

肺癌筛查

Lung Cancer Screening

支修益

作者单位:100053 北京市,首都医科大学肺癌诊疗中心 首都医科大学宣武医院胸外科

作者简介:支修益(1959-),男,主任医师,医学学士,博士生导师,研究方向:肺癌多学科综合治疗

通信作者:支修益, E-mail: xiuyizhi@yahoo.com.cn

【关键词】 肺癌;筛查;发病率;死亡率

doi: 10.3969/j.issn.1671-7163.2013.03.001

【中图分类号】 R734.2 【文献标识码】 C 【文章编号】 1671-7163(2013)03-0179-03

1 肺癌和吸烟的流行病学

近几十年来,全球肺癌的发病和死亡人数呈明显上升趋势。国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)的资料显示^[1],2002年,全球男性肺癌发病96万多例,死亡近86万例。发病率和死亡率分别为35.5/10万和21.2/10万,占恶性肿瘤发病和死亡构成比分别为16.6%和22.3%,发病率、死亡率及二者构成比均居恶性肿瘤第1位。在女性,发病率和占恶性肿瘤构成比均为第4位,但死亡率和构成比均为第2位。2002年我国男性肺癌发病近30万人,女性肺癌发病为12万多人。男女年龄标化发病率分别为42.4/10万和19.0/10万;2002年我国男性因肺癌死亡人数为23万余人,女性死亡近11万人,男女年龄标化死亡率分别为36.7/10万和16.3/10万。男女肺癌年龄标化发病和死亡率均居各类癌症之首。因此,无论是从发病、预后和死亡情况来看,肺癌都是一个严重威胁人民健康和生命的疾病,成为我国在新世纪恶性肿瘤防治的难中之难,重中之重。

吸烟是肺癌最主要的致病因素,87%的肺癌是由于吸烟导致的^[2]。2002年国家吸烟行为调查结果和1984年相比,总的人群吸烟率上升了3.4%,开始吸烟的年龄提前了3岁,烟民的日均吸烟量从10支增加到11支。15岁以上男性吸烟率为66.0%,女性吸烟率为3.08%。2012年5月,卫生部发布《中国吸烟危害健康报告》,我国烟民总数为3.5亿人,被动吸烟人数为7.4亿人。目前我国男性烟草使用的流行水平已达到高峰,由于吸烟危害的滞后性,加上人口老龄化、城镇工业化的进程,以及生存环境污染和破坏的加剧,可以明确地预计在未来的几十年内,我国肺癌的发病和死亡率仍将继续保持快速上升的趋势。因此我国肺癌防治工作任

重而道远。

2 肺癌筛查的可行性

因肺癌缺乏有效的早诊早治手段,而晚期肺癌的治疗效果又极差,导致肺癌发病率和死亡率非常接近,肺癌总体5年生存率低于10%,是我国居民主要致死疾病之一。肺癌的治疗效果与其分期直接相关,I期肺癌的5年生存率可达70%,但临床上I期占所有肺癌的比例仅为20%。因此,降低肺癌死亡率的关键是进行肺癌高危人群筛查,以期做到早期诊断和早期治疗。

肺癌的发生、发展、侵袭和转移是一个复杂的多阶段、多步骤渐变的过程。一个由吸烟所致的非小细胞肺癌,在未经过任何治疗的情况下,其自然病程为10~13a。因此,理论上讲,肺癌有很长的临床前期。肺本身的解剖和生理特征便于利用影像学技术和痰细胞学进行早期诊断。而近年来影像学技术和设备以及分子生物学的迅速发展及早期肺癌有效的治疗手段,都使其早期诊断和早期治疗成为可能。

3 肺癌筛查的历史

1951年~1975年,世界各国共有10项利用X线和/或传统痰细胞学对肺癌进行筛查的前瞻性研究。20世纪50年代的4个非随机非对照的筛查研究表明,通过X线胸片进行肺癌筛查,患者生存得到改善,但并未评价肺癌死亡率。之后,又进行了两个非随机的对照试验,也没有观察到肺癌死亡率的降低^[3~6]。

随机对照试验是评价筛查效果最确切的研究方法。上世纪六、七十年代共进行了4项肺癌筛查的前瞻性随机对照研究,其中3项由美国国立癌症研究所赞助实施,分别为Memorial Sloan-Kettering Trial、Johns Hopkins Lung Project和Mayo Lung Pro-

ject,另一项为捷克斯洛伐克肺癌筛查实验。这4个随机对照试验均联合应用X线胸片和痰细胞学进行筛查,结果也出奇地一致:尽管发现了更多的肺癌,进行了更多的手术,患者生存期得以延长,但并未降低人群肺癌死亡率。Mayo Lung Project的长期随访结果也表明,尽管筛查组肺癌患者生存改善,但并未显示出死亡率的降低。

