

网络出版时间: 2019-9-3 17:27 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190830.1434.025.html>

◇ 临床医学研究 ◇

外周血循环肿瘤细胞联合细胞角蛋白 19 片段 21-1 检测 在非小细胞肺癌筛查中的应用价值

官燕飞¹ 陈健锋¹ 袁 斌¹ 刘 君² 陈 昂³ 袁春雷¹ 童辉纯¹ 陈志强³

摘要 目的 观察外周血循环肿瘤细胞(CTC)、细胞角蛋白 19 片段 21-1(CYFRA21-1)单独或联合检测在肺部健康体检者(健康组)、肺部良性病变患者(良性组)及非小细胞肺癌患者(NSCLC 恶性组)中阳性率及诊断 NSCLC 病变效能的差异,初步评估两项指标单独或联合检测在 NSCLC 筛查中的应用价值。方法 临床回顾并随机选取 172 例肺部健康体检者、156 例肺部良性病变患者、118 例 NSCLC 患者为研究对象。检测三组患者 CTC 及 CYFRA21-1 水平。比较 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在三组的阳性率差异及诊断 NSCLC 的效能差异;综合评估 CTC、CYFRA21-1 单独或联合诊断 NSCLC 的价值。结果 ① CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在肺部健康组、良性组与恶性组的阳性率差异均有统计学意义($P < 0.05$),阳性率均在恶性组中最高。② CTC 检测阳性率在恶性组的各 TNM 分期中差异有统计学意义($\chi^2 = 9.18$, $P = 0.03$),CTC 的阳性率随着分期的增加而增加,在 IV 期中最高。③ CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测诊

断 NSCLC 的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值总体差异均有统计学意义($P < 0.05$)。灵敏度最高的是联合检测,与 CTC、CYFRA21-1 的单独检测差异均有统计学意义($P < 0.02$)。特异度最高的是 CTC 检测,与 CYFRA21-1、联合检测差异均有统计学意义($P < 0.02$)。符合率最高的是 CTC 检测法,与 CYFRA21-1 检测差异有统计学意义($P < 0.02$)。阳性预测值最高的是 CTC 检测,与 CYFRA21-1、联合检测差异均有统计学意义($P < 0.02$)。阴性预测值最高的是联合检测,与 CYFRA21-1 检测差异有统计学意义(均 $P < 0.02$)。约登指数最大的是联合检测(约登指数等于 0.864 5)。CTC 与 CYFRA21-1 联合检测表现出了较佳的综合性能,其灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值分别是 94.07%、92.38%、92.83%、81.62%、97.74%。结论

CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测均有助于 NSCLC 的筛查,与单独检测比较,联合检测有效提高了诊断 NSCLC 灵敏度、阴性预测值和约登指数,同时特异度、符合率和阳性预测值也维持在较高水平,表现出了较好的综合性能,建议在临床诊疗中进行联合检测。

关键词 循环肿瘤细胞;细胞角蛋白 19 片段;非小细胞肺癌;筛查

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)10-1615-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.10.024

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的 85%,5 年生存率仅为

2019-04-02 接收

基金项目:广东省医学科研基金(编号:A2019348);广东省医学科学技术研究基金立项课题(编号:A2017321);中山市社会公益科技研究专项立项(编号:2018B1035、2019B1090)

作者单位:¹ 南方医科大学附属中山博爱医院检验科,中山 528400

² 中山大学肿瘤防治中心病理科,广州 510060

³ 南方医科大学附属中山博爱医院病理科,中山 528400

作者简介:官燕飞,女,副主任医师;

陈 昂,男,副主任医师,责任作者,E-mail: 361782947@

qq.com

2016. The model was adopted to predict the clinical usage of RBC from July to December 2016 to verify the forecasting effect. **Results** Autocorrelation function and partial autocorrelation function of residual of model ARIMA(3, 1, 0)(0, 1, 1)₁₂ were almost in the 95% CI, and Ljung-Box Q test = 19.274, $P > 0.05$, indicating that the residual series was white noise. The curve tendencies of forecasting value calculated by the ARIMA model and actual value were roughly the same, and the mean relative error was 2.55%, with high precision and reliable results. **Conclusion** ARIMA model is excellent in fitting the change tendency of clinical RBC usage of Chongqing blood center and appropriated for short-term predication of clinical demand of RBC, which can help to grasp the demand of clinical RBC and provide basis for blood collection, recruitment and inventory management, and it also can break through the administrative regions to achieve the integration and allocation of blood resources throughout the city.

