

高危人群早期肺癌 LDCT 基线筛查研究

李家琳, 李骋, 陈武飞, 齐琳, 李铭, 毛定飏, 滑炎卿

【摘要】 目的:探讨肺癌高危人群低剂量 CT(LDCT)的筛查效果。**方法:**5240 例上海地区无症状健康人群行胸部 LDCT 筛查,参照美国国家肺癌筛查试验(NLST)肺癌筛查高危人群入组标准共纳入肺癌高危人群 1346 例。根据国际早期肺癌行动计划(I-ELCAP)检出结节方案将纳入人群分为阳性、半阳性和阴性三组。根据世界卫生组织年龄分段标准将人群分为中年组和老年组。分析高危人群的高危因素和各组间结节以及肺癌的检出情况。**结果:**1346 例高危入组人群中男 894 例(66.42%),女 452 例(33.58%),中位年龄 58 岁(40~74 岁)。吸烟相关高危因素共 912 例(67.76%)。二手烟暴露率为 13.15%,其中女性达 96.05%。374 例有肿瘤家族史,60 例有恶性肿瘤病史。中年组吸烟者占有吸烟人数的 65.46%,老年组占 34.54%,差异有统计学意义($P<0.05$)。基线筛查共 835 例(62.04%)受检者检出 ≥ 1 枚非钙化结节,其中阳性组 196 例(14.56%),半阳性组 639 例(47.47%),阴性组 511 例(37.97%)。阳性组中女性及中年组比例高于半阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$);吸烟人群阳性组与半阳性组差异有统计学意义($P<0.05$)。检出 2019 枚结节中阳性结节 269 枚(13.32%),半阳性结节 1750 枚(86.68%)。最终 10 例受检者共 12 枚结节获得病理结果,其中 9 例病理证实为 I 期腺癌(包含 2 例多中心腺癌),1 例术后病理证实为机化性肺炎。9 例腺癌中,6 例为阳性组,3 例为半阳性组,阳性组恶性检出率明显高于半阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$);女 4 例,男 5 例,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**吸烟仍是肺癌高危人群主要的高危因素,肺癌筛查应关注女性高危人群和中年人群。

【关键词】 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 筛查; 烟草; 女性; 高危因素

【中图分类号】 R814.42; R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)03-0233-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.03.006

Study of low-dose computed tomography baseline screening for early lung cancer in high-risk populations LI Jia-lin, LI Cheng, CHEN Wu-fei, et al. Department of Radiology, Shanghai Putuo Hospital Affiliated of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

【Abstract】 Objective: The aim of this study was to investigate the consequence of low dose CT (LDCT) baseline screening for early lung cancer in high-risk population. **Methods:** 5240 healthy participants in Shanghai area underwent chest LDCT scanning for screening. 1346 participants were enrolled as high risk population according to the criterion of National Lung Screening Trial (NLST) of USA. Eligible participants were divided into positive, semi-positive and negative groups on the basis of International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) protocol of pulmonary nodules management. In terms of WHO standard of aging, two groups named middle-aged group and old-aged groups were designated. The high risk factors and the detection rate of nodule as well as pulmonary carcinoma in different groups of high risk population were analyzed. **Results:** Of the 1346 high-risk participants, there were 894 males (66.42%) and 452 females (33.58%), the median age was 58y (40~74 y). The correlated high risk factor of smoking in eligible participants was 912 cases (67.76%), with second-hand smoking rate as 13.15% (female 96.05%). 374 cases had family history of cancer and 60 cases had history of malignancy. The participants of middle-age group accounted for 65.46% of the smoking group and that of the old age group was 34.54%, with significant statistic difference ($P<0.05$). According to baseline screening, there were 835 cases (62.04%) had ≥ 1 non-calcified nodule detected, 109 cases belonged to positive group, 639 cases belonged to semi-positive group, 511 cases (37.97%) were in negative group. The rates of female group and middle age group were higher in positive group as compared with that of semi-positive group, with statistical significance ($P<0.05$). In smokers, the positive group was also higher than that of semi-positive group, with statistical difference ($P<0.05$). Of the 2019 detected pulmonary nodules, there were 269 (13.32%) positive nodules and 1750 (86.68%) semi-positive nodules. Finally a total of 10 cases (12 nodules) had pathology, 9 cases were diagnosed as stage I adenocarcinoma (including 2 cases as multi-center adenocarcinoma), one cases as organic pneumonitis. Of the 9 cases, 6 in positive group, 3 in semi-positive group, there was statistical difference of malignancy potentiality between positive group and semi-positive group ($P<0.05$). Gender showed statistical difference as well, 4 cases were female, 5 cases were male ($P<0.05$). **Conclusion:** Tobacco is still the main risk factor of

