

The value of combining abnormal circulating cells with imaging artificial intelligence in the diagnosis of early lung cancer

Haiyan Deng Haiwen Yang Ke Yu Da Yao Rui Shi

Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518035, China

Abstract

Objective: To explore the diagnostic value of combined circulation abnormal cells (CACs) and imaging artificial intelligence (AI) in the differential diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules. **Method:** Data were collected from 57 patients who underwent surgical resection of pulmonary nodules from October 2021 to September 2024, and their levels of CAC and serum tumor markers (CEA, CYFRA21-1, NSE) were statistically analyzed. Detect the diameter, volume, density, and malignancy risk of surgical nodules through AI. Establish a combination diagnostic model through logistic regression and compare it with the area under the ROC curve (AUC). Prospective observation was conducted to independently validate 52 nodules in 32 patients who underwent surgical resection of pulmonary nodules between October 2024 and March 2025. We compared the diagnostic value of AI based nodule mean density, CAC, Mayo model, and combined AI and CAC models. The results showed that age, traditional tumor markers, and nodule size had no differential significance in the diagnosis of early lung cancer. The number of CACs in patients with malignant nodules was significantly higher than that in patients with benign nodules (4 vs. 3; $P < 0.001$). The average density of lung nodules (OR=0.99, $P=0.015$), the location of lesions in the left lung (OR=11.9, $P=0.069$), and the presence of CACs (OR=1.31, $P=0.185$) were associated with the risk of malignancy. The multivariate logistic regression model, which includes CAC, average density of pulmonary nodules, and other clinical factors, has good diagnostic performance (sensitivity 89.1%, specificity 81.8%, AUC=0.939). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of CAC and average density of pulmonary nodules used alone to distinguish between benign and malignant nodules is 0.717 and 0.798, respectively. **Conclusion:** The combination of CACs and imaging AI assisted diagnostic system has significant diagnostic value in distinguishing between benign and malignant pulmonary nodules.

Keywords

Circulating genetic abnormal cells; Pulmonary nodules; Non-small cell lung cancer; AI, Diagnosis

循环异常细胞联合影像人工智能对诊断早期肺癌的价值研究

邓海燕 杨海文 于恪 姚达 施睿

深圳市第二人民医院, 中国·广东深圳 518035

摘要

目的 探讨联合循环异常细胞 (CACs) 及影像人工智能 (AI) 在良恶性肺结节鉴别诊断中的诊断价值。**方法** 搜集 57 例在 2021 年 10 月至 2024 年 9 月接受了肺部结节手术切除的患者的资料, 统计其 CAC 及血清肿瘤标志物 (CEA, CYFRA21-1, NSE) 水平。通过 AI 检测手术结节的直径、体积、密度、恶性风险程度。通过 logistic 回归建立组合诊断模型, 并通过 ROC 曲线下面积 (AUC) 进行比较。前瞻性观察在 2024 年 10 月至 2025 年 3 月手术切除肺结节病灶的 32 患者共 52 个结节进行独立验证。比较了基于 AI 测定的结节平均密度、CAC、Mayo 模型及联合 AI 及 CAC 模型的诊断价值。**结果** 年龄、传统的肿瘤标志物、结节大小等在早期肺癌的诊断中无鉴别意义。恶性结节患者的 CAC 数量明显高于良性结节患者 (4 vs. 3; $P < 0.001$), 肺结节平均密度 (OR=0.99, $P=0.015$)、病灶位于左肺 (OR=11.9, $P=0.069$)、CACs (OR=1.31, $P=0.185$) 与恶性风险相关。包含 CAC、肺结节平均密度和其他临床因素的多变量 logistic 回归模型具有好的诊断性能 (灵敏度 89.1%, 特异性 81.8%, AUC=0.939), CAC、肺结节平均密度单独用于区分良恶性结节的受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.717 和 0.798。**结论** CACs 联合影像 AI 辅助诊断系统在肺结节良恶性鉴别中有显著的诊断价值。

