

# 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)

赫捷<sup>1</sup> 李霓<sup>1</sup> 陈万青<sup>1</sup> 吴宁<sup>1</sup> 沈洪兵<sup>2</sup> 江宇<sup>3</sup> 李江<sup>1</sup> 王飞<sup>1</sup> 田金徽<sup>4</sup>

中国肺癌筛查与早诊早治指南制定顾问组 中国肺癌筛查与早诊早治指南制定专家组  
中国肺癌筛查与早诊早治指南制定工作组

<sup>1</sup>国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 100021; <sup>2</sup>南京医科大学公共卫生学院 省部共建肿瘤个体化医学协同创新中心 211166; <sup>3</sup>中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院 100730; <sup>4</sup>兰州大学循证医学中心 730000

通信作者: 赫捷, 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科, 100021, Email: hejie@cicams.ac.cn

**【摘要】** 肺癌是中国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。筛查与早诊早治是降低人群肺癌死亡率的有效措施。制定符合中国国情的肺癌筛查与早诊早治指南, 将极大推进中国肺癌筛查的同质性和优质性, 提高肺癌筛查的效果。指南受国家卫生健康委员会疾病预防控制局委托与指导, 由国家癌症中心发起, 联合多学科专家共同制定。指南整合近年来国内外在肺癌筛查与早诊早治方面的新进展, 同时考虑中国国情和肺癌筛查的实际经验, 根据世界卫生组织指南制定手册的原则和方法, 针对肺癌筛查过程中的筛查人群、技术、流程等给出了详细的循证推荐, 旨在规范肺癌筛查与早诊早治实践, 提升中国肺癌防控效果。

**【关键词】** 肺肿瘤; 筛查; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210119-00060

## China guideline for the screening and early detection of lung cancer(2021, Beijing)

He Jie<sup>1</sup>, Li Ni<sup>1</sup>, Chen Wanqing<sup>1</sup>, Wu Ning<sup>1</sup>, Shen Hongbing<sup>2</sup>, Jiang Yu<sup>3</sup>, Li Jiang<sup>1</sup>, Wang Fei<sup>1</sup>, Tian Jinhui<sup>4</sup>, Consulting Group of China Guideline for the Screening and Early Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, Expert Group of China Guideline for the Screening and Early Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, Working Group of China Guideline for the Screening and Early Diagnosis and Treatment of Lung Cancer

<sup>1</sup>National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; <sup>2</sup>Jiangsu Key Lab of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; <sup>3</sup>School of Public Health and Population Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; <sup>4</sup>Evidence Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: He Jie, Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: hejie@cicams.ac.cn

**【Abstract】** In China, the malignant tumor with the highest incidence and mortality is lung cancer (LC). As screening and early detection and treatment are effective in reducing LC mortality, formulating a guideline in line with China's national conditions for the screening and early detection and treatment of LC will greatly promote the homogeneity and accuracy of LC screening, and result in an improvement of the effectiveness of LC screening. Commissioned and directed by the Disease Prevention and Control Bureau of the National Health Commission of the People's Republic of China, the guideline was initiated by the National Cancer Center of China and formulated with joint effort by experts from different disciplines. Following the principles and methods in WHO Handbook for Guideline Development, the guideline integrates the latest development in LC screening and early diagnosis and treatment worldwide while fully considering China's national conditions and practical experience in LC screening. It provides detailed evidence-based recommendations for different aspects of LC screening, such as the targeted population, the technologies and the procedures, to regulate the practices of LC screening and early diagnosis and treatment and enhance the effectiveness of the prevention and control of LC in China.

【Subject words】 Lung neoplasms; Screening; Guideline  
DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210119-00060

## 一、引言

恶性肿瘤是威胁我国居民生命健康的重大慢性疾病。2015 年中国肿瘤登记数据显示,我国恶性肿瘤新发病例约 392.9 万,死亡病例约 233.8 万<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤负担呈现逐年上升趋势,防控形势日益严峻。而所有恶性肿瘤中,肺癌的发病率和死亡率均位居首位<sup>[1]</sup>。2000—2011 年,中国男性和女性的肺癌发病与死亡总数均呈持续增高趋势<sup>[2]</sup>。GLOBOCAN 2020 数据显示,中国肺癌发病数和死亡数分别占全球的 37.0% 和 39.8%<sup>[3]</sup>,肺癌防治是我国恶性肿瘤防控面临的重大挑战。

