实性结节或部分实性结节的诊断,可有效地为临床医师提供相应的功能学

信息和解剖学信息,当存在多个结节时还可为选择哪个结节进行活检提供参考意见,为肺癌的诊断、性质鉴别提供全面的评估信息。在此基础上,通过评估病灶的 SUV_{max} 鉴别诊断肺癌的良恶性极大地提升诊断准确率,为临床诊治方案的制订提供科学依据。但目前 PET/CT 因价格过高,其普及率较低。

由于 PET/CT 价格较高,因此不建议作为肺癌常规初筛手段,仅在胸部 CT 结果异常及有特殊要求的患者中应用:(1)对于胸部低剂量 CT(LDCT)提示直径 ≤ 8 mm 的纯毛玻璃样结节,一般不推荐应用;(2)对于直径 > 8 mm 的实性肺结节,推荐行 PET/CT 以区分良恶性;(3)对于直径 > 8 mm 不能定性的半实性肺结节,建议除常规扫描外,加做延迟扫描以提高阳性率。

5. 弥散加权磁共振成像(DW-MRI):虽然 DW-MRI 对肿瘤的筛查和诊断较 PET/CT 起步晚,但其主要优势在于可区分肺门血管、纵隔与淋巴结及肿块,还可多面成像,从而更好地确定肿瘤范围及血管受累情况,同时无放射污染和核素污染。有研究表明,DW-MRI 筛查 6 ~ 7 mm 肺结节的敏感性和特异性分别为 95.2% 和 99.6%,而筛查 8 ~ 14 mm 肺结节的敏感性和特异性可达 100.0% 和 99.6%,提示 DW-MRI 可用作肺癌筛查的替代检查手段。越来越多的证据表明,对于直径 > 5 mm 的肺实性结节且难以接受放射性检查的患者,DW-MRI 可作为 LDCT 或 PET/CT 的替代检查手段。

二、气管镜

1. 纤维支气管镜:最常见用于肺癌的诊断和治疗。有研究提示肺癌的治愈成功率 $< 13\%$,一方面,由于除体检者可在早期发现肺部病变外,其余患者均为出现临床症状后才首次就诊,此时已多为中晚期;另一方面,影像学检查只能对病灶的大小、位置进行评估,尚无法对其性质进行鉴别,作为内窥镜检查技术的一种,支气管镜检查是获得肺部病变活组织检查的微侵入式方法,纤维支气管镜可通过活检、刷检、灌洗等一系列方法对肺部病变尤其是中央支气管内病变进行确诊,且有较高的确诊率^[7],但支气管镜的检出率与肿瘤大小及部位密切相关,总体上肿瘤直径越大,检出率越高(≤ 2 cm, 34%; > 2 cm, 63%),越靠近主支气管及叶支气管,检出率越高^[8],且非实性病变的恶性可能性较高(59% ~ 73%)^[9]。研究显示,鳞癌检出率最高,其次为腺癌和小细胞癌^[10],主要原因可能为鳞癌发生率高,且多为中央型肺癌,往往呈外向型生长,而纤维支气管镜接触面积较大,全程的实时监测及活检针的运用增加了肺癌的检出率。除了用于诊断,对于有支气管阻塞急需处理的患者同时可通过电灼、冷冻疗法、激

光等方法打开气道,植入金属或硅胶支架,气道腔的重建明显提高了肺癌患者的生活质量,同时所获得的活检样本可用于进行诊断、分期和分子检测,这不仅适用于肺癌,也适用于转移至肺的其他肿瘤。通过不断研发,支气管镜已在原始基础上发展了多种高精度性、低并发症的检查手段。

2. 超声支气管镜检查(EBUS):最常用于肺癌的确诊,并通过淋巴结活检对肺癌进行分期,EBUS 明确纵隔肿物和淋巴结病变性质的特异性和敏感性分别为 97% ~ 99% 和 90% ~ 95%,当其用于肺癌分期时特异性可达 100%,敏感性为 93%^[11]。

