

低剂量螺旋 CT 在肺癌早期筛查中的应用与进展

张楠¹, 应莉莎², 苏丹², 毛伟敏^{1,2}

(1. 温州医科大学, 浙江 温州 325000; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:低剂量螺旋 CT(LDCT)是 20 世纪肺癌筛查的新手段,具有辐射低、无创、快速等特点,且已有临床试验表明,使用 LDCT 进行肺癌早期筛查可降低高危人群的死亡率。但 LDCT 筛查带来的假阳性率高、过度诊断等问题也引起了关注与争议。全文就 LDCT 筛查的现状 & 前景加以综述。

关键词:肺肿瘤;低剂量螺旋 CT;筛查;假阳性率;过度诊断

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)01-0001-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B001

Progress on Low Dose Spiral CT Scanning in Early Screening of Lung Cancer

ZHANG Nan¹, YING Li-sha², SU Dan², et al.

(1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract:Low dose spiral CT scanning is a new approach of screening for lung cancer with advantages of low radiation, non-invasiveness and time-saving. Studies have shown that screening with low dose spiral CT can reduce the mortality of lung cancer in high-risk populations; however, there are still some controversies such as high false positive rate, and issues of overdiagnosis. This article reviews the current status and prospect of low dose spiral CT in screening and early detection of lung cancer.

Subject words:lung neoplasms; low dose spiral CT; screening; false positive rate; overdiagnosis

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居前列^[1]。截止 2015 年,全球恶性肿瘤相关死因中肺癌占 27%^[2],其中中国的病例占 1/3 以上^[3]。肺癌治疗后的生存质量和 5 年生存率与肿瘤分期和治疗方案密切相关。研究显示:超过 75% 的患者发现时多为晚期,预后较差,其 5 年生存率不足 5%^[4],而 Ia 期患者进行外科治疗后 5 年生存率能达到 70%。因此重视肺癌的早诊早治,才是提高患者生存质量的关键所在^[5]。

低剂量螺旋 CT(low dose computed tomography, LDCT)是近十几年来兴起的一种肺癌早期筛查的影

像学检查技术,与其他筛查技术,包括胸部 X 线片、CT、PET/CT^[6]、痰涂片细胞学检查^[7]、血清肿瘤标志物测定等方法相比,LDCT 具有操作方便、费用合理、无明显创伤和副作用等优点。其原理是基于肺部组织与其他器官结构不同的组织学特征,利用肺部含气量多、密度低等特点,仅需较低剂量射线就能形成较为满意的图像,而且 LDCT 较常规 CT 在剂量上降低了 75%~90%,其平均有效剂量仅为 1.5mSv,相当于 100d 自然辐射量,对人体伤害几乎忽略不计;另外 LDCT 有较高敏感性,能发现直径<5mm 的微小病灶,这一特性尤其适用于肺癌高危人群的早期筛查。

1 LDCT 筛查现状

自 2011 年起,使用 LDCT 技术进行肺癌筛查已

基金项目:国家自然科学基金(81472203);浙江省重大科技专项(2014C03029);浙江省医药卫生重大科技计划基金(WKJ-ZJ-1403);浙江省肿瘤医院“1022”人才项目

通讯作者:毛伟敏,主任医师,教授,博士生导师,硕士;浙江省肿瘤医院胸部肿瘤外科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022);E-mail:weiminmao@126.com

收稿日期:2016-06-20; **修回日期:**2016-08-11

成为美国、欧洲等发达国家和地区多家权威医学组织推荐的主要筛查手段,并陆续推出了相应的肺癌筛查指南,将人群分为高、中、低危组,并推荐在高危人群使用 LDCT 进行 1 年 1 次或每 2 年 1 次的筛查与随访。现美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肺癌筛查指南已更新至 2015 年第 6 版^[8],其中对年龄、吸烟史、危险因素评估、肺部结节定义以及随访计划都有较为详细、明确的规定。

