

· 老年人肺癌专栏 ·

老年肺癌的早期诊断进展

张玉萍, 杨拴盈

(西安交通大学医学院第二附属医院呼吸科, 西安 710004)

【摘要】肺癌是目前世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。随着全球人口趋于老龄化,老年肺癌的发病率和病死率也在明显上升,且总体生存率差,早期诊断是改善其预后的关键。本文介绍了老年肺癌的诊断现状与进展,探讨了今后研究的方向。

【关键词】老年人; 肺肿瘤; 诊断

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00149

Early diagnosis for geriatric lung cancer: a review

ZHANG Yuping, YANG Shuanying

(Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

【Abstract】 Lung cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality worldwide at present. As the global population is tend to aging, the morbidity and mortality of geriatric lung cancer is on the rise now, and the overall survival is poor. Therefore, early diagnosis is the key to improving the prognosis of lung cancer. This article discusses the status quo, advances and problems of diagnosis for lung cancer, and explores the direction of future research.

【Key words】 elderly; lung neoplasm; diagnosis

肺癌是目前世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。临床研究表明,肺癌患者45岁以上者达95.5%,发病高峰年龄为70~74岁,年龄越大肺癌死亡率越高,因此,肺癌又有“老年癌”的别称^[2]。有学者报道非小细胞肺癌Ia期、Ib期、IIa期、IIb期、IIIa期、IIIb期、IV期患者的5年生存率分别为50%、47%、36%、26%、19%、7%和2%^[3]。而小细胞肺癌局限期为15%,广泛期则降至3%^[4]。故提高老年人肺癌的早期诊断与治疗,对减少病死率有重要意义。下面就肺癌早期诊断的研究进展做一概述。

1 无创检查

1.1 胸部X线检查

胸部X线检查仍是肺癌筛查最常用的检测手段。但胸部X线检查对<10mm的病灶、与正常解剖结构重叠及周边肺野病灶显示不佳,易造成病灶遗漏。近年来,计算机辅助检测系统在数字化X线胸

片中的应用明显提高了重叠及隐蔽区病灶的发现率,使肺结节的检测敏感度增加约20%^[5],为早期肺癌筛查提供了一种有效的检查方法。

1.2 低剂量螺旋CT (low-dose computed tomography, LDCT)

LDCT检出肺内小结节的能力是X线胸片的10倍,可以发现尚未远处转移,仅有局部浸润,直径小于1cm的周围性小肺癌,80%~90%的肿瘤可通过充分的手术切除治愈。由于其较高的准确性、敏感性及较低的辐射量,适合老年人肺癌的筛查。在LDCT基础上,加用靶向高分辨率CT或局部靶重建可以进一步显示肿块内部结构、边缘特征及其与肺门、胸膜的关系。但目前认为LDCT存在过度诊断及假阳性高等问题,且关于LDCT筛查能否有效降低肺癌的病死率还有待进一步大规模临床研究。孤立性肺结节(solitary pulmonary nodule, SPN)的CT灌注已成为近年来研究的热点之一,CT灌注成像检查SPN,能获得病灶的大体增强表现,显示病

灶的全貌,又可根据相关参数来推测 SPN 的血管生成状态及分布等组织学特征,从而判断其良恶性,在 SPN 的诊断与鉴别诊断、生物学行为评估以及疗效评价等方面发挥重要作用。

1.3 正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET)

PET 是一种无创性探测发射正电子的生理性放射性核素在机体内分布的断层显像技术。但是由于示踪剂不仅浓聚于病变部位,在参与代谢的相关器官中也有较高的浓聚,因此, PET 所显示的解剖结构及病灶与邻近组织的关系常不甚清楚。PET/CT 是将 PET 和 CT 两种先进的影像技术有机结合在一起的新型影像检查,不仅能显示病灶和周围组织结构的关系,而且可准确定位示踪剂异常浓集的部位。研究发现, PET/CT 诊断肺癌的敏感性、特异性及准确性均可达 85%左右^[6]。目前临床上广泛应用的示踪剂为 2-¹⁸F-2-脱氧-D-葡萄糖 (¹⁸F-FDG),有研究显示, ¹⁸F-FDG PET/CT 的假阴性率为 22.9%,假阳性率为 20.8%^[7],不容忽视。针对此问题,目前有研究尝试用其他显像剂进行 PET/CT 显像。3'-脱氧-3'-¹⁸F-氟代胸苷 (¹⁸F-FLT) 因其为胸腺嘧啶核苷的衍生物和能反映肿瘤增生特性等优势而受到关注^[8]。¹¹C-胆碱、¹¹C-蛋氨酸、¹⁸F-甲基酪氨酸和 ¹⁸F-硝基咪唑丙醇等显像剂对肿瘤具有相对较高的亲和力,而对炎症的亲合力较弱,有望成为新的 PET/CT 肿瘤显像剂。PET 或 PET/CT 检查费用非常昂贵,限制了其在肺癌普查中的广泛应用。目前主要用于对 X 线检查方法不能确定性质的病变的进一步检查及确诊肺癌患者的临床分期、疗效评估等。

