

· 专家论坛 ·

重视肺结节临床处理中的过度诊疗问题

刘士远

海军军医大学第二附属医院放射诊断科, 上海 200003

通信作者: 刘士远, Email: cjr.liushiyan@vip.163.com

【摘要】 公众体检意识的增强、CT分辨率的提高、人工智能的辅助等,使肺结节检出率明显提高。由于肺结节有可能是肺癌,或者有发展为肺癌的潜在可能性,公众对肺结节“谈虎色变”,使肺结节的临床处理过度现象普遍存在,如何科学筛查、精准诊断、正确处理是医疗界必须面对的科学问题。笔者从筛查、诊断、治疗3个环节,全面分析了肺结节预防、诊断和治疗中存在的过度现象和风险,旨在提高医患双方对肺结节过度诊疗危害的认识,提升肺结节精准诊疗水平。

【关键词】 体层摄影术, X线计算机; 肺结节

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目(81930049); 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项(2016YFE0103000)

Paying attention to excessive diagnosis and treatment in clinical dealings of pulmonary nodules

Liu Shiyuan

Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Liu Shiyuan, Email: cjr.liushiyan@vip.163.com

根据美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST),其高危人群中3轮筛查的肺结节总体检出率是24.2%,筛查发现的结节中3.6%是肺癌^[1]。上海地区基于14 506例随机入组人群的筛查,肺结节的检出率是29.89%,筛查发现的结节中3.48%是肺癌^[2-3]。近几年通过人工智能的辅助,肺结节检出越来越多,胸部CT检查的患者中60%以上能发现肺结节^[4-5]。由于肺结节有可能是肺癌,因此肺结节已经引起了全社会的关注,甚至引起恐慌,导致过度诊断和治疗。

一、筛查环节的过度问题

肺部筛查是在无症状人群中找出早期肺癌患者的过程,国内外筛查计划都表明,通过筛查可以降低肺癌病死率。比如说NLST显示低剂量CT(low dose CT, LDCT)能够较胸片降低约20%肺癌病死率^[1];荷兰-比利时肺癌筛查试验

(Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek, NELSON)显示LDCT筛查可以将男性肺癌病死率降低26%,女性肺癌病死率降低39%^[6]。因此,筛查是降低肺癌病死率非常有效的方法。但在筛查获益的同时,也存在一定的风险和过度问题。

1. 筛查人群的过度问题:为了最大限度地减少癌症筛查相关的潜在危险并最大限度地提高其有效性,筛查计划应仅限于普通人群中患特定癌症的高风险人群^[7]。欧美国家的筛查计划对于高危人群的界定大多选用55岁以上,吸烟15包/年以上的人群。既往研究表明欧美使用的肺癌高危人群纳入标准可能并不适用于我国,特别是考虑到中国女性和非吸烟肺癌患者的高患病率^[8]。其原因是多方面的,第一是我国肺癌发病流行病学可能不同于欧美国家;第二是缺乏大样本的研究支撑标准的建

DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20201123-01256

收稿日期 2020-11-23 本文编辑 张琳琳

引用本文: 刘士远. 重视肺结节临床处理中的过度诊疗问题[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(11):

1113-1116. DOI: 10.3760/cma.j.cn112149-20201123-01256.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



立,各自报道的样本量都较小,很难代表中国人群的真实情况;第三是权威筛查计划的结论引起恐慌,加上公民健康意识的增强、单位的医疗福利、媒体的渲染等,使公众自发到医疗机构体检;第四是确定符合中国特有的高危因素比较困难,我国除了吸烟和年龄以外,职业、压力等因素常常难以定性和定量^[9-11]。

自 2000 年以后,我国已经完成或正在进行的肺癌筛查项目普遍存在高危人群界定不明确,筛查范围年轻化、扩大化和随意化的问题^[12]。不同筛查项目的人群纳入标准差异较大,比如年龄下限有 40、50、55 岁,甚至有从 35 岁开始的,吸烟也不作为主要危险因素,有的甚至把女性作为危险因素。如果高危人群不能确定,势必造成对非高危人群进行筛查,对非高危人群进行的筛查属于过度筛查,其危害有哪些? 第一,筛查效益不高,浪费社会资源,尤其是我们发展中国家医疗资源是有限的,我们应该把有限的医疗资源用得恰到好处,避免浪费。第二,过度筛查导致假阳性率提高,带来过早预警、过度诊断、过早处理和过度治疗。第三,超范围筛查会引起个人恐慌和焦虑,影响工作、家庭和社会。第四,超范围筛查会带来过度辐射问题。因此通过大数据制定适合我国国情的高危人群纳入标准,建立有效筛查高危人群模型,确定合理有效的筛查路径非常重要。