相较于发达国家而言,我国筛查工作相对落后,这主要是由于我国国情、肺癌发生机制、医疗水平和技术以及医疗卫生体系都与国外有较大的差距,因而起步较晚。但近年来,我国也越来越多地开展或计划开展使用 LDCT 筛查,如云南、天津及其他部分一线城市或独立开展调研的单位已开展了 LDCT 在肺癌高危人群中的筛查。但同时也存在不少问题:虽然国内已经开展了一些研究,但尚未形成具有指导意见的方案;国内缺乏统一的、符合中国国情的筛查方案,仅能参照国外指南进行临床应用;各基地、医院由于医疗水平、设备的不同,且由于影像科医生与临床医生在主观上的判断不同,都可能导致结果出现较大偏差;我国目前缺乏前瞻性、大样本、随机性的循证医学研究资料,这些都导致了 LDCT 筛查在我国使用的不规范。因此,2015 年 6 月 30 日中华医学会放射学分会心胸学会结合国外大型肺癌筛查项目的经验,参照国外最新肺癌筛查指南,结合我国目前的实际情况,共同起草了“低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识”在《中华放射学杂志》上发表,该草案受到省市级相关部门的十分重视,同时得到了北京市科委重大项目、上海市科委重大项目、中美国际合作项目、国家卫生计生委专项的支持。

2 LDCT 在肺癌筛查中的发展

20 世纪 90 年代,全球多个国家已开展了 LDCT 肺癌早期筛查的研究。

2.1 第一阶段

初期,日本、丹麦等国家开展了肺癌早期筛查的调研^[9-13],结果显示:高危人群进行筛查时,LDCT 较胸部 X 片具有更高的敏感性和特异性,且能发现胸部 X 线片所不能发现的微小结节;而较普通 CT 而

言,LDCT 辐射剂量显著降低,敏感性仅有少许下降;后续随访中还发现 LDCT 所发现的胸部结节中 I 期占有相当可观的数量,这也为早期诊断奠定了临床基础。但可能由于研究方法差异、纳入标准不同、检验效能不足等原因,并没有数据证明行 LDCT 筛查对肺癌的生存率存在影响。

2.2 第二阶段

美国国家癌症研究所于 2011 年 8 月发布了一项多中心、大样本、随机临床试验 NLST(National Lung Screening Trial)。纳入 2002~2004 年超过 5 万人口的肺癌高危人群,使用 LDCT 进行肺癌早期筛查,阶段结果显示:对高危人群采用 LDCT 筛查可降低肺癌相关死亡率超过 20%,全死因死亡率下降 6%~7%^[14]。此研究为首次临床试验表明:对高危人群行 LDCT 筛查,可以降低肺癌病死率。这是肺癌筛查技术进步的里程碑和定向标!因此美国预防服务工作组(USPST)在 2013 年更改了 2004 年提出的原观点,且认定使用 LDCT 筛查能减少肺癌和其他原因导致的死亡^[15];此外,NCCN 也在 2015 年将原有指南中“考虑每年行 LDCT”改为“建议每年行 LDCT”。

与前期临床试验相比,第二阶段的研究采用随机对照试验的方法,增加了样本数量,提高了检验效能,避免了时间—长度偏倚与过度诊断等因素给数据结果带来的误差,从而保证了数据较高的可靠性。因考虑到受试者利益,该临床试验已于 2010 年 10 月提前终止,其原因是与前期临床试验结果存在巨大的统计学差异;并且在 NLST 试验中,20%仅为一个相对减少的死亡风险,并不能直接量化 NSLT 的结果,因此我们需要更多随机对照试验来验证 NLST 的结果。

3 存在问题

LDCT 作为肺癌早期筛查的重要技术,仍存在不少争议,主要集中在如何定义和选择高危人群、假阳性率较高、过度诊断及筛查频率的选择等问题上。

3.1 高危人群的选择与定义

目前全球进行的多项临床研究中,对肺癌高危人群的定义不尽相同,主要划分是由年龄和吸烟情况决定的。美国癌症协会^[16]认为高危人群是:年龄 55~80 岁,吸烟 ≥ 30 包/年(包括 20 支/d,至少 30