作者单位: 200062 上海, 上海中医药大学附属普陀医院放射科(李家琳); 200040 上海, 复旦大学附属华东医院放射科(李骋、陈武飞、齐琳、李铭、毛定飏、滑炎卿)

作者简介: 李家琳(1979-), 男, 上海人, 主治医师, 主要从事胸部疾病影像诊断工作。

通讯作者: 李铭, E-mail: minli77@163.com

基金项目: 申康医院发展中心课题(SHDC22015025); 复旦大学附属华东医院骨干人才计划项目(HDGG2014011)

lung cancer in human beings. Emphasis should be placed on the female high-risk group and middle-aged group.

【Key words】 Pulmonary neoplasms; Tomography, X-ray computed; Screening; Tobacco; Female; High risk factor

肺癌是一种异质性并进展迅速的恶性肿瘤,本世纪开展的第三次死因调查结果显示我国肺癌所致的死亡率已高居各种癌症死亡率的首位^[1]。癌症预后与诊断分期密切相关,研究显示,肺癌 I 期术后 5 年生存率达 60%~80%^[2],因此,肺癌的早期发现,早期诊断及早期治疗是降低病死率的关键环节。近年来,国内外多采用胸部低剂量 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 进行大宗样本高危人群的肺癌筛查,并取得了可喜的阳性结果,美国国家肺癌筛查试验 (National Lung Screening Trial, NLST) 随机对照研究显示与 X 线胸片比较,LDCT 可降低 20% 的肺癌死亡率^[3],国际早期肺癌行动计划 (International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP) I 期肺癌的检出率达 85%^[4]。2013 年 6 月上海地区开展了以自然居住人群为对象的早期肺癌影像筛查与诊断研究,目的为明确上海地区肺癌高危人群,制定早期肺癌高危预警指标,确立上海社区肺癌高危人群的遴选方法和筛查路径,本院有幸承担了其中部分早期肺癌低剂量筛查工作,旨在探讨肺癌高危人群的构成,为肺癌的早期诊断提供数据支持。

材料与方法

1. 临床资料

对 2014 年 4 月—2016 年 2 月在本院行胸部 LDCT 的 5240 例上海地区无症状健康人群进行肺癌筛查,参照 NLST 肺癌筛查高危人群入组标准^[3]:①吸烟史 ≥ 20 包年,年龄 ≥ 40 岁,包括戒烟 < 15 年的个体;②年龄 40~74 岁,有危险因素(氡暴露/职业暴露/恶性肿瘤史/肺癌家族史/肺部疾病史(COPD、肺纤维化)/二手烟暴露)之一的个体;③参与者具有接受检查的能力(如仰卧位手抱头);④能够接受胸部手术治疗。排除标准:①出现刺激性咳嗽、痰中带血、胸痛、不明原因体重减轻者等肺癌暗示症状者;②心、肝、肾等重要脏器有明显损害或功能不全者;③妊娠期妇女;④胸背部有金属支架或内固定物者。受检者签署知情同意书和高危因素调查表,高危因素调查表内容包括受检者基本信息(年龄、性别、身高、体重等),吸烟情况(包括年吸烟包数、吸烟年限、戒烟年限,以及二手烟暴露情况),以及是否有肿瘤家族史、COPD、肺结核及氡、石棉等职业接触史。二手烟暴露定义为累积暴露在有烟环境时限大于 1 年。

