· 药咖论坛 ·

液体活检用于肺癌诊断和筛查的临床经济价值研究

唐榕，田磊 *

（中国药科大学国际医药商学院，江苏 南京，211198）

[摘要] **目的** 对已发表的关于肺癌领域液体活检的临床经济价值的研究进行系统评价，以探究其临床经济价值。**方法** 对 PubMed，Cochrane Library，Web of Science 数据库进行系统检索，筛选关于液体活检的临床经济价值评价。**结果** 筛选后共纳入 11 项研究，10 项研究选取的是晚期非小细胞肺癌患者，1 项研究基于肺癌早期筛查，检测的生物标志物包括循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）、细胞游离 DNA（cell-free DNA，cfDNA）和微小 RNA 标志物分类器（microRNA signature classifier，MSC）。**结论** 液体活检是组织活检很好的补充，可以提高患者的健康获益，并降低一定的测试周转时间。液体活检应用在肺癌早期筛查中可以提高筛查的准确性，减少治疗成本，具有一定的临床经济价值。

[关键词] 液体活检；肺癌；临床经济价值

[中图分类号] R956 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）05-0337-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250041

The Research of Clinical and Economic Value of Liquid Biopsy in the Diagnosis and Screening of Lung Cancer

TANG Rong, TIAN Lei

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] **Objective** This study conducts a systematic review of current research on the clinical and economic value of liquid biopsy in the field of lung cancer to explore its clinical and economic value. **Methods** A comprehensive search was conducted across PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases to identify clinical and economic value evaluations related to liquid biopsy. **Results** After screening, a total of 11 studies were included. Among them, 10 focused on patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), while 1 concentrated on early-stage lung cancer screening. The biomarkers analyzed included circulating tumor DNA (ctDNA), cell-free DNA (cfDNA), and microRNA signature classifier (MSC). **Conclusion** Liquid biopsy serves as an effective complement to traditional tissue biopsy, enhancing patient health outcomes and reducing test turnaround time. Specifically, liquid biopsy has shown promise in improving the accuracy of early-stage lung cancer screening and potentially reducing subsequent treatment costs, and has certain clinical and economic value.

[Key words] liquid biopsy; lung cancer; clinical and economic value

2022 年全球肺癌新增病例达 248 万例，占癌症总新增病例的 12.4%，重新成为发病率最高的癌症，同时，肺癌也是癌症死亡的首要原因，全年死亡病例约 180 万例，占癌症总死亡人数的 18.7%[1]。在中国，肺癌的发病人数和死亡人数均居恶性肿瘤首位[2]。早期诊断是降低肺癌死亡率的关键。随着低剂量 CT（low-dose computed tomography，LDCT）的广泛应用，越来越多的肺结节被发现，但仅凭影像学信息准确评估肺结节是良性或恶性具有挑战性。液体活检作为一种微创、可重复的检测方法，能够反映肿瘤的整体状态，具有重要的临床应用价值。液体活检包括循环肿瘤 DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）、细胞游离 DNA（cell-free DNA，cfDNA）、循环肿瘤细胞（circulating tumor cell，CTC）、循环染色体异常细胞等，可用于肺癌的早期检测和筛查[2]。液体活检技术不仅能够提高早期肺癌的诊断准确性，还能实时监测肿瘤的动态变化，评估治疗方案的疗效，及时发现肿瘤复发或耐药情况，为调整治疗方案提供依据。本研究将通过系统评价的方式，探究液体活检的临床经济价值。

接受日期：2025-03-13

* 通信作者：田磊，副教授

研究方向：健康经济与产出研究，药物经济学评价，系统评价，医药卫生政策评价等

E-mail：cputianlei@163.com

1 方法

1.1 检索策略

对 PubMed，Cochrane Library，Web of Science

数据库进行系统检索，时间范围为建库至 2025 年 2 月，筛选关于液体活检的临床经济价值的评价的研究。检索关键词包括肺癌（lung cancer）、液体活检（liquid biopsy）、血浆活检（plasma biopsy）、经济评价（economic evaluation）、成本效果分析（cost-effectiveness analysis）、成本效用分析（cost-utility analysis）、成本效益分析（cost-benefit analysis）、最小成本分析（cost-minimization analysis）、药物经济学（Pharmacoeconomics）等。