关键词

循环遗传异常细胞; 肺结节; 非小细胞肺癌; AI; 诊断

【基金项目】 深圳市科技研发资金 (项目编号: JCYJ2022 0530150811026)。

【作者简介】 邓海燕 (1974—), 女, 中国四川西充人, 硕士, 主任医师, 从事感染性疾病、慢性气道炎症性疾病、肺结节和肺癌研究。

1 引言

早诊早治是降低肺癌死亡率的最有效的手段。低剂量 CT (LDCT) 的广泛应用大幅度提高了肺结节的检出率, 但通过 LDCT 筛查的肺结节中只有 3.6% 最终被诊断为肺癌^[1], 迫切需要更精准的无创技术辅助肺结节良恶性的判断。

人工智能 (artificial intelligence, AI) 肺结节辅助诊断系统在临床上广泛应用于筛查并预测肺结节恶性风险^[2]。而以循环染色体异常细胞 (circulating genetically abnormal cell, CAC) 为代表的液体活检通过鉴定血液或其他体液中的肿瘤细胞和代谢物来达到肿瘤诊断的目的, 在早期肺癌的诊断中受到越来越多的关注^[3]。本研究旨在通过结合 CAC、AI 辅助诊断系统、患者的临床特征预测肺结节恶性概率的分析, 建立基于人工智能联合 CAC 的预测模型, 提高对高危肺结节患者的早期诊断能力。

2 资料与方法

2.1 研究设计和患者

选取在深圳市第二人民医院手术切除的肺结节患者共 89 例纳入研究。其中 2021 年 10 月至 2024 年 9 月的单发肺结节患者 57 例作为训练集, 2024 年 10 月至 2025 年 3 月手术切除的单发或多发肺结节患者 32 例共 52 个结节进行独立验证。收集患者的人口学特征及肿瘤标记物检测结果。通过人工智能检测手术结节的直径、体积、密度、恶性风险程度。通过 logistic 回归建立组合诊断模型, 并通过 ROC 曲线下面积 (AUC) 进行比较基于肺结节平均密度、CAC、Mayo Clinic 模型等的诊断性能。

纳入标准: ①年龄 18~65 岁; ②胸部 CT 提示直径 \leq 3cm 肺部肿块; ③肺结节已经手术切除或拟手术切除; ④术前 1 个月内完善了 CAC 检测或者愿意完善 CAC 检测。排除标准: ①没有术前 3 个月内可获得的切片厚度小于 2 mm 的胸部 CT; ② 5 年内有恶性肿瘤病史; ③妊娠; ④非原发性肺部恶性肿瘤的恶性结节; ⑤无肺癌相关肿瘤标记物结果。本研究通过深圳市第二人民医院伦理委员会审查批准, 所有患者均签署知情同意书。

2.2 数据采集

收集患者的一般资料, 包括年龄、性别、吸烟史和恶性肿瘤家族史、影像学资料。记录患者术前 1 周内的 CAC 及血清肿瘤标志物检测结果, 手术切除结节的病理结果。

2.3 基于肺结节人工智能诊断系统的辅助诊断

所有胸部 CT 扫描均在深吸气期间获得; CT 图像层厚小于 2mm。肺窗图像以 DICOM 格式下载, 并导入到广西医准智能科技有限公司提供的肺结节人工智能辅助诊断系统。云平台计算测定每个结节的长径、体积、密度, 恶性概率等。

2.4 CAC 的检测

采集 10ml 外周静脉血, 使用单核细胞染色体异常检测试剂盒 (珠海圣美生物技术有限公司) 进行四色 (3p22.1、3q29 和 10q22.3, CEP10) 荧光原位杂交。扫描、成像和分析程序由病理切片扫描仪自动完成。总共随机选择 10,000 个细胞进行 15 层细胞扫描, 并计算 CAC 的数量。CAC 被定义为在特定位点表现出异常扩增的细胞, 在两个或多个特

定探针位点表现出至少三个荧光信号。

2.5 Mayo 诊断模型

Mayo 诊断模型中, 恶性概率 = $ex / (1+ex)$; e 为自然对数, $x = -6.8272 + (0.0391 \times \text{年龄 (岁)}) + (0.7917 \times \text{吸烟}) + (1.3388 \times \text{癌症}) + (0.1274 \times \text{结节直径 (mm)}) + (1.0407 \times \text{毛刺}) + (0.7838 \times \text{上叶})$; 吸烟包括当前或以前吸烟; 癌症指的是有胸外恶性肿瘤病史 5 年以上。有吸烟、癌症史、病灶有毛刺、病灶位于上叶, 相应取值为 1, 否则取值为 0^[4]。