2. 检查方法

所有受检者均采用 GE Discovery CT750 HD 行

胸部扫描,患者吸气末屏气后摄片,扫描参数:管电压 120 kV,管电流根据中华人民共和国卫生行业标准,WS/T 428—2013,成人体重判定标准采用相对应的管电流,偏瘦体型($BMI < 18.5$)采用 40 mAs,中等体型($18.5 \leq BMI < 28.0$)采用 50 mAs,肥胖体型($BMI \geq 28.0$)采用 80 mAs^[5-6],准直器宽度 0.625 mm,机架转速 0.4 s/r,螺距 0.984,床速 39.37 mm/s,扫描范围自肺尖至膈底,自适应统计迭代重建算法 (adaptive statistical iterative reconstruction, ASIR),常规层厚 5 mm,高分辨力算法重建,薄层重建层厚 1.25 mm,采用 soft 算法重建(图 1,2)。

3. 图像评价

所有 LDCT 图像均由有 10~25 年工作经验的放射科医师在影像归档和通信系统 (picture archiving and communication systems, PACS) 系统工作站上逐层观察,记录所检出结节的位置、大小、形态和密度,对于有争议的图像行多平面重组 (multi-planner reformation, MPR),获取更多的信息,以两名医师取得一致意见为最终诊断。

4. 数据分组

按 I-ELCAP 方案对检出的结节进行分类,基线 CT 检出直径 ≥ 5 mm 的实性或部分实性结节以及 ≥ 8 mm 的磨玻璃结节定义为阳性,直径 < 5 mm 的实性或部分实性结节及 < 8 mm 的磨玻璃结节定义为半阳性,未检出结节者或检出钙化结节者为阴性。将纳入人群分为阳性、半阳性和阴性三组。按照世界卫生组织年龄分段标准将人群分为中年组(45~60 岁)和老年组(60~74 岁)。肺癌分期参照 2009 IASLC 国际肺癌分期系统(第 7 版)。

5. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线筛查 5240 例受检者中共入组高危人群 1346 例,入组率 25.69%,其中男 894 例(66.42%),女 452 例(33.58%),中位年龄 58 岁(40~74 岁)。吸烟(包括戒烟 < 15 年)或长期被动吸烟者共 912 例(67.76%),其中女 84 例。二手烟暴露率为 13.15%,其中女性达 96.05%,明显高于男性,差异有统计学意义($\chi^2 = 356.52, P < 0.05$)。中位吸烟量为 35 包年(20~120 包年)。中年组吸烟者占有吸烟人数的

65.46%，老年组占 34.54%，差异有统计学意义($\chi^2=88.68, P<0.05$)。374 例有肿瘤家族史，60 例有恶性肿瘤病史。各组受检者基本信息见表 1。

表 1 不同年龄组受检者基本信息

基本信息	中年组(%)	老年组(%)
性别		
男	530(59.28)	364(40.72)
女	233(51.55)	219(48.45)
吸烟/被动吸烟情况	597(65.46)	315(34.54)
二手烟暴露		
男	4(57.14)	3(42.86)
女	103(60.59)	67(39.41)
其他高危因素		
肿瘤家族史	193(51.60)	181(48.40)
本人恶性肿瘤史	19(31.67)	41(68.33)

基线筛查共有 835 例(62.04%)受检者检出 ≥ 1 枚非钙化结节。阳性组 196 例(14.56%);女 93 例,男 103 例;中年组 121 例,老年组 75 例;吸烟者(包括戒烟小于 15 年及二手烟暴露者)165 例,16 例有肿瘤家族史,15 例有恶性肿瘤病史。半阳性组 639 例(47.47%);女 115 例,男 524 例;中年组 284 例,老年组 355 例;吸烟者 466 例,137 例有肿瘤家族史,36 例有恶性肿瘤病史。阴性组 511 例(37.97%),均未检出结节。其中,阳性组中女性比例高于半阳性组,差异有统计学意义($\chi^2=69.56, P<0.05$);中年组比例高于老年组,差异有统计学意义($\chi^2=15.69, P<0.05$);阳性组吸烟比例高于半阳性组,差异有统计学意义($\chi^2=10.29, P<0.05$)。

检出 2019 枚结节中阳性结节有 269 枚(13.32%),其中磨玻璃结节 21 枚(7.81%),部分实性结节 14 枚(5.20%),实性结节 234 枚(86.99%);半阳性结节 1750 枚(86.68%),其中,磨玻璃结节 192 枚(10.97%),部分实性结节 52 枚(2.97%),实性结节 1506 枚(86.06%)。不同分组高危人群结节检出情况见表 2。

