

低剂量螺旋 CT 筛查高危人群可降低肺癌死亡率

评价者:韩宝惠¹

文献合成者:张一方²

(1. 上海市胸科医院肺内科, 上海 200030;

2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院, 广州 510080)



韩宝惠, 上海交通大学附属上海胸科医院呼吸内科主任、副院长、博士研究生导师、主任医师、复旦大学肺病学博士, 国务院特殊津贴享有者。上海市优秀学科带头人, 上海市胸科医院药物试验管理机构常务副主任, 中国癌症基金会控烟与肺癌防治办公室副主任, CSCO 执行委员, 中华医学会上海分会肺科专科委员会委员、肺癌组组长, 中国抗癌协会肺癌专业委员会委员, 上海市欧美同学会医学分会理事兼副秘书长。曾在美国 MD. Anderson Cancer Center、匹兹堡大学医学中心癌症研究所接受肺部肿瘤诊断治疗新技术研究。从事肺部肿瘤临床及转化性研究 20 余年, 具有丰富的肺部肿瘤(肺癌)诊断及治疗经验, 擅长生物免疫靶向治疗及抗肿瘤新药临床研究, 参加了几十项国际多中心临床研究课题。并在国际著名刊物 (N Engl J Med、Clin Cancer Res 等) 发表多篇论文, 发表有关肺癌相关文章 170 余篇, 主编专著 10 余部。长期从事肺癌诊断、多学科治疗及生物免疫治疗研究, 承担多项国家级和上海市的重点科研项目, 曾三次获上海市医学科技二、三等奖。带教博士、硕士研究生三十余名。

[关键词] 肺癌; 筛查; 低剂量螺旋 CT; 死亡率

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2012)04-0203-04

Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening // Reviewer: HAN Bao-hui¹, Literature Co-worker: ZHANG Yi-fang²

Key words: lung cancer; screening; low-dose computed tomography; mortality

Reviewer's address: Department of Pulmonary, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China

1 文献来源

The National Lung Screening Trial Research Team. 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.

2 证据水平

1a。

3 背景

肺癌是一种异质性很强的肿瘤, 长久以来, 为降低肺癌死亡率进行的筛查总因为其侵袭性和异质性而收效甚微。低剂量螺旋 CT 可检出处于早期阶段的肿瘤而被广泛用于各种癌症的筛查, 该方法是否适用于肺癌的筛查尚缺乏大规模系统研究。

4 目的

评估低剂量螺旋 CT 是否可降低肺癌患者的死亡率。

5 研究设计

- 研究条件：美国国家癌症中心下属的国家肺癌筛查试验研究组,包含全美 33 个医学中心的研究数据。

- 研究起止时间：入组时间为 2002 年 8 月至 2004 年 4 月,数据收集时间为入组截止至 2009 年 12 月 31 日。

- 研究方法：多中心前瞻性随机对照临床研究。

- 研究对象：

入组标准：随机入组时年龄为 55~74 岁的肺癌高危人群,吸烟史 ≥ 30 包年;戒烟不超过 15 年。

排除标准：明确的肺癌病史,且 CT 随访 18 个月之内;咯血病史;过去的 1 年内无明显诱因体重下降超过 6.8 kg。

- 干预措施：共 53 454 位志愿者入组,随机分为两组。26 722 位分入低剂量螺旋 CT 组;26 732 位分入胸片筛查组。筛查分三阶段进行(T0、T1 和 T2):首先所有入组人群在完成随机化后即进行一次筛查,首次筛查(T0)后确诊肺癌的患者出组;然后每隔 1 年筛查一次,持续 2 年(T1 和 T2)。胸片筛查组应用放射科常规设备行胸部正侧位检查;低剂量螺旋 CT 组应用至少 4 层的 CT 设备扫描,平均剂量约 1.5 mSv。所有阅片者皆为认证的放射科医生。CT 提示短径大于 4 mm 的非钙化结节即为阳性;胸片提示出现非钙化结节或肿块者为阳性。本研究整体依从性良好,约 95%的受试者完成了 CT 筛查组、93%的受试者完成了胸片筛查组的所有研究过程。