超声内镜引导下经支气管针吸活检(EBUS-TBNA)是目前病理确认肺癌转移至纵隔淋巴结的首选方法^[12]。EBUS-TBNA 是一种微创、温和、有效的方法,研究报道,其最常见并发症为出血,发生率仅为 0.68%,其次为气胸(0.03%)、感染(0.19%),因此具有较高的安全性^[13]。EBUS-TBNA 对于评估肺癌分期和制定临床决策至关重要^[14]。超声探头的彩色多普勒模式可准确辨别不同结构如血管等,探头可准确监测支气管镜内的穿刺针,当发现目标病灶如肿块和淋巴结后,支气管穿刺针系统通过支气管镜的通道插入,并通过针的间歇抽吸和搅动来吸引经支气管标本,整个过程均可在超声图像上进行实时监控,在提高确诊率的同时减少相关并发症的发生。该技术主要适用于肺部外周微小结节通过普通诊断不能确诊的患者,突破传统支气管镜仅进入段支气管的瓶颈,提高了支气管镜检查的深入度,为周围型病灶的诊断提供了较好的微创诊断解决方案,是发现和诊断早期肺癌的重大突破。

除了经超声内镜引导下的支气管针吸活检,还有学者试图使用 EBUS 超声图像判断淋巴结病变的性质,根据淋巴结的血流信号将其分为 4 级:血流或仅有少量血流记为 0 级;肺门处有少量大血管流向淋巴结中心记为 I 级;有呈弯曲长条状的血管或出现少量点状、棒状血流信号记为 II 级; ≥ 4 条血管供血,血流丰富记为 III 级。该分级系统诊断淋巴结恶性的特异性、敏感性分别为 69.6%、87.7%,诊断准确性为 78.0%;采用该系统预测转移性病灶的准确性则为 80.3%^[15]。

3. 电磁导航支气管镜检查(ENB):是一种新型实时电磁制导系统复合支气管镜检查,是目前国际上较为先进的肺病灶定位技术,其原理与我们目前使用的 GPS 导航非常相似。通过扫描患者 CT 片,用 ENB 专门的软件系统对患者肺部结构进行三维重建,生成轴位、冠状位、矢状位坐标,获得模拟的 3D 支气管树图像,锁定目标病灶后,系统可自动生成最佳路径导航计划,并实时导航,使探头准确到达目标病灶,并获得病

灶活检。同时 ENB 具有导航定位精确、无射线辐射、快捷方便、无需使用造影剂等优点。因为使用 ENB 进行肺活检时胸膜未被破坏,因此 ENB 最大的优势在于其安全性,ENB 术后出现的气胸发生率明显低于经皮肺穿刺等操作,约为 0~10%^[16],且仅有极少数患者检查后出现轻微的低氧血症和少量出血。

电磁导航支气管镜技术不仅可用于肺癌的诊断,同时在肺癌的精准治疗上也有重要的应用前景,其可通过两方面发挥作用:(1)磁导航示踪实时监测应用无线微型电磁感应器置入相应的目标病灶,对病灶部位进行精确定位和实时监测;(2)通过磁导航技术精确定位病灶后,可用荧光示踪剂标记等进一步对病灶进行标记,以便外科医生术中快速确定病灶部位和精准切除的范围,或在磁导航系统的引导下结合射频消融技术,直接对病灶进行消融治疗。

三、经皮肺穿刺活检

经皮肺穿刺活检(TNB)是在医学影像设备(胸部 X 线、CT)的引导下,利用活检针经皮穿刺通过胸壁、胸膜腔脏层胸膜刺入肺组织,以获取病理诊断所需的组织或细胞标本的诊断技术,目前已被广泛接受为诊断肺结节的主要方法。通常使用的模式包括透视、常规 CT 和螺旋 CT,而后者应用更广泛。

CT 引导下 TNB 是采用针刺吸引或活检枪对肺周围性病灶或弥漫性病灶取活组织标本行病理组织学及细胞学检查的方法。纤维支气管镜和痰细胞学检查对中央型肺癌的确诊率虽然较高,但对肺周围占位性病变的诊断阳性率却仅为 20%~70%。而经皮肺穿刺活检术对肺内周边型病变的诊断则有较大帮助,其在 CT 引导下能清晰显示肺内病变组织的大小、外形、位置、病变与周围组织的位置关系,准确定位,并可随时监测穿刺针的具体进针方向、位置,其成功率较高,也较为安全,可以得到足够样本进行细胞组织学评估。CT 引导下经皮肺穿刺活检术对恶性肿瘤诊断的敏感性、特异性和准确性分别达 82%~99%、86%~100% 和 64%~97%^[17],但其精准度随病灶大小的减小而下降。另外,对于失去手术治疗机会的晚期肺癌患者,在选择化疗和放疗前,为获得病理类型诊断,经皮肺穿刺活检亦有较大帮助。经皮肺穿刺活检虽对人体组织的创伤较小,且能反复操作,但仍是一种有创的检查手段,存在发生气胸、出血、栓塞、针道种植及感染的风险。因此,严格掌握 TNB 的适应证和禁忌证极为重要。