我国肺癌病例的发现以临床晚期居多。2012—2014 年,中国 III A ~ IV 期肺癌的占比为 64.6%<sup>[4]</sup>。我国肺癌年龄标化 5 年生存率在 2003—2015 年间略有上升,但仍不超过 20.0%,总体 5 年生存率偏低<sup>[5]</sup>。肺癌患者的生存时间与其临床诊断发现的早晚密切相关。有研究显示,肺癌 5 年生存率随着诊断分期的升高而降低, I 期患者的 5 年生存率为 55.5%,而 IV 期仅为 5.3%<sup>[6]</sup>。国内外证据表明,对肺癌高风险人群进行低剂量螺旋 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 筛查,可以早期发现肺癌,改善预后,降低肺癌死亡率。2005 年起,我国相继开展多项包含肺癌筛查在内的国家重大公共卫生服务专项,如农村癌症早诊早治项目和城市癌症早诊早治项目<sup>[7-8]</sup>,逐步建立起我国肺癌筛查和早诊早治工作网络,切实提高了我国居民肺癌筛查参与率和早诊率,降低了死亡率。

在加快推进“健康中国行动”战略背景下,国务院明确提出要加强恶性肿瘤早期筛查,制定推广技术指南,有序扩大筛查范围,努力使居民少患癌、不患癌,提高生活质量<sup>[9]</sup>。国家癌症中心积极践行国家癌症防控战略部署并推进恶性肿瘤筛查与早诊早治工作。然而,各地区医疗水平的差异以及缺乏统一的肺癌筛查技术规范等现状,制约着我国肺癌筛查与早诊早治工作的效果与收益。

为了推进我国肺癌筛查服务的规范化、均质化和优质化,本指南基于肺癌筛查专家共识、国内外肺癌筛查指南规范、大型肺癌筛查项目经验及我国实际国情,结合肺癌筛查相关研究进展,重点针对高风险人群、筛查技术、筛查流程、筛查组织要求及筛查结果管理等方面进行归纳整合,提出适合我国肺癌高风险人群的筛查推荐意见,为流行病学、影像科、

呼吸科、胸外科、肿瘤科、病理科等相关学科的医师及工作人员,尤其是基层医务人员提供科学的、适用的、可操作性强的肺癌筛查指导。

## 二、指南形成方法

1. 指南发起机构与专家组成员:本指南受国家卫生健康委员会疾病预防控制局委托与指导,由国家癌症中心发起,联合多学科专家共同制定。指南制定启动时间为 2020 年 4 月 9 日,定稿时间为 2021 年 1 月 17 日。

2. 指南工作组:本指南成立了指南制定工作组,涵盖了肿瘤学、外科学、影像学、病理学、流行病学和卫生经济学等多学科专家。证据的检索和评价由国家癌症中心、南京医科大学、北京协和医学院合作完成。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接的利益冲突。

3. 指南使用者与应用的目标人群:本指南适用于各级医疗机构及体检中心开展肺癌筛查。指南的使用者为各级医疗机构及体检中心的医务工作者,包括流行病学、影像科、胸外科、肿瘤科、放射治疗科、检验科和病理科等筛查相关学科医师及工作人员。指南推荐意见的应用目标人群为有意向或适宜接受肺癌筛查的受检者。

4. 临床问题的遴选和确定:本指南工作组通过系统查阅国内外肺癌筛查领域已发表的系统评价和指南,以及对全国 28 个省、自治区、直辖市各个层次的临床医师开展第 1 轮问卷调研,初步拟定了 23 个临床问题。第 2 轮问卷调查邀请全国 50 位临床医师对拟定临床问题进行重要性评价,并通过指南指导委员会内部网络视频会议,最终遴选出本指南拟解决的 19 个临床问题。

5. 证据的检索:指南制定工作组成立了证据检索与评价小组,针对最终纳入的关键问题,按照人群、干预、对照和结局原则对其进行多源中文和英文数据库检索,具体检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库和维普资讯网。此外,也对肺癌筛查相关综述和指南的参考文献进行滚雪球检索。

6. 证据的评价与分级:证据质量评价小组对纳入的随机对照试验采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0.1 标准进行评价<sup>[10]</sup>,对纳入的队列研究采用纽卡斯

尔-渥太华量表进行评价<sup>[11]</sup>,对病例系列研究采用英国国立临床优化研究所的评价工具进行评价<sup>[12]</sup>,对指南等使用开发指南研究和评估工具II(AGREE II)进行评价<sup>[13]</sup>。评价过程由 2 人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。使用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级<sup>[14]</sup>,见表 1。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