1.4 痰脱落细胞学检查

痰脱落细胞学检查具有简便易行、安全无创、可重复多次检查等优势,是对老年高危人群进行筛查及发现早期肺癌、尤其是隐性肺癌的较为有效的方法。然而传统的痰涂片阳性诊断率一直难以提高,漏诊问题较为突出。近年来,开展了液基薄层细胞学制片和 24 h 痰液凝固沉渣切片检查,明显提高了痰脱落细胞学检查的阳性率。联合应用痰细胞学液基薄层检测技术和 24 h 痰液凝固沉渣切片检查,较单一检查阳性率更高^[9]。但其敏感度较低,假阴性率较高,提示尚不适用于支气管肺癌筛查^[10]。目前,一种基于 Feulgen thionin 染色 DNA 的自动核影像分析技术因其不但可以提高检测早期肺癌的敏感性,而且还具有较高特异性^[11]而备受关注。

1.5 肿瘤标志物检测

肿瘤标志物检测方法简单、创伤小、可重复性好,其在机体特定部位的表达对肿瘤的诊断相对特异,是临床筛选及早期诊断肿瘤的首选方法,亦是近年来肿瘤早期诊断的研究热点。目前常用的肿瘤标志物有癌胚抗原 (CEA)、神经元特异烯醇化酶 (NSE)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、CA-125、肺癌相关抗原等。各项指标对不同类型的肺癌有不同的敏感性和特异性,且部分指标受体内环境的影响,对肺癌的筛查和早期诊断价值不大。近年来研究显示,检测血清中内异质核糖蛋白 A2/B1 (hnRNP-A2/B1)、肿瘤细胞、DNA、杂合性丢失 (LOH)、微卫星不稳定性、端粒酶催化亚单位活性、K-ras 及 P53 突变、FHIT 基因缺失、P16 超甲基化、胃泌素释放前体肽等均有可能对肺癌早期诊断有一定价值^[12-15]。但由于肺癌具有明显异质性,目前尚缺乏高度特异性的生物学标志物。新近发展的基因点阵技术、蛋白质组学技术、代谢组学技术等为早期肺癌的筛查带来了曙光,现已筛选出许多具有前景的候选标志物谱。一项采用标准免疫蛋白质组学技术和 Luminex 为基础的直接捕捉免疫念珠试验的基于多种肿瘤相关自身抗体 (包括膜联蛋白 I、II,热休克蛋白 70-9B,肌苷-5-单磷酸脱氢酶,磷酸甘油酸变位酶和 ubiquitin) 的血液检测可从高危人群中筛查出早期非小细胞肺癌。这 6 个生物标记物联合的误分类率仅为 7%^[16]。YANG 等^[17]应用表面增强激光解析电离飞行时间质谱 (SELDI-TOF-MS) 技术从 208 份血清中筛选出 5 个高表达的蛋白质波峰组成的标志物谱,其诊断 I/II 期肺癌的敏感性达 79%,明显优于目前临床上应用的标志物。钙网蛋白、甲基化 microRNA-34b/c 基因、甲基化 p16 和 RASSF1A 基因均是非常具有前景的肺肿瘤标志物^[18-20]。但上述研究的影响因素较多,其结果的重复性有待进一步验证,但毕竟为肺癌的筛查及早期诊断带来了曙光。另外,呼出气含多种易挥发的有机化合物,如戊醛、己醛、庚醛、辛醛和壬醛等在肺癌患者的呼出气中明显升高,这些物质有可能成为肺癌早期诊断的标志物^[21-22]。

