

· 诊疗方案 ·

原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)

中华医学会呼吸病学分会肺癌学组 中国肺癌防治联盟

原发性支气管肺癌(以下简称肺癌)是严重危害人类健康的恶性肿瘤。世界卫生组织(WHO)2003年公布的资料显示,无论是发病率(120万/年)还是死亡率(110万/年),肺癌均居全球癌症首位。2000—2005年,我国肺癌的发病人数增加了11.6万,死亡人数增加了10.1万。英国著名肿瘤学家Peto预言:如果我国不及时控制吸烟和空气污染,到2025年我国每年肺癌患者将超过100万,成为世界第一肺癌大国^[1-2]。肺癌5年生存率仅约15.6%,主要原因是约75%的患者在诊断时已属晚期肺癌^[1-2]。肺癌可因早期诊断不足而致预后差,因此为改善这一现状急需规范和推广早期诊断。

肺癌早期诊断和早期肺癌的诊断概念有所不同,前者是指在肺癌发生发展的早期阶段就能及早发现并正确诊断,提高早期患者在总体肺癌患者人群中的比例,同时缩短诊断时间,早期治疗,降低肺癌病死率。后者的概念仅涵盖早期肺癌患者人群。中华医学会呼吸病学分会肺癌学组对如何及早发现和诊断肺癌达成以下共识。

一、收集临床信息

1. 评估高危因素^[3-4]:目前认为,肺癌是一种与环境因素和生活方式有关的疾病,对早期诊断有重要参考意义的危险因素有:(1)吸烟:是目前公认的肺癌病因中最重要的致病因素,环境因素引起的肺癌中吸烟所致的达80%以上,吸烟量与肺癌发病存在剂量-效应关系^[3]。(2)环境污染:城市工业、取暖及汽车尾气导致的细颗粒空气污染可能与肺癌发病率增加有关。室内局部空气污染如烟草烟雾、室内用生活燃料、煤烟、烹调油烟等也被认为是肺癌的重要危险因素。最新研究结果显示,室内氡污染也是诱发肺癌的一个不可忽视的因素,而建筑材料是室内氡的最主要来源。(3)职业暴露:如长期接触砷、铬、石棉、镍、镉、铍、二氧化硅、柴油和汽油废气

及煤焦油等,或大量吸入或接触放射性物质如铀和镭等。(4)恶性肿瘤既往史:肺癌、淋巴瘤、头颈部肿瘤或与吸烟相关癌症(例如食管癌)的患者发生新的原发癌的风险增加。继续吸烟者、胸部放射治疗、烷化剂治疗也可增加原发性肺癌的风险。(5)肺癌家族史:一级亲属中有肺癌史的个体罹患肺癌的风险增加(RR 为1.8)。(6)慢性肺部疾病:①慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺):慢阻肺增加肺癌发生风险可能与吸烟相关,但有慢性支气管炎和肺气肿家族史、非吸烟的慢阻肺患者肺癌的危险性仍然增加;②肺纤维化:弥漫性肺纤维化患者发生肺癌的风险增加8.25倍;③肺结核:肺内存在陈旧性结核病灶的患者肺癌发生风险增大。

因此,对具有以下肺癌高危因素的人群,不但在有症状时应该密切检查,还建议年度体检筛查早期肺癌:年龄55~80岁;吸烟指数 ≥ 400 年支(或20包年);高危职业接触史;有恶性肿瘤病史或肺癌家族史;有慢阻肺、弥漫性肺纤维化^[4]和肺结核病史。鉴于中国人群的吸烟状况、环境因素和慢性肺部疾病发病率等与西方国家有所不同,肺癌筛查的年龄限定可根据各单位临床实践需求有所调整。

2. 注意肺癌相关症状和体征:早期肺癌大多无症状和体征,当出现以下临床表现时应警惕肺癌的可能:(1)持续性无痰或少痰的刺激性咳嗽;(2)痰血或咯血;(3)气短或喘鸣,听诊时可发现局限或固定性哮鸣音;(4)发热,抗生素治疗效果不佳;(5)体重下降;(6)出现原因不明、久治不愈的肺外征象,如杵状指(趾)、非游走性肺性关节疼痛、男性乳腺增生、皮肤黝黑或皮炎、共济失调;(7)出现局部侵犯及转移的体征,如声带麻痹、上腔静脉梗阻综合征、Horner征、肺上沟瘤综合征及锁骨上窝淋巴结肿大等。