1.2 纳排标准及信息提取

临床经济价值研究的纳入和排除标准根据 PICOS 标准（participants，intervention，control，outcome，study design）原则设定，由 2 位研究者按照以下标准独立进行文献的初筛和复筛，意见不一致时进行讨论并由第 3 位研究者做出判断。

纳入标准包括：1）目标人群。使用液体活检或其他方法检测肺癌的患者以及在肺癌治疗期间使用液体活检或其他方法的患者。2）干预措施。使用液体活检。3）干预对照。使用组织活检或其他。4）产出指标。增量成本效果比、增量成本效用比以及增量成本。5）研究设计。使用或不使用模型进行分析的成本效果分析、成本效用分析、成本分析。排除不符合纳入标准或没有全文的文献。

先由 1 位研究者根据检索策略进行检索，将检索得到的文献导入 NoteExpress 软件，查重并排除重复文献后，由 2 位研究者独立筛选文献。研究者意见不一致时通过讨论决定，并记录文献筛选流程。

提取的资料包括：1）研究基本信息。第一作者、发表年份、研究国家等。2）研究方案。包括研究角度、研究类型、目标人群、干预措施、模型类型、研究时限和研究周期、成本的识别与测量、健康产出指标等。3）经济价值评价结果。包括基础分析结果、敏感性分析结果、研究结论等。2 位研究者相互复核数据提取结果，如产生分歧则征询第 3 位研究者的意见。

采用《卫生经济学评价报告标准共识 2022》[3] 对纳入文献进行质量评价，2 位研究者独立进行纳入研究的质量评价并交叉核对，意见矛盾处经第 3 位研究者加入讨论最终决定。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索共得 103 篇文献，剔除重复文献后剩余 98 篇，按照纳入排除标准进行初筛和阅读全文后最终纳入 11 篇液体活检相关的临床经济价值评价文献。文献筛选流程及结果如图 1 所示。