2.6 统计分析

本研究采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。使用描述性统计来描述队列的特征。对于符合正态分布且方差齐性的连续变量, 使用独立样本 t 检验。对于不符合正态分布的变量, 使用非参数 Mann-Whitney U 检验。多样本计量资料采用方差分析 (ANOVA), 分类变量及不连续变量使用卡方检验进行分析。单因素 logistic 回归以确定与高危结节相关指标。多变量 logistic 回归纳入了显著的单变量预测因子, 以确定与恶性肿瘤相关的独立因素。生成受试者工作特征 (ROC) 曲线以评估各参数及模型的诊断效能。计算曲线下面积 (AUC)。所有统计检验均为双侧检验, p 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

3 结果:

3.1 患者的人口统计学特征

共 89 例患者纳入研究 (训练集 57 例, 验证集 32 例), 其中男性 30 例 (33.7%), 女性 59 例 (66.3%), 年龄 49.98 ± 1.53 岁。训练集 57 人均均为单发结节, 恶性结节 46 例, 良性结节 11 例。验证集 32 人, 包括单发结节 (13 人) 及多发结节 (19 人) 共 52 个结节 (恶性结节 36 个, 良性 16 个)。每位患者切除病灶 1~5 个, 恶性结节有 0~3 个。病理结果显示所有恶性结节均为肺腺癌。分期为 1A 期, 没有淋巴结转移。与验证集患者相比较, 训练集患者肺结节直径更大 (9.8mm vs. 7.5mm, $p=0.003$)、AI 计算的恶性风险程度更高 (72.7% vs 52.7%, $p=0.002$), 两组在年龄 (50.69 岁 vs. 49.16 岁)、性别、CAC 个数 (4 vs. 4)、密度 (-183 vs -276 HU)、体积 (399 vs 221 mm³)、CEA (1.67 vs. 1.62 ng/mL)、NSE (13.8 vs 12.8 ng/mL) 的分布上无统计学差异 ($P > 0.05$)。

3.2 良恶性结节患者的特征

在训练集中, 良性及恶性结节两组患者间表现出一定差异。与良性结节相比较, 恶性结节中纯磨玻璃结节比例高 (59.6% vs 18.2%, $P = 0.045$), 病灶密度低 (-252.65 vs -71.7, $P = 0.0229$), CAC 数目高 (4 vs. 3, $P = 0.0245$)。病灶位置的分布中, 左肺结节整体恶性率高于右肺 (25/26 vs 21/31, $P = 0.007$), 位于右肺下叶的良性率最高 (6/11 vs 5/46, $P = 0.001$)。在传统血清肿瘤标志物中, NSE 在肺癌患者中更低 (12.70 vs 17.91, $p = 0.0012$), CEA、细胞角蛋白 19 片段、胃泌素、Ca199 在肺结节的诊断性能在统计学

上不显著 (P > 0.05)。患者的吸烟史、恶性肿瘤家族史、根据 AI 所测量的结节的直径、体积、恶性风险程度、Lung-Rads 在两组间无统计学差异 (均 P > 0.05)。

3.3 肺结节独立预测因子的单因素及多因素分析

以孤立性肺结节 (Solitary Pulmonary Nodule, SPN) 良、恶性作为因变量 (恶性: Y=1, 良性: Y=0), 以将 CAC 数、病灶是否磨玻璃结节、病灶密度、直径、体积、病灶位置、NSE、AI 计算的恶性风险及 lung-RADS 等作为自变量 (X) 建立 Logistic 回归模型。结果显示, CAC、病灶密度低、病灶位于左肺是提示恶性结节的重要指标, 而病灶位于右下肺提示良性结节的可能性更大 (表 1)。基于这些发现, 利用上述预测因子制定了肺结节诊断模型, 恶性肿瘤的概率计算为 $1/(1 + e^{(-Y)})$, 其中 $Y = (0.223 \times \text{CAC 个数}) - 0.008 \times \text{平均密度} + 2.75 \times \text{左肺} - 2.02 \times \text{右下肺} - 0.74$ 。并经似然比检验, 模型有统计学意义 ($\chi^2 = 28.796, P < 0.01$)