年;或 40 支/d,至少 15 年),现仍在吸烟或戒烟不到 15 年的人群;而 2015 年 NCCN 指南^[17]规定:年龄 55~74 岁、吸烟 ≥ 30 包/年;或 ≥ 50 岁、吸烟 ≥ 20 包/年,至少存在一项其他肺癌危险因素的人群为高危人群,如慢性阻塞性的肺部疾病、职业和环境的暴露史、接受过放射治疗、有家族史和肿瘤史等;指南建议使用 LDCT 对高危人群进行早期筛查,每年 1 次,至 74 岁。此外,随着肺腺癌发病比例的逐渐增高,针对非吸烟、吸二手烟的女性如何进行肺癌筛查也将成为关注的焦点。中国科学院进行了一项研究:对 4690 例无症状患者进行危险因素分群后分析表示:40 岁以上、暴露于二手烟的女性患者,肺癌的检出风险高于那些不吸烟或吸二手烟的男性患者(1.4%:0.9%:0.4%)^[18]。因此筛查中我们应提高对吸二手烟患者的关注,同时还包括油烟、大气污染等因素,但如何评估、量化这些危险因素仍有待商榷。

3.2 假阳性率过高的问题

LDCT 肺癌筛查中最为突出的问题就是假阳性率过高。影像诊断结合临床经验认为:肺部结节越小,肺癌可能越低。因此阳性结节定义至关重要,过于严格必然会导致假阳性率的增加。NLST 中提到:所有直径 ≥ 4 mm 且没有特定良性钙化的可认定为阳性结节^[19],而后续 3 年发现阳性结果中,假阳性结节分别为 96.2%、97.6%、94.8%,即使经过严格随访,仍有 7%假阳性患者最终接受了不必要的侵入性检查,而行胸部 X 片检查组为 4%。过高的假阳性率往往会导致医疗资源的浪费,会产生过度的经济和心理负担,甚至严重影响患者的生存质量。

3.3 过度诊断问题

过度诊断是指细胞或组织存在一系列细胞学、病理学上异型性的改变,但却没有出现进行性的症状或致死性的改变^[20]。这一现象在 LDCT 肺癌筛查中尤为常见。多数被早期诊断的肺部肿瘤有两种结果:一是肿瘤没有进行性发展,甚至存在倒退性的表现;二是肿瘤进展足够缓慢,在出现肿瘤症状之前死于其他疾病。JAMA 根据 NLST 的数据补充建模分析,对 LDCT 筛查人群和未筛查人群进行了比较,预估计经历 7 年随访将有 31%的 NSCLC 患者为过度诊断,其过度诊断的癌症比率为 1.38^[21]。而美国国立卫生研究院一统计学模型预测^[22]:经 LDCT 筛查的高危人群中,每 100 000 人中可有 497 例患者避免

死亡,有 5250 例可以获得更长的生存时间;在筛查相关风险方面,有 67 550 例假阳性,910 例经活检或手术证实为良性病变,以及 190 例过度诊断。过度诊断的结果必然会导致不必要的医疗服务,从而造成医疗资源的浪费,增加了医务工作者的工作量以及患者直接的经济损失等。

3.4 筛查的最适间隔问题

近期 *Lancet* 发表了一篇回顾性队列研究给予了我们一定的启示^[23]:Patz 教授分析了 NLST 中初筛阴性的肺癌发病率和死亡率,以此来指导我们如何选择各亚群的筛查频率。试验纳入 26 231 位受试者,比较发病率、总死亡率、病死率及初筛选阴性后二次筛查的阳性率等数据,分析表明:所有受试者中初筛阳性率为 1.0%,而初筛阴性二筛阳性的比例为 0.34%;而因未进行二次筛查而导致的死亡人数较初筛阳性的死亡人数增加 28 例。因此,我们可以考虑调整 LDCT 的筛查间隔,适当调整,不仅减少了医疗支出、个体辐射暴露,而且降低了筛查试验的假阳性率。

