

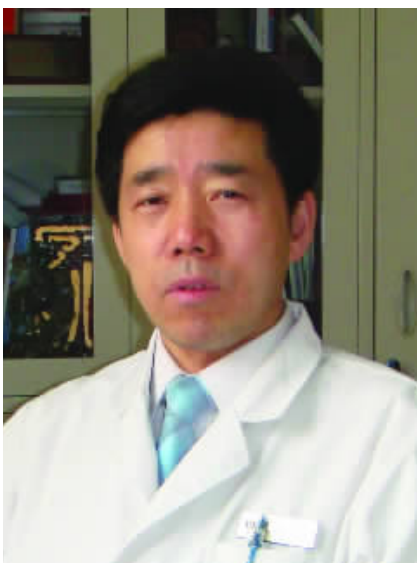
低剂量螺旋 CT 联合 PET 筛查重度吸烟人群 早期肺癌的研究—来自 2 年的临床试验结果

评价者:王长利¹

文献合成者:江本元²

(1. 天津医科大学附属肿瘤医院, 天津 300060;

2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省医学科学院, 广州 510080)



王长利, 主任医师、教授, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科主任, 天津市肺癌诊治中心主任。中国抗癌协会理事, 中国医师协会胸外科分会常委, 《中国肿瘤临床年鉴》肺癌专题编辑专家委员会成员, 中国抗癌协会肺癌专业委员会副主任委员, 天津市抗癌协会肺癌专业委员会主任委员。

王长利教授 1982 年毕业于哈尔滨医科大学。一直从事胸部肿瘤临床外科工作, 主要从事肺癌早期诊断、外科治疗、综合治疗及肺癌相关基础研究及临床研究。尤其擅长肺癌的各种疑难手术及肺癌手术的系统性淋巴结清扫术; 开展了纵隔镜手术, 提高了肺癌诊断及分期的准确性; 积极推广并熟练开展完全胸腔镜下肺癌切除术, 手术创伤小, 恢复快, 使一些年老体弱病人获得了手术治疗机会。依据不同的病情及病人身体情况, 施行复杂的扩大手术、微创手术及常规手术, 并全部联合行系统性淋巴结清扫术, 每年行肺癌手术 300 余例, 显著提高了

肺癌手术的治愈率。对中晚期肺癌的综合治疗有深入研究, 因病施治, 治疗规范、恰当, 积极开展个体化治疗, 提高了肺癌总体治愈率。主持、参加 10 余项国内外多中心临床研究, 在国内外重要期刊发表论文 30 余篇, 部分论文被 SCI 收录。承担国家自然科学基金及市局级等课题 8 项。获得 2 项国内领先的科研成果。主编、参与编著多部专著。

[关键词] 肺肿瘤; 筛查; 低剂量螺旋计算机体层扫描术 (LDCT); 正电子发射计算机体层扫描术 (PET)

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2009)01-0027-03

Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Heavy Smokers: 2-Year Results // Reviewer: WANG Chang-li¹, Literature Co-worker: JIANG Ben-yuan²

Key words: lung neoplasms; screening; low dose computed tomography (LDCT); positron emission tomography (PET)

Reviewer's address: Cancer Institute & Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China.

1 文献来源

Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results [J]. *Lancet*, 2003, 362: 593-597.

2 证据水平

2b。

3 背景

在欧洲, 肺癌的总体 5 年生存率仅有 10%, 死

亡率如此之高主要原因在于大部分患者发现时已属于晚期,因此肺癌的早期诊断显得尤为重要。美国国立卫生研究所 20 世纪 70 年代资助的一项研究显示胸片和痰细胞学筛查早期肺癌敏感性太差,对减少肺癌的总体死亡率并无益处。早期肺癌行动计划(the Early Lung Cancer Action Project, ELCAP)等研究证明,低剂量螺旋计算机体层扫描术(low dose computed tomography, LDCT)可以有效地发现早期肺癌,超过 80% 为 Ⅰ期,96% 可行手术切除,缺点是假阳性率太高,许多患者常需要高分辨率 CT 进一步明确诊断,诊断周期太长甚至超过 2 年。本试验将低剂量螺旋 CT 和正电子发射计算机体层扫描术(positron emission tomography, PET)联合应用于高危人群早期肺癌的筛查,并报道了 2 年的试验结果。