Key words ARIMA model; clinical red blood cells; demand prediction

16.10% ,位居全球恶性肿瘤死亡率的榜首^[1]。2015年中国 NSCLC 发病例数约 50 万 ,同年 ,死亡的 NSCLC 病例则达到 40 万 ,严重危害人们生命安全^[2]。究其主因是缺乏有效的早期诊断方法 , NSCLC 确诊时 70% ~ 80% 均为中晚期。国内外学者研究数据证实 : I 期 NSCLC 患者 5 年生存率可达 60% ~ 70% ,而 IV 期肺癌生存率则不到 5%^[3-4]。开展早期筛查是降低 NSCLC 相关死亡率、显著提高其 5 年生存率的关键。但是目前尚无公认的 NSCLC 早期筛查最佳模式。因此 ,寻找诊断效能高的 NSCLC 早期筛查方法显得非常紧迫。该研究通过检测肺部健康组、良性组及恶性组患者外周血循环肿瘤细胞(circulating tumor cells ,CTC) 和细胞角蛋白 19 片段 21 - 1(cytokeratin 19 fragment 21 - 1 , CYFRA21-1) 水平 ,比较 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在三组的阳性率差异及诊断 NSCLC 的效能差异 ,综合评估 CTC、CYFRA21-1 单独或联合诊断 NSCLC 的价值 ,为探讨一种无创而便捷、敏感又特异的 NSCLC 筛查手段提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 临床回顾并通过随机数字表选取 2017 年 2 月 ~ 2018 年 10 月中山市博爱医院、中山大学肿瘤防治中心的 172 例肺部健康体检者(健康组)、156 例肺部良性病变患者(良性组)、118 例 NSCLC 患者(恶性组) 作为研究对象。患者均为原发性肺部病变或肿瘤 ,未合并其他肿瘤。健康组 : 男 98 例 ,女 74 例 ,年龄 16.9 ~ 86.3(40.6 ± 6.9) 岁 ; 良性组 : 男 88 例 ,女 68 例 ,年龄 21.5 ~ 78.9(41.8 ± 5.8) 岁 ; 恶性组男 68 例 ,女 50 例 ,年龄 34.6 ~ 81.5(42.5 ± 6.3) 岁。三组之间的年龄及性别构成比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

NSCLC 的入选参照《2015 版 WHO 肺部肿瘤组织学分类标准》执行 ,包括 : 腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞肺癌^[5]。NSCLC 的 TNM 分期参照国际肺癌研究协会(IASLC) 2017 年第 8 版分期执行 ,包括 : I 期、II 期、III 期、IV 期^[6]。良性组 : 包括肺良性肿瘤、肺尘埃沉着病、慢性阻塞性肺疾病、肺结核、肺炎等良性病变患者。抽取三组研究病例的静脉血液标本并检测 CTC 与 CYFRA21-1 水平。CTC 和 CYFRA21-1 联合检测采用的是平行试验 ,其判断标准为 : 两个检测结果中只要有一个结果为阳性即诊断为阳性 ; 反之 ,只有两个结果均为阴性才诊断为阴

性。本研究经我院医学伦理委员会审查通过 ,获得研究对象的知情同意。

1.2 实验方法

1.2.1 主要试剂及仪器 COBAS E601 全自动化学发光分析仪及 CYFRA21-1 检测试剂盒购自罗氏诊断产品(上海) 有限公司 ,CTC 分离富集、检测试剂盒及 Pathfinder™ CYTTEL READER and ANALYZER 全自动扫描图像分析系统购自莱尔生物医药科技有限公司。