基线 CT 中所检出的阳性及半阳性结节高度怀疑恶性者 10 例,最终 10 例受检者共 12 枚结节获得病理结果,其中 9 例受检者共 11 枚结节为恶性(均为 I 期腺癌),2 例为多中心腺癌,1 例术后病理证实为机化性肺炎。9 例受检者中 6 例为阳性组,3 例为半阳性组,阳性组恶性检出率明显高于半阳性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。9 例中女 4 例,男 5 例,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3、4。

表 2 阳性以及半阳性组结节检出情况

分组	阳性组(%)	半阳性组(%)
实性结节	234(13.45)	1506(86.55)
部分实性结节	14(21.21)	52(78.79)
磨玻璃结节	21(9.86)	192(90.14)
中年组	121(29.88)	284(70.12)
老年组 ^a	75(17.44)	355(82.56)
男性	103(16.43)	524(83.57)
女性 ^b	93(44.71)	115(55.29)
吸烟 ^c	165(26.15)	466(73.85)
肿瘤家族史	16(10.46)	137(89.54)
本人恶性肿瘤史	15(29.41)	36(70.59)

注:阳性组与半阳性组比较,^a中年组比例大于老年组;^b女性比例大于男性;^c吸烟比例高于半阳性组。差异有统计学意义。

讨论

目前有超过 80%的肺癌患者有吸烟史^[7],由于烟草的持续累加效应,烟草中所包含的危险因子将最终转化为肺癌死亡的相关因素^[8]。Thun 等^[9]研究表明吸烟相关肺癌死亡率是非吸烟者的 2~3 倍,55~75 岁肺癌死亡人群中与吸烟有关的人数比例大于 2/3,本组中年组与老年组入组高危因素中吸烟相关因素共占 67.76%,与 Infante 等^[10]所做研究入组情况相近。本文检出 9 例 I 期腺癌中,阳性组占比明显大于半阳性组,证明阳性组可作为检出结节中的高危分组,而在阳性组中吸烟情况所占比例高于半阳性组,表明吸烟在检出结节的病例中同样是导致肺癌的主要高危因素。

近 30 年来,中国的肺癌发病率上升了 465%,女性尤为明显^[11],本研究中女性占高危人群的 33.58%,占阳性组 47.45%。研究表明,在相同的烟雾暴露条件下,女性患肺癌的风险是男性的 1.9 倍^[12],尽管女性吸烟率相对较低,但存在长期被动吸烟的因素,本组二手烟暴露人群中女性达 96.05%,明显高于男性。同时可能与雌激素增加肺癌发病率有关^[13]。