2. 筛查中过度辐射问题:目前筛查应用的是 LDCT,每次检查的有效辐射剂量约为 1.5 mSv。循证医学证据显示每年 1 次的 CT 检查是安全的,但辐射暴露应该遵循尽可能的低剂量原则(as low as reasonably achievable, ALARA)、尽量避免和最小化,并且应以明确的说明在知情同意中告知受试者^[13]。意大利的肺癌筛查试验对年龄不小于 50 岁的无症状、高风险烟民的研究表明,经过 10 年的低剂量 CT 筛查后,每万人肺癌发病归因危险度在 1.4~5.5 之间,常见癌症则在 2.6~8.1 之间,因 LDCT 筛查诱发常见癌症的额外风险为 0.05%^[11, 14]。也就是说 LDCT 筛查可能会增加患癌风险,而且年龄越小风险越大,值得关注。

我国目前筛查项目中存在过度辐射的主要原因:没有严格落实低剂量扫描原则;技术员没有遵循指南和共识规范扫描;普通群众不听从医师的建议,反复进行检查。因此,为了最大限度减少过度辐射带来的危害,一是要准确把握筛查范围,包括制定合理的筛查人群纳入标准和个体化的扫描范

围;二是要严格执行低剂量扫描,技师要有这方面的意识和爱心;三是要采用最优化的图像采集方案和图像重建算法,在实现相同诊断图像质量的前提下降低个体总辐射剂量^[11];四是要加强科普教育,让普通人群了解筛查的价值和过度 CT 检查的危害^[13]。

3. 筛查带来的心理问题:筛查结果对患者的心理影响主要是焦虑、紧张和恐慌,这会带来身体的损伤,并影响生活、工作甚至家庭^[3, 15-16]。根据我们对筛查阳性患者的随访,中国的患者普遍存在焦虑和恐慌,甚至从发现结节那天起就踏上了不断的求医问诊之路。因此强调影像科门诊的重要性,我们不仅要出具检查报告,还要对报告的内涵进行解释,对患者的处理进行精准的建议。影像科医师发现结节,对结节定性、分类和给出处理的建议可以大大缓解患者的紧张情绪,减少患者不必要的过度诊疗。第二个需要强调的是心理门诊的重要性,必要的心理干预是医疗活动的有效补充。

二、诊断环节的过度问题

国际著名筛查计划除 NELSON 以外,其他如 NLST、国际早期肺癌行动计划(International Early Lung Cancer Action Programme, I-ELCAP)等都存在过度诊断问题^[17-19]。我国的筛查计划也存在过度诊断问题,其主要原因:第一,CT 的普及使其应用成为常规,再加上人工智能检测灵敏度高,导致更多的没有临床价值的结节被发现和过度诊断。第二,不同的筛查计划对筛查结果阳性阈值的判断标准不一样,管理不一样,因此导致混乱和不统一。第三,医患双方遵循结节处理专家共识或指南的比例较低。第四,放射科医师对肺结节的认识和诊断水平不足,导致其判断不够准确,特别是筛查中发现的结节超过 95% 都是良性结节^[20],无需进行过多干预。第五,目前国内医疗环境和医患关系紧张,诊断过度比相对不足更安全。

该如何定义过度诊断? 如果肺癌的检出率提高,但肺癌病死率没有降低,就提示过度诊断^[15, 18]。由于手术切除肺癌中早期比例越来越高,表面上看肺癌的 5 年生存率在大大的提升,但因为手术切除的早期肺癌部分是原位癌和微浸润肺癌,这些病例的自然病程几乎都在 5 年以上,因此仅根据 5 年生存率的提高推测病死率的降低是错误的。事实上,手术病例中 I 期越多,尤其是 Ia 期越多,过度风险越大。