1.2.2 CYFRA21-1 检测及判定标准 采用电化学发光方法检测 CYFRA21-1 水平 ,质控品检测值在设定的范围内。参考试剂说明书及相关文献^[7] ,CYFRA21 限值为 3.3 ng/ml。CYFRA21 ≥ 3.3 ng/ml ,提示 CYFRA21 检查结果异常。本研究中定为阳性 ; CYFRA21 < 3.3 ng/ml ,CYFRA21 检查结果正常 ,本研究中定为阴性。

1.2.3 CTC 分离富集、检测及判定标准 阴性富集 CTC 技术基于免疫学原理 ,借助免疫磁微粒技术 ,通过逐步去除血液中的血浆、红细胞、白细胞等成分 ,实现血液中 CTC 的富集。imFISH CTC 鉴别技术 ,将基因水平的 FISH 技术和蛋白水平的免疫荧光染色技术结合 ,建立的兼具细胞形态和核遗传变异的精准 CTC 鉴别方法。操作流程及判定标准 ,参考试剂盒及相关文献^[8] : 抽取研究对象的静脉血 ,ACD 抗凝 ,混匀 ,血浆分离、红细胞裂解、白细胞去除、涂片干燥、免疫荧光染色、镜下观察。将细胞核内探针信号 > 2 个 ,无血源性白细胞表面抗原(红色) 阳性的细胞定为 CTC。CTC 数目 ≥ 2 个的患者定为 CTC 阳性患者。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件进行分析。CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在三组的阳性率差异及诊断 NSCLC 的效能(灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值) 差异的比较采用 χ^2 检验。总体差异检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。三组间进一步做两两比较时检验水准 $\alpha' = 0.02(0.05/3)$ 。TNM 分期的 I 到 IV 期间进一步做两两比较时检验水准 $\alpha'' = 0.008(0.05/6)$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者八号染色体(CEP8) 探针信号表达情况 荧光显微镜下显示 ,NSCLC 患者 CEP8 探针信号从 0 - 1 个(非 CTC 亚二倍体) 2 个(二倍体) 3

到数个(CTC 超二倍体)不等,染色体数量具有多样性。图1中蓝色部分为细胞核 DAPI 染色,橙色部分为探针所在位置。

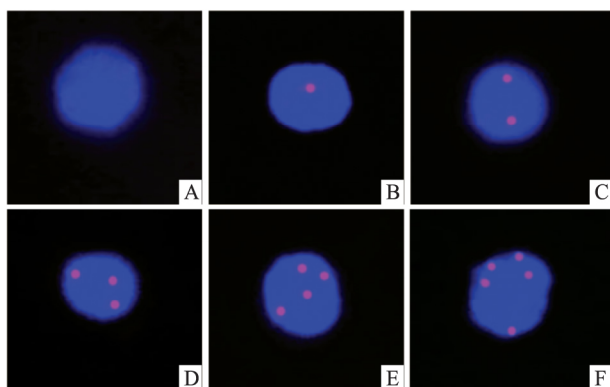


图1 NSCLC 患者八号染色体(CEP8)探针信号表达情况 $\times 400$

A: 未检测到探针信号(CEP8 信号缺失); B: 仅检测到1个探针信号(CEP8 信号缺失); C: 检测到2个探针信号(二倍体); D: NSCLC 患者 CTC(三倍体); E: NSCLC 患者 CTC(四倍体); F: NSCLC 患者 CTC(五倍体)

2.2 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在三组研究对象中阳性率的差异 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在肺部健康组、良性组与恶性组的阳性率差异均具有统计学意义($P < 0.05$),阳性率均在恶性组中最高。进一步做两两比较,与健康组与良性组比较,差异均有统计学意义($P < 0.02$)。见表1。

表1 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在三组研究对象中阳性率的比较[n(%)]