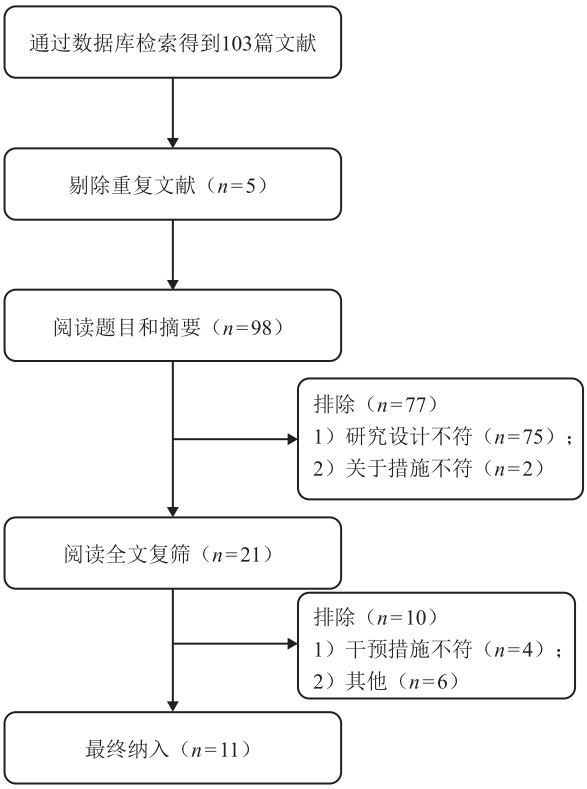
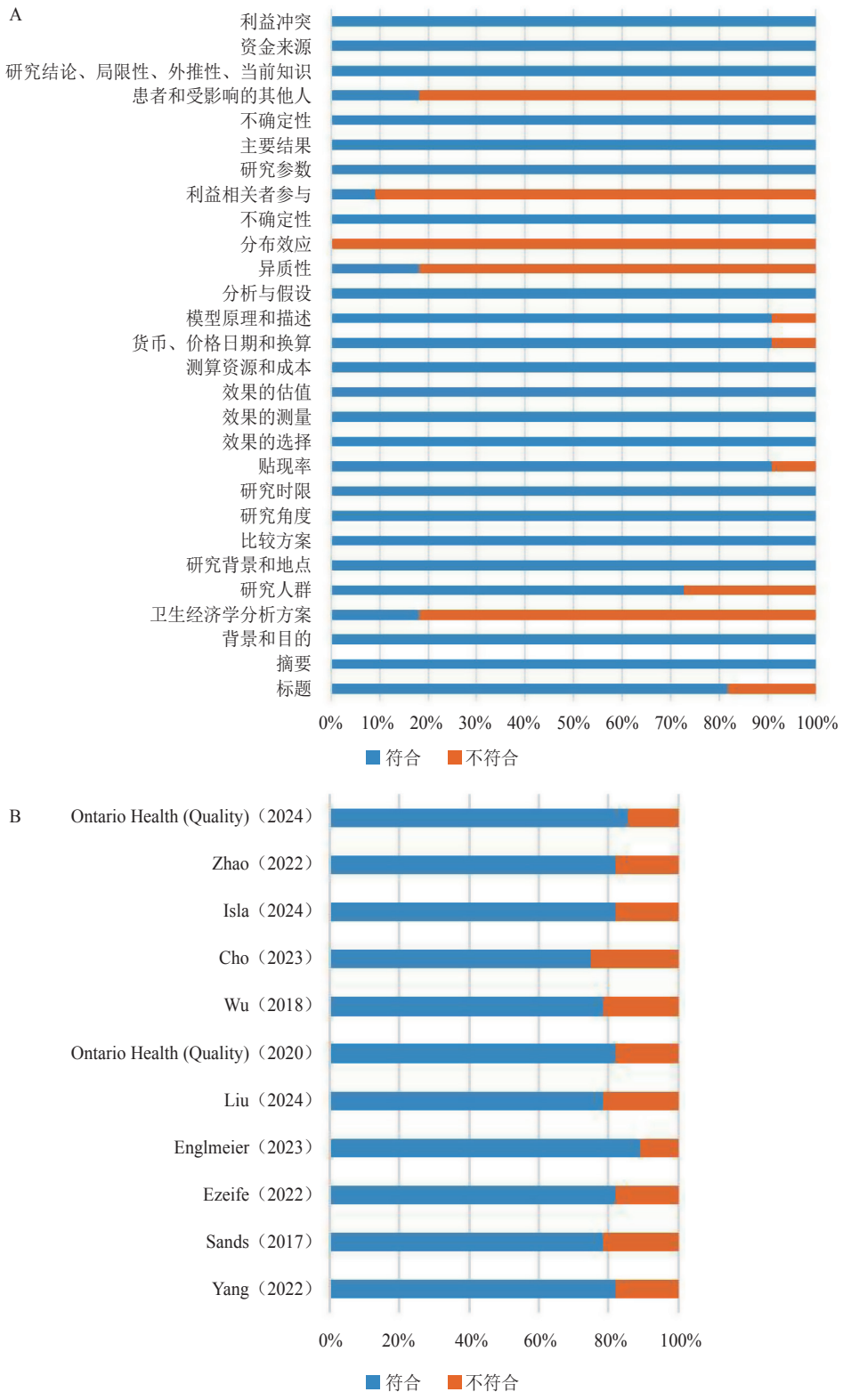