3.5 其他

我们迫切关注的还有:什么人群能从中获益,以及涉及的相关经济学问题等,这些都等待着我们去解决。

4 发展前景

虽然筛查可以降低肺癌死亡率,我们也要客观权衡 LDCT 的利弊,既要提高早期筛查的敏感性,又要降低假阳性率,最终目标是使患者受益最大化。

Pinsky 等^[24]的一回顾性分析显示:若将直径 $\geq 6\sim 8$ mm,且预先存在的结节增大定义为阳性结节,较 NLST 规定的阳性结节(直径 ≥ 4 mm 且没有特定良性钙化)相比,其敏感性为 84.9%,低于 NLST 的 93.5%;但其假阳性率为 12.8%,NLST 为 26.6%,肺 CT 筛查的报告分级系统(Lung-RADS)的假阳性率几乎是 NLST 的一半。后续研究结果均表现为假阳性率大幅度下降,而敏感性的轻微降低。因此,我们可以在确保高敏感性与低假阳性率的基础上,合理定义阳性结节,优化小结节随访流程,提高结节良恶性的鉴别能力,尽量做到避免漏诊,减少侵入性检查和不必要的手术。

“液态活检技术”^[25]作为近几年极具潜力的检测

技术,通过收集血液或尿液捕获标本中自由癌细胞、DNA 或 MSC (microRNA signature classifier) 等后进行检测,既可以早期发现肿瘤,获取肿瘤特征,还可以实时监测肿瘤,掌握疾病进展,前景十分可观。2015 年 Sestini 等^[26]收集了 2000~2010 年 10 年间 3411 例使用 LDCT 进行肺癌筛查,将确诊的 84 例患者分为高、中、低危组并进行 MSC 的测定,结果表明:MSC 在高、中、低组存在统计学差异且与 5 年生存率存在相关关系,MSC 可以作为 LDCT 筛查的辅助手段监测肿瘤,从而降低筛查的假阳性率。另外,检测体液中循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 和血浆游离肿瘤 DNA (cell-free circulating tumor DNA, ctDNA) 也可提高 LDCT 筛查的准确性。

同期, Patriquin 等^[27]根据 LDCT 筛查的结果,进行了一项有关痰样品相关的分析研究。该研究是将行 LDCT 筛查的人群分为肺癌组 (n=26) 与高危人群组 (n=102), 并对其痰样本进行三维形态学检测后采用多因素分析。结果表明:两组形态学上存在统计学差异,并与抽烟年限有相关关系;在测试人群中准确率能达到 81%, 而假阳性率为 40%, 阴性预测值为 83%;同时还发现:优化痰样品的收集、提纯与检测,可提高结果的敏感性与特异性。因此,通过结合对高危人群痰样品的检测,可降低 LDCT 筛查肺癌的假阳性率。

结合血液标志物也可提高 LDCT 诊断的准确性。2015 年世界肺癌大会上公布了英国 NHS 就肺癌血清标志物第一阶段的研究成果:临床上应用肺癌自身抗体血清标志物进行大规模筛查,其特异性高达 91%,这是目前世界上最大的基于血清标志物肺癌筛查的研究项目;LDCT 结合 miRNAs 进行肺癌的早期筛查可使假阳性率降低 5 倍 (从 19.4% 降至 3.7%)^[28];血清中 miR-1254、miR-574-5p^[29] 和 miR-15b、miR-27b 组合标志物^[30]在早期肺癌患者中均具有较高的敏感性和特异性,可在一定程度上指导肺癌的早期筛查;血浆代谢物^[31]作为区分肿瘤和非肿瘤患者的补充工具,在肺癌筛查中也有部分应用。

这些辅助的、非侵袭性的检测手段,都可辅助提高 LDCT 筛查的敏感性与特异性。我们的目标是结合使用这些标志物,建立一合理的风险评估模型,降低高危人群筛查时的假阳性率,提高诊断的准确性与特异性。