检测方法	健康组 (n = 172)	良性组 (n = 156)	恶性组 (n = 118)	χ^2 值	P 值
CTC 检测	0(0)	4(2.56)	98(83.05)	329.74	<0.05
CYFRA21-1 检测	10(5.81)	14(8.97)	88(74.58)	209.19	<0.05
联合检测	10(5.81)	15(9.62)	111(94.07)	306.53	<0.05

2.3 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在恶性组各 TNM 分期中阳性率的比较 CTC 检测阳性率在恶性组的各 TNM 分期中差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.18$, $P = 0.03$),CTC 的阳性率跟恶性组 TNM 分期

相关,随着分期的增加而增加,在IV期中最高。CYFRA21-1、CTC 联合 CYFRA21-1 检测的阳性率,在不同的 TNM 分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)跟 TNM 分期无关。见表2。

2.4 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测诊断 NSCLC 的效能比较 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测诊断 NSCLC 灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值总体差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。灵敏度最高的是 CTC 联合 CYFRA21-1 检测法,与 CTC、CYFRA21-1 单独检测差异均具有统计学意义($P < 0.02$)。特异度最高的是 CTC 检测法,与 CYFRA21-1、联合检测差异均具有统计学意义($P < 0.02$)。符合率最高的是 CTC 检测法,与 CYFRA21-1 检测差异具有统计学意义($P < 0.02$)。阳性预测值最高的是 CTC 检测法,与 CYFRA21-1、联合检测差异均具有统计学意义($P < 0.02$)。阴性预测值最高的是 CTC 联合 CYFRA21-1 检测法,与 CYFRA21-1 检测差异具有统计学意义($P < 0.02$)。约登指数最大的是 CTC 联合 CYFRA21-1 检测法(达到0.8645)。见表3。

3 讨论

目前 NSCLC 早期筛查方法是:低剂量 CT 扫描(LDCT)筛查和血液分子标志物的检测。研究^[9]表明:与普通 X 线比较,对 NSCLC 的高危人群进行 LDCT 筛查可使其死亡率下降 20.3%。而传统肿瘤标志物对早期 NSCLC 的筛查敏感性和特异性较低^[10]。因此,传统的 NSCLC 筛查方案也许警示研究人员另辟蹊径建立一种更为高效的筛查模式显得日益迫切。

研究^[11]证实:CTC 的出现可能更优先于影像学能发现更微小病灶。研究^[12-13]表明:CYFRA21-1 对早期 NSCLC 辅助诊断中具有一定的临床意义。但是 CTC 联合 CYFRA21-1 检测诊断 NSCLC 的价值,尚未见报道。

本研究结果显示 CTC、CYFRA21-1、CTC 与 CYFRA21-1 联合检测跟肺部病变程度紧密相关。至于

表2 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在恶性组各 TNM 分期中阳性率的比较

检测方法	TNM 分期				χ^2 值	P 值
	I	II	IV	IV		
CTC 检测	68.57% (24/35)	82.14% (23/28)	90.32% (28/31)	95.83% (23/24)	9.18	0.03
CYFRA21-1 检测	62.86% (22/35)	71.43% (20/28)	80.65% (25/31)	87.50% (21/24)	5.40	0.15
联合检测	88.57% (31/35)	92.86% (26/28)	96.77% (30/31)	100% (24/24)	3.89	0.27

表3 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测诊断 NSCLC 的效能比较

检测方法	合计	病理学		灵敏度 (%)	特异度 (%)	符合率 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
		阳性(n = 118)	阴性(n = 328)					
CTC 检测								
阳性	102	98	4	83.05	98.78	94.62	96.08	94.19
阴性	344	20	324					
CYFRA21-1 检测								
阳性	112	88	24	74.58	92.68	87.89	78.57	91.02
阴性	334	30	304					
联合检测								
阳性	136	111	25	94.07	92.38	92.83	81.62	97.74
阴性	310	7	303					