2 有创检查

2.1 自荧光支气管镜 (autofluorescence bronchoscopy, AFB)

AFB 能够通过荧光色彩的不同直观地区别癌前病变和原位癌等普通白光气管镜所不易发现的病

灶。但对癌前病变和原位癌的诊查结果显示, AFB 敏感度较高, 但特异度较差, 且易受气道因素及外界因素影响, 假阳性率较高^[23,24]。其对早期肺癌的筛查价值还有待更深入的研究。

2.2 支气管内超声技术 (endobronchial ultrasound, EBUS)

EBUS 建立了气道和纵隔的超声声像图谱, 使支气管镜检查范围从管腔内扩展到了管腔外, 随着科技的发展, 可在超声实时引导下进行病灶活检, 并可通过系统的多普勒模式观察病灶的供血及其周围血管情况, 明显提高了支气管镜检查的效率, 因而在呼吸系统疾病中的应用越来越广泛, 迄今已成为胸部肿瘤诊断和治疗中最有前景的微创技术之一。Herth 等^[25]发现 EBUS 诊断恶性肿瘤的准确性达 97%, 明显高于 AFB (69%), 其诊断肺门淋巴结侵犯肺动脉的准确率可达 94%。EBUS 引导下经支气管针吸活检不仅具有操作简单、微创等优势, 而且定位更加精确, 可以发现直径为 2~3 mm 的淋巴结, 显著提高了穿刺的准确性和安全性, 其穿刺成功率不受淋巴结大小、位置的影响, 可用于治疗后复查。

2.3 电磁导航支气管镜 (electromagnetic navigation bronchoscopy, ENB)

ENB 是联合了物理学、信息学、放射学和支气管镜来对周围性病变进行最好的导向, 特别适用于不能手术治疗或者拒绝手术以及传统支气管镜或经胸细针穿刺不能诊断的患者。ENB 为新近出现的可用于诊断周围型肺癌的新技术, 但是相关研究尚较少, 其在肺癌早期诊断的作用尚需进一步评价。

2.4 荧光共聚焦显微镜 (fluorescent confocal microscope, FCFM)

FCFM 通过将 1 mm 的纤维光学探头装入支气管镜的工作通道, 获得活组织的显微镜图像。使用这项技术可以获得实时无创的组织学图像, 即“光学活检”, 可观察到与癌前期病变有关的支气管基底膜的变化, 甚至是原位癌。该检查目前尚处于实验阶段, 准确性尚待进一步研究。

3 展望

随着科技发展及对肺癌发病机制认识的逐步提高, 老年肺癌的早期诊断水平已取得长足的发展。我们应在总结过去的基础上, 加强各学科之间的相互渗透, 寻找更加行之有效的早期诊断方法, 通过联合多种检测手段或方法提高肺癌的检出率。重视

