



扫一扫下载指南原文

· 诊疗方案 ·



扫码阅读电子版

肺癌筛查与管理中国专家共识

中国肺癌防治联盟 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会

通信作者：白春学，Email :bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 我国肺癌发病率及病死率均居恶性肿瘤之首，5 年生存率仅为 19.7%。要想解决肺癌防治的诸多问题，关键需要进一步推广和完善肺癌筛查及早诊早治策略。中国肺癌防治联盟、中华医学会呼吸病学分会肺癌学组携手国内呼吸科、胸外科和影像学科等相关领域知名专家在“肺结节诊治中国专家共识（2018 年版）”基础上，参考了国内外最新研究成果和各学科相关指南及共识，制定本共识。在传统“4P”疾病诊治模式的基础上，本共识增加了“5P”精准医学及液体活检的内容，旨在更好地体现基于遗传背景与环境差异的个体化肺癌筛查特点。本共识除了对现有肺癌筛查技术进行详尽介绍外，也对肺癌筛查全程管理进行系统阐述。此外，物联网医学具备全面感知、可靠传输和智能处理等功能，筛查过程中可辅助预测、检测和诊断，制定精准的筛查方案和调动患者参与性，其在肺癌筛查全程管理中的潜能被充分体现。力求真正做到精准筛查、防治和全程管理，从而更好地预防肺癌发生及改善肺癌 5 年生存率。

【关键词】 肺癌筛查；精准医学；物联网

基金项目：国家公益性行业科研专项（201402024）；复旦大学附属中山医院临床研究专项（2016ZSLC05）

DOI :10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002

Chinese expert consensus on screening and management of lung cancer

Chinese Alliance Against Lung Cancer, Chinese Medical Association of Respiratory Disease Branch Lung Cancer Study Group, Chinese Medical Doctor Association of Respiratory Doctor Branch Lung Cancer Working Committee

Corresponding author : Bai Chunxue, Email : bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 The incidence and mortality of lung cancer in China are the highest in all malignant tumors and the five-year survival rate is only 19.7%. In order to solve the problems in the prevention and treatment of lung cancer it is necessary to promote and improve the screening, early diagnosis and treatment strategies for lung cancer. Chinese Alliance Against Lung Cancer, Chinese Medical Association of Respiratory Disease Branch Lung Cancer Study Group and well-known experts in the fields of respiratory, thoracic surgery and imaging, develop this consensus based on "chinese expert consensus for diagnosis and treatment of pulmonary nodules (2018 version)" and the latest research results at home and abroad. Based on the traditional "4P" disease diagnosis and treatment model, this consensus has added the content of "5P" precision medicine and liquid biopsy, aiming to better reflect the characteristics of individualized lung cancer screening based on genetic background and environmental differences. In addition to a detailed introduction to the existing lung cancer screening technology, the consensus also systematically elaborates on the whole process of lung cancer screening and management. Furthermore, medical internet of things (MIoTs) has comprehensive sensing, reliable transmission and intelligent processing functions. MIoTs can assist in prediction, detection and diagnosis during the screening process, develop accurate screening programs and mobilize patient participation. The potential application of MIoTs in the whole process of lung cancer screening is fully reflected. We strive to achieve accurate screening, prevention and management and to manage the whole process, so as to better prevent lung cancer and improve the

five-year survival rate of lung cancer .

【Key words】 Lung cancer screening ;Precision medicine ;Internet of things

Fund program :National Nonprofit Industry Research Project (201402024) ;Clinical Research Project of Zhongshan Hospital ,Fudan University (2016ZSLC05)

DOI :10 .3760/cma .j .issn .1673-436X .2019 .21 .002

根据国家癌症中心发表的最新中国恶性肿瘤流行情况报告^[1],我国肺癌发病率居恶性肿瘤首位(57.26/10 万),新发肺癌病例约为78.7万例,超过第二位胃癌(40.3万例)近1倍;且无论男女,病死率也居恶性肿瘤之首,5年生存率仅为19.7%^[2]。为改善这一现状,笔者先后制定了“肺结节评估:亚洲临床实践指南”^[3]和“肺部结节诊治中国专家共识”^[4],2018年又进行了更新^[5],并细化了肺结节分类,定义了我国肺癌高危人群,同时为了提高肺癌的早诊水平和改善患者预后,推荐应用低剂量CT(low-dose computed tomography, LDCT)进行筛查,并增添物联网医学等辅助技术。然而,要想解决我国肺癌防治的诸多问题,关键需要进一步推广和完善肺癌筛查及早诊早治策略,同时也急需改变传统的疾病治疗模式,采用从“4P”到“5P”的新医学模式进行肺癌筛查工作。“4P”医学^[6]包含预防性、预测性、个体化和参与性。“5P”医学^[7]则在“4P”基础上增加精准医学,只有这样,才能最终做到基于基因与环境差异而进行的个体化筛查,更好地预防肺癌发生及改善肺癌5年生存率。

1 肺癌筛查策略

1.1 筛查意义 提高肺癌生存率最有效的方法是二级预防,即早发现、早诊断和早治疗。筛查是早期发现肺癌和癌前病变的重要途径。在众多无症状的人群中发现癌前或早期肺癌患者,并给予其精准防治,是提高肺癌治疗率的关键。

1.2 筛查人群 2011年美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)的随机对照研究结果显示,采用胸部LDCT对高危人群进行筛查可使肺癌的病死率下降20%^[8]。鉴于上述研究结果,我国也推荐肺癌高危人群应每年进行LDCT筛查,以早期诊断肺癌^[9]。但是,如何定位中国的筛查人群,还应因地制宜考虑,才能收到事半功倍的成效。与美国和欧洲国家相比,我国具有吸烟及被动吸烟人群比例较高、大气污染及肺癌发病年轻化的现状。因此,定位高危人群时既要参考美国ACCP及NCCN发布的临床指南^[10],也要考虑我国实际情况。中国肺癌防治联盟根据其牵头的“肺部结节诊治中国专家共识”^[4-5]并参考中华医学会放射

学会心胸学组发布的“低剂量螺旋CT肺癌筛查专家共识”^[9],建议将我国肺癌高危人群定义为年龄≥40岁且具有以下任一危险因素者:(1)吸烟≥400年支(或20包年),或曾经吸烟≥400年支(或20包年),戒烟时间<15年;(2)有环境或高危职业暴露史(如石棉、铍、铀、氡等接触者);(3)合并COPD、弥漫性肺纤维化或既往有肺结核病史者;(4)既往罹患恶性肿瘤或有肺癌家族史者,尤其一级亲属家族史。此外,还需考虑被动吸烟、烹饪油烟以及空气污染等因素。

2 肺癌筛查技术

理想的肺癌筛查技术应该具备下述条件:(1)简便;(2)易行;(3)价廉;(4)损伤少;(5)灵敏度高;(6)特异性高;(7)预测性高;(8)精准性高;(9)易掌握;(10)易个体化;(11)易指导预防;(12)患者易参与。符合上述条件越多的筛查方法,越利于普及和推广。但是,目前很难找到全部符合这些条件的方法,需根据筛查群体和技术可及性合理选择。

2.1 影像学

2.1.1 常规影像 X线胸片简便、易行和放射损伤少,常被用于术后复查,虽然能够提高肺癌的检出率,但很难发现直径<5~6 mm的病变,且存在死角。不建议用于肺癌的筛查。