研究中 CTC 出现于肺部良性病变患者中,可能是肺部良性病变(如慢性阻塞性肺疾病患者)发生后,机体处于一种应急状态,血液中出现了 CTC。而 CYFRA21-1 出现在实验的良性组患者中,与 Holden-rieder et al^[14] 研究报道的急性肺炎、肺结核患者中该指标明显升高,容易影响诊断实验特异性的结论基本一致。

本研究通过 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测在恶性组各 TNM 分期中阳性率的比较,可得出一个结论:CTC 的阳性率跟恶性组 TNM 分期是紧密相关的,这一发现可能有助于病情的治疗与预后,进而提高 NSCLC 的生存率。

本研究通过 CTC、CYFRA21-1 单独或联合检测诊断 NSCLC 的效能比较,结果显示,CTC 作为一种新型的无创性检测手段,在区分 NSCLC 与肺部良性病变,预测恶性组的 TNM 分期,诊断 NSCLC 中均有较好的作用。但是,CTC 与 CYFRA21-1 联合检测能表现出更佳的综合性能,可能更有助于减少 NSCLC 的误诊和漏诊,因而建议在临床诊疗中进行联合检测实用价值更高。

荧光显微镜下 NSCLC 患者 CEP8 探针信号从 0~1 个(非 CTC) 3 到多倍体(CTC)不等。之所以出现这一实验结果可能跟 NSCLC 患者肿瘤的基因突变发生方式有关,正常细胞是以染色体二倍体的形式出现(如图 1C)。但是,部分患者发生基因的缺失突变后,染色体畸变为一条甚至为零,图 1A 和图 1B 即为亚二倍体。而另外部分患者则发生了染色体数目的变化,增加了一条或者数条,图 1D、1E、1F 即为超二倍体。总之,当细胞发生异常改变,肿瘤细胞基因发生突变,细胞 DNA 含量增高或者减低,染色体可以出现三倍体、四倍体,甚至是多倍体。也可以出现染色体丢失的变化。而这种染色体异倍体变化常常优先于肿物的出现。因此,染色体 CTC 的检

测,有助于对癌变的肿瘤作出早期诊断。

综上所述,CTC 和 CYFRA21-1 联合检测与单独检测相比,在 NSCLC 筛查及分期中拥有较高的综合性能。这一结论与肿瘤的多因素、多步骤的发生机制吻合。本研究从 CTC(染色体角度)和 CYFRA21-1(肿瘤标志物角度)两个不同角度进行联合检测,效果高于单个角度。

本研究尽管受到研究时限及样本容量的限制,初步得到了联合检测对 NSCLC 筛查及临床分期较有价值的实验研究结论。后续的研究中我们将在扩大样本容量的同时,进一步深入探讨 CTC 与 CYFRA21-1 联合检测与 NSCLC 的耐药性、转移复发、疗效评估、生存评估等的相关性,或许能对 NSCLC 的生物学行为及肿瘤机制有更深刻的理解,能进一步促进 NSCLC 的精准治疗,有效地提高 NSCLC 患者生存率。

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Gester F, Paulus A, Sibille A L, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer [J]. Rev Med Liege, 2016, 71(1): 34-9.
- [3] Frick M A, Kao G D, Aguarin L, et al. Circulating tumor cell assessment in presumed early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy: a prospective pilot study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102(3): 536-42.
- [4] 张卉, 张树才. 肺癌筛查方法现状 [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(10): 715-20.
- [5] 张兵林, 宣冀平. WHO(2015) 肺肿瘤组织学分类解读 [J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(6): 401-5, 410.
- [6] 刘宝东, 支修益. 肺癌第 8 版 TNM 分期解读与展望 [J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(6): 753-7.
- [7] 林山, 蒋晓芳. 神经元特异性烯醇化酶、血清细胞角蛋白片段 21-1 和癌胚抗原在老年非小细胞肺癌中的诊断意义 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4): 858-60.
- [8] 田晓坤, 李玉明, 胡宝光, 等. 胃癌患者外周血 Cytel 循环肿瘤