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

采用《卫生经济学评价报告标准共识 2022》对纳入的 11 篇临床经济价值评价文献进行质量评价，评估结果如图 2 所示。绝大多数文献质量良好。但仍有多项文献存在不足，如未报告卫生经济学分析方案、缺少参与患者和受研究影响的其他人的影响、异质性特征和分布效应特征等项目。由于文献的质量标准划分目前并无统一标准，本研究参考了 Degeling 等 [4] 的文献质量划分标准，定义符合比例高于 80% 的研究为高质量研究，符合比例为 60%～80% 的研究为较高质量研究，符合比例低于 60% 的研究为低质量研究。本研究纳入的文献符合条目的比例均在 60% 以上，可见，本研究纳入文献的整体质量较高。



A：各条目符合比例；B：11 篇临床经济价值评价文献符合的条目比例

图 2 质量评价结果

Figure 2 Results of literature quality evaluation

2.2 临床经济价值分析结果

本研究纳入的临床经济价值研究信息如表 1 所示。纳入的 11 项研究共来源于 10 个国家和地区，其中 5 项研究基于北美洲，2 项研究基于欧洲地区，3 项研究基于亚洲，其中中国、新加坡、韩国各 1 项，1 项研究基于美国和中国。在目标人群选取上，10 项研究选取的是晚期非小细胞肺癌患者；1 项研究基于年龄 50～74 岁，且有吸烟史的个体。在纳入的研究中，除 1 项研究使用尿液进行液体活检外，其余研究均使用血浆进行液体活检，使用的生物标志物包括 ctDNA，cfDNA 和微小 RNA 标志物分类器（microRNA signature classifier，MSC）。4 篇文献研究选取医疗保障支付方角度，5 篇从卫生体系角度开展研究，1 篇从全社会角度开展研究，1 篇基于美国和中国的角度研究美国医疗保障支付方和中国的医疗保健系统。

表 1 纳入研究特征

Table 1 The characteristics of the included studies

研究角度	健康产出	干预和对照	生物标志物	模型	研究时限	循环周期	研究结果	参考文献
医疗保障支付方	QALYs，LYs	干预：使用液体活检作为组织活检的补充 对照：仅使用组织活检	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	2 年	1 月	使用液体活检作为组织活检的补充策略具有一定的经济价值	[5]
医疗保障支付方	QALYs 和直接医疗费用	干预：使用液体活检作为组织活检的补充 对照：仅使用组织活检	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	10 年	1 月	使用液体活检作为组织活检的补充策略具有一定的经济价值	[6]
卫生体系	QALYs	干预：1）液体活检；2）同时组织和液体活检；3）组织活检优先；4）液体活检优先 对照：组织活检	ctDNA	决策树和分区生存模型	20 年	1 月	组织活检优先策略具有一定的经济价值，液体活检策略和液体活检优先策略经济价值较低	[7]
卫生体系	QALYs，LYs	干预：1）液体活检作为分诊检查（如果结果为阴性，则进行组织活检）；2）单独液体活检 对照：单独组织活检（标准治疗）	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	10 年	3 周	仅考虑检测成本时，两种液体活检策略均具有一定的经济价值，考虑后续治疗成本时，两种液体活检策略的经济价值较低	[8]
医疗保障支付方	QALYs，LYs	干预：1）液体活检作为分流检查（如结果为阴性则进行组织活检）；2）单独液体活检 对照：确诊为 T790M 突变阳性的非小细胞肺癌患者	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	10 年	3 周	无论是中国还是美国，使用两种液体活检策略的经济价值均较低	[9]
医疗保障支付方	成本和 LYs	干预：尿液液体活检 对照：组织活检	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	4 年	1 月	尿液液体活检具有一定的经济价值	[10]
全社会	检测费用，检测周转时间和减少的货币损失	干预：1）液体活检优先；2）同时进行组织活检和液体活检 对照：组织活检优先	ctDNA	决策树模型	不同方案研究时间不同		组织活检优先策略花费的成本最低，同时进行组织活检和液体活检策略检测周转时间最短	[11]
医疗保障支付方	无进展生存期，总生存期和成本	干预：1）液体活检优先策略；2）组织活检优先 对照：仅组织活检	ctDNA	决策树和马尔可夫模型	4 年	3 周	液体活检优先策略能够改善患者的无进展生存期和总生存期，并且在一线治疗中，花费的成本最低	[12]
卫生体系	QALYs，LYs	干预：使用液体活检 对照：不进行分子诊断	cfDNA	决策树和分区生存模型	终生	1 月	使用液体活检策略具有较高的经济价值	[13]
卫生体系	QALYs，LYs	干预：1）液体活检优先；2）组织活检优先；3）液体活检联合组织活检 对照：获取组织不足的患者接受液体活检，其他患者接受组织活检	ctDNA	决策树和分区生存模型	20 年	3 周	当意愿支付阈值为每 QALYs 15 万美元时，组织不足的患者接受液体活检具有一定的经济价值	[14]
卫生体系	QALYs，LYs	干预：1）2021 年中国指南推荐策略；2）LDCT 和 MSC 结合的策略 对照：2018 年中国指南推荐策略	MSC	马尔可夫模型	30 年	1 年	LDCT 和 MSC 结合的策略具有较高的经济价值	[15]