二、无创检查

(一)影像学检查

1. 胸部X线检查:X线胸片普及率广,应用方便,辐射量小,但分辨率低,不易检出肺脏隐蔽部位的病灶和微小病灶,在早期肺癌的检出应用方面有

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.03.005

通信作者:钱桂生,第三军医大学新桥医院,400037 重庆,Email: qiangsl220@163.com;白春学,复旦大学附属中山医院,200032 上海,Email: bai.chunxue@zs-hospital.sh.cn

一定局限性,因此,采用 X 线胸片加痰细胞学检查不推荐作为肺癌筛查的手段。

2. 胸部 CT 检查:胸部 CT 是目前诊断肺癌的重要手段,可提示病变所在的部位和累及范围,可为区分其良、恶性提供重要参考意见。低剂量螺旋胸部 CT(LDCT)可以有效发现早期肺癌^[5-6],已经逐步取代 X 线胸片成为较敏感的肺结节评估工具。当高度怀疑或明确诊断为肺癌时,仍需进行胸部增强 CT 检查。CT 引导下经皮肺病灶穿刺活检是重要的获取细胞学和组织学诊断的技术。LDCT 较普通 X 线胸片可检出更多结节(包括早期癌)。美国国家肺癌筛查试验结果显示,LDCT 筛查较 X 线胸片可降低高危人群肺癌病死率的 20%^[5]。LDCT 分辨率高,无前后结构重叠,对小病灶和早期肺癌的检出率显著高于普通 X 线胸片,通过减低剂量减少了对受试者的潜在辐射损伤,同时也降低了对球管和探测器的损耗。但 LDCT 图像质量不如常规剂量 CT,因此需要有经验的影像医生完成读片。对有阳性结果发现者需制定和遵循规范合理的后续随访计划,将 LDCT 假阳性和后续有创性诊断技术尽可能减至最低。建议基线和随访 CT 扫描的技术参数为:总辐射暴露剂量 ≤ 5 mSv, kVp 为 120, mAs ≤ 60 ,机架旋转速度 ≤ 0.5 ,探测器准直径 ≤ 1.5 mm,扫描层厚 ≤ 3 mm(最好 ≤ 1.5 mm),扫描间距 \leq 层厚(3D 或 CAD 辅助应用时需有 50% 重叠),扫描采样时间 ≤ 10 s,呼吸时相为深吸气末,CT 扫描探测器 ≥ 16 排,不需要造影剂。

LDCT 检查发现肺内结节时,需描述所在部位(叶、段、是否位于胸膜下)、大小(测量最长径,有条件的单位可计算结节体积)、密度(实性/混合性/磨玻璃样)、钙化(有/无,中央/偏心,爆米花样/同心环型/分散点状)和形状(圆形/卵圆形/片状/不规则)、边缘(光滑/分叶/毛刺),标注结节所在图层编号。有既往检查结果者,需与历史影像结果比较,若结节无明显变化,注明病灶稳定时间,若结节有变化,则注明目前结节数量、大小、密度等与基线相比的差异之处。

3. PET-CT 检查:有助于无创性鉴别良性和恶性结节,甚至还可作为选择病灶进行活检或穿刺检查提供重要的参考价值,在高代谢的病灶处活检更容易得到可靠的结果。但鉴于其价格昂贵,不推荐作为常规检查。对直径 5 mm 以下的病灶或磨玻璃样阴影的诊断价值受到限制。

4. B 型超声检查:对于邻近胸壁的肺内病变或

胸壁病变,可鉴别其为液性还是实性,并可在超声引导下穿刺活检。

5. 核磁共振检查:与 CT 相比,在明确肿瘤与血管之间的关系和发现脑实质或脑膜转移上有优势,而在发现肺内小病灶(直径 < 5 mm)方面则不如 CT 敏感。

(二)血液肿瘤标志物检查

目前尚无特异性肺癌标志物应用于临床诊断,故不作为常规检查项目,但有条件的医院可以酌情进行如下组合检查,作为肺癌诊断或者评估肺癌治疗效果的参考。如果在随访阶段发现肿瘤标志物进行性增高,需积极进行下一步检查。