四、液体活检

目前,进行肺癌早期诊断或筛查的方法包括应用

影像学手段和液体活检技术检测循环或非循环生物标志物两种。多年来,肿瘤蛋白质生物标志物如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)等已广泛用于肺癌的早期筛查、疗效评估、随访监测、预后判断等方面。上述标志物的实用性在临床实践中已得到充分证实,但由于其在非肿瘤条件下仍可升高,因此缺乏一定的特异性。肺癌对靶向治疗的潜在应答依赖于许多相关的生物标志物,包括表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、ROS-1 和程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)等,生物标志物的识别通常基于外科活检,然而,当组织难以达到或需要多种分析来监测肿瘤进展和治疗反应时,作为一种有效的非侵入性检查方法,液体活检为检测、分析和监测各种体液及分泌物中的肿瘤细胞而非肿瘤组织提供了机会,无组织活检的 NSCLC 患者可采用液体活检,与组织研究比较,液体活检寻找肿瘤特异性突变的敏感性为 70%,特异性为 69%,若液体活检未发现突变,可能是由于肿瘤中没有突变或测量技术不够敏感。这种与阴性结果相关的不确定性可以通过同时显示来自原发肿瘤组织分析的参考突变来减少。越来越多的学者将目光投向了其他血液标志物的研究,包括循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、微小核糖核酸(miRNA)、外泌体、肿瘤血小板(TEPs)等,随着技术的成熟与发展,上述标志物的检测方法变得越来越快速、准确^[18-19]。

液体活检的一个主要优点是可以快速进行肿瘤基因分型,避免了组织活检的固有风险和给患者带来的不适。液体活检的高质量数据在分析前有 3 个重要步骤:抽血、ctDNA 离心和 ctDNA 提取。然而,使用这种样本来源的主要缺点是肺癌患者血浆 ctDNA 水平通常很低,不到总细胞游离 DNA 的 0.5%^[20]。因此,在考虑将液体活检作为肺癌的早期诊断工具或可能作为预测试验之前,一方面必须优化检测方法的特异性、敏感性及技术的标准化,另一方面,必须进行仔细的临床验证以尽量减少假阳性结果的产生。

1. CTCs:由澳大利亚医生 Ashworth 首次提出,为原发灶或转移灶的肺癌细胞脱落进入外周血,经历了上皮间质转化过程,具有更强的迁徙性和侵袭性,极易产生远处转移。由于 CTCs 的完整性,获得其信息即可提供关于肿瘤形态或蛋白表达的信息^[21]。有研究表明,肺癌高风险人群(慢性阻塞性肺疾病患者、吸烟者)即使胸部 CT 检查未见明显异常,但仍可分离出 CTCs,随后对高危人群每年进行 1 次胸部 CT 检查,发现最初检测到 CTCs 的患者随后检测出肺部结节的几率明显增加,且大多与肺腺癌相关。在初次存在 CTCs 的人群中,其继发性肺癌的预测价值为 100%^[22]。从

外周血分离 CTCs, 避免了侵入性且复杂的活检程序。肿瘤细胞系的培养需要的时间较长且均为同质, 不能准确反映遗传多样性和不断变化的肿瘤微环境。与之相比, CTCs 衍生的异种移植瘤可以更准确地反映肿瘤的生物学特征, 为研究其动态演变提供一个可视窗口, 允许在分子水平上对肿瘤纵向演变进行监测, 从而指导诊断、预测预后和治疗决策。但 CTCs 作为早期诊断的标志也存在一定限制, 由于在外周血中十分稀少, 对其捕获无异于大海捞针, 因此, 急需开发更先进准确的技术用于检测 CTCs。