项目	内容
证据质量分级	
高(A)	非常有把握;观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握;观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限;观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握;观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

7. 推荐意见的形成:本指南工作组基于证据评价小组提供的国内外证据,同时考虑我国筛查目标人群的偏好和价值观、干预措施的成本和利弊后,初步拟定了肺癌筛查临床问题推荐意见。指南制定工作组先后 2 次以德尔菲法通过邮件形式发至相关专家进行意见征求,并于 2020 年 11 月进行了一轮面对面评议。在对推荐意见进行了进一步修改后,于 2020 年 12 月再次以德尔菲法通过邮件形式发至相关专家进行意见征求形成共识。

8. 指南的传播、实施与更新:指南发布后,指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广:(1)在相关学术会议中对指南进行解读;(2)有计划地在中国部分省份组织指南推广专场会议,确保基层的恶性肿瘤筛查工作人员充分了解并正确应用本指南;(3)在学术期刊和书籍出版社公开发表本指南;(4)通过媒体等进行推广。指南工作组将综合临床实践的需求与证据产生的进展,并参考更新指南报告清单 CheckUp,对本指南进行更新。计划每 3 年对本指南的推荐意见进行更新。

### 三、流行病学

(一)问题 1:我国肺癌发病率、死亡率和生存率情况

#### (A)我国肺癌疾病负担重

(B)我国肺癌发病率呈上升趋势,并呈现出地区、性别和年龄差异

(C)我国肺癌死亡率呈上升趋势,并呈现出地区、性别和年龄差异

(D)我国肺癌 5 年生存率近年来总体没有明显改善

肺癌是全球负担最重的恶性肿瘤之一。据 GLOBOCAN 估计,2020 年全球新发肺癌病例约 220 万,占全部恶性肿瘤的 11.4%,死亡病例约 180 万,占恶性肿瘤相关死亡的 18.0%<sup>[2]</sup>。我国是肺癌发病率最高的国家之一,中国肿瘤登记中心数据显示,2015 年我国新发肺癌病例 78.7 万例,其中男性 52.0 万例,女性 26.7 万例,占全部恶性肿瘤发病的 20.0%。全国肺癌发病率(粗率)为 57.3/10 万,其中男性和女性分别为 73.9/10 万和 39.8/10 万<sup>[1]</sup>。城市地区的肺癌发病率为 59.7/10 万,农村地区为 54.2/10 万;城市和农村地区的肺癌发病率均位列恶性肿瘤发病率的第 1 位<sup>[15]</sup>。2015 年中国肺癌死亡病例 63.0 万例,其中男性 43.3 万例,女性 19.7 万例,占全部恶性肿瘤死亡的 27.0%。全国肺癌死亡率为 45.9/10 万,其中男性死亡率(61.5/10 万)高于女性(29.4/10 万)<sup>[1]</sup>。

近年来,我国肺癌发病率呈现上升趋势,2000—2014 年间,城市地区男性和女性的肺癌年增长率分别为 3.0%和 4.0%,而农村地区相应年增长率分别为 5.3%和 7.0%<sup>[16]</sup>。从东、中、西三大经济地区来看,肺癌的发病率也存在着较大差异,其中东部地区的肺癌发病率最高(62.7/10 万),中部次之(57.5/10 万),西部最低(49.9/10 万)<sup>[15]</sup>。肺癌发病率在 44 岁之前处于较低水平,45 岁之后快速上升,80~84 岁达到高峰(400.5/10 万),其后下降。城市地区和农村地区的肺癌年龄别发病率趋势相似<sup>[17]</sup>。

1987—2014 年间,我国城市与农村地区肺癌死亡率的逐年变化情况有所不同,城市地区肺癌死亡率在 20~74 岁组逐年下降,而>75 岁组逐渐上升;农村地区在低年龄组(≤50 岁)无明显下降趋势,而在高年龄组(>50 岁)呈明显上升<sup>[18]</sup>。分地域来看,城市肺癌死亡率(47.5/10 万)高于农村(43.9/10 万)。从东、中、西三大经济地区来看,东部地区的肺癌死亡率最高(49.6/10 万),中部次之(47.0/10 万),西部最低(40.0/10 万)<sup>[15]</sup>。我国肺癌死亡率在 44 岁以前的人群中处于较低水平,45 岁以后快速上升,80~84 岁达到峰值(416.0/10 万),其后有所下降。城市地区和农村地区的肺癌年龄别死亡率趋势相