在日本进行的几项病例对照研究表明,肺癌的筛查可以降低死亡率。但从循证医学证据的强度来看,随机对照试验的强度要大于病例对照研究,故肺癌筛查的效果并未得到肯定。

我国开展的以人群为基础的大规模肺癌筛查是云锡矿工筛查。云南省个旧市是亚洲最大的锡工业所在地,个旧男性肺癌死亡率居全国之首,高危人群肺癌发病率高达3707.8/10万。从1992年至1999年,美国国立癌症研究所、中国医学科学院肿瘤医院、云南锡业公司合作进行了《云锡矿工肺癌早期标志物》研究,成功地建立了云锡职业暴露和筛查队列,每年利用X线胸片和痰细胞学对高危云锡矿工进行肺癌筛查,并利用此队列人群对肺癌的标志物作为筛查和早期诊断指标进行了研究。结果表明实施筛查可以发现高危人群中80%的肺癌患者,但检出早期肺癌的能力有限,并未见到肺癌分期前移的结果。作为判断筛查措施有效性的金标准,肺癌死亡率在干预组保持在平稳水平,未见明显降低。

4 肺癌筛查的现状

近年来,随着影像学技术尤其是螺旋CT扫描技术的发展,可以发现更多的小体积的周围型肺结节。美国、日本和欧洲等国家开始利用放射剂量只是传统CT剂量1/6的低剂量螺旋CT扫描(LDCT)进行早期肺癌筛查的研究。

4.1 国际早期肺癌行动计划(the international early lung cancer action program, I-ELCAP)

1994年,美国启动了国际早期肺癌行动计划。对重度吸烟的肺癌高危人群每年进行肺部LDCT扫描。其入选标准为:① ≥ 40 岁,无症状;②吸烟者或不吸烟但有二手烟暴露者;③有职业暴露史(石棉、铍、铀或氡);④能承受可能的肺部手术;⑤近5年未患其他癌症(非黑色素瘤皮肤癌除外)。其中吸烟者(≥ 10 包/a)还包括已经戒烟,但 ≤ 15 a者。2006年新英格兰医学杂志报道了I-ELCAP研究的结果^[7]。发现LDCT检测肺部小结节的阳性率明显高于胸部X线片,筛查出的肺癌患者中I期肺癌超过80%,手术切除后10年生存率超过90%。作者认为参加筛查减少了肺癌死亡的危险,推测低剂量螺旋CT筛查可以减少80%的肺癌死亡。

I-ELCAP结果在给人们带来惊喜的同时也招致了同行的质疑。批评主要集中在试验未设置对照组,未使用人群肺癌死亡率这一最客观指标作为观察终点,以及未考虑到放射辐射对观察对象的影响。

I-ELCAP的批评者认为,尽管LDCT能增加早期肺癌的检出率,但既没有发现晚期肺癌数量的减少,也没有看到肺癌死亡数量的减少。从循证医学角度而言,随机对照试验是评价肺癌筛查效果证据最强的研究方法,因此其是否能降低肺癌死亡率尚需前瞻性随机对照研究来证明。

4.2 美国国家肺癌筛查实验(national lung screening trial, NLST)

NLST是第一项对比LDCT扫描和X线胸片进行肺癌筛查的大型研究^[8]。自2002年开始,共入组53,000位重度吸烟者。入组标准为:①年龄55~74岁;②无症状吸烟者,累计吸烟量 ≥ 30 包/a(包括已戒烟,但 ≤ 15 a者);③受检者未被诊断过肺癌,近5年未患其他癌症(非黑色素瘤皮肤癌除外);④能承受可能的肺部手术。

总共有26722名受试者被随机分配接受3次LDCT筛查,每年1次;有26732名被随机分配接受3次胸部X线检查,每年1次。两组受试者在人口学特征和吸烟史方面基本一致,均进行了5年以上的随访。在这3轮筛查中,LDCT组诊断出1060例肺癌[645例/100000(人·a)],X线组诊断出941例肺癌[572例/100,000(人·a)]。

肺癌特异性死亡率分析显示,CT组144103人中每年发生356例癌症死亡,而X线组143368人中每年发生443例癌症死亡,分别相当于247例和309例癌症死亡/100000(人·a)。低剂量CT筛查使肺癌病死率相对降低20%,使全因死亡病例减少了6.7%。由于统计学上的巨大差别,考虑到患者的利益,临床实验安全监管委员会于2010年10月20日决定提前中止NLST实验。这是第一次有明确的随机对照实验数据表明,肺癌筛查可以显著降低肺癌死亡率。