1. 胃泌素释放肽前体(pro gastrin releasing peptide, pro-GRP):可作为小细胞肺癌诊断和鉴别诊断的首选标志物。

2. 神经特异性烯醇化酶(neurone specific enolase, NSE):用于小细胞肺癌的诊断和治疗反应的监测。

3. 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA):目前血清中 CEA 的检查主要用于判断肺癌预后以及对治疗过程的监测。

4. 细胞角蛋白片段 19(cytokeratin fragment, CYFRA21-1):对肺鳞癌诊断的敏感度和特异度有一定的参考意义。

5. 鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC):对肺鳞状细胞癌疗效监测和预后判断有一定价值。

(三)痰细胞学检查

痰细胞学检查是目前诊断肺癌简单方便的无创性诊断方法之一,连续 3 d 留取清晨深咳后的痰液进行痰细胞学涂片检查可获得细胞学诊断。液基细胞学可以提高诊断率。高质量的痰标本和标本优化处理是提高细胞学检查阳性率的重要保证。

三、有创检查

(一)支气管镜

1. 纤维支气管镜(简称纤支镜)检查:是诊断肺癌最常用的方法,包括纤支镜直视下刷检、活检、透视下经纤支镜肺活检(transbronchial lung biopsy, TBLB)以及支气管冲洗获取细胞学和组织学诊断。上述几种方法联合应用可以提高检出率。纤支镜检查对诊断、确定病变范围、明确手术指征与方式有帮助。纤支镜所见的支气管内病变刷检的诊断率可达 92%,活检诊断率可达 93%。纤支镜检查的缺点是活检得到的标本量较少,偶尔在处理黏膜下深部病

变时,活检钳不能夹到恶性细胞,也可出现假阴性结果,此时增加纤支镜针吸活检可提高诊断率。经纤支镜肺活检可提高周围型肺癌的诊断率。直径 > 4 cm 病灶的诊断率可达 50% ~ 80%,但直径 < 2 cm 病灶的诊断率仅为 20% 左右。纤支镜检查的合并症少,但可出现喉痉挛、气胸、低氧血症和出血等。有肺动脉高压、低氧血症伴二氧化碳潴留和出血倾向者,应列为肺活检的禁忌证。

2. 自荧光支气管镜:对于早期中央型肺癌,特别是支气管腔内小病灶,CT 难以显示,可通过气道自荧光检查实时采集图像,检测气管支气管黏膜内很小区域的荧光变化。对气管支气管树异常荧光区域黏膜的活检可增加小的恶变前病灶(不典型增生)或早期恶变(原位癌)的检出率。

3. 超声支气管镜检查:纤维超声支气管镜引导透壁淋巴结针吸活检术(EBUS-TBNA)有助于明确纵隔淋巴结、大气道管壁浸润性病变和腔外占位性病变的性质,同时也为肺癌 TNM 分期的精确 N 分期提供有效帮助。外周超声支气管镜检查可采用外周型超声探头观察肺外周病变,并在支气管超声引导下经肺活检术(EBUS-TBLB),较传统 TBLB 技术定位更精确,尤其是对于外周肺小结节,可进一步提高活检的阳性率。有条件的医院应当积极开展超声支气管镜技术。

4. 胸腔镜检查:胸腔镜可以准确地进行肺癌诊断和分期,对于经纤支镜和经皮肺内病灶穿刺针吸活检术(TTNA)等方法无法取得病理标本的早期肺癌,尤其是肺部微小结节病变行胸腔镜下病灶切除,可以明确诊断。对于中晚期肺癌,胸腔镜下可行淋巴结、胸膜和心包的活检,胸腔积液及心包积液的细胞学检查,为制定全面治疗方案提供可靠依据。

5. 纵隔镜检查:作为确诊肺癌和评估淋巴结分期的有效方法,是目前临床评价肺癌纵隔淋巴结状态的金标准,可以弥补超声支气管镜的不足。

(二)其他检查技术

1. TTNA:可以在 CT 或 B 超引导下进行,对周围型肺癌诊断的敏感度和特异度均较高。病变靠近胸壁者可在超声引导下经 TTNA,病变未紧贴胸壁时可在透视或 CT 引导下经 TTNA 或活检。由于 TTNA 吸取的细胞数量有限,可出现假阴性结果,为提高诊断率可重复进行。约 29% 的病灶最初细胞学检查为阴性,重复检查几次后发现恶性细胞。TTNA 的常见并发症是气胸,发生率约为 25% ~ 30%。肺压缩 < 25% 者通常可自行吸收,气胸量较