2.1.2 胸部CT 与X线胸片相比,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,因此可克服胸片的不足,LDCT还可减少肺放射性损伤,更有利于筛查。一项长达10年的大样本早期肺癌研究证实,年度LDCT筛查可发现85%的Ⅰ期肺癌,而筛查后进行手术切除的Ⅰ期肺癌患者10年生存率为92%^[11]。美国国家癌症研究所进行的53 454例肺癌高危人群参与的LDCT对比胸片筛查肺癌的大规模随机对照研究(NLST)显示,LDCT筛查可以降低20%的肺癌病死率($P=0.004$)^[8]。该项研究对CT设备的要求仅仅为4排,也仅筛查了最初的3年^[12]。因此,LDCT筛查的获益可能被低估,随着筛查方案和阳性结果患者随访流程的优化,其特异性和敏感性会进一步提高。建议条件允许的情况下尽可能使用16层或以上多层螺旋CT进行肺癌筛查。

进行 LDCT 筛查时,应注意潜在的辐射诱发癌变、假阳性率高、过度诊断和增加医疗费用等问题。NLST 研究发现,LDCT 组总死亡率与胸片组同样明显下降,提示一年一度 LDCT 放射性可能不会对人体产生不利影响^[8]。为避免过度诊断,筛查后可采用常规 CT 或高分辨率 CT 等方法进行鉴别诊断。此外,中国 LDCT 价格仅为美欧国家的几十分之一,或者仅为胸片价格 2 倍左右。1 例晚期肺癌患者的化疗、放疗、免疫治疗和靶向治疗等费用远超数百次 LDCT 检查,足以抵消几百例患者的筛查费用。

简言之,LDCT 筛查技术具有简便、易行、价廉、损伤少、灵敏度高、患者参与性高和易普及等优点,可作为高危人群肺癌筛查可靠的基础检查手段。虽然其精准性和特异性尚需提高,但使用胸部薄层 CT 的 DICOM 格式联合人工智能深度挖掘分析^[13]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。

2.1.3 功能显像 PET-CT 检查在肺癌的诊断、分期、治疗评价中均有较高的敏感性和特异性^[14]。对于 LDCT 筛查中发现的可疑外周肺结节病灶,PET-CT 检查是良好的补充,能协助鉴别诊断和避免患者接受不必要的有创检查。一项小规模的临床试验^[15-16]发现,在可疑结节中 76% 可以通过 PET-CT 明确诊断。应用 PET-CT 诊断恶性结节的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 69%、91%、90% 和 71%。该试验结果提示,对 CT 发现的可疑病灶可进行选择性 PET-CT 检查。如为阴性,3 个月后应用 LDCT 随访,其敏感性和阴性预测值为 100%,可以有效减少有创检查^[15-16]。另一项临床试验也证实,对于 LDCT 筛查发现的可疑阳性结果,联合 PET-CT 检查可有效鉴别良恶性结节,避免不必要的有创检查和手术^[17]。但对于直径 < 8 mm 的肺癌结节,PET-CT 阳性率不高,需要密切随访以免漏诊。

PET-CT 在中央型肺癌的早期诊断中亦有一定作用。一项研究分析了 CT 检查阴性、由支气管镜检查确诊的 22 例患者 24 处早期中央型肺癌病灶,发现 PET-CT 对早期中央型肺癌的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 73%、85%、80% 和 79%^[18]。因此,PET-CT 可以发现 CT 阴性的早期中央型肺癌,是高度怀疑肺癌而 CT 检查阴性患者的良好补充。另外,一项纳入 849 例中国肺癌患者的研究表明 PET-CT 功能显像对表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor,

EGFR) 突变亦具有一定的预测价值,对于无法进行 EGFR 突变检测的患者,结合最大标准摄取值和临床病理特征能够更精准地预测 EGFR 突变^[19]。

PET-CT 具有灵敏度和特异性高、预测性和精准性好,以及可指导预防和个体化医疗等优势。但由于具有该设备的医疗单位较少,加之价格昂贵,可能会影响患者参与性,因此不建议作为常规肺癌初筛手段,仅在胸部 CT 结果异常及有特殊要求的患者中应用。对于胸部 LDCT 提示直径 ≤ 8 mm 的纯毛玻璃结节,一般不推荐应用;对于直径 > 8 mm 的实性肺结节,推荐 PET-CT 扫描区分良恶性^[5];对于直径 > 8 mm 的不能定性的半实性肺结节,建议除常规扫描外,加做延迟扫描以帮助提高阳性率。

弥散加权磁共振成像 (diffusion weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI) 在肺癌筛查中也具有一定优势。DW-MRI 基本原理是通过水分子的弥散 (布朗) 运动来反映组织的生物特性和微观结构,病变信号强度的量化指标用表观弥散系数来表示^[20]。

有研究表明,DW-MRI 对于 6~7 mm 的肺结节的筛查敏感性和特异性分别为 95.2% 和 99.6%,而 8~14 mm 的肺结节的敏感性和特异性可达 100% 和 99.6%,提示 DW-MRI 可用作肺癌筛查的替代检查手段^[21]。并且有研究表明 DW-MRI 与 PET/CT 相比,用于区分良恶性肺结节的敏感性差异无统计学意义,且活动性炎症病变在 DW-MRI 中的假阳性较少,其特异性显著高于 PET/CT ($P = 0.03$)^[22]。另一项研究对 113 例肺结节患者在治疗前分别进行了 DW-MRI 与 PET/CT 检查,结果显示病灶平均表观弥散系数与最大标准摄取值诊断恶性肺结节的敏感性、特异性差异无统计学意义,且表观弥散系数与病灶的细胞增殖指数 Ki-67 呈显著负相关 ($r = -0.66$, $P < 0.05$),而最大标准摄取值与 Ki-67 无显著相关性 ($r = 0.11$, $P > 0.05$)^[23]。因此,DW-MRI 在肺癌筛查中的前景是乐观的。

另有学者对比了 DW-MRI 与¹⁸F-FDG PET/CT 对儿童及青壮年恶性淋巴瘤及肉瘤患者的诊断效能,结果显示 DW-MRI 的敏感性、特异性和诊断准确率分别为 90.8%、99.5% 和 98.3%,而¹⁸F-FDG PET/CT 分别为 93.7%、97.7% 和 97.2%^[24]。结果表明,DW-MRI 可精准地反映全身淋巴结的病变情况,更有利于青壮年癌症的诊断和评估。

DW-MRI 对肿瘤的筛查和诊断比 PET-CT 起步晚,但其有无放射污染和核素污染的优势。它可以看作是一种新的功能成像方法,俗称“类 PET”。

越来越多的证据表明,对于肺结节直径 $>5\text{ mm}$ 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。