NLST结果极大地鼓舞了全球肺癌工作者,多家医疗研究机构将其评选为肺癌领域年度进展之首。但是关于LDCT筛查肺癌仍有许多问题NLST并未给出明确答案。因此需要对NLST研究的结果进行进一步分析,才能将LDCT筛查的优势完全揭示出来:NLST研究对吸烟患者进行连续3a的年度CT检查,如筛查时间进一步延长能否使更多的烟民受益,更大程度地降低肺癌死亡率?今后还需进行进一步的肺癌筛查研究来明确:不同危险分层的各个群体是否都能从筛查中受益?减少筛查次数是否依

然有效?使用不同的标准判断阳性筛查结果能否转化成相似的收益?以及筛查应持续多久?等等。

目前欧洲也有多个有关 LDCT 作为肺癌筛选工具的试验,其最终结果将在未来几年公布,包括 NELSON、DLSCT、DANTE、ITALUNG、MILD 和 LUSI 试验^[9]。英国的肺部筛查试验(UKLS)在经过反复论证后也将在近期开始。

我国卫生资源分布极不均衡,因此肺癌的筛查不应该仅仅依靠一种方法,将来应将分子生物学技术、影像技术有机结合,针对不同卫生资源和不同的人群采取不同的筛查策略,制定出符合中国国情的肺癌筛查指南,才能最大程度地降低肺癌对人民健康和生命的威胁。

参 考 文 献

- 1 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2012
- 2 World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning About the Dangers of Tobacco. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011
- 3 Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer? Mayo Clin Proc, 1997, 72(8): 788 - 790

- 4 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials, 2000, 21(6) (suppl): 273 - 309
- 5 Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A, et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. Mayo Clin Proc, 1997, 72(8): 697 - 704
- 6 Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. Cancer Res, 2000, 60(21): 5954 - 5958
- 7 The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. N Engl J Med, 2006, 355: 1763 - 1771
- 8 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung - cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. N Engl J Med, 2011, 365: 395 - 409
- 9 Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. JAMA, 2012, 307: 2418 - 2429

(收稿日期: 2013 - 01 - 22)

(编辑: 张萍)

短篇报道

胫骨皮质纤维结构不良 1 例

One Case with Cortical Bone Fibrous Dysplasia

张振宝 陈立发

作者单位: 233700 安徽省蚌埠市固镇东方医院影像科

作者简介: 张振宝(1982 -), 男, 住院医师, 医学本科, 研究方向: 影像诊断

通信作者: 张振宝, E-mail: zzb523426@163.com

【关键词】 胫骨; 骨皮质; 纤维结构不良; 影像诊断

doi: 10.3969/j.issn.1671-7163.2013.03.002

【中图分类号】 R681.3 【文献标识码】 D 【文章编号】 1671-7163(2013)03-0181-02

2012年10月, 我院收治临床罕见的胫骨皮质纤维结构不良(fibrous dysplasia, FD) 1例, 报道如下。

1 临床资料

患者, 男性, 34岁。右胫骨前上缘发现肿块1 a, 无明显诱因, 质硬、无痛、无活动, 肤色正常。X线检查见右胫骨上端皮质增厚、隆起伴皮质骨内蜂窝样空泡, 其周围见环形骨质硬化带, 内见点状钙化及低密度, 髓腔轻度狭窄, 无明显骨膜反应(图1)。X线诊断: 慢性骨脓肿、纤维骨瘤。

手术治疗: 经右胫骨前上缘入路, 逐层切开各组织层, 瘤体表面部分皮质已被破坏, 以瘤体为中心广泛切除隆起病变皮质至髓腔, 髓腔内为正常骨髓组织, 未见明显骨质。病变骨与正常骨有明显界限。确认病灶彻底清除后, 取右髂骨块植入胫骨病灶缺损处, 修整后缝合(图2)。

术后病理: 大体检查见肿块为灰白色, 约 2.5 cm × 2.3 cm × 1.8 cm 大小, 切面灰白质韧; 光镜检查见病灶增生纤维和小梁骨构成, 骨小梁形状不规则, 呈豆点状、鱼钩状, 边缘可见有骨母细胞被覆。病理诊断: (右胫骨) 皮质纤维结构不良(图3)。

2 讨论

FD 又称骨纤维异常增殖症、骨纤维性变或局限性骨炎等, 是一组以纤维组织增生伴有骨化为特征的类肿瘤样疾病, 在我国常称为骨纤维结构不良。FD 以正常骨或骨髓组织被增生的纤维组织替代为其组织病理学特征, 其中包括形状不规则的化生的编织骨。FD 约占类肿瘤疾病的 7%^[1], 多发生于髓腔, 发生于骨皮质内的 FD 极为少见。FD 多见于 5 岁左右儿童的胫骨干, 表现为骨纤维结构不良由中央到外周