QALYs：质量调整寿命年；LYs：生存年；ctDNA：循环肿瘤 DNA；cfDNA：细胞游离 DNA；MSC：微小 RNA 标志物分类器；LDCT：低剂量 CT

在参数选取方面，疗效参数包括检测方案的敏感性和特异性，后续治疗方案的生存曲线以及健康转移概率，均来源于公开发表的文献。10 项研究的成本为直接医疗成本，包括检测费用、药品费用、治疗费用等，1 项研究的成本为直接医疗成本和间接成本，间接成本为多花费时间导致的生产力的损失，来源于官方数据库或公开发表文献。效用参数大多来源于 Nafees 等 [16] 的研究。贴现率根据各国指南要求在 1.5%~5% 之间。

在模型方面，纳入 11 项的研究中，1 项研究仅使用决策树模型，6 项研究使用了决策树模型结合马尔可夫模型，3 项研究使用决策树结合分区生存模型，1 项研究使用马尔可夫模型。仅用决策树模型 [11] 的研究中仅考虑了组织活检优先、液体活检优先以及同时进行组织活检和液体活检 3 种检测方法，分析计算了三者的检测费用和检测周转时间，研究不包含后续治疗的费用。健康状态包括检测阳性、检测阴性、是否复检等。结果显示，在美国，同时使用组织活检和液体活检的策略周转时间最短，组织活检优先策略的成本最低，从全社会视角来看，在临床添加液体活检具有一定的经济价值。而决策树结合了马尔可夫模型或分区生存模型的研究也都是在决策树部分考虑不同的活检策略，液体活检在监测治疗反应和评估预后方面也显示出巨大潜力。通过定期检测 ctDNA 水平，可以监测肿瘤的变化，评估治疗效果，并及时调整治疗方案，马尔可夫模型和分区生存模型均用于不同检测结果的后续治疗模拟分析。来自韩国的研究 [12] 区分了一线和二线治疗，活检策略和一线治疗产生的成本均使用决策树模型进行计算，二线治疗成本使用马尔可夫模型进行计算。使用循环周期均为 3 周或 1 个月，研究时限为 4~10 年。活检策略主要包括仅组织活检、仅液体活检、组织活检优先和液体活检优先等；后续治疗方案包括靶向药、化疗、免疫疗法等。大部分研究的结果都指出将液体活检作为组织活检的补充，虽然会带来成本的提高，但可以让患者获得更多的健康获益，减少治疗成本，具有一定的临床经济价值。在中美两国进行的研究 [9] 显示，使用液体活检进行补充或仅使用液体活检能有较高的 QALYs 增益，但治疗方案使用奥希替尼，价格较高，增量成本效果比值高于意愿支付阈值，但其研究时间较早，其当下的经济价值不确定。来自中国的研究 [15] 使用马尔可夫模型分析比较 LDCT 联合 MSC 与单独使用 LDCT 进行肺癌筛查的临床经济价值，基于吸烟暴露量、筛查方式的选择及实施频次等参数，构建筛查策略体系。健康状态包括肺癌的各个阶段，研究时限为 30 年，循环周期为 1 年。研究结果显示，与单独使用 LDCT 相比，LDCT 联合 MSC 的筛查方案具有较高的临床经济价值。