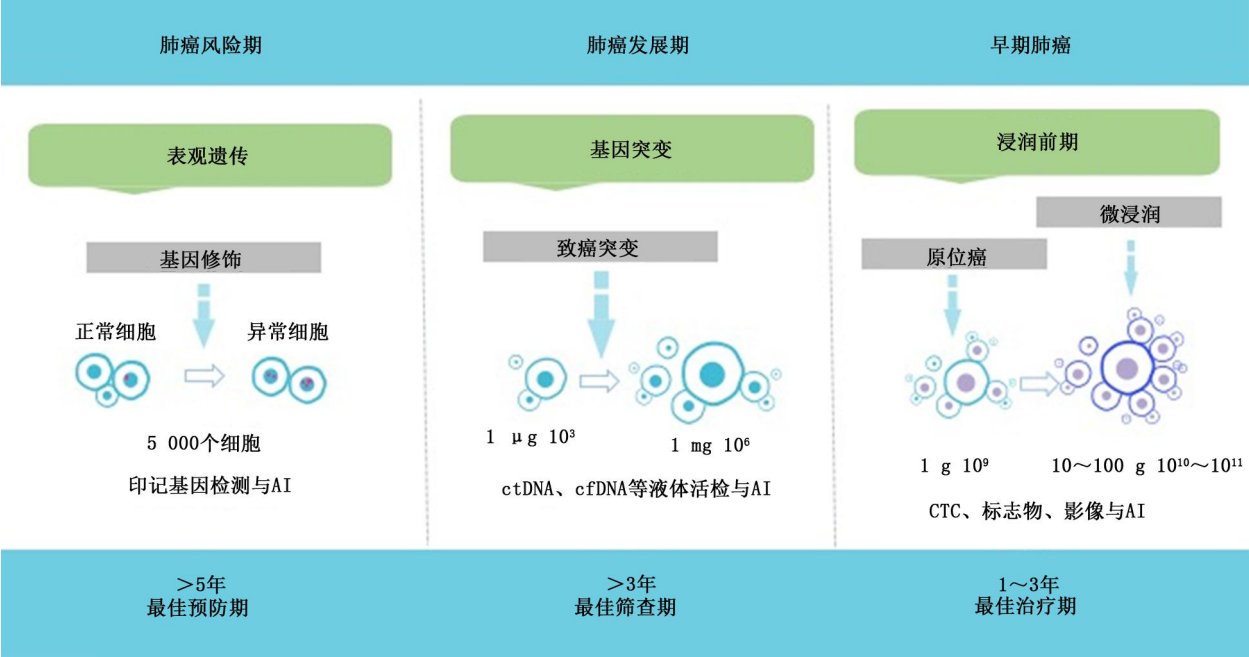
2.2 肿瘤标记物 假阳性结节的大量检出是 LDCT 筛查亟需解决的重要问题,需要其他筛查手段加以补充。近年来,表观遗传学^[25]、液体活检^[26]和生物标记物^[27-29]等肺癌检测技术的进步以及物联网医学^[30]等技术的应用为实施“5P”筛查模式奠定了基础。为达到“5P”医学要求,需要动态跟踪肿瘤细胞的变化,以便监测其随病程或治疗发生的高度异质性,进而配合筛查和制定精准个体化治疗方案。建议根据图 1 所列的技术流程,优化防治策略和及时干预,以达到事半功倍的效果。为此,还需要发掘表观遗传学、基因突变、细胞变异和浸润启动四方面信息,并掌握相关的预测、检测和诊断技术,才能对处于风险期和各阶段的肺癌筛查和管理游刃有余。如图 1 所示,最佳筛查期是亚临床肺癌阶段,这一阶段临床及影像学尚未发现异常,而表观遗传学及基因相关分子标记物已经可以被检测到。这无疑对以“液体活检”为基础的肺癌标记物筛查提出更高要求。

液体活检技术可通过非侵入性方式多次取样检测血液或尿液等体液中特定的生物标记物,协助诊断或提供相关肿瘤个体化信息。目前研究较多的是血液循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTC)、循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)以及肿瘤细胞分泌的含有核酸、蛋白质与脂质的囊泡

状外泌体检测技术^[26]。
2.2.1 常规肿瘤标记物 目前常用的标记物^[27]主要为:(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)癌胚抗原,主要用于判断肺腺癌复发、预后以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。

一项共招募了 715 名受试者的中国大规模多中心研究(临床试验管理标识符 NCT01 92 8836)^[29],通过在 ARCHITECT i2000SR 上对血清标记物胃泌素释放肽前体、癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原和细胞角蛋白 19 片段进行分析,以及采集相关临床信息,开发了肺癌风险模型和结节风险模型。与美国 AACC 模型比对发现,该模型具有更好的诊断效能(ROC 曲线下面积分别为 0.915 1、0.836 0, $P=0.001$),对早期肺癌和结节风险均有良好的预测价值,还可对不同水平的肺癌风险进行分层,适用于中国高风险人群。

对于随访中单一或者全部肿瘤标记物进行性增高的患者,需警惕肺癌发生或术后复发及转移^[29,31]。但这些传统的分子标记物通常只能有效检测肺癌晚期患者,而对 I 期肺癌诊断的阳性率低于 10%^[32],故应用时需要斟酌其利弊。



注:ctDNA 为循环肿瘤 DNA;cfDNA 为循环游离 DNA;CTC 为循环肿瘤细胞;AI 为人工智能

图 1 肺癌发生发展及预测诊断示意图

2.2.2 新型标记物

2.2.2.1 肿瘤相关抗原自身抗体 由于肿瘤患者可将自体蛋白识别为异源蛋白,从而诱导机体产生相关抗肿瘤抗原的自身抗体;同时免疫系统的持续信号放大功能,使自身抗体在肿瘤早期诊断上具有独特优势^[33]。通过目前通用的免疫学技术,在临床症状出现前 5 年即可检测到自身抗体。且该技术稳定性好,在血液循环中半衰期可达 30 d,可在离体样本中稳定存在,适用于临床常规采集和保存。这 2 个优点有助于克服肿瘤相关抗原检测早期肿瘤的局限性,为肺癌筛查提供了可行性。

目前,被研究测试过的肺癌自身抗体已有百余种^[34-35],尽管个别特异性较高,但多数灵敏度较低,而通过自身抗体组合检测可克服这一局限。多项国际研究表明,p53、NY-ESO-1、CAGE、GBU4-5、SOX2、Hu-D 及 MAGE A4 等 7 个指标组合(CE 认证)灵敏度达 47%,特异性达 90%^[34]。但这些数据均来自欧美人群,其在中国/亚洲人群中的意义尚有待系统评价。国内一项研究基于酶联免疫吸附试验方法检测患者 7 种肺癌自身抗体,其中纳入肺癌患者 818 例,结果显示肺癌组抗体浓度高于肺部良性疾病组,总体敏感性达 61%,特异性达 90%^[36]。另一组合 MAGE A1、SOX2、p53、GAGE 7、PGP9 5、CAGE、GBU4-5 指标在 I 期和 II 期肺癌患者中也具有很高的敏感性(62% 和 59%)。另一个上述 7 个指标组合(2015 年国家药监局注册)也在中国人群中进行了试验^[37],这是我国首个批准的肺小结节血液辅助检测指标;肿瘤免疫应答信号反映的肿瘤生物活性侵袭或惰性趋势,对于临床联合影像学评估肺小结节与发现早期肺癌有重要信息提示价值。综合国内外研究,自身抗体谱检测可能是一项有价值的早期肺癌筛查技术,但仍需进一步的中国人群最有效的组合及验证。

免疫功能标记物具有简便、易行、价廉、易掌握、损伤少、患者参与性高等特点,可能在今后的精准筛查中发挥重要作用。

2.2.2.2 CTC CTC 是指从恶性肿瘤原发部位脱落,通过血管或淋巴系统进入血液循环的细胞,它能够反映肿瘤组织的情况,也可以用无创方式替代或部分替代组织样本进行疾病诊断、分子测序、动态监测肿瘤变化及判断预后等。随着对 CTC 认识的拓展,其应用已经从数目检测走向了分子分型和细胞测序时代。已有研究证实,CTC 与肺癌分期有关,且可能预测患者靶向治疗的疗效。随着单细胞测序技术的进步,可以利用 CTC 从基因组或转录组水平

探究肿瘤内部机制,了解发病原因及耐药机制,甚至有机会预测耐药的发生。目前,CTC 已被写入最新版乳腺癌 NCCN 指南,其在肺癌领域的应用也必将得到不断推进。

我国一项多中心大规模临床试验结果表明,通过叶酸受体靶向 PCR 的 CTC 检测技术,肺癌检测的灵敏度和特异性分别为 80.2% 和 88.2%,其中 I 期非小细胞肺癌患者的诊断灵敏度达到 67.2%^[38]。该技术是目前国内唯一、也是首个经国家食品药品监督管理总局批准应用于临床肺癌 CTC 检测的试剂盒。此外,CTC 检测联合影像学检查可以大大提高肺结节诊断的特异性^[39]。但 CTC 检测被大规模用于临床,仍需要大样本多中心和更具说服力的研究,并在此基础上应用统一的检测方法,完善质量控制体系,以增强其可信度。