- 评价指标：两组人群的肺癌死亡率。

6 主要结果

低剂量螺旋 CT 发现的阳性结节占该组所有受试者的 24.2%;普通胸片发现的阳性结节占 6.9%。低剂量螺旋 CT 组发现结节经病理确诊的假阳性率为 96.4%;胸片组为 94.5%。受试群体中,低剂量螺旋 CT 组的肺癌年发病率为 645/10 万,胸片组为 572/10 万(率比 1.13,95%可信区间为 1.03~1.23)。年死亡率在低剂量螺旋 CT 组为 247/

10 万,胸片组为 309/10 万,提示了低剂量螺旋 CT 组肺癌死亡率降低了约 20.0%(95%可信区间为 6.8~26.7, $P=0.004$)(图 1)。

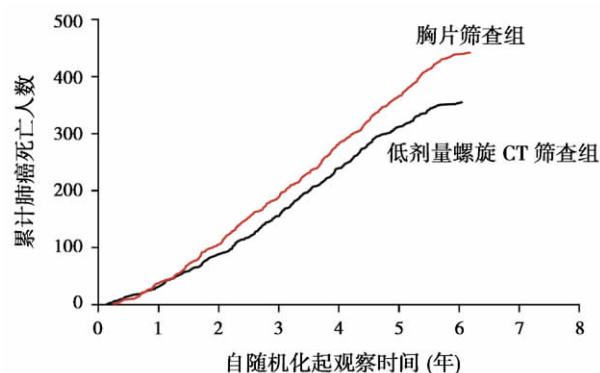


图 1 低剂量螺旋 CT 组与胸片筛查组肺癌死亡率的比较

7 结论

低剂量螺旋 CT 用于高危肺癌人群的筛查,可降低肺癌的死亡率,同时无明显不良反应,并且该方法不会为政府和高危人群带来额外的巨额经济负担,值得推广。

8 评论

2011 年 7 月荷兰阿姆斯特丹举行的第十四届世界肺癌大会上公布了肺癌筛查研究(National Lung Screening Trial, NLST)的研究成果:筛查可使肺癌死亡率降低约 20.0%! 这被公认为近 10 年来最重大的肺癌研究成果,受到了全世界学者们的瞩目。据美国国立癌症研究院官网发布并在国际权威的《新英格兰医学杂志》上报道的美国国立癌症研究院一项长达 10 年的 NLST 的最新结果显示:每年进行 1 次低剂量螺旋 CT 筛查的吸烟人群,肺癌死亡率较每年采用普通胸片体检的人群降低约 20.0%。NLST 是由美国国家肿瘤研究院组织的一项多中心大样本随机对照研究,研究试图回答低剂量 CT 筛查与胸部 X 线胸片筛查比较能否降低高危人群的肺癌死亡率。这项研究于 2002 年 8 月至 2004 年 4 月入组,2002 年 8 月至 2007 年 9 月进行筛查,2002 年 8 月至 2009 年 12 月进行随访。共入组 53 454 例受试者;其中 26 722 例入低剂量 CT 组,26 722 例入胸部 X 线胸片组;该研究还对研究人群的人口学,经济效益比,生活质量,戒烟情况及血、痰、尿、组织标本进行了分析和研究。筛查方法为:每年 1 次共 3 次(T0、T1、T2)低

剂量 CT 筛查与胸部 X 线胸片筛查,如果确诊肺癌,终止筛查,平均放射剂量 1.5 mSv(标准 CT 为 8 mSv),影像评价先独立后对照。低剂量 CT 组确诊肺癌 649 例,X 线胸片组确诊 279 例。NLST 受试者每年都进行筛查,持续 3 年,筛查后再随访 3.5 年。在低剂量 CT 组,每年每 10 万人中有 247 名死于肺癌,在胸片组为 309 名,前者的死亡率相对降低 20.0%。低剂量 CT 的阳性检测率是胸片的 3 倍(24.2% vs 6.9%)。平均每 320 个低剂量 CT 扫描可减少 1 个因肺癌导致的死亡。在初步筛查阳性检测结果的病例中,CT 组 96.4%最终确认假阳性,胸片组中 94.5%为假阳性。NLST 研究人员解释说,绝大多数的假阳性结果主要因为存在良性肺内淋巴结或非钙化肉芽肿病变。

NLST 研究回答了一个基本问题:早期筛查是否可降低肺癌的特异性死亡率?回答是极为肯定的。美国每年约有 15.7 万名肺癌死亡者,如果通过全面实施的筛查活动每年可拯救约 3 万个生命。