似<sup>[17]</sup>。

肺癌是预后较差的恶性肿瘤之一。基于全球 61 个国家的预后数据显示,肺癌年龄标化的 5 年生存率仅为 10.0%~20.0%<sup>[19]</sup>。尽管在过去几十年中,我国肺癌的诊疗水平取得了较大的进步,但目前肺癌预后仍然较差。2012—2015 年,中国人群肺癌 5 年生存率为 19.7%,总体没有明显提高。男性肺癌 5 年生存率低于女性(分别为 16.8%和 25.1%);农村地区肺癌 5 年生存率低于城市地区(分别为 15.4%和 23.8%)。城市男性肺癌 5 年生存率高于农村男性(分别为 19.3%和 14.3%);城市女性肺癌 5 年生存率高于农村女性(分别为 30.8%和 17.7%)<sup>[5]</sup>。虽然肺癌的预后较差,但如果能早期诊断和早期治疗,生存率可显著提高。因此,探索我国肺癌筛查的适宜路径,对于进一步提高我国肺癌防治水平意义重大。

## (二) 问题 2: 肺癌的危险因素

### (A) 吸烟是肺癌的危险因素

### (B) 二手烟暴露是肺癌的危险因素

### (C) 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 史是肺癌的危险因素

### (D) 石棉、氡、铍、铬、镉、镍、硅、煤烟和煤烟尘暴露是肺癌的危险因素

### (E) 一级亲属 (first degree relative, FDR) 肺癌家族史是肺癌的危险因素

### (F) 遗传因素在肺癌的发生和发展中具有重要作用

#### 1. 吸烟

吸烟会显著增加肺癌的发病风险。Ordóñez-Mena 等<sup>[20]</sup>对 1982—2013 年开展的以欧洲和美国人群为研究对象的 19 项队列研究进行 Meta 分析发现,现在吸烟者肺癌的发生风险和死亡风险分别为不吸烟者的 13.1 倍( $HR: 13.1, 95\% CI: 9.90 \sim 17.3$ ) (GRADE: 高)和 11.5 倍( $HR: 11.5, 95\% CI: 8.21 \sim 16.1$ ) (GRADE: 高);曾经吸烟者肺癌的发生风险和死亡风险分别为不吸烟者的 4.06 倍( $HR: 4.06, 95\% CI: 3.13 \sim 5.26$ ) (GRADE: 中)和 4.10 倍( $HR: 4.10, 95\% CI: 3.14 \sim 5.36$ ) (GRADE: 中)。Lee 等<sup>[21]</sup>对以日本人群为研究对象的 26 项研究进行 Meta 分析,结果显示,现在吸烟者患肺癌的风险为不吸烟者的 3.59 倍( $RR: 3.59, 95\% CI: 3.25 \sim 3.96$ ) (GRADE: 中)。为获得中国人群的证据,指南制定工作组检索了国内外公开发表的关于中国人群吸烟与肺癌的研究文献,最终纳入 26 篇病例对照研究进行 Meta

分析,结果显示,吸烟者患肺癌的风险为不吸烟者的 2.77 倍 ( $OR: 2.77, 95\% CI: 2.26 \sim 3.40$ )<sup>[22-47]</sup> (GRADE: 中)。

吸烟与肺癌的剂量反应关系也已被流行病学研究所证实。Chen 等<sup>[48]</sup>的研究显示,吸烟 <15 支/d、15~24 支/d、≥25 支/d 者患肺癌的风险分别为不吸烟者的 1.90 倍 ( $RR: 1.90, 95\% CI: 1.72 \sim 2.10$ ) (GRADE: 低)、2.68 倍 ( $OR: 2.68, 95\% CI: 2.49 \sim 2.89$ ) (GRADE: 中)和 3.59 倍 ( $RR: 3.59, 95\% CI: 3.22 \sim 3.99$ ) (GRADE: 中),患病风险呈线性趋势 ( $P < 0.0001$ )。Nordlund 等<sup>[49]</sup>对瑞典 15 881 例男性和 25 829 例女性随访 26 年,结果显示,吸烟者吸烟量越大,患肺癌的风险越高;吸烟包年数(每日吸烟包数×吸烟年数) ≤5、6~15、16~25 和 ≥26 包年的男性患肺癌的风险分别为从不吸烟男性的 1.63 倍 ( $RR: 1.63, 95\% CI: 0.61 \sim 4.34$ ) (GRADE: 低)、4.39 倍 ( $RR: 4.39, 95\% CI: 2.52 \sim 7.66$ ) (GRADE: 中)、14.18 倍 ( $RR: 14.18, 95\% CI: 8.27 \sim 24.33$ ) (GRADE: 高)和 17.92 倍 ( $RR: 17.92, 95\% CI: 11.14 \sim 28.82$ ) (GRADE: 高);吸烟包年数 ≤5、6~15、16~25 和 ≥26 包年的女性患肺癌的风险分别为从不吸烟女性的 2.11 倍 ( $RR: 2.11, 95\% CI: 1.17 \sim 3.78$ ) (GRADE: 中)、6.28 倍 ( $RR: 6.28, 95\% CI: 3.95 \sim 9.98$ ) (GRADE: 高)、10.27 倍 ( $RR: 10.27, 95\% CI: 5.34 \sim 19.77$ ) (GRADE: 高)和 16.45 倍 ( $RR: 16.45, 95\% CI: 7.02 \sim 38.54$ ) (GRADE: 高)。