2.2.2.3 ctDNA 及其他血液组分 以 ctDNA 检测为代表的液体活检是一项突破性技术。通过分析 ctDNA 能够了解肿瘤基因组综合信息,找到体细胞突变,评估药物敏感性或耐药性。通过对 ctDNA 进行深度测序还可发现新的基因突变,揭露肿瘤组织的内部异质性。一项研究利用改进的液体活检技术分析血液中游离 DNA 甲基化信息,成功地进行了早期肿瘤检测并作了正确分类^[40]。目前 NCCN 指南已批准,可通过 ctDNA 检测 EGFR 等基因突变指导非小细胞肺癌临床用药。但美国临床肿瘤学会和美国病理医师学会分析了 1 000 余篇关于 ctDNA 的临床研究文章后指出,广泛推广这一技术进行基因突变检测仍需更多的有效性证据^[41]。

ctDNA 还可为影像学难以诊断的早期肿瘤提供参考。一项对肺结节良恶性的研究发现,ctDNA 不但具有高度的特异性和敏感性,还可发现新的驱动基因突变,且检出的敏感性与肺癌的严重程度和临床分期相关^[42]。此外,术后纵向随访 ctDNA 突变基因克隆和亚克隆还可预警肿瘤复发,最早可在复发事件前 463 d 被检测到^[43]。

除了 CTC 和 ctDNA 之外,液体活检技术还涉及血液中 RNA、蛋白质和外泌体等其他组分。蛋白质是重要的生物标记物,数十种肿瘤抗原或分泌蛋白已被广泛用于肿瘤诊断或治疗和预后判断。蛋白质组技术进一步推动了针对血液蛋白质的液体活检技术^[44],但如何充分利用血液中各种组分进行肿瘤诊断和预测复发转移值得深入研究。

2.2.2.4 基于表观遗传学检测 表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下基因表达的可遗传的变化的一门遗传学分支学科,包括 DNA

甲基化、组蛋白乙酰化和染色质构象变化等^[25,45]。目前较成熟的是印迹基因技术,具有简便、易行、灵敏度高、特异性高、易掌握和精准性好等优点,且具有预测性,可指导个体化预防,可用于预测肺癌风险。

基因组印迹是表观遗传学中基因调控的一种方式。其特点是来自特定亲代的一对等位基因中一个基因发生甲基化,会导致另一个基因陷入沉默状态,该种基因被称为印迹基因^[46]。肿瘤发生早期,印迹基因中沉默状态的等位基因发生去甲基化而被激活,呈现双等位基因表达(印迹缺失),甚至出现多等位基因表达(拷贝数异常)^[47-52]。而健康细胞印迹缺失的比例极低,与癌细胞成鲜明对比。因此,印迹基因的表达状态可作为病理标记,并通过特定分子检测技术,对细胞异常状态进行分析,具有很高的敏感性和特异性。采用印迹基因原位检测技术,可以直观地显示肿瘤细胞中印迹基因的表达状态,包括表达量、印迹缺失和拷贝数异常 3 个定量的指标,早期确定肿瘤的良恶性以及肿瘤的恶性程度分级。因此,印迹基因不但可能对肺癌进行早期诊断,还可能对其进行分型和判断预后,并指导治疗。同时,由于印迹基因在肿瘤生长过程中会出现变化,故对于高风险患者,筛查时应该动态观察其表达水平。

研究发现,在肺癌组织及痰液标本中多种基因甲基化水平均明显高于肺良性及健康对照组^[53-54]。如 SHOX2 的超甲基化可以区别肺癌及肺脓肿、感染、阻塞性肺疾病等其他良性肺部疾病,敏感性 & 特异性分别达到 68% 及 95%,提示 SHOX2 超甲基化可作为辅助肺癌诊断的标记物之一^[55]。应用 meta 分析研究进一步肯定了肺组织样本及非侵袭性样本 SHOX2 甲基化检测在肺癌诊断中的价值^[56]。因此,甲基化是一种非常具有潜在价值的标记物。然而早期肺癌患者中,血液中 DNA 甲基化的敏感性与特异性还需提高,联合检测多基因甲基化水平可能更具有诊断价值。

以液体活检为基础的检测技术可以在无法获得病理活检样本时在细胞水平及分子水平诊断早期肺癌,且具备简便、易行、易掌握、无损伤以及预测性、个体化和患者参与性高等优点,更适合肺癌筛查和指导预防,尤其是亚临床阶段的筛查。然而,需要在各种组学检测基础上的进一步科学验证及严谨的质控标准,未来几年内有望进一步地突破。

2.3 支气管镜筛查 影像等非创伤性技术很难回答如何对长期大量吸烟、易患中央型鳞癌的高危人群进行筛查等问题,特别是对于影像学阴性但反复

血痰的患者;也难以及时诊断痰脱落细胞阳性的早期中央型肺癌。与非创伤性筛查技术相比,活检可以得到更多符合精准医学要求的信息,有助于实施“5P”医学。但是,早期肺癌术前较难获得活检标本。因此,临床医师需要根据患者要求,权衡可及性、风险和成本效益等酌情选择支气管镜辅助筛查方法。

2.3.1 自荧光支气管镜 (autofluorescence bronchoscopy, AFB) AFB 检查技术具备灵敏度高、特异性好、有预测性及可个体化操作等优点,对于早期中央型肺癌,特别是 CT 难以显示的支气管腔内小病灶优势明显。因为常规白光支气管镜 (white light bronchoscopy, WLB) 难以发现一些黏膜和黏膜下早期病变。对于痰液发现恶性细胞而 WLB 检查未看到病变的患者,需要 AFB 检查。AFB 的原理为利用正常和病理状态下组织自荧光的特性观察和分析气管、支气管黏膜病变。将现代精密照相机、计算机控制的图像分析系统和荧光内镜系统连到 AFB 上,通过实时采集图像可检测出气管、支气管黏膜中很小区域的荧光变化;通过对异常荧光区域黏膜的活检,可增加小的恶变前病灶(发育异常)或原位癌的检出率。AFB 与痰脱落细胞检查联合可以有效提高早期中央型肺癌的检出^[57]。

欧洲一项收集了 1 173 例年龄 ≥ 40 岁且吸烟指数 ≥ 400 年支的吸烟者的大样本多中心随机对照研究表明,对于肿瘤侵袭前病灶(Ⅱ~Ⅲ度异常增生和原位癌),WLB 和 WLB+AFB 检出率分别为 2.7% 和 5.1% ($P=0.037$),且用 WLB+AFB 指导活检,可以将敏感性从 57.9% (单用 WLB) 提高到 82.3%^[58]。我国的一项研究也发现,与单用 WLB 相比,WLB+AFB 在诊断癌前病变和早期肺癌方面具有更高的敏感性(97.5% 比 80.0%)^[59]。然而,AFB 的特异性较低,假阳性较高。为此,有研究引入荧光颜色比(红/绿比)这一指标来指导活检。通过对 738 例患者的 3 362 处活检标本研究发现,将红/绿比 0.54 作为指标指导活检,高度和中度不典型增生的敏感性为 85%,而特异性也上升至 80%^[60]。