表 1 肺结节独立预测因子的单因素及多因素分析

变量	OR (95%CI)	B	Z ²	p
CAC	1.31 (1.004-1.718)	0.223	1.99	0.046
病灶密度	0.99 (0.990-0.999)	-0.008	-2.43	0.015
右下肺	0.18 (0.042-0.779)	-2.02	-1.79	0.003
左肺	11.9 (1.406-100.772)	2.75	2.27	0.023

3.4 不同肺癌预测模型诊断价值比较

病灶平均密度、CAC、Mayo 模型及联合诊断模型的 ROC 曲线下面积分别为: 0.798 (P=0.002), 0.717 (P=0.026), 0.51 (p=0.919), 0.939 (P < 0.0001) 图 1

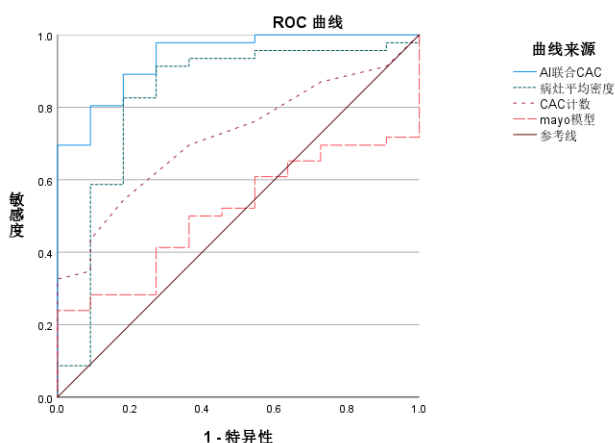


图 1 四种模型的 ROC 曲线比较

3.5 Logistic 回归模型对肺结节良恶性预测结果分析

以患者病理学检查结果作为“金标准”, 利用 Logistic 回归预测模型对验证集的 32 例患者的 52 个结节进行预测, 如果回归值 > 0.5 则判断为恶性, 回归值 ≤ 0.5 则判断为良性, 模型预测结果显示: 预测正确率 84.6%、敏感度 92%、特异度 64.3%、阳性预测值 87.5%、阴性预测值 75%。该模型在验证集中的 AUC 确定为 0.763 (P < 0.001,

95% CI: 0.642-0.884), 图 2。

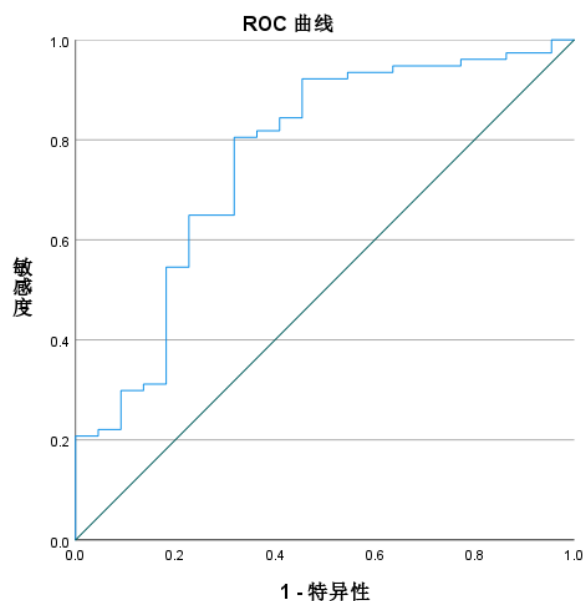


图 2 Logistic 回归模型对肺结节良恶性预测结果分析

4 讨论

与常规影像学相比, AI 能精准测量肺结节大小、体积、密度, 在恶性肿瘤风险估计方面的具有潜力 [57]。Lung-RADS 是一种基于结节大小、形态和生长速度的诊断系统, 它将筛查结果分为 1-4 级和 4X 级, 每级对应不同的恶性概率和临床处理建议 [6]。在本组人群中, AI 测量的病灶平均密度与肿瘤的恶性风险相关, 而病灶的直径、体积、lung-RADS 分级以及 AI 计算的恶性风险概率在良恶性结节间的分布无密切相关性。提示在临床医生所确定的高危结节中, 单次测定的大小、体积对诊断恶性结节相关性不大, 动态变化的提示意义更大。病灶平均密度的准确测量较结节大小在评估结节良恶性的意义更大, 磨玻璃或混合性磨玻璃结节提示肺癌的可能。