#### 2. 二手烟暴露

二手烟暴露是肺癌的危险因素。Ni 等<sup>[50]</sup>对 1997—2017 年发表的以亚洲、欧洲和南美洲人群为研究对象的 7 项队列研究和 34 项病例对照研究分别进行 Meta 分析,结果显示,有家庭二手烟暴露的女性患肺癌的风险分别为无二手烟暴露的女性的 1.40 倍 ( $RR: 1.40, 95\% CI: 1.08 \sim 1.82$ ) (GRADE: 低)和 1.27 倍 ( $OR: 1.27, 95\% CI: 1.05 \sim 1.53$ ) (GRADE: 低)。Sheng 等<sup>[51]</sup>对 1996—2015 年发表的以中国人群为研究对象的 20 项随机对照试验进行 Meta 分析,结果显示,工作场所二手烟暴露者患肺癌的风险为无二手烟暴露者的 1.78 倍 ( $OR: 1.78, 95\% CI: 1.29 \sim 2.44$ ) (GRADE: 低),家庭二手烟暴露者患肺癌的风险为无二手烟暴露者的 1.53 倍 ( $OR: 1.53, 95\% CI: 1.01 \sim 2.33$ ) (GRADE: 低)。付忻等<sup>[52]</sup>对 1999—2013 年公开发表的以中国非吸烟人群为研究对象的关于环境烟草烟雾 (environmental tobacco smoke, ETS) 暴露与肺癌关系的 18 项病例对照研究

进行 Meta 分析,结果显示,中国有 ETS 暴露的非吸烟者患肺癌的风险为无 ETS 暴露者的 1.52 倍 ( $OR: 1.52, 95\% CI: 1.42 \sim 1.64$ ) (GRADE: 低), 来源于家庭和工作环境的 ETS 暴露分别使非吸烟者的患病风险增加 48.0% ( $OR: 1.48, 95\% CI: 1.20 \sim 1.82$ ) 和 38.0% ( $OR: 1.38, 95\% CI: 1.13 \sim 1.69$ ) (GRADE: 低)。指南制定工作组检索了 1987—2020 年间公开发表的关于中国非吸烟人群二手烟暴露与肺癌的研究文献,最终纳入 33 篇病例对照研究,分析显示,二手烟暴露者患肺癌的风险为无二手烟暴露者的 1.33 倍 ( $OR: 1.33, 95\% CI: 1.25 \sim 1.40$ )<sup>[53-85]</sup> (GRADE: 低)。