对长期大量吸烟的中央型鳞癌高危人群,特别是影像学检查阴性但反复血痰的患者,AFB 检查具有重要意义。一项研究发现,针对肺内存在浸润前病灶而影像学 CT 检查阴性的患者,联合 AFB 和 CT 检查随访可以有效提高早期肺癌的检出率和治愈率^[61]。

2.3.2 荧光共聚焦显微镜 (fibered confocal

fluorescence microscopy, FCFM) FCFM 是近年成功研发的技术,可与 AFB 结合用于肺癌早期诊断。FCFM 可以观察到支气管和细支气管壁上皮下网状板的清晰图像,信号主要来自基底膜区的弹性蛋白成分。目前认为,在癌前病变中存在基底膜网状板纤维结构的变化,可使用 FCFM 联合支气管镜早期发现支气管壁内的肿瘤。

临床应用时,可首先进行 AFB 检查,再对可疑病变部位有选择地进行 FCFM 检查,即所谓的“光学活检”,以提高支气管镜活检的阳性率,避免在病变阴性部位活检和重复操作。应用 FCFM 可准确发现支气管上皮化生、发育不良、原位癌和浸润性癌^[62]。联合使用 FCFM 和 AFB,可以在组织损伤最少的条件下,观察到与癌前病变有关的支气管基底膜变化,甚至是原位癌。

FCFM 具有灵敏度高、特异性高、个体化和精准性好等优点,还可预测和指导预防。但是,操作者需要有一定的气管镜使用经验,也需要有经济实力购置。基于以上原因,不作为常规推荐,有条件的中心可酌情开展。

2.4 痰液筛查 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广泛应用于肺癌的筛查。

痰液细胞学检查中,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技术和痰沉渣琼脂石蜡双包埋切片。常规的直接涂片法一直是我国脱落细胞学检查的常用手段,但其存在着明显不足,如易受标本采集方法、制片方法等人为因素的影响,也易因黏液干扰、背景污秽而进一步降低诊断准确率。相比常规痰涂片检查法,液基薄层细胞学制片技术则有着涂膜面积更小、阅片时间更短、涂片背景更干净、细胞结构更清晰立体、标本利用更充分等多种优势。液基薄层细胞学检测技术对肺癌的诊断价值高于直接涂片法,可降低肺癌的误诊率及漏诊率。如我国一项包含 601 例肺癌患者的研究^[63]证实,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。另外,痰沉渣琼脂石蜡双包埋切片也是痰液检查的重要方法之一,它不仅能够进一步行免疫细胞化学染色,以明确 HE 染色不能分型的病例,还可以进行反复、间断切片,以便清楚地观察到各种转移性肺癌的细胞。

一般来说,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。以四羧基苯基卟啉为生物标记物的研究显示^[64],肺癌患者痰标本中可以检测到四

羧基苯基卟啉标记的细胞,而健康志愿者痰标本则不存在荧光细胞,该检测方法总体准确度为 81%。另有一篇文献通过对包括 4 801 名受试者(2 238 例肺癌患者和 2 563 名对照者)、涵盖 32 个基因的 33 项研究分析发现^[65],痰中甲基化基因可用于肺癌的早期筛查和辅助检测,总体敏感性为 0.46(0.41~0.50),特异性为 0.83(0.80~0.86)。

另外,通过复杂的图像分析算法与人工智能相结合,即增强细胞学,能够使痰液细胞学检查变得更加可靠。目前,一种新的检测方法——三维流式细胞仪(LuCED)技术被证实高危人群中检测肺癌细胞的敏感性和特异性均>90%^[66]。这种方法利用 Cell-CT 平台生成等距、亚微米分辨率的三维细胞图像,通过特征提取和分类检查,达到高精度地识别痰中异常细胞的目的。

然而痰液检查仍存在一定的局限性,因此只能对肺癌诊断起提示作用,而不能作为主要筛查手段。建议将痰液检查与其他方法联合使用,可提高阳性诊断率。

推荐筛查技术:(1)LDCT。LDCT 可作为高危人群肺癌筛查的可靠检查手段。推荐筛查周期每年 1 次。初始筛查阳性可按共识流程进行跟踪管理,使用薄层 CT 的 DICOM 格式联合人工智能深度挖掘分析可辅助提高筛查的精准度。(2)肿瘤标记物。常用的标记物胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段对肺癌诊断有参考价值,但阴性不能排除肺癌。新型标记物对亚临床筛查意义重大,由于多数处于研发阶段,且价格昂贵,不作为常规筛查手段。目前仅有肿瘤抗原自身免疫抗体经国家食品药品监督管理总局批准应用,敏感性 & 特异性较高,可根据具体情况酌情应用。待其精准性达到筛查要求后,将具有重要的推广价值。(3)支气管镜。微创检查手术不作为常规筛查手段,但对于痰脱落细胞阳性者及影像学未见异常又高度怀疑肺癌者,临床医师需要根据患者要求,权衡可及性、风险和成本效益等酌情选择支气管镜下活检作为辅助筛查方法。荧光支气管镜具有灵敏度及特异性高、个体化和精准性好等优点,可提高中央型肺癌的检出率。但是,操作者需要有一定的气管镜使用经验,也需要有经济实力购置。(4)痰液细胞学检查。痰液细胞学检查是一种特异性很高而敏感性较弱的手段,不作为常规肺癌筛查手段。但由于其较为便捷、经济,易被患者接受,故可作为肺癌常规筛查的补充。液基薄层细胞学制片技术和痰沉渣琼脂石蜡双包埋切片方法可提高检出率。

3 筛查管理

3.1 筛查管理策略 在“5P”医学模式中,调动参与性是管理患者的基石。初筛后部分患者需要定期随访复查影像学及标记物等。但实际工作中会出现部分患者因过于焦虑而短期内频繁复查,以及无需手术或术后稳定期患者经一段时间随诊后放松警惕,甚至不积极配合复查及随访等问题。为解决这一难题,物联网技术的引入十分必要。该技术既可方便地与患者建立联系,树立有效术后管理目标,又可进行有计划、有组织、系统化的随访机制及术后健康教育,改变不良的行为生活方式,减少或消除影响健康的危险因素^[67]。对高危因素人群,特别是无症状者也要严格遵照医嘱定期复查,有条件者可以考虑精准监测,以便更精准地预防复发和转移。做到“三个链接全时空,融合四众在其中,质控防保与诊疗,全新模式惠众生”的效果^[25-26]。

3.2 筛查管理技术

3.2.1 初始筛查 可参考流程图(图 2)进行初始筛查。

3.2.2 物联网参与的肺癌筛查管理

3.2.2.1 物联网医学技术 物联网是美国麻省理工学院 Ashton 教授在 1999 年提出来的^[26]。现已延伸用户端和扩展到任何物与物之间,进行信息交换和通信的一种网络概念。物联网包括全面感知、可靠传输和智能处理功能,可应用于健康管理、医疗、术后管理和老年健康照护等领域,起到“云连知

名专家,端享现代医疗”的效果^[12-13]。其中人工智能带来的科技产品可以模拟人的意识、思维的信息过程协助医疗。虽然人工智能不是人的智能,但能像人那样思考问题,强人工智能可超过人的智能,用于早期肺癌诊断,监测术后复发和转移。

3.2.2.2 物联网辅助肺癌防治的潜能 由于物联网医学具备全面感知、可靠传输和智能处理三大流程和十大基本功能^[26](表 1),可以更好地辅助实施“5P”医学^[6]。同时还可以将共识指南融合到 5A 流程中(图 3),全时空辅助高危人群随访及肺癌患者教育、康复、防治肺癌术后复发转移。