以中国每年肺癌死亡人数 50 万为基数,如果实施肺癌的早期筛查每年则可拯救 10 万个生命,这将是一项造福于广大民众的健康工程。对改善我国肺癌诊断相对落后及早期诊断率低的局面具有极大的帮助,同时也会通过早诊筛查普及肺癌早期诊断的知识,提高我国肺癌的早期诊断率。

8.1 NLST 研究存在的问题

NLST 研究尽管具有重大意义,但仍然存在以下问题:①筛选对象:年轻者多(65 岁以下占 73%)、少数民族少、受教育程度相对较高。而肺癌高危人群往往来源于受教育程度较低、年龄较大或特殊职业接触的群体。②假阳性:低剂量螺旋 CT 筛查的假阳性是 96.4%,胸片组中 94.5%阳性筛查结果为假阳性。面对如此之高的假阳性率,如何从中甄别出真阳性的肺癌结节,减少不必要的手术和过度治疗是对开展筛查研究的巨大挑战!③筛选的持续时间:对于肺癌高危人群连续 3 年的筛选尽管可降低肺癌的死亡风险 20%;但如果要持续降低肺癌的死亡风险,3 年是不够的;而每年持续筛选是否具有可行性,目前尚没有相关的研究。④卫生经济学效益:肺癌早诊筛查对经费也是一个极大的挑战,以 NLST 为例,每 320 个低剂量 CT 筛查出 1 个肺癌,其支出的费用是惊人的,即使美国这样的发达国家也存在卫生经济学

效益是否可行的疑问!⑤这项研究也仍存在不足之处:研究针对 55 岁以上、吸烟的“高危人群”进行,这可能与研究开始于 2002 年有关。而当前的趋势是,越来越多的肺癌患者是非吸烟的、较年轻的患者,包括女性群体。而且,低剂量 CT 诊断外周型的小病灶更具优势。因此,若将筛查人群限定在此研究所设定的“高危人群”,显然存在局限性,也会影响筛查的成效。未来,对筛查对象的设定需要更进一步的循证医学证据。

8.2 日本肺癌早期筛查的经验

肺癌平均 5 年生存率约 16%,而早期(Ⅰ期)肺癌的 5 年生存率可达 75%。然而我国能够早期获得诊断的肺癌仅大约 10%。大多数肺癌患者诊断时已为晚期,而ⅢB 期至Ⅳ期的晚期肺癌极少有治愈的机会,所有治疗均为姑息性治疗。因此,要提高早期肺癌的确诊率,肺癌筛查是主要手段。日本肺癌协会 2009 年公布了其最新的肺癌 5 年生存率:1989 年为 47.8%,1994 年为 52.3%,而 1999 年高达 62.0%。而这一肺癌防治成果的取得主要得益于早期肺癌的诊断率的提高,尤其是小肺癌(直径不足 2 cm)诊断率的提高。1989 年日本早期肺癌占肺癌病人总数的 47.7%,1994 年占 51.8%,1999 年占 59.4%。日本国立癌症中心收治的肺癌手术病人中早期肺癌的比例更是高达 85%以上。由于 CT 筛查肺癌的项目的普遍应用,2011 年日本国立癌症中心早期肺癌的检出比例高达 90%;值得我们借鉴的做法是日本同行在首次发现任何肺部异常小结节后,病人必须严密随访,严密观察肺部小结节大小和密度的变化,一旦肺部结节大小和/或密度增加,就要积极干预。

我国的情况则恰恰相反,由于几乎没有高危人群筛查项目,绝大部分肺癌病人都是出现症状时才去就诊,确诊时 80%以上是中晚期肺癌,失去了根治性手术治疗的机会,总体 5 年生存率不足 15%。

低剂量螺旋 CT 可以检出直径小于 1 cm 的小肺癌,早期肺癌检出率高达 80%,筛查出来的患者中 80%~90%可以通过微创手术切除治愈,无须进一步放疗和化疗。因而筛查有望使肺癌患者群体的分期出现前移,从而带动肺癌治疗进入一个新的时代。