2. ctDNA: 是肿瘤细胞坏死或凋亡后释放到血液中的 DNA, 当肿瘤负荷增加时, 患者的 ctDNA 水平会升高, 因此, ctDNA 是诊断、预测预后及筛查肺癌的最佳材料。Szpechcinski 等^[23] 研究显示, 与健康人群比较, 肺癌患者血液中 ctDNA 水平升高, 提示其在肺癌筛查和早期诊断中潜在的临床价值。研究显示血清和血浆标本中的 ctDNA 含量不同, 与血清比较, 血浆中的突变载荷更高, 因此血浆是 ctDNA 较好的来源^[24]。应用荧光定量 PCR (RT-PCR)、数字 PCR 等技术可以对 ctDNA 进行定量检测, 且可以反映肿瘤组织中基因的突变, 因此 ctDNA 对肺癌早期诊断有极大的潜力。与组织活检操作比较, ctDNA 可从血液样本中获取, 极大降低了患者的医疗风险和成本, 同时 ctDNA 不仅可以阐明异质基因突变特征, 还可以评估疾病进展风险, 但现存的技术依然无法克服 ctDNA 敏感性分析的难关, 因此, ctDNA 的检测目前仍存在一定的局限性。

3. miRNA: 是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 通过介导转录后沉默在很多类型肿瘤中起关键作用。通过不同 miRNA 在肺癌中的差异表达, 可对肺癌的发生发展、疗效检测及生存预后进行评估。miRNA 的传统检测方法包括 Northern blot、微阵列法 (microarray)、RT-PCR, 其中 RT-PCR 最常用、应用较为广泛。研究表明, miRNAs 诊断 I 期肺癌的敏感性、特异性、受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积分别为 0.80、0.81、0.88, 通过对肺癌和健康对照组进行基因测序发现的一套特征性 miRNA 可能成为筛查高危人群或诊断早期肺癌有前景的生物标志物^[25]。

非侵入性和稳定性使循环 miRNAs 成为诊断肿瘤的潜在工具, 但不同来源的 miRNA, 如血浆、血清、全血、外泌体, 在分离过程中存在质量和数量上的差异; 此外, 部分研究的样本量较小, 可能导致结果出现差异。

4. 外泌体: 是一种细胞源性囊泡, 可以从机体血浆、唾液、尿液、乳汁、胸腔积液、脑脊液、精液等多种体液中检测到, 其内含蛋白质和 miRNA 等遗传物质, 通过对肿瘤性外泌体的检测分析可以得到肿瘤细胞的相

关信息^[26]。许多技术已经被开发用于外泌体的分离, 如超速离心法、过滤离心、密度梯度离心法、免疫磁珠法、磷脂酰丝氨酸亲合法、色谱法等。分离后, 蛋白质印迹法 (Western blot)、RT-PCR、核酸测序、酶联免疫吸附试验 (ELISA) 及其他可商购的试剂盒可用于检测外泌体的蛋白质和 miRNA 含量。有研究结果显示, 在肿瘤来源的外泌体 miRNA 中, miR-181-5p、miR-30a-3p、miR-30e-3p 和 miR-361-5p 体现了诊断肺腺癌的特异性, miR-10b-5p、miR-15b-5p 体现了诊断肺鳞癌的特异性^[27]。外泌体的优点在于有囊泡包被, 使内部多种遗传物质可以稳定存在, 然而获得外泌体的技术仍在发展当中, 这也是限制其研究的主要原因。

5. TEPs: 是机体与肿瘤细胞对抗的过程中, 肿瘤相关分子可以转移至血小板内, 最终形成 TEPs。有研究表明, 与健康个体的血小板相比, 其中有 20 种非蛋白质编码 RNA 的水平发生改变, 通过此方法区分肿瘤患者和健康个体的准确率可达 96%。TEPs 的 RNA 测序数据结合计算机的帮助判断样本原发肿瘤部位的准确度为 71%。在 NSCLC 患者中, 肿瘤血小板的 mRNA 谱还可以显示 KRAS 野生型肿瘤、EGFR 突变型肿瘤、MET 过度表达的 KRAS 突变型肿瘤患者的分化^[28]。与 CTCs 比较, TEPs 更加丰富。但目前分析的样本数量相对较少, 因此, 获得 TEPs 的技术仍在研究发展中。