不同的筛查阳性阈值会导致不同的筛查功效,



比如 NLST 研究中,把 4 mm 以上的非钙化结节诊断为阳性结节,基线 LDCT 筛查结节阳性率是 27.3%,其中阳性预测值(阳性结节中肺癌构成比)为 3.8%,肺癌总体检出率是 1.1%^[21],也就是说 26% 左右的受检者有结节,但不是肺癌,如果当成疑似肺癌的结节来管理的话,则会导致过度诊断和过度处理。欧洲 NELSON 计划的阳性结节阈值提高 1 倍以上,将 9.8 mm 以上的结节,或者 3 个月随访增长率 25% 以上的不确定结节定义为阳性结节,基线筛查时结节阳性率只有 2.6%,其中阳性预测值为 39.5%,肺癌的总体检出率是 0.9%^[22],因此这个计划几乎没有无效处理的结节,也就不存在过度诊断问题。在一项上海筛查项目中,如将任意大小结节都作为阳性,阳性率高达 29.89%,如将阈值提高到 5 mm 以上的非钙化结节,则检出率是 7.9%。两个阈值肺癌的检出率都是 1.23%^[2-3],说明提高阈值没有导致肺癌漏诊。其中约 22% 的结节无需处理,既可节省大量人力物力和医疗资源,也避免了过度诊断和处理。因此,筛查中结节阳性阈值选择越低,就越存在过度处理的风险;阈值越高,过度风险就越小。但前提必须是不存在漏检漏诊风险。

如何避免过度诊断?《欧盟肺癌筛查声明》强调使用合理的筛查间隔以及准确的结节测量方法,特别是半自动体积分析可以减少假阳性率,从而降低过度诊断带来的危害^[7]。而结合我国国情,一是要加强针对肺结节的研究力度,提高认识和诊断水平,借助定量、人工智能等辅助手段,提高医师对结节良恶性判断的准确度,让临床医疗行为无限接近精准。二是影像科医师要学习和熟悉指南,强调书写筛查影像报告的准确度和科学性。现在国内外指南很多,多数都是在循证医学基础上形成的多学科权威专家意见,具有很强的科学性和指导性。对于筛查中发现的结节,避免在指南基础上随意改动,或完全凭主观想象处理。三是结合国情和患者个体性差异进行综合管理,但要避免以个案经验来代替普遍规律,避免宁可错杀一千不能放过一个的心理,以个别案例成为过度诊断的借口。

三、治疗阶段的过度问题

治疗环节的过度问题大致可以分为 4 个层次。(1)手术适应证被无原则放大,良性结节、原位癌甚至不典型腺瘤样增生,为了所谓的“安全”而进行的切除;(2)手术时机把握不准,基于病灶未来演变预期进行手术,比如体积较小的纯磨玻璃密度结节,以“迟早要变成浸润性肺癌”的理由而提早切除,让

患者失去了宝贵的无病生存期;(3)随意扩大手术切除范围,比如可以楔形切除的病灶做了段切,可以段切的做了肺叶切除,可以不用淋巴结清扫的做了淋巴结清扫。这就需要外科医师充分了解不同结节的特点和外科规范、指南,避免盲目手术或扩大切除范围^[23-24];(4)射频消融的适应证不明确,比如哪些磨玻璃结节适合做射频消融,需要建立规范和指南。

过度手术的危害一是手术存在风险,手术局部有并发症,术后生活质量下降;二是部分患者磨玻璃结节容易多发,过早对结节进行过度积极的处理,影响再发生结节的处理;三是手术后一旦确诊为肺癌,会影响患者心理健康、工作和家庭,尤其是年轻患者更要重视^[25]。

国内肺结节早期诊疗中的过度治疗是常态现象,其原因一是影像科报告模棱两可或不科学的结论;二是多数患者过分焦虑,主观上不放心,相信手术比较安全,从而主动要求手术;三是部分医师,尤其是基层医师认识不足,治疗方法激进;四是缺乏多学科的合作,各个学科从自己角度认识和处理,不能将患者利益最大化,容易引起过度治疗^[26]。

怎样避免过度诊断和治疗现象?一是针对普通群众,相关学会、学科要积极进行科普,加大健康宣教力度,让普通人群更多了解肺结节的知识,用科学和理性的态度面对肺结节。二是医师在临床工作中广泛开展 LDCT 检查,结合最优化的图像重建算法,以最低辐射剂量获得更好的病变显示效果。三是要结合国情,权威机构应制定合适的阳性结节阈值,建立结节风险分层机制,避免对所有结节不分高危低危,不分大小密度进行处理。四是对现有的国内外指南或共识要学习、使用、遵循和更新,并以此规范指导我们的医疗行为。五要强调医师的个体化精准医疗理念,不管在发现环节、诊断环节、随访环节,还是术前、术中或术后环节,我们都需要有精准化、个性化理念,不犯经验性的错误。最后就是再次强调多学科合作的重要性,要有效地实行这种常态化的合作,要对所有患者都进行多学科的讨论,而不是单纯对一些高危或者疑难病例进行讨论^[27-28]。