8.3 美国 2012NCCN 肺癌筛查指南及借鉴意义

2012 年 3 月 14-18 日在美国佛罗里达举行了第 17 届 NCCN 年会,会议中最显著的主题之一就是

是肺癌筛查, NCCN 成为第一个发布 CT 筛查肺癌高危病人指南的学会, 实施肺癌筛查将会导致管理病人的方式发生重大改变。肺癌筛查已经积累了许多的经验。筛查会发现很多人肺部存在所谓的“小结节”, 但是, 大部分结节都是假阳性。根据 NLST 研究项目得出的经验, 96% 的 CT 发现的结节不是癌症, 因此, 遵循该指南需要做大量的工作, 一旦筛查发现结节, 需要有一个专家来随访这些病人。

指南中, 推荐对高危的吸烟者和以前吸烟者为两个目标群体每年进行 CT 扫描。这些高危人群被定义为 55~74 岁、30 包年或以上, 即使在过去 15 年内已经停止吸烟。这和 NLST 的纳入标准一致。这是 1 类推荐级别, 依赖于高级别的循证医学证据(例如 NLST)和统一的 NCCN 共识。

指南还推荐对另外一组高危人群进行常规筛查, 这类人群为较低强度的吸烟者(20 包年到<30 包年), 但有其他风险因素, 例如癌症病史、肺疾病史、肺癌家族史、氡暴露、职业暴露史。属于 2B 类推荐级别, 是基于一个较低水平的证据和 NCCN 共识(不是统一的共识, 2A 类), 意味着存在一些争议。

NLST 项目中参与者每年都进行筛查, 持续 3 年, 随后再随访 3.5 年。在低剂量 CT 组, 每年每 10 万人中有 247 名死于肺癌, 在胸片组为 309 名, 前者的死亡率相对降低 20%。低剂量 CT 的阳性检测率是胸片的 3 倍(24.2% vs. 6.9%)。像前面提到的多数阳性检测报告都是假阳性, CT 组中 96.4%、胸片组中 94.5% 的阳性筛查结果为假阳性。绝大多数的假阳性结果主要因为存在良性肺内淋巴结或非钙化肉芽肿。对于实体或部分实体的结节需要随访, 有些结节不需要随访, 例如良性钙化、感染或炎症造成的征象。对于筛查发现的毛玻璃状结节及在随访期间发现的新结节, 推荐再进行 CT 筛查, 随访的频率取决于结节大小。但要确定哪些

结节不需随访, 哪些结节要进行随访及随访频率仍是一个难题! 尤其是对读片人要求较高, 应对读片人进行相关培训。除要求读片人应是有丰富影像诊断学经验的放射科医师外, 还要发挥多学科(影像诊断科、呼吸科、胸外科、肿瘤科等科室)的密切合作的优点, 对肺结节进行超薄高分辨 CT 体积测量、正电子发射体层摄影(PET)CT、超细支气管镜肺结节活检等研究和应用, 对良恶性结节的诊断和鉴别很有意义。研究人员还应熟知筛查研究的整个过程。对发现的肺内结节根据结节的可能性质提出随访意见。

实施筛查时另需关注的是如何尽可能减少对检查发现非肺癌患者的干预, 尽可能解除筛查者对肺内小结节影的恐惧及担忧, 仍是实施肺癌筛查过程中亟待解决的问题。尽管存在这些担忧, 但能够使肺癌死亡率下降 20% 的巨大获益还是应当积极鼓励医疗机构开展这项工作, 提供肺癌筛查。

研究表明, 低剂量螺旋 CT 对肺癌的早期发现比 CT 的早期诊断更有用, 同时可以提高肺癌治愈的机会。强调早期诊断是降低肺癌死亡的重要原因之一, 早期肺癌的术后存活率相对较高, 在多数研究中接近 80%。

虽然有上述一些疑问, 但毫无争议, 这是首项有意义的低剂量螺旋 CT 用于肺癌筛查的临床研究。美国后续又启动了更多志愿者参与的低剂量螺旋 CT 结合血清学检查的肺癌筛查临床试验, 英国也有类似的近万名志愿者参加的早期肺癌筛查试验, 相信这些临床研究结果会为低剂量螺旋 CT 用于肺癌筛查提供更多证据。面对中国肺癌发病率不断提高的严峻形势, 我国也应当尽早开展肺癌的低剂量螺旋 CT 早期筛查项目, 提高早期肺癌的诊断率, 只有这样才能大大改善我国肺癌治疗现状, 真正提高肺癌的治愈率。

[收稿日期] 2012-06-11