6. 肿瘤标志物: 是由肿瘤本身合成、释放或机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质, 存在于血液、细胞、组织或体液中, 反映肿瘤的存在和生长。目前常用于肺癌的肿瘤标志物主要包括: (1) 胃泌素释放肽前体: 可作为小细胞肺癌诊断和鉴别诊断的首选标记物; (2) 神经元特异性烯醇化酶: 用于小细胞肺癌的诊断和治疗反应监测; (3) CEA: 主要用于判断肺腺癌复发、预后及肺癌治疗过程中的疗效观察; (4) 细胞角蛋白 19 片段: 对肺鳞癌诊断有参考意义; (5) 鳞状细胞癌抗原: 对肺鳞癌疗效监测和预后判断有一定价值。

五、痰液细胞学检查

痰液细胞学检查是肺癌诊断中较为便捷、经济的方法, 且因患者易接受、特异性较高等优势而被广泛应用于肺癌的筛查。除了传统的直接涂片法, 新的检查方法还包括液基薄层细胞学制片和痰沉渣琼脂石蜡双包埋切片技术。液基薄层细胞学检测技术对肺癌诊断及分型的准确率均高于直接涂片法。痰液细胞学检查是一种特异性很高而敏感性较弱的手段, 使用分子生物标记物可增强肺癌检测的敏感性, 包括羧基苯基卟啉标记的痰液细胞、痰液甲基化基因检测等可用于肺癌的早期筛查和辅助检测。由于特异性很高而敏感性

较弱,痰液细胞学检查仅对肺癌诊断起提示作用,而不能作为主要筛查手段。建议将痰液细胞学检查与其他方法联合使用,以提高阳性诊断率。

六、拉曼光谱检测

拉曼光谱检测技术是一种新型的非侵入性微量物质检测技术,具有特异度好、敏感度高、快速且有效等优点。拉曼光谱由印度物理学家 Raman 等^[29]学者于 1928 年发现,是一种研究分子振动的光谱学方法,可通过实现分子化学物质的指纹识别,从而无损地检测生物分子。在肿瘤检测方面,其可以检测到与肿瘤病变相关的微小分子层次变化,如高代谢活性、染色质无序、核质比增加、蛋白质和脂质分子水平变化等。

Tang 等^[30]应用共焦显微拉曼光谱技术分析肺癌及癌旁正常组织切片,得出两种组织的谱图在峰频移及峰强度方面表现出明显差异;McGregor 等^[31]开发了快速实时内镜拉曼光谱检测系统和专用于肺部检测的内窥镜拉曼导管,使检测时间缩短至 1s 以内^[32];Weng 等^[33]采用相干反斯托克斯-拉曼散射技术结合深度学习算法研究肺癌的自动鉴别诊断,其判别正常组织、小细胞肺癌组织、腺癌组织及鳞癌肺组织的准确度高达 89.2%。作为一种非侵入性检测技术,拉曼光谱可在呼出气体、唾液、尿液等样品中进行检测,对于早期肺癌的诊断具有操作简单、快速有效、灵敏度及特异度高的优点,在早期肺癌诊断方面的应用前景广阔。

综上所述,对于肺癌的诊断,需综合应用多种方法以提高诊断效率。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2) : 87-108.
- [2] Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2014 [J]. China Cancer, 2018, 27 (1) : 1-14.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1) : 7-30.
- [4] Yang HX, Woo KM, Sima CS, et al. Long-term Survival Based on the Surgical Approach to Lobectomy For Clinical Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison of Robotic, Video-assisted Thoracic Surgery, and Thoracotomy Lobectomy [J]. Ann Surgery, 2017, 265 (2) : 431-437.
- [5] 刘宏伟, 王涛, 王健. PET-CT 在肺癌诊断中的应用与意义分析 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11 (15) : 74-76.
- [6] 李文新, 沙如拉, 包佳琪, 等. 胰腺癌患者术前 PET/CT 对术后复发及预后预测价值分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22 (14) : 1138-1142.
- [7] Leone FT, Everscasey S, Toll BA, et al. Treatment of Tobacco Use in Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed; American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2013, 143 (5 Suppl) : e61S-e77S.
- [8] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records [J]. Ann Intern Med, 2011, 155 (3) : 137-144.
- [9] Gex G, Pralong JA, Combescure C, et al. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis [J]. Respiration, 2014, 87 (2) : 165-176.
- [10] 赵建, 童伦兵, 方永昆, 等. 肺炎型肺癌的 CT 诊断与鉴别诊断 [J].