表 1 物联网医学技术对“5P”医学模式的提升作用	
功能	管理术后患者应用
在线监测	适合在线监测病情,指导复发和转移的防治
定位追溯	定位患者,避免失联
报警联动	监测复发转移指标并设置报警,通过三级联动功能指导防治
指挥调度	指挥或教育患者配合监测,预防复发和转移
预案管理	预先设定术后管理规范,进行全天候管理和及时处置
安全隐私	为患者提供相应的安全保障机制
远程维保	适用于医疗的互联网服务
在线升级	是物联网自动服务的手段之一,保证其系统正常运行
领导桌面	利于专家收集海量信息,深度挖掘或者拓展诊疗功能,更好地解决医疗问题
统计决策	专家根据联网信息数据挖掘和统计分析,提出解决问题方法

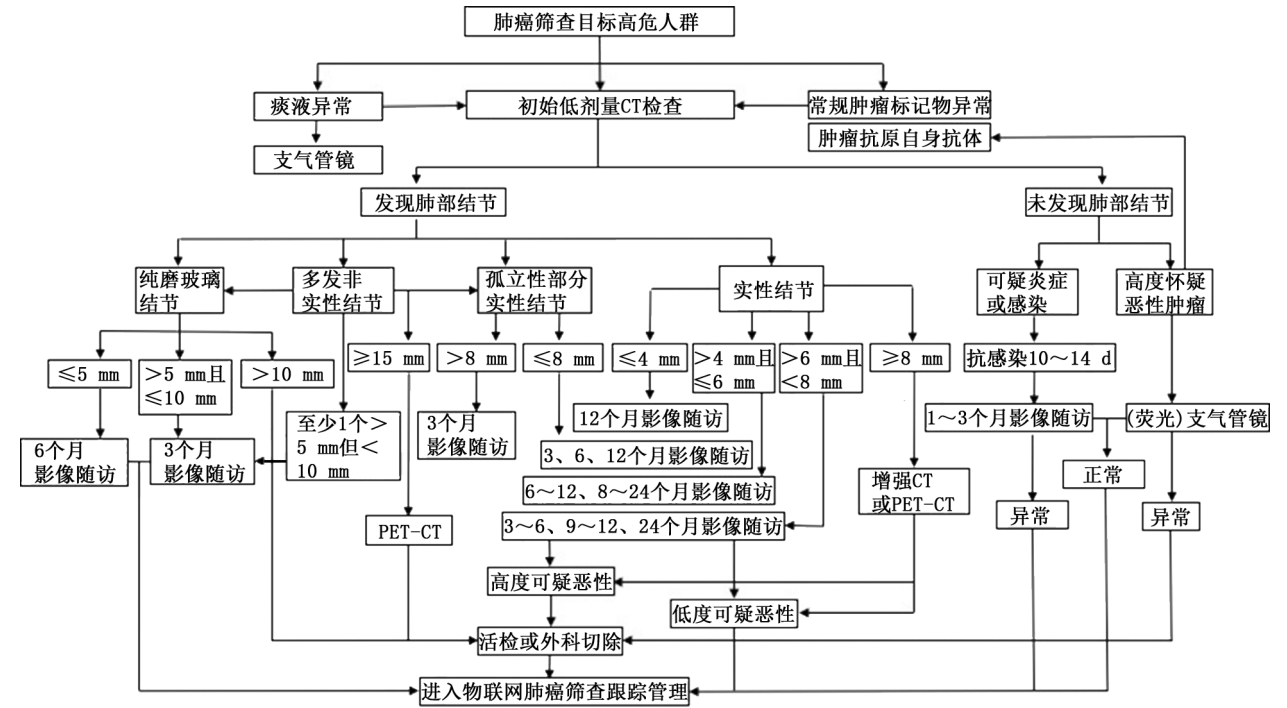


图 2 肺癌筛查推荐流程

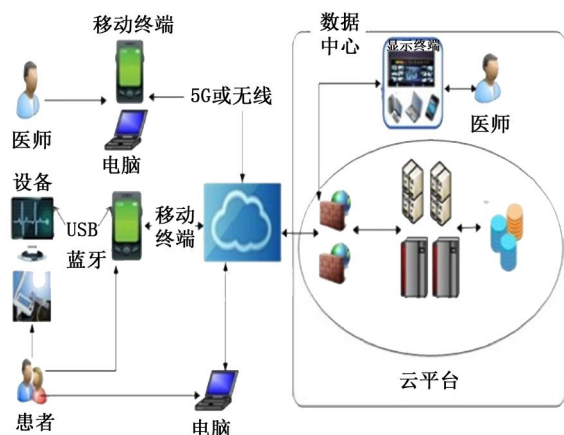


图3 肺癌筛查管理三级联动“5P”医学模式

3.3 筛查应用 物联网医学的深度挖掘和智能处理功能有助于全面了解患者从表观遗传学到蛋白的变化,从全身到局部的病灶和功能改变,进而得到精准、全面的数据,协助精准筛查和制定智能管理方案^[26]。(1)常规管理:通过 5A 流程辅助实施共识,尤其对初始筛查阳性需要复查患者的跟踪管理;(2)人工智能分析:包括影像、表观遗传学、液体活检和印迹基因的人工智能分析,据其做好智能管理方案;(3)患者教育:通过物联网医学这一技术,更好地教育患者^[12-13];(4)医患互动:通过互联网或物联网医学技术辅助医患互动,更好地调动患者积极性;(5)个体化:在分析时既注重共识和指南,又要侧重个体化,保证每个人受益。

4 小结

肺癌在中国恶性肿瘤死亡原因中居首位,我国肺癌每年新发病例约占全球的 1/3^[2]。因此,降低我国肺癌的发病率和病死率是亟待解决的重大公共健康问题,肺癌筛查至关重要。融入“5P”医学模式精准医学检测参与的肺癌筛查和诊断技术有助于推动肺癌的早发现、早诊断和早治疗。具备简便、易行、价廉、灵敏度高、特异性好、个体化、对人体损伤少的理想肺癌筛查技术,才能在大面积人群体检中普及。LDCT 既是高危人群肺癌筛查的基础检查手段,也是定期复查最可靠的随访手段。同时辅助人工智能深度挖掘分析可进一步明确肺结节位置、形状、边缘、密度和血管生成等信息,以提高筛查的精准度。常规肿瘤标记物联合胸部 CT 检查可进一步提高肺癌筛查的阳性率。

近几年,表观遗传学、液体活检等肺癌检测技术的开发及应用为亚临床期进行肺癌的个体化筛查提供条件,然而由于新型标记物检测多数处于研发阶段,不作为常规推荐的肺癌筛查手段,未来几年内可

以期待可信度更高的精准标记物应用于临床。

物联网医学技术的应用为实施“5P”医学为基础的个体化肺癌筛查及全程精准管理奠定了基础。物联网医学技术具有全面感知、可靠传输和智能处理三大基础流程,可辅助分析上述信息,辅助预测、检测和诊断,制定精准的防治方案和调动患者参与性,产生“名医治未病,大医惠众生”的效果。

执笔者(排名不分先后)

王琪、张晓菊、胡洁、白春学

专家组成员(排名不分先后)

白春学(复旦大学附属中山医院 上海呼吸病研究所)

白莉(陆军军医大学新桥医院)

白书忠(中华医学会健康管理学分会)

陈良安(解放军总医院)

陈宏(哈尔滨医科大学附属第二医院)

丁礼仁(浙江大学医学院附属第二医院)

郭述良(重庆医科大学附属第一医院)

郭其森(山东省肿瘤医院)

葛棣(复旦大学附属中山医院)

洪群英(复旦大学附属中山医院 上海呼吸病研究所)

胡成平(中南大学湘雅医院)