总之,肺结节高发已经成为一个普遍的社会问题,从事肺结节筛查、诊断、治疗相关的上下游学科,只有通力合作,科学施治,才能让诊断和治疗更精准,才能避免诊断和治疗过程当中的过度问题。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突



参 考 文 献

- [1] National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
- [2] Fan L, Wang Y, Zhou Y, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: baseline screening results in Shanghai[J]. *Acad Radiol*, 2019, 26(10): 1283-1291. DOI: 10.1016/j.acra.2018.12.002.
- [3] 望云, 范丽, 周莹, 等. 上海地区低剂量CT筛查肺癌基线初步报告[J]. *中华健康管理学杂志*, 2018, 12(1): 51-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2018.01.010.
- [4] Liu K, Li Q, Ma J, et al. Evaluating a fully automated pulmonary nodule detection approach and its impact on radiologist performance[J]. *Radiol Artif Intell*, 2019, 1(3): e180084. DOI: 10.1148/ryai.2019180084.
- [5] 明佳蕾, 方向明. 基于人工智能的CT肺结节检出临床应用及研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(6): 522-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.06.017.
- [6] De Koning H. Mortality results of the NELSON randomized controlled population-based screening Trial [C]//IASLC 19th World Conference on Lung Cancer, 2018, Toronto, Canada.
- [7] Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): e754-766. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30861-6.
- [8] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction-evidence, pitfalls and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 135-151. DOI: 10.1038/s41571-020-00432-6.
- [9] Fan L, Liu SY. Lung cancer screening using low dose CT: screening population and positive results definition[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(9): E338-340. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.20.
- [10] 张迪, 范丽, 望云, 等. 低剂量CT肺癌筛查中肺癌危险因素及高危模型的单中心研究[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(5): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.05.009.
- [11] Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis[J]. *BMJ*, 2017, 356: j347. DOI: 10.1136/bmj.j347.
- [12] Cheng YI, Davies MPA, Liu D, et al. Implementation planning for lung cancer screening in China. *Precis Clin Med*, 2019, 2: 13-44.
- [13] 刘士远, 于红. CT低剂量扫描的研究和应用现状[J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(4): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.04.002.
- [14] Mascalchi M, Sali L. Lung cancer screening with low dose CT and radiation harm-from prediction models to cancer incidence data[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(17): 360. DOI: 10.21037/atm.2017.06.41.
- [15] Brodersen J, Voss T, Martiny F, et al. Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials[J]. *Breathe (Sheff)*, 2020, 16(1): 200013. DOI: 10.1183/20734735.0013-2020.
- [16] 韦梦娜, 乔友林. 低剂量螺旋CT肺癌筛查研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(10): 875-882. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.40.
- [17] Harris RP. Starting a new discussion about screening for lung cancer[J]. *JAMA*, 2015, 313(7): 717-718. DOI: 10.1001/jama.2014.14769.
- [18] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(2): 269-274. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12738.
- [19] Marcus PM. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(7): 1198. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1546.
- [20] Anderson IJ, Davis AM. Incidental pulmonary nodules detected on CT images. *JAMA*, 2018, 320(21): 2260-2261. DOI: 10.1001/jama.2018.16336.
- [21] National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 1980-1991. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120.
- [22] van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(23): 2221-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa0906085.
- [23] Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e93S-e120S. DOI: 10.1378/chest.12-2351.
- [24] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(10): 763-771. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.10.004.
- [25] 刘士远. 肺内非实性结节的临床处理现状堪忧[J]. *肿瘤影像学*, 2013, 22(4): 288-291.
- [26] 刘士远, 范丽, 萧毅. 加强肺内纯磨玻璃密度结节的影像学研究, 提升临床处理水平[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(7): 481-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.07.001.
- [27] 中华医学会放射学分会心胸学组. 肺亚实性结节影像处理专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.04.005.
- [28] 刘士远. 重视国内外专家共识, 提高早期肺癌诊治水平[J]. *中华放射学杂志*, 2015, 49(4): 241-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.04.001.