- 武警医学, 2017, 28 (12) : 1236-1239.
- [11] Dong X, Qiu X, Liu Q, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96 (4) : 1502-1507.
- [12] De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45 (5) : 787-798.
- [13] Sano FL, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy [J]. Respir Res, 2013, 14 (5) : 50-58.
- [14] Dong X, Qiu X, Liu Q, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in the Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis [J]. Ann Thoracic Surgery, 2013, 96 (4) : 1502-1507.
- [15] Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, et al. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7 (6) : 1009-1014.
- [16] Makris D, Scherperel A, Leroy S, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions [J]. Eur Respir J, 2007, 29 (6) : 1187-1192.
- [17] Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. CT-guided percutaneous transthoracic biopsy in the diagnosis of mediastinal masses: evaluation of 73 procedures [J]. La Radiol Med, 2008, 113 (1) : 3-15.
- [18] Strotman LN, Millner LM, Valdes Jr R, et al. Liquid biopsies in oncology and the current regulatory landscape [J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20 (5) : 429-436.
- [19] Mamdani H, Ahmed S, Armstrong S, et al. Blood-based tumor biomarkers in lung cancer for detection and treatment [J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6 (6) : 648-660.
- [20] Malapelle U, Pisapia P, Rocco D, et al. Next generation sequencing techniques in liquid biopsy: focus on non-small cell lung cancer patients [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5 (5) : 505-510.
- [21] 宋治鹏, 刘洋. 液体活检在肺癌早期诊断中的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21 (8) : 620-627.
- [22] Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. PLoS One, 2014, 9 (10) : e111597.
- [23] Szpechcinski A, Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, et al. Cell-free DNA levels in plasma of patients with non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease [J]. Br J Cancer, 2015, 113 (3) : 476-483.
- [24] Malapelle U, Mayo de-Las-Casas C, Rocco D, et al. Development of a gene panel for next-generation sequencing of clinically relevant mutations in cell-free DNA from cancer patients [J]. Br J Cancer, 2017, 116 (6) : 802-810.
- [25] Zhang Y, Sui J, Shen X, et al. Differential expression profiles of microRNAs as potential biomarkers for the early diagnosis of lung cancer [J]. Oncol Rep, 2017, 37 (6) : 3543-3553.
- [26] Simona T, Marco C, Ignacio G, et al. Exosomes isolation and characterization in serum is feasible in non-small cell lung cancer patients critical analysis of evidence and potential role in clinical practice [J]. Oncotarget, 2016, 7 (19) : 28748-28760.
- [27] Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (17) : 5311-5319.
- [28] Best MG, Sol N, Kooi I, et al. RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics [J]. Cancer Cell, 2015, 28 (5) : 666-676.
- [29] Diem M, Mazur A, Lena K, et al. Molecular pathology via IR and Raman spectral imaging [J]. J Biophot, 2013, 6 (11-12) : 855-886.
- [30] Tang WY, Liu WH, Sun LM, et al. Analysis of co-focus Laser Raman spectrums of lung cancer [J]. Laser J, 2007, 28 (3) : 91-93.
- [31] McGregor HC, Short MA, McWilliams A, et al. Real-time endoscopic Raman spectroscopy for in vivo early lung cancer detection [J]. J Biophot, 2017, 10 (1) : 98-110.
- [32] Yu L, Strandberg L, Lenardo MJ. Development and preliminary results of an endoscopic Raman probe for potential in vivo diagnosis of lung cancers [J]. Opt Lett, 2008, 33 (7) : 711-713.
- [33] Weng S, Xu X, Li J, et al. Combining deep learning and coherent anti-stokes Raman scattering imaging for automated differential diagnosis of lung cancer [J]. J Biomed Opt, 2017, 22 (10) : 1-10.

(收稿日期: 2020-01-20)

(本文编辑: 周三凤)