我国不仅是烟草消费大国,同时其他危险因素包括职业或环境有害因素的暴露、辐射以及遗传等因素也较美国等发达国家严重,随着我国人口老龄化进程

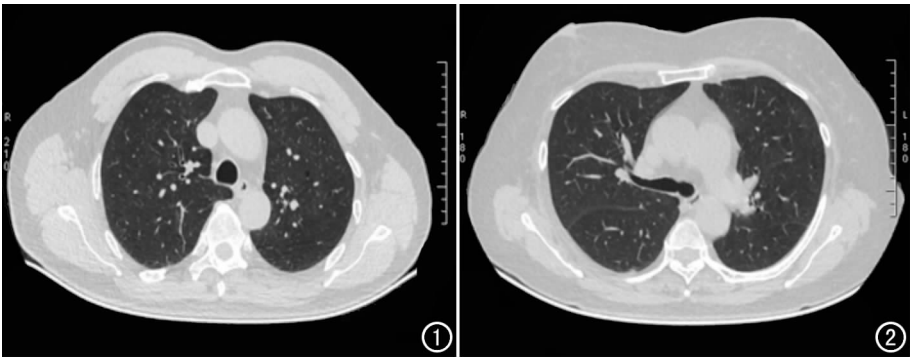


图 1 120 kV/40 mAs。 图 2 120 kV/50 mAs。

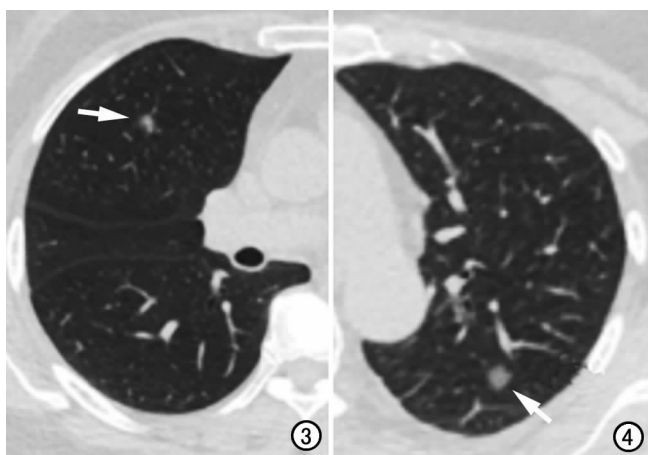


图 3 右肺中叶 5 mm 磨玻璃灶(箭),手术病理证实为微浸润腺癌(IA 期)。图 4 左肺上叶 6 mm 磨玻璃灶(箭),手术病理证实为微浸润腺癌(IA 期)。

的加快,老年肺癌患者的人数与日俱增,研究结果显示,肺癌患者中 45 岁以上者比例高达 95.5%^[14]。肺癌在中老年患者的发病率趋于平稳甚至有下降趋势,而在中年患者中呈上升趋势^[15],本研究阳性组中,中年组比例明显高于老年组,与文献报道相似,一方面是由于随着社会的进步,人们对于健康意识的不断强化,使得应用 LDCT 健康体检的机会增加;另一方面 LDCT 较胸片对肺内结节检出的敏感性大幅提高有关,本组结节的检出率为 62.04%。

本研究同样存在诸多不足。首先,因为课题尚在开展中,纳入人群尤其是高危人群样本量还不足,另外,部分阳性检出者的流失导致了部分流行病学资料的丢失,这些问题将在接下来的工作中给予持续关注。

我国癌症预防与控制规划纲要中明确将“开展健康教育,提高公众对癌症主要危险因素的知晓率”作为癌症预防和控制的主要工作。上海地区为肺癌的高发地区,应积极开展肺癌相关的宣传教育,提高广大群众尤其应加强中年女性和吸烟人群的防癌教育,开展有效的戒烟行动,利用有限的资源,建立适合普通人群的影像学筛查手段,提高肺癌的早期检出率,降低癌症死亡率。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

- [2] Konings R, van Gool MH, Bard MP, et al. Prognostic value of pre-operative glucose-corrected maximum standardized uptake value in patients with non-small cell lung cancer after complete surgical resection and 5-year follow-up[J]. Ann Nucl Med, 2016, 30(5): 362-368.
- [3] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会放射学分会心胸学组. 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.
- [6] 曾苗雨, 梁长虹, 赵振军, 等. 迭代重建算法(iDose4)胸部低剂量扫描的初步应用[J]. 放射学实践, 2013, 28(12): 1262-1266.
- [7] Jungnickel C, Wonneberg B, Karabiber, et al. Cigarette smoke-induced disruption of pulmonary barrier and bacterial translocation drive tumor-associated inflammation and growth[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(6): 605-613.
- [8] Eng L, Qiu X, Su J, et al. The role of second-hand smoke exposure on smoking cessation in non-tobacco-related cancers[J]. Cancer, 2015, 121(15): 2655-2663.
- [9] Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States[J]. N Engl J Med, 2013, 368(4): 351-364.
- [10] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(10): 1166-1175.
- [11] Yang L, Parkin DM, Li L, et al. Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999[J]. Int J Cancer, 2003, 106(5): 771-773.
- [12] International early lung cancer action program investigators, Henschke CI, Yip R, et al. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer[J]. JAMA, 2006, 296(2): 180-184.
- [13] Siegfried JM, Stabile LP. Estrogenic steroid hormones in lung cancer[J]. Semin Oncol, 2014, 41(1): 5-16.
- [14] 张玉萍, 杨拴盈. 老年肺癌的早期诊断进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(8): 580-583.
- [15] Ayesha S, Bryant M, Robert J, et al. Differences in outcomes between young and older patients with non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(5): 1735-1739.

(收稿日期: 2016-05-04)