胡洁(复旦大学附属中山医院 上海呼吸病研究所)

黄建安(苏州大学附属第一医院)

黄云超(云南省肿瘤医院)

金阳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

李为民(四川大学华西医院)

李强(同济大学附属东方医院)

李亚斐(陆军军医大学)

毛红菊(中国科学院上海微系统与信息技术研究所)

钱桂生(陆军军医大学新桥医院)

施伟斌(复旦大学附属中山医院 上海呼吸病研究所)

史大鹏(河南省人民医院)

宋勇(东部战区总医院)

孙加源(上海交通大学附属胸科医院)

田京发(中华医学会健康管理学分会)

王广发(北京大学第一医院)

王凯(浙江大学医学院附属第二医院)

王洪武(应急总医院)

王琪(大连医科大学附属第二医院)

吴晓梅(哈尔滨医科大学附属第二医院)

伍建林(大连大学附属中山医院)

肖湘生(第二军医大学长征医院)

肖奎(中南大学湘雅二医院)

徐俊玲(河南省人民医院)

杨洋池(台湾大学)

杨拴盈(西安交通大学第二附属医院)

阎锡新(河北医科大学第二医院)

张国俊(郑州大学第一附属医院)

张国祯(复旦大学附属华东医院)

张艰(空军军医大学西京医院)

张捷(吉林大学第二医院)

张黎川(大连大学附属中山医院)

张晓菊(河南省人民医院)

赵培革(聊城市人民医院)

周承志(广州医科大学附属第一医院)

朱晓莉(东南大学附属中大医院)

朱煜(华东理工大学)

志谢 Ruth Katz (MD Anderson Cancer Center, Honorary Professor of Pathology, Tel Hashomer Hospital, Israel)参加本共识修改,并提供重要参考意见

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.

[2] Zeng H,Chen W,Zheng R,et al.Changing cancer survival in China during 2003-15:a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J].Lancet Glob Health,2018,6(5):e555-e567.DOI:10.1016/S2214-109X(18)30127-X.

[3] Bai CX,Choi CM,Chu CM,et al.Evaluation of pulmonary nodules clinical practice consensus guidelines for Asia[J].Chest,2016,150(4):877-893.DOI:10.1016/j.chest.2016.02.650.

[4] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组.肺部结节诊治中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(4):249-254.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.04.004.

[5] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组.肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(10):763-771.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.10.004.

[6] Hood L,Flores M.A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory[J].N Biotechnol,2012,29(6):613-624.DOI:10.1016/j.nbt.2012.03.004.

[7] Gorini A,Pravettoni G.P5 medicine: a plus for a personalized approach to oncology[J].Nat Rev Clin Oncol,2011,8(7):444.DOI:10.1038/nrclinonc.2010.227-cl.

[8] National Lung Screening Trial Research Team,Aberle DR,Adams AM,et al.Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J].N Engl J Med,2011,365(5):395-409.DOI:10.1056/NEJMoal102873.

[9] 中华医学会放射学会心胸学组.低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识[J].中华放射学杂志,2015,49(5):328-335.DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.05.003.

[10] Gould MK,Donington J,Lynch WR,et al.Evaluation of individuals with pulmonary nodules:when is it 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):e93S-e120S.DOI:

10.1378/chest.12-2351.

[11] Henschke CI,Yankelevitz DF,Libby DM,et al.Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J].N Engl J Med,2006,355(17):1763-1771.

[12] Patz EF Jr,Caporaso NE,Dubinnett SM,et al.National Lung Cancer Screening Trial American College of Radiology Imaging Network Specimen Biorepository originating from the Contemporary Screening for the Detection of Lung Cancer Trial (NLST,ACRIN 6654):design,intent,and availability of specimens for validation of lung cancer biomarkers[J].J Thorac Oncol,2010,5(10):1502-1506.DOI:10.1097/JTO.0b013e3181f1c634.

[13] Le V,Yang D,Zhu Y,et al.Quantitative CT analysis of pulmonary nodules for lung adenocarcinoma risk classification based on an exponential weighted grey scale angular density distribution feature[J].Comput Methods Programs Biomed,2018,160:141-151.DOI:10.1016/j.cmpb.2018.04.001.

[14] Steinert HC.PET and PET-CT of lung cancer[J].Methods Mol Biol,2011,727:33-51.DOI:10.1007/978-1-61779-062-1_3.

[15] Bastarrika G,Garcia-Velloso MJ,Lozano MD,et al.Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography[J].Am J Respir Crit Care Med,2005,171(12):1378-1383.

[16] Pastorino U,Bellomi M,Landoni C,et al.Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers:2-year results[J].Lancet,2003,362(9384):593-597.DOI:10.1016/S0140-6736(03)14188-8.

[17] Ashraf H,Dirksen A,Loft A,et al.Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning[J].Thorax,2011,66(4):315-319.DOI:10.1136/thx.2010.136747.

[18] Pasic A,Brooks HA,Comans EF,et al.Detection and staging of preinvasive lesions and occult lung cancer in the central airways with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a pilot study[J].Clin Cancer Res,2005,11(17):6186-6189.DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-2480.

[19] Lv Z,Fan J,Xu J,et al.Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2018,45(5):735-750.DOI:10.1007/s00259-017-3885-z.

[20] Luytbaert R,Boujraf S,Sourbron S,et al.Diffusion and perfusion MRI: basic physics[J].Eur J Radiol,2001,38(1):19-27.DOI:10.1016/S0720-048X(01)00286-8.

[21] Meier-Schroers M,Homs R,Skowasch D,et al.Lung cancer screening with MRI: results of the first screening round[J].J Cancer Res Clin Oncol,2018,144(7):1397-1398.DOI:10.