多者需行胸腔穿刺抽气或插管行闭式引流。

2. 胸腔穿刺和胸膜活检术:当出现不明原因胸腔积液时,可进行胸腔穿刺,以进一步获得细胞学诊断,明确肺癌分期,除外非肿瘤性胸腔积液,争取手术机会。当多次胸腔穿刺胸腔积液检查仍不能明确原因时,胸膜活检可以提高阳性检出率。

在进行上述微创检查,如支气管镜、TTNA、胸腔镜或纵隔镜检查之前,需对患者进行心肺功能评估,如肺功能、心电图及心脏彩色超声等,评估检查的可行性,严格掌握适应证和禁忌证。患有慢性心、肺基础疾病者需在相关疾病症状控制后再进行术前评估。检查过程中需进行全程心电、血氧饱和度和血压监测。上述各种检查的适应证、禁忌证请参阅其他相关指南。

四、肺癌早期诊断

1. 肺癌的诊断^[7]:组织病理学诊断是肺癌确诊和治疗的依据,并进行免疫组织化学检查,进一步鉴别组织学类型。如因活检取材的限制,活检病理不能确定病理诊断时,建议临床医生重复活检或结合影像学检查情况进一步选择诊疗方案,必要时临床与病理科医生联合会诊,确认病理诊断。为了给个体化治疗奠定基础,还建议尽可能做到分子病理诊断,如非小细胞肺癌(NSCLC)患者同时进行表皮生长因子受体(EGFR)基因突变检测、间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因和 ROS1 融合基因检测。

肺癌的分期诊断参见 2009 年 7 月国际肺癌研究学会公布的第 7 版肺癌 TNM 分期系统^[8]。

2. 鉴别诊断:需要与肺结核、肺真菌病、良性肿瘤及转移性肿瘤等进行鉴别。结核和真菌感染的血清学检查有时也会为相关的鉴别诊断提供参考依据。不能排除感染性疾病者,可在正规抗感染治疗 1 ~ 2 个月后复查胸部 CT。

3. 肺结节的影像学评估^[9-13]:恶性可能性小的结节:(1)直径 < 8 mm;(2)年龄 < 40 岁;(3)边缘光滑,中心性钙化。恶性可能性大的结节:(1)直径为 8 ~ 20 mm;(2)年龄 40 ~ 55 岁;(3)吸烟 < 20 包年,或吸烟 ≥ 20 包年、戒烟 ≥ 15 年;(4)边缘不光滑,呈磨玻璃样。高度恶性可能的结节:(1)直径 > 20 mm;(2)年龄 ≥ 55 岁;(3)吸烟 ≥ 20 包年,有肺癌家族史和慢性肺部疾病史;(4)边缘毛刺、分叶,实性结节或混杂性结节。

4. 随访周期:影像学随访应尽可能减少辐射剂量,同时提供充足的影像学资料,因此决定有肺部结节患者的随访频率和持续的时间,应该着重考虑结

节大小和性质以及手术可行性和肺癌高危因素。

对于没有肺癌危险因素而有可能手术的患者, CT 随访的频率为: (1) 结节 ≤ 4 mm, 每年行 LDCT 随访; (2) 结节直径为 4 ~ 6 mm, 12 个月内重新评估, 如果没有变化, 以后每年随访 1 次; (3) 结节直径为 6 ~ 8 mm, 6 ~ 12 个月内随访 1 次, 如果没有变化, 18 ~ 24 个月内再随访 1 次, 以后每年随访 1 次; (4) 结节 > 8 mm, 如果没有变化, 则采用传统的随访频率, 即 3、6、12 和 24 个月各随访 1 次, 以后每年随访 1 次。

对于有 1 种或多种肺癌危险因素而有可能手术的患者, 根据结节密度和大小采取不同的 CT 随访频率(图 1)。

5. 随访持续时间: 已经观察到一些表现为磨玻璃样结节和部分实性结节的恶性病变具有较长的倍增时间, 因此, 在根据不同情况完成最初 2 年不同频率和次数的随访之后, 若病灶稳定, 仍建议每年行 LDCT 检查, 随访时间延长至患者无法耐受肺癌的有效治疗时。