3 讨论

本文对液体活检在肺癌领域应用的临床经济价值评价文献进行综述，液体活检在肺癌领域应用较为广泛，可以作为组织活检的补充，为组织难以获取的患者提供活检的机会，获得更好的治疗，但 Wu 等 [9] 的研究结果显示，获得更好的治疗可以获得更多的健康获益，但也带来了更加高昂的成本，可能难以为医疗保障支付方接受。目前我国已将部分肺癌靶向药纳入医保目录，降低了药品成本，造福更多患者。另外，Yang 等 [11] 的研究显示，使用液体活检可能可以减少测试周转时间，以便提高治疗决策的效率以及减少等待时间带来的间接成本。Zhao 等 [15] 的研究将 MSC 用于肺癌筛查中，提高了肺癌早期检测的准确性，使患者能够尽快确诊并进行治疗，降低成本。

液体活检作为一种新兴的肿瘤检测技术，凭借其非侵入性、动态监测能力等优势，正在改变传统癌症诊疗模式，其在早期疾病诊断和筛查、治疗反应评估和监测、个体化医学和精准治疗、监测复发和预后评估等领域具有巨大潜力。但在特定人群中如早期肺癌患者中存在低肿瘤负荷导致敏感性不足、假阴性和假阳性的问题，目前可能可以通过结合 ctDNA、CTC、外泌体及蛋白质标志物等多组学分析、AI 辅助分析等方法提高检测的敏感性和特异性。

在患者经济负担方面，我国与欧美等国家和地区存在一定差距：美国的商业保险体系较为发达，部分液体活检项目可以通过商业保险进行报销；欧

盟成员国的国家医疗服务体系的保障在一定程度上覆盖了液体活检的费用；而我国的医保政策对液体活检的覆盖范围相对有限，目前仅部分省市将液体活检纳入医保报销范围，且液体活检所需的检测设备多依赖进口，价格高昂，患者经济负担仍然较重。我国目前也在通过专项科研资金支持，如科技部“恶性肿瘤筛查早诊的液体活检技术研发及评价研究”项目，对国产测序仪、试剂盒等企业给予税收减免和研发补贴，加速创新医疗器械产品审批，推动制定统一的技术标准等政策，逐步提高我国液体活检的技术水平以及降低液体活检成本，惠及更多患者。

本研究具有以下局限性：1）由于检索的数据库有限，所以可能没有纳入所有已发表的关于液体活检的临床经济价值研究，可能存在发表偏倚；2）本研究使用《卫生经济学评价报告标准共识 2022》评价纳入文献，而有些研究在此之前发表，可能导致一些研究评分偏低；3）各国的治疗方案不同，可能导致结果存在差异；4）Wu 等[9] 的研究结果发表在奥希替尼纳入我国医保之前，而奥希替尼成本较高，对结果有一定影响。

4 结论

从纳入的研究来看，液体活检是组织活检很好的补充，可以提高患者的健康获益，并降低一定的测试周转时间，但可能带来成本的提高，具有一定的临床经济价值。液体活检应用在肺癌早期筛查中可以提高筛查的准确性，减少治疗成本，具有较高的临床经济价值。液体活检在早期疾病诊断和筛查、治疗反应评估和监测、个体化医学和精准治疗、监测复发和预后评估等领域具有巨大潜力，但由于目前价格高昂，临床经济价值较低，液体活检的市场推广及普及面临一定的挑战。我国目前已推出多项政策助力液体活检发展，相信在未来液体活检的临床经济价值会越来越高，惠及更多患者。

[参考文献]

[1] Filho A M, Laversanne M, Ferlay J, *et al*. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide[J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(7): 1336–1346.

[2] 王雯琦 , 李长毅 . 液体活检在早期肺癌诊断中的应用及研究进展 [J]. 安徽医学 , 2024, 45(8): 1060–1065.