- 1007/s00432-018-2660-2 .
- [22] Mori T, Nomori H, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4):358-364. DOI:10.1097/JTO.0b013e318168d9ed .
- [23] Zhang J, Cui L, Tang X, et al. DW MRI at 3.0 T versus FDG PET/CT for detection of malignant pulmonary tumors[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3):606-611. DOI:10.1002/ijc.28394 .
- [24] Klenk C, Gawande R, Uslu L, et al. Ionising radiation-free whole-body MRI versus ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3):275-285. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70021-X .
- [25] Huang B, Jiang C, Zhang R. Epigenetics: the language of the cell[J]. *Epigenomics*, 2014, 6(1):73-88. DOI:10.2217/epi.13.72 .
- [26] Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(2):71-88. DOI:10.1038/s41576-018-0071-5 .
- [27] Yang DW, Zhang Y, Hong QY, et al. Role of a serum-based biomarker panel in the early diagnosis of lung cancer for a cohort of high-risk patients[J]. *Cancer*, 2015, 121 Suppl 17:3113-3121. DOI:10.1002/cncr.29551 .
- [28] Wang P, Yang DW, Zhang HL, et al. Early detection of lung cancer in serum by a panel of microRNA biomarkers[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(4):313-319. DOI:10.1016/j.clcc.2014.12.006 .
- [29] Yang DW, Zhang XJ, Powell CA, et al. Probability of cancer in high-risk patients predicted by the protein-based lung cancer biomarker panel in China: LCBP study[J]. *Cancer*, 2018, 124(2):262-270. DOI:10.1002/cncr.31020 .
- [30] Bai CX. Letter from China[J]. *Respirology*, 2018, 23(7):718-719. DOI:10.1111/resp.13319 .
- [31] Borczuk AC, Papanikolaou N, Toonkel RL, et al. Lung adenocarcinoma invasion in TGFβ₂-deficient cells is mediated by CCL5/RANTES[J]. *Oncogene*, 2008, 27(4):557-564. DOI:10.1038/sj.onc.1210662 .
- [32] Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer: a study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin 19 fragments[J]. *Chest*, 2003, 124(2):622-632. DOI:10.1378/chest.124.2.622 .
- [33] Liu W, Peng B, Lu Y, et al. Autoantibodies to tumor-associated antigens as biomarkers in cancer immunodiagnosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(6):331-335. DOI:10.1016/j.autrev.2010.12.002 .
- [34] Tang ZM, Ling ZG, Wang CM, et al. Serum tumor-associated autoantibodies as diagnostic biomarkers for lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0182117. DOI:10.1371/journal.pone.0182117 .
- [35] Qin J, Zeng N, Yang T, et al. Diagnostic value of autoantibodies in lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6):2631-2646. DOI:10.1159/000495935 .
- [36] Ren S, Zhang S, Ma Z, et al. Validation of autoantibody panel for early detection of lung cancer in Chinese population[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(2):e1384108. DOI:10.1080/2162402X.2017.1384108 .
- [37] Zhang R, Ma L, Li W, et al. Diagnostic value of multiple tumor-associated autoantibodies in lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:457-469. DOI:10.2147/OTT.S187734 .
- [38] Chen X, Zhou F, Li X, et al. Folate receptor-positive circulating tumor cell detected by LT-PCR-based method as a diagnostic biomarker for non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8):1163-1171. DOI:10.1097/JTO.0000000000000606 .
- [39] Ilie M, Hofman V, Long-Mira E, et al. Circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111597. DOI:10.1371/journal.pone.0111597 .
- [40] Shen SY, Singhanian R, Fehringer G, et al. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes[J]. *Nature*, 2018, 563(7732):579-583. DOI:10.1038/s41586-018-0703-0 .
- [41] Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16):1631-1641. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8671 .
- [42] Peng M, Xie Y, Li X, et al. Resectable lung lesions malignancy assessment and cancer detection by ultra-deep sequencing of targeted gene mutations in plasma cell-free DNA[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(10):647-653. DOI:10.1136/jmedgenet-2018-105825 .
- [43] Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution[J]. *Nature*, 2017, 545(7655):446-451. DOI:10.1038/nature22364 .
- [44] Kim Y, Jeon J, Mejia S, et al. Targeted proteomics identifies liquid-biopsy signatures for extracapsular prostate cancer[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11906. DOI:10.1038/ncomms11906 .
- [45] Schmitt AD, Hu M, Ren B. Genome-wide mapping and analysis of chromosome architecture[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(12):743-755. DOI:10.1038/nrm.2016.104 .

- [46] Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mammals [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6 (2) : pii : a018382 . DOI : 10.1101/cshperspect.a018382 .
- [47] Jelinic P, Shaw P. Loss of imprinting and cancer [J]. J Pathol, 2007, 211(3) : 261-268 . DOI : 10.1002/path.2116 .
- [48] Suzuki H, Ueda R, Takahashi T, et al. Altered imprinting in lung cancer [J]. Nat Genet, 1994, 6 (4) : 332-333 . DOI : 10.1038/ng0494-332 .
- [49] Silva TD, Vidigal VM, Felipe AV, et al. DNA methylation as an epigenetic biomarker in colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2013, 6(6) : 1687-1692 . DOI : 10.3892/ol.2013.1606 .
- [50] Ribarska T, Goering W, Droop J, et al. Deregulation of an imprinted gene network in prostate cancer [J]. Epigenetics, 2014, 9(5) : 704-717 . DOI : 10.4161/epi.28006 .
- [51] Matouk IJ, Halle D, Gilon M, et al. The non-coding RNAs of the H19-IGF2 imprinted loci : a focus on biological roles and therapeutic potential in lung cancer [J]. J Transl Med, 2015, 13 : 113 . DOI : 10.1186/s12967-015-0467-3 .
- [52] Barrow TM, Barault L, Ellsworth RE, et al. Aberrant methylation of imprinted genes is associated with negative hormone receptor status in invasive breast cancer [J]. Int J Cancer, 2015, 137(3) : 537-547 . DOI : 10.1002/ijc.29419 .
- [53] Hwang SH, Kim KU, Kim JE, et al. Detection of HOXA9 gene methylation in tumor tissues and induced sputum samples from primary lung cancer patients [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(4) : 699-704 . DOI : 10.1515/CCLM.2011.108 .
- [54] Millares L, Rosell A, Setó L, et al. Variability in the measurement of the methylation status of lung cancer-related genes in bronchial secretions [J]. Oncol Rep, 2014, 32(4) : 1435-1440 . DOI : 10.3892/or.2014.3364 .
- [55] Schmidt B, Liebenberg V, Dietrich D, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates [J]. BMC Cancer, 2010, 10 : 600 . DOI : 10.1186/1471-2407-10-600 .
- [56] Zhao QT, Guo T, Wang HE, et al. Diagnostic value of SHOX2 DNA methylation in lung cancer : a meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8 : 3433-3439 . DOI : 10.2147/OTT.S94300 .
- [57] Lam B, Lam SY, Wong MP, et al. Sputum cytology examination followed by autofluorescence bronchoscopy : a practical way of identifying early stage lung cancer in central airway [J]. Lung Cancer, 2009, 64(3) : 289-294 . DOI : 10.1016/j.lungcan.2008.09.016 .
- [58] Haussinger K, Becker H, Stanzel F, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions : a European randomised controlled multicentre trial [J]. Thorax, 2005, 60(6) : 496-503 . DOI : 10.1136/thx.2005.041475 .
- [59] Zhu LY, Xu YJ, Liang D, et al. The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for the diagnosis of lung cancer [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2012, 35(6) : 419-422 .
- [60] Lee P, van den Berg RM, Lam S, et al. Color fluorescence ratio for detection of bronchial dysplasia and carcinoma in situ [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(14) : 4700-4705 . DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-08-1644 .
- [61] Alaa M, Shibuya K, Fujiwara T, et al. Risk of lung cancer in patients with preinvasive bronchial lesions followed by autofluorescence bronchoscopy and chest computed tomography [J]. Lung Cancer, 2011, 72(3) : 303-308 . DOI : 10.1016/j.lungcan.2010.09.014 .
- [62] Obstoy B, Salaun M, Veresezan L, et al. Safety and performance analysis of acriflavine and methylene blue for in vivo imaging of precancerous lesions using fibered confocal fluorescence microscopy (FCFM) : an experimental study [J]. BMC Pulm Med, 2015, 15 : 30 . DOI : 10.1186/s12890-015-0020-4 .
- [63] 杨志敏. 痰液基细胞学检查在肺癌诊断及分型中的应用价值 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(7) : 133-134 . DOI : 10.3969/j.issn.2095-7629.2017.07.098 .
- [64] Patriquin L, Merrick DT, Hill D, et al. Early detection of lung cancer with meso tetra (4-carboxyphenyl) porphyrin-labeled sputum [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9) : 1311-1318 . DOI : 10.1097/JTO.0000000000000627 .
- [65] Liu D, Peng H, Sun Q, et al. The indirect efficacy comparison of DNA methylation in sputum for early screening and auxiliary detection of lung cancer : a meta-analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(7) : pii : E679 . DOI : 10.3390/ijerph14070679 .
- [66] Meyer MG, Hayenga JW, Neumann T, et al. The Cell-CT 3-dimensional cell imaging technology platform enables the detection of lung cancer using the noninvasive LuCED sputum test [J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(9) : 512-523 . DOI : 10.1002/cncy.21576 .
- [67] National Research Council. Toward precision medicine : building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease [M]. Washington (DC) : National Academies Press (US), 2011 : 1-121 .

(收稿日期 : 2019-09-02)