若经基线检查发现除肺癌或肺内结节以外的其他疾病, 如慢阻肺及冠状动脉钙化等, 需进行相关疾病的进一步诊治和随访。CT 随访期间出现以下任一情况时提示结节生长, 建议进一步活检检查和治疗: (1) 基线直径 ≤ 15 mm 的结节, 与基线相比直径增大 2 mm; (2) 基线直径 > 15 mm 的结节, 与基线相比直径增大 15% 以上; (3) 原纯磨玻璃影密度增加或其中出现实性成分, 或原混杂密度结节中实性

成分增多; (4) 新出现的肺部结节。基线 CT 检查发现气管和支气管壁增厚、管腔狭窄或管腔内结节, 建议行支气管镜检查, 有条件时可进行荧光支气管镜检查。

五、微创活检技术的应用

1. 持续咳嗽、不明原因咯血、CT 显示大气道或肺门病变者, 需行痰脱落细胞学检查和纤支镜检查; 有条件者可进一步行荧光支气管镜和超声支气管镜检查。

2. 直径 > 8 mm 的肺结节, 如果胸部透视下病灶亦可以显示, 可行透视下 TBLB, 或结合外周超声支气管镜和磁导航系统协助定位活检; 如果病灶位于外周肺组织, 亦可在 CT 引导下行 TBLB; 如果为胸膜下病灶, 可在 B 超引导下 TBLB。

3. 无手术禁忌证、CT 显示肺内病变进展且上述检查无法明确性质者, 可行胸腔镜检查和治疗。

六、多学科合作

肺癌的早期发现需要呼吸内科、胸外科、影像医学科及病理科等多学科的有效沟通和紧密合作。对影像学随访、纤支镜检查或 TBLB 仍不能明确病变性质且高度怀疑恶性病变的患者, 建议多学科共同讨论制定下一步诊疗计划。虽然对高度怀疑肺癌者手术切除有过度治疗的风险, 但因延误手术造成转移则预后更差。为避免这种情况, 需要仔细研究病史、无创和有创检查结果, 结合流行病学、手术风险评估以及患者个人意愿, 科学地评价病灶的良、恶性, 并制定合理的诊断方案。