4 目的

探讨低剂量螺旋 CT 选择性联合 PET 筛查高危吸烟人群早期肺癌的效率。

5 研究设计

- 研究单位:意大利米兰国立肿瘤研究所。
- 研究起止时间:2000 年 6 月至 2003 年 2 月。
- 研究方法:非随机对照试验。
- 研究对象:50 岁以上的吸烟患者,每年至少吸烟 20 包,既往无恶性肿瘤病史,身体状况较好可以耐受胸外科手术。

• 干预措施:先行低剂量螺旋 CT 对高危人群进行筛查,根据发现的结节大小及特点分为两组,第一组:钙化结节、 ≤ 5 mm 结节或者 > 5 mm($HU < 0$),这部分患者 12 个月后重复筛查;第二组: > 5 mm 的非钙化结节($HU > 0$),行薄层增强 CT 扫描和 PET 检查(> 7 mm),如果增强 CT 示病灶强化超过 30 HU 或者 PET 结果阳性($SUV > 2$),应进一步取活检。第三组:如果非钙化结节 ≥ 20 mm,除非确信是良性病变,否则直接行病理活检。

- 评价指标:诊断方法的敏感性、特异性。

6 主要结果

随访 2 年,共有 22 例患者被确诊为肺癌,其中第一年发现 11 例,第二年发现 11 例。298 名患者共发现 440 个病灶,其中 95 例患者进一步行强化 CT 检查。20 例肺癌患者行 PET 检查,其中 18 例为阳性,6 例良性病变的患者因为假阳性结果行手术

活检。21 例(95%)确诊的肺癌患者行完全性手术切除,17 例(77%)病理分期为 Ⅰ期,而第二年确诊的患者(100%)病理分期均为 Ⅰ期,肿瘤平均大小为 18 mm。螺旋 CT 和 PET 检查结果见表 1 和表 2。

表 1 螺旋 CT 检查结果

	基线 (n=1 035)	第二年 (n=996)	总数
检出结节人数	199(19%)*	99(10%)*	298
单个结节	145	80	225
2 个结节	32	14	46
3 个以上结节	22	5	27
检出结节数目	284	127	411
小于 6 mm 结节	238	197	345
大于 5 mm 结节	46(4.4%)	20(2.0%)	66
非结节性病灶	15(1.4%)	14(1.4%)	29
薄层 CT	61(5.9%)	34(3.4%)	95
对比增强 CT	29(2.8%)	7(7.0%)	36
中位诊断时间 [§] (天)	121(52~156)	45(34~80)	
诊断肺癌人数	11(1.1%)	11(1.1%)	22

* 低剂量螺旋 CT 检出比例, # 新发的或检出另外结节的患者数, § 从接受 CT 检查至最后诊断肺癌的时间。

表 2 PET 检查结果(标准化摄取值)

	基线 (n=29)	第二年 (n=13)	总数
真阳性	8(10.3)*	10(4.9)	18
真阴性	17	1	18
假阳性	3(3.9%)	1(4.9%)	2
假阴性	1 [#]	1 [§]	2
准确率	86%	85%	
期患者阳性数	3/4(2.0)	9/10(4.0)	12
~ 期患者阳性数	5/5(13.4)	0	5

* 平均标准化摄取值, # 直径 8 mm 的高分化腺癌, § 直径 11 mm 的细支气管肺泡癌。

7 结论

低剂量螺旋 CT 选择性联合 PET 能有效检测早期肺癌,小于 5 mm 的病灶 12 个月后复查,不会增加病变进展的风险。

8 评论

肺癌是目前发达国家乃至世界危害最为严重的恶性肿瘤之一,在发达国家其发病率和死亡率均居首位。在我国城市恶性肿瘤死亡率调查显示肺癌居首位,我国现在大约每年有 60 万人死于肺癌。肺癌总体预后较差,目前 5 年生存率小于 15%。肺癌的病因颇为复杂,目前一致公认与吸烟的关系最为

密切。尽管世界各国都在宣传吸烟有害健康,但是吸烟的人数并未减少,尤其是发展中国家,出现烟民低龄化和肺癌年轻化的趋势。尽管控制吸烟对于预防肺癌是最为经济有效的手段,然而做到这一点并非易事。因此肺癌的早期诊断、早期治疗显得尤为重要,众所周知早期肺癌患者的预后要明显好于晚期患者,肺癌的早期诊断也是目前世界各国肿瘤医师研究的热点。