[3] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, *et al*. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: a Report of the ISPOR CHEER Ⅱ Good Practices Task Force[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 10–31.

[4] Degeling K, Vu M, Koffijberg H, *et al*. Health economic models for metastatic colorectal cancer: a methodological review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(7): 683–713.

[5] Ezeife D A, Spackman E, Juergens R A, *et al*. The economic value of liquid biopsy for genomic profiling in advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221112696[2025-03-13]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9340413/. DOI: 10.1177/17588359221112696.

[6] Englmeier F, Bleckmann A, Brückl W, *et al*. Clinical benefit and cost-effectiveness analysis of liquid biopsy application in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a modelling approach[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(4): 1495–1511.

[7] Liu S, Graves N, Tan A C. The cost-effectiveness of including liquid biopsy into molecular profiling strategies for newly diagnosed advanced non-squamous non-small cell lung cancer in an Asian population[J/OL]. *Lung Cancer*, 2024, 191: 107794[2025-03-13]. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107794.

[8] Ontario Health (Quality). Cell-free circulating tumour dna blood testing to detect *EGFR* T790M mutation in people with advanced non-small cell lung cancer: a health technology assessment[J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2020, 20(5): 1–176.

[9] Wu B, Gu X H, Zhang Q. Cost-effectiveness of osimertinib for *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer after progression following first-line EGFR TKI therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(2): 184–193.

[10] Sands J, Li Q Y, Hornberger J. Urine circulating-tumor DNA (ctDNA) detection of acquired *EGFR* T790M mutation in non-small-cell lung

cancer: an outcomes and total cost-of-care analysis[J/OL]. *Lung Cancer*, 2017, 110: 19–25[2025-03-13]. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.05.014.

[11] Yang S C, Lin C C, Chen Y L, *et al*. Economic analysis of tissue-first, plasma-first, and complementary NGS approaches for treatment-naïve metastatic lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 873111[2025-03-13]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9163561/. DOI: 10.3389/fonc.2022.873111.

[12] Cho S M, Lee H S, Jeon S, *et al*. Cost-effectiveness analysis of three diagnostic strategies for the detection of *EGFR* mutation in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Ann Lab Med*, 2023, 43(6): 605–613.

[13] Isla D, Álvarez R, Arnal M, *et al*. Detection of genomic alterations in liquid biopsies from patients with non-small cell lung cancer using FoundationOne Liquid CDx: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Med Econ*, 2024, 27(1): 1379–1387.

[14] Ontario Health (Quality). Plasma-based comprehensive genomic profiling DNA assays for non-small cell lung cancer: a health technology assessment[J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2024, 24(8): 1–306.

[15] Zhao Z X, Wang Y Q, Wu W J, *et al*. Cost-effectiveness of low-dose computed tomography with a plasma-based biomarker for lung cancer screening in China[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2213634[2025-03-13]. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9131747/. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13634.

[16] Nafees B, Lloyd A J, Dewilde S, *et al*. Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): e195–e203.



[专家介绍] 田磊：中国药科大学国际医药商学院副教授，博士生导师。主要从事卫生经济学和药物经济学的教学和科研工作。研究方向为药物经济学评价、真实世界研究、系统评价、医药卫生政策评估等。主持各级纵、横向课题数十项，副主编/参编教材3部，以第一作者/通信作者在*Pharmacoeconomics*，*Front Public Health*，*Front Pharmacol*，《中国循证医学》《中国医院药学》等中英文杂志发表文章数十篇。现任中国药科大学药物经济学评价研究中心副主任，同时兼任中国中医药研究促进会药物经济学与药物评价专委会副秘书长，中华医学会临床流行病学和循证医学分会健康决策学组委员，江苏省药学会药物经济学专业委员会委员，江苏省卫生经济学会药物经济学专委会常务委员，江苏省药品临床综合评价技术中心项目研究员，江苏省工程师学会科技智库专家，《南京中医药大学学报》青年编委等。