老年肺癌相关知识的宣传及对高危人群的筛查, 提高老年早期肺癌诊断率。从基因及蛋白质水平来进行血液、呼出气及痰液肺癌的筛查和早期诊断标志物谱可能是将来研究的方向。

【参考文献】

- [1] 邹小农. 中国肺癌流行病学[J]. 中国肺癌防治杂志, 2007, 14(2): 881-883.
- [2] 廖美琳. 老年肺癌流行病学临床特点[J]. 实用老年医学, 1997, 11(2): 60-61.
- [3] Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 15(1): 4-9.
- [4] Niho S, Kubota K, Yoh K. Survival improvement in patients with small cell lung cancer (SCLC): a historical comparison before and after amrubicin (AMR) approval in Japan[J]. Am J Clin Oncol, 2010, 28(Suppl 15): e18105.
- [5] 徐岩, 马大庆, 贺文马, 等. 新发计算机辅助检测肺结节在数字化 X 线胸片肺癌筛查中的应用价值[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(11): 1157-1160.
- [6] 白春学, 张勇. 肺癌早期诊断进展[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(18): 1290-1292.
- [7] Kagna O, Solomonov A, Keidar Z, et al. The value of FDG-PET/CT in assessing single pulmonary nodules in patients at high risk of lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 36(6): 997-1004.
- [8] Weber WA. Monitoring tumor response to therapy with 18F-FLT PET[J]. J Nucl Med, 2010, 51(6): 841-844.
- [9] 任美思. 痰液基薄层细胞学检查和沉渣切片法在肺癌中的临床诊断价值[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.
- [10] 周丹菲, 杨拴盈, 蒋梅花, 等. 痰细胞学液基薄层检测技术对肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华肺部疾病杂志, 2011, 4(2): 88-94.
- [11] Spira A, Beane JE, Shah V, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer[J]. Nat Med, 2007, 13(3): 361-366.
- [12] Zhou J, Mulshine JL, Umworth EJ, et al. Purification and characterization of a protein that permits early detection of lung cancer. Identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2/B1 as the antigen for monoclonal antibody 703D4[J]. J Biol Chem, 1996, 271(18): 10760-10766.
- [13] Paci M, Maramotti S, Bellesia E, et al. Circulating plasma DNA as diagnostic biomarker in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2009, 64(1): 92-97.
- [14] Sequist LV, Nagrath S, Toner M, et al. The CTC-chip: an exciting new tool to detect circulating tumor cells in lung cancer patients [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(3): 281-283.
- [15] 韦春晖. 肺癌早期诊断进展[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1136-1138.

- [16] Farlow EC, Patel K, Basu S, *et al.* Development of a multiplexed tumor-associated autoantibody-based blood test for the detection of non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(13): 3452-3462.
- [17] Yang SY, Xiao XY, Zhang WG, *et al.* Application of serum SELDI proteomic patterns in diagnosis of lung cancer[J]. BMC Cancer, 2005, 5: 83.
- [18] Liu R, Gong J, Chen J, *et al.* Calreticulin as a potential diagnostic biomarker for lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(6): 855-864.
- [19] Wang Z, Chen Z, Gao Y, *et al.* DNA hypermethylation of microRNA-34b/c has prognostic value for stage I non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(5): 490-496.
- [20] Hsu HS, Chen TP, Hung CH, *et al.* Characterization of a multiple epigenetic marker panel for lung cancer detection and risk assessment in plasma[J]. Cancer, 2007, 110(9): 2019-2026.
- [21] 卢崇蓉, 胡燕婕, 陈恩国, 等. 肺癌患者呼出气体中特征性挥发性有机化合物的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(2): 104-108.
- [22] 郭晓丽, 李海波. 呼出气检测在肺癌诊断及治疗中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(6): 1108-1109.
- [23] 李晓燕. 支气管镜在早期肺癌及癌前病变诊断中的作用[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(9): 643-645.
- [24] 伍燕兵, 童朝晖. 荧光支气管镜的临床应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(10): 787-788.
- [25] Herth FJ, Becker HD, Locicero J, *et al.* Endobronchial ultrasound improves classification of suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy[J]. J Bronchol, 2003, 10(4): 249-252.

(编辑: 周宇红)

· 启 事 ·

《第三军医大学学报》征稿、征订启事

《第三军医大学学报》为国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,创刊于1979年,现为半月刊。其复合影响因子0.800、复合总被引频次6419(2010年《中国学术期刊影响因子年报》),来稿2708篇(2010年),刊稿877篇(2010年),平均刊稿时间(从来稿到刊出)164天(2010年),稿件录用率35%左右。

《第三军医大学学报》被国内外各大检索系统收录,两度被评为国家期刊奖百种重点期刊,为中国科技论文统计源期刊、中国自然科学类核心期刊和中国科学引文数据库(CSCD)核心库收录期刊。2008~2010年连续3年评为“中国百种杰出学术期刊”。

主要栏目有专家述评、专题报道、论著(军事医学、基础医学、临床医学、药学、预防医学、检验医学、生物医学工程等)、技术方法、研究快报、短篇论著、经验交流、疑难病例、个案与短篇和学术之窗等。

投稿、查询、阅读本刊请登陆<http://aammt.tmmu.com.cn/>。国内邮发代号:78-91,国外邮发代号:M6529。可在当地邮局订阅,也可来函或致电我刊编辑部办理邮购,免收邮寄费。联系地址:重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号《第三军医大学学报》编辑部,邮编:400038,电话:(023)68752187, E-mail: aammt@mail.tmmu.com.cn,

联系人:唐素芳、王勇。