20 世纪 70 年代广泛开展的痰细胞学检查和胸部 X 线片筛查早期肺癌,由于其敏感性太低并不能减少肺癌的总体死亡率,目前不推荐作为肺癌早期筛查的手段^[1,2]。近年来,随着影像学技术的发展,美国、日本等国家开始行低剂量螺旋 CT 扫描(LDCT)来筛查早期肺癌的研究,LDCT 接受的放射剂量只是传统 CT 剂量的 1/6。美国“早期肺癌行动计划”报道 1 000 名 60 岁以上吸烟者中,LDCT 检出 223 例肺部有非钙化小结节,而胸部 X 线片仅检出 68 例,LDCT 检测肺部小结节的阳性率明显高于胸部 X 线片,诊断为肺癌的患者中 I 期者超过 80%,96%可手术切除。然而在吸烟患者中超过 95%的肺部结节为良性病变,因此目前急待一种简单、特异、非损伤性的诊断方法来确诊肺部小结节的良恶性。

目前已进行了几项用 LDCT 筛查吸烟高危人群早期肺癌的相关研究,其诊断方案主要依据结节的大小、生长速度,结果也基本相似^[3-6]。基线诊断的患者 63%~93%病理分期为 I 期,而第二次复查新发现的肺癌患者大约 74%~94%诊断为 I 期。行损伤性检查后诊断为良性病变的患者少于 20%,然而这部分患者确诊肺癌至少需要随访 24 个月。2005 年 Bastarrika 探讨低剂量螺旋 CT 与氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描术联合筛查早期肺癌的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值的结果分别为 69%、91%、90%和 71%,并且全部诊断的肺癌都为 I 期,这与本文献的结果很相似^[7]。

在本文献研究中,Pastorino 和他的同事报道了 1 035 名重度吸烟患者 2 年的筛查结果,采用 LDCT 选择性联合 PET 将肺部结节分类为良性可能或者恶性可能,第一年筛查发现 11 例肺癌患者,占总人数的 1.1%,其中 I A 期患者 6 名(55%),第二年复查,又有 11 例肺癌得到确诊, I A 期患者 10 名(91%),另一名患者为 I B 期。22 名肺癌患者中 17 名腺癌、4 名鳞癌及 1 名大细胞神经内分泌癌。19 名肺癌以外的恶性肿瘤被发现。本文献研究者通过

选择联合应用 PET 旨在更快地明确诊断肺部占位性病变的良恶性,缩短诊断周期。基线诊断最长需要 314 天,平均 3.8 个月。第二年复查最长时间为 215 天,平均诊断周期 2.1 个月。这与其它研究结果相比较,是最快的。尽管本文献中第二年复查 CT 发现的 11 例肺癌中有 6 例在第一年已经发现其病灶,但第一年的检查并不能确诊其为恶性病变,这说明该诊断方法仍然存在其局限性,不过庆幸的是这 6 例患者第二年被确诊为肺癌时其病理分期都是 I 期,说明该筛查方法并不会延误患者的治疗,仍然有手术机会。

尽管 LDCT 并不能发现所有的肺癌患者,但是本次研究显示在两次筛查的间隔,并没有患者因为肺癌导致明显的临床症状而被确诊,这十分令人鼓舞,遗憾的是随访时间过短,仅 2 年。另外,本次研究并没有发现小细胞肺癌的患者,因此该筛查手段是否也能早期发现小细胞肺癌患者,尚有待进一步印证。Pastorino 和他的同事所采用的筛查方法对于肺癌的早期诊断有重要的意义,大大简化了结节分类方法。但是本试验所采用的筛查方法并非随机对照试验,是否能降低肺癌患者的总体死亡率尚有待于大规模前瞻性的随机对照临床试验加以印证。

[参 考 文 献]

- [1] Frost JK, Ball WC, Levin M, et al. Early lung cancer detection: Results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1984,130:549-554.
- [2] Eddy DM. Screening for lung cancer [J]. *Ann Intern Med*, 1989,111:232-237.
- [3] Sone S, Yang ZG, Honda T, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84:25-32.
- [4] Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: Prevalence in 817 asymptomatic smokers [J]. *Radiology*, 2002,222:773-781.
- [5] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with lowdose spiral computed tomography [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002,165:508-513.
- [6] Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-lung cancer association project [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20:911-920.
- [7] Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,171(12):1378-1383.

[收稿日期] 2009-01-09