临床上判断结节良恶性模型常用的参数包括年龄、吸烟史、结节大小、肺外肿瘤史, 肿瘤直径、有无毛刺, 病灶部位等。本研究结果显示, 左肺结节为恶性结节可能性大, 病灶位于右下肺提示良性结节可能。年龄、吸烟在良恶性结节间的分布无差异。可能原因在于, 既往的研究中, 恶性肺部结节的病理除了腺癌外, 还有鳞状细胞癌等其他病理类型, 鳞状细胞癌中与年龄及吸烟史相关。本组患者中, 所有恶性结节的病理均为腺癌, 而肺腺癌与吸烟史无关, 男女患者中的分布无明显差, 本组患者吸烟率小于 10%。在美国, 大多数肺癌的患者在诊断时的平均年龄约为 70 岁。因此, 美国预防服务工作组对 CT 筛查人群建议为 50 至 80 岁之间且有 20 包年吸烟史 (包括目前吸烟或者已经戒烟) 的患者 [7]。本组人群平均年龄为 49 岁, 明显低于既往研究的结果, 与目前肺癌的积极筛查及早诊早治相关。

液体活检通过鉴定血液或其他体液中的肿瘤细胞和代谢物来达到肿瘤诊断的目的。CAC是在3号染色体(3p22.1, 3q29)和10号染色体(10q22.3, CEP10)上携带突变的外周血单核细胞,具有与原发肿瘤基因组相似特性,与非小细胞肺癌(NSCLC)的肿瘤发生密切相关[8]。研究显示CAC对早期肺癌的诊断敏感性为67.2%至90%,特异性为64.7-76.9%,AUC在0.761和0.837之间[9,10]。本研究结果显示,CAC在肺部结节的良恶性鉴别上具有重要的意义,AUC值为0.717,敏感度为54.3%,特异度为87.8%。与既往的研究大致相同,证实了CAC在肺结节良恶性鉴别中的作用。

基于“临床特征、影像学特征、AI分析和CAC”的全国多中心前瞻性队列研究构建多模态肺癌早诊模型[11],证明CAC和AI两种工具在肺癌早期诊断中具有良好互补价值。该模型敏感度为89.53%,特异度为81.31%,AUC为0.880。本研究联合AI分析、CAC构建的肺癌早诊模型,预测模型的ROC曲线的AUC值为0.939,敏感度89.1%,特异度81.8%。验证集AUC为0.763,灵敏度为92.2%,特异度为54.5%,准确性为86.9%,阳性预测值96%,阴性预测值为54.5%。本模型采用的参数均可以客观测量,未使结节形态、结节边缘及结节-肺的界面等影像学特征来预测结节恶性的可能性,因为这些特征的识别有赖于临床医生的经验,存在较大的主观性。尽管模型是在单发结节患者中建立的,但在单发结节与多发结节混合的患者中均得到验证,

显示出较高的诊断性能。

不足之处:本研究为单中心研究,且所有恶性结节病理均为腺癌,无鳞癌及小细胞肺癌。诊断模型是在单个结节患者人群中获得,用于多个恶性结节的预测时可能存在一定的差异,进一步需要在大规模人群中进行验证。

5 结语

基于外周血CAC检测与人工智能的CT特征分析组合作为指导肺结节患者的治疗决策提供了更准确和临床有用的工具。有必要对更大的队列进行进一步的研究,以验证不同患者群体的这些发现。

参考文献

- [1] Tahvilian S, Kuban JD, Yankelevitz DF, Leventon D, Henschke CI, Zhu J, Baden L, Yip R, Hirsch FR, Reed R, Brown A, Muldoon A, Trejo M, Katchman BA, Donovan MJ, Pagano PC. The presence of circulating genetically abnormal cells in blood predicts risk of lung cancer in individuals with indeterminate pulmonary nodules. *BMC Pulm Med.* 2023 Jun 5;23(1):193. doi: 10.1186/s12890-023-02433-4.
- [2] Qiu, X. et al. Application of circulating genetically abnormal cells in the diagnosis of early-stage lung cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 148, 685–695. 10.1007/s00432-021-03648-w (2022).
- [3] Ye M, Tong L, Zheng X, et al. A Classifier for Improving Early Lung Cancer Diagnosis Incorporating Artificial Intelligence and Liquid Biopsy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:853801. DOI: 10.3389/fonc.2022.853801.