- 细胞检测及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2): 208-10.
- [9] Von Stackelberg O, Kauczor H U. Lung cancer screening with thoracic X-ray and CT: Current situation[J]. *Radiologe*, 2016, 56(9): 793-7.
- [10] Hensing T A, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(5): 327-33.
- [11] O'Flaherty L, Wikman H, Pantel K. Biology and clinical significance of circulating tumor cell subpopulations in lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2017, 6(4): 431-43.
- [12] 郭晓斌, 李 晓, 冯可青, 等. 老年早期非小细胞肺癌患者外周血中鳞状细胞癌相关抗原、癌胚抗原及细胞角蛋白 19 血清片段 21-1 水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 920-1.
- [13] Sone K, Oguri T, Ito K, et al. Predictive role of CYFRA21-1 and CEA for subsequent docetaxel in non-small cell lung cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 5125-31.
- [14] Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(8): 1037-45.

Detection of circulating tumor cells in peripheral blood combined with cytokeratin 19 fragment 21-1 in screening for non-small cell lung cancer

Guan Yanfei, Chen Jianfeng, Yuan Bin et al

(Dept of Clinical Laboratory Zhongshan BOAI Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528400)

Abstract Objective To observe the difference of positive rate and diagnostic efficacy of peripheral blood circulating tumor cells (CTC) and cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1) in patients with lung health examination (healthy group), benign pulmonary lesions (benign group) and non-small cell lung cancer (NSCLC, malignant group), and to preliminarily evaluate the two indices in screening for NSCLC. **Methods** 172 cases of pulmonary health examination, 156 cases of benign pulmonary lesions and 118 cases of NSCLC were randomly selected as the study cases. The levels of CTC and CYFRA21-1 were measured in three groups. To compare the difference of positive rate of CTC and CYFRA21-1 in three groups and the efficiency of diagnosing NSCLC; To evaluate the value of CTC and CYFRA21-1 in diagnosing NSCLC separately or jointly. **Results** ① The positive rates of CTC and CYFRA21-1 in lung health group, benign group and malignant group were significantly different ($P < 0.05$), and the positive rates were the highest in malignant group. ② The positive rate of CTC was significantly different among TNM stages in malignant group ($\chi^2 = 9.18$, $P = 0.03$). The positive rate of CTC increased with the increase of stages, and was the highest in stage IV. ③ The sensitivity, specificity, coincidence rate, positive predictive value and negative predictive value of CTC and CYFRA21-1 in the diagnosis of NSCLC were significantly different ($P < 0.05$). The highest sensitivity was joint detection, and the difference was statistically significant ($P < 0.02$). The highest specificity was CTC test, which had significant difference with CYFRA21-1 and combined test ($P < 0.02$). The highest coincidence rate was CTC test, and the difference was statistically significant with CYFRA21-1 ($P < 0.02$). The highest positive predictive value was CTC test, which had significant difference with CYFRA21-1 and combined test ($P < 0.02$). The highest negative predictive value was joint detection, and the difference was statistically significant with CYFRA21-1 ($P < 0.02$). The largest share of the Jordan index was joint detection (Jordan index equals 0.8645). The combined detection of CTC and CYFRA21-1 showed better comprehensive performance. The sensitivity, specificity, coincidence rate, positive predictive value and negative predictive value were 94.07%, 92.38%, 92.83%, 81.62% and 97.74%, respectively. **Conclusion** CTC, CYFRA21-1 alone or combined detection are helpful to the screening of NSCLC, compared with single detection, combined detection can effectively improve the sensitivity, negative predictive value and Yoden index of diagnosis of NSCLC, while maintaining a better specificity, coincidence rate and positive predictive value, thus showing a better comprehensive performance. It is suggested that joint detection be carried out in clinical diagnosis and treatment.

Key words circulating tumor cells; cytokeratin 19 fragment; non-small cell lung cancer; screening