5 结 语

尽管 LDCT 筛查过程存在争议,但已越来越多地应用于肺癌的早期筛查中。目前我们需要集中解决的是:LDCT 假阳性率高、过度诊断治疗以及筛查人群的难界定等问题。过程中要注意合理规避风险,减少有害物质的接触,建设适合中国国情的肺癌筛查与早期诊断策略,进一步修改与完善肺癌的筛查方案,改善我国肺癌的治疗现状,最终以降低肺癌死亡率、提高患者生存率、改善患者生活质量。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [3] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [4] Wender R, Fontham ETH, Barrera EJr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(2):107-117.
- [5] Vansteenkiste J, Doooms C, Mascaux C, et al. Screening and early detection of lung cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23 (Suppl 10):x320-x327.
- [6] Ebricht MI, Russo GA, Gupta A, et al. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3):709-715.
- [7] Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63 (2):88-105.
- [8] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, version 6.2015[J]. J Nat Compr Cancer Netw, 2015, 13(5):515-524.
- [9] Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph; the lung screening study of the National Cancer Institute[J]. Chest, 2004, 126(1):114-121.
- [10] Miettinen OS. Screening for lung cancer: can it be cost-ef-

- fective?[J]. *Can Med Assoc J*, 2000, 162(10):1431–1436.
- [11] Henschke CI. Early lung cancer action project—overall design and findings from baseline screening [J]. *Cancer*, 2000, 89(11):2474–2482.
- [12] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography three-year results from the DANTE trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(5):445–453.
- [13] Picozzi G, Paci E, Pegna AL, et al. Screening of lung cancer with low dose spiral CT: results of a three year pilot study and design of the randomised controlled trial "I-talung-CF"[J]. *Radiol Med*, 2005, 109(1–2): 17–26.
- [14] 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.
- [15] Field JK, Aberle DR, Altorki N, et al. The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) response to the USPSTF recommendations[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(2):141–143.
- [16] Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Inter Med*, 2014, 160(5):330–338.
- [17] Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. Non-small cell lung cancer, version 1.2015 [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2014, 12(12):1738–1761.
- [18] Tang W, Wu N, Huang Y, et al. Results of low-dose computed tomography (LDCT) screening for early lung cancer: prevalence in 4690 asymptomatic participants[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2014, 36(7):549–554. [唐威, 吴宁, 黄遥, 等. 4690 例无症状健康体检者低剂量 CT 早期肺癌筛查研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7):549–664.]
- [19] Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial[J]. *Ann Inter Med*, 2010, 152(8):505–512, w176–w180.
- [20] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9):605–613.
- [21] Harris RP. Starting a new discussion about lung cancer screening[J]. *JAMA*, 2015, 313(7):717–718.
- [22] De Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Inter Med*, 2014, 160(5):311–320.
- [23] Patz EF Jr, Greco E, Gatsonis C, et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5):590–599.
- [24] Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment[J]. *Ann Inter Med*, 2015, 162(7):485–491.
- [25] Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies[J]. *Curr opin Oncol*, 2016, 28(2):130–134.
- [26] Sestini S, Boeri M, Marchiano A, et al. Circulating microRNA signature as liquid-biopsy to monitor lung cancer in low-dose computed tomography screening [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):32868–32877.
- [27] Wilbur DC, Meyer MG, Presley C, et al. Automated 3-dimensional morphologic analysis of sputum specimens for lung cancer detection: performance characteristics support use in lung cancer screening [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(9):548–556.
- [28] Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical utility of a plasma-based miRNA signature classifier within computed tomography lung cancer screening: a correlative MILD trial study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8):768–773.
- [29] Foss KM, Sima C, Ugolini D, et al. miR-1254 and miR-574-5p serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3):482–488.
- [30] Hennessey PT, Sanford T, Choudhary A, et al. Serum microRNA biomarkers for detection of non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32307.
- [31] Louis E, Adriaenssens P, Guedens W, et al. Detection of lung cancer through metabolic changes measured in blood plasma[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4):516–523.