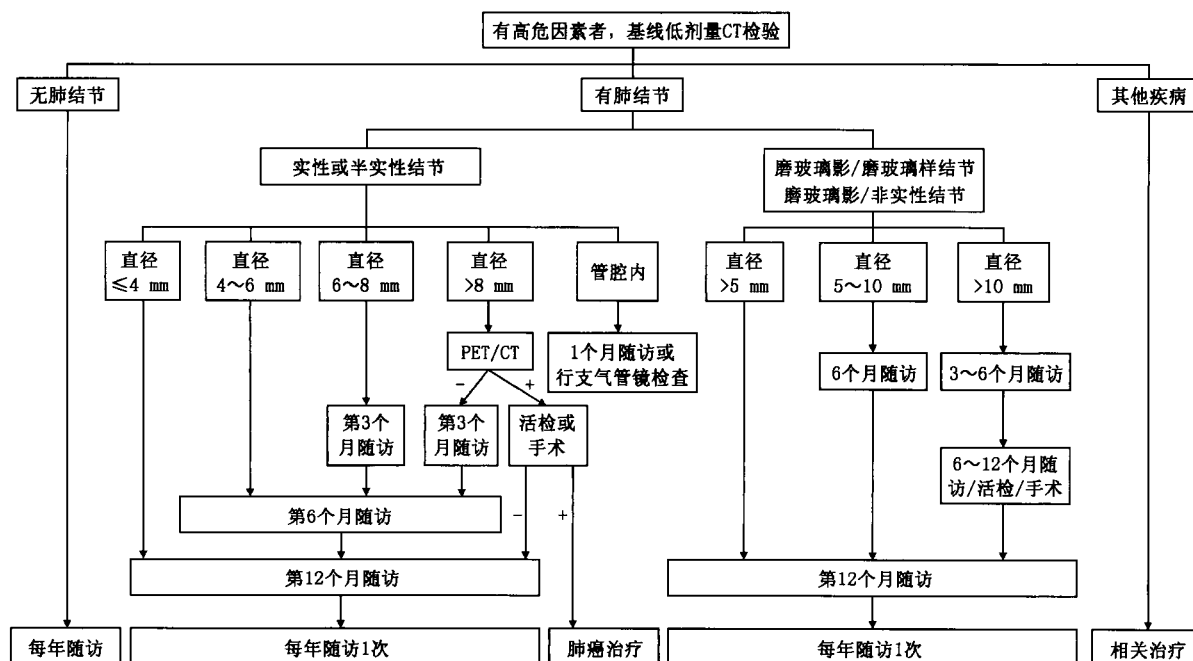


图 1 有肺癌危险因素肺结节患者的低剂量 CT 随访流程

专家组成员(排名不分先后):白春学、洪群英(复旦大学附属中山医院);陈良安(解放军总医院);韩宝惠、廖美琳(上海交通大学附属胸科医院);胡成平(中南大学附属湘雅医院);赫捷(中国医学科学院肿瘤医院);黄建安(苏州大学附属第一医院);李强(第二军医大学附属长海医院);钟南山、李时悦(广州呼吸疾病研究所);李为民(四川大学华西医院);金发光(第四军医大学唐都医院);钱桂生、吴国明(第三军医大学新桥医院);宋勇(南京军区南京总医院);王广发(北京大学第一医院);王洁(北京肿瘤医院);吴一龙(广东省人民医院);谢灿茂(中山大学附属第一医院);杨栓盈(西安交通大学第二附属医院);于金明(山东省肿瘤医院);周彩存(同济大学附属肺科医院);周建英(浙江大学医学院附属第一医院);张国桢(复旦大学附属华东医院);张力(北京协和医院);支修益(首都医科大学附属宣武医院)

参 考 文 献

- [1] 白春学. 肺癌筛查现状与争议//王辰. 呼吸与危重医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:455-459.
- [2] 白春学. 肺结节“三加二式诊断法”[J]. 国际呼吸杂志, 2013,33:401-402.
- [3] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke[J]. BMJ, 1997, 315:980-988.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Lung Cancer Screening, Version 1. 2013, Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf.
- [5] Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365:395-409.
- [6] McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. N Engl J Med, 2013, 369:910-919.
- [7] Zhi XY, Wu YL, Bu H, et al. Lung cancer diagnosis and treatment expert panel of the Chinese ministry of health. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer (2011)[J]. J Thorac Dis, 2012, 4:88-101.
- [8] Dettmerbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136:260-271.
- [9] Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63:107-117.
- [10] Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 7:vii56-64.
- [11] Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. IASLC CT Screening Workshop 2011 Participants. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7:10-19.
- [12] Klabunde CN, Marcus PM, Han PK, et al. Lung cancer screening practices of primary care physicians: results from a national survey[J]. Ann Fam Med, 2012, 10:102-110.
- [13] Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management[J]. Eur Radiol, 2011, 21:2445-2454.

(执笔:白春学,胡洁,周彩存,钱桂生)

(收稿日期:2013-10-16)

(本文编辑:李文慧)

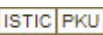
· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)
欧洲呼吸病学会(European Respiratory Society, ERS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
支气管肺泡灌洗液(BALF)
支气管内超声(EBUS)
红细胞沉降率(ESR)
肺一氧化碳弥散量(D_LCO)
第一秒用力呼气容积,一秒容积(FEV_1)
第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值,一秒率(FEV_1/FVC)
用力肺活量(FVC)
苏木精-伊红染色(HE染色)
重症监护病房(ICU)
白细胞介素(IL)

最低抑菌浓度(MIC)
阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)
肺泡气-动脉血氧分压差($P_{(A-a)O_2}$)
动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)
动脉血氧分压(PaO_2)
动脉血氧饱和度(SaO_2)
磷酸盐缓冲液(PBS)
聚合酶链反应(PCR)
结核分枝杆菌(MTB)
结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)
经支气管镜肺活检(TBLB)
经支气管针吸活检(TBNA)
辅助性T细胞(Th)
占预计值百分比(占预计值%)

原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)

作者: [中华医学会呼吸病学分会肺癌学组](#), [中国肺癌防治联盟](#)
作者单位:
刊名: [中华结核和呼吸杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases](#)
年, 卷(期): 2014, 37 (3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhjhxx201403005.aspx