### 3. COPD 史

COPD 是由慢性炎症引起的气道病变,可导致肺泡破坏,支气管腔狭窄,终末期不可逆性肺功能障碍。Brenner 等<sup>[86]</sup>对 1960—2010 年发表的以北美、欧洲、亚洲和非洲人群为研究对象的关于 COPD 与肺癌关系的 16 项研究进行 Meta 分析,结果显示,有 COPD 者患肺癌的风险为无 COPD 者的 2.22 倍 ( $RR: 2.22, 95\% CI: 1.66 \sim 2.97$ ) (GRADE: 中)。Wang 等<sup>[87]</sup>对 1980—2010 年发表的以高加索、亚洲和非洲人群为研究对象的 21 项研究进行 Meta 分析,结果显示,有 COPD 者患肺癌的风险为无 COPD 者的 2.76 倍 ( $OR: 2.76, 95\% CI: 1.85 \sim 4.11$ ) (GRADE: 中)。Zhang 等<sup>[88]</sup>对 2017 年前发表的关于 COPD 与肺癌关系的 14 项前瞻性队列研究进行 Meta 分析,结果显示,有 COPD 者患肺癌的风险为无 COPD 者的 2.06 倍 ( $RR: 2.06, 95\% CI: 1.50 \sim 2.85$ ) (GRADE: 中)。沈丹<sup>[89]</sup>对 1995—2015 年发表的关于 COPD 与恶性肿瘤关系的 9 篇病例对照研究进行 Meta 分析,结果显示,在未吸烟人群中, COPD 者发生肺癌的风险增加 46.0% ( $OR: 1.46, 95\% CI: 1.26 \sim 1.70$ ) (GRADE: 低)。指南制定工作组对国内外 1995 年以来公开发表的探索 COPD 与肺癌关联强度的研究进行系统检索,最终纳入 10 项病例对照研究和 1 项队列研究,Meta 分析结果显示,病例对照研究和队列研究中, COPD 者患肺癌的风险分别是无 COPD 者的 1.43 倍 ( $RR: 1.43, 95\% CI: 1.14 \sim 1.81$ ) (GRADE: 低) 和 1.57 倍 ( $RR: 1.57, 95\% CI: 1.20 \sim 2.05$ )<sup>[90-100]</sup> (GRADE: 低)。

### 4. 职业暴露

(1) 石棉: Ngamwong 等<sup>[101]</sup>对 1977—2012 年发表的关于石棉和吸烟在肺癌风险中的协同作用的 10 项病例对照研究进行 Meta 分析,结果表明,接触

石棉的不吸烟工人、未接触石棉的吸烟工人、接触石棉的吸烟工人患肺癌的风险分别为未接触石棉不吸烟工人的 1.70 倍 ( $OR: 1.70, 95\% CI: 1.31 \sim 2.21$ ) (GRADE: 低)、5.65 倍 ( $OR: 5.65, 95\% CI: 3.38 \sim 9.42$ ) (GRADE: 高) 和 8.70 倍 ( $OR: 8.70, 95\% CI: 5.78 \sim 13.10$ ) (GRADE: 高)。Lenters 等<sup>[102]</sup>对 1950—2009 年发表的 19 篇关于石棉和肺癌的研究进行 Meta 分析,结果显示,每增加 100 f-y/ml 石棉暴露,肺癌风险增加 66.0% ( $RR: 1.66, 95\% CI: 1.53 \sim 1.79$ ) (GRADE: 低)。Boffetta 等<sup>[103]</sup>对 4 篇关于停止石棉暴露后肺癌发病风险的研究进行 Meta 分析,结果显示,停止暴露 10 年后,肺癌发病风险降低了 9.0% ( $RR: 0.91, 95\% CI: 0.84 \sim 0.98$ ) (GRADE: 中)。

(2) 氡: 室内空气中氡的来源主要有建筑物地基(土壤和岩石)、建筑材料、生活用水、天然气和煤的燃烧等。Malinovsky 等<sup>[104]</sup>对 1990—2014 年发表的以欧美国家人群为研究对象、探索肺癌与室内氡暴露关系的 31 项病例对照研究进行 Meta 分析,结果表明,当氡浓度  $>100 \text{ Bq/m}^3$  时,每增加  $100 \text{ Bq/m}^3$  的氡暴露,氡暴露者患肺癌的风险增加 14.0% ( $95\% CI: 8.0\% \sim 21.0\%$ ) (GRADE: 低)。Li 等<sup>[105]</sup>对 28 个关于氡暴露和肺癌的研究进行 Meta 分析,结果表明,氡暴露可增加 48.0% 的肺癌患病风险 ( $OR: 1.48, 95\% CI: 1.26 \sim 1.73$ )。每增加  $100 \text{ Bq/m}^3$  的氡暴露,氡暴露者患肺癌的风险增加 11.0% ( $95\% CI: 5.0\% \sim 17.0\%$ ) (GRADE: 低)。Duan 等<sup>[106]</sup>对 27 个探索职业性氡暴露和肺癌的研究进行 Meta 分析,结果显示,职业性氡暴露能增加 86.0% 的肺癌风险 ( $RR: 1.86, 95\% CI: 1.67 \sim 2.09$ ) (GRADE: 低)。

(3) 铍: 铍是一种碱性稀有金属,被广泛应用于航天、通讯、电子以及核工业等方面。刘志宏等<sup>[107]</sup>对铍作业工人开展了回顾性队列研究,结果显示,铍接触年限为 10~20 年和  $>20$  年人群的肺癌死亡密度分别为无铍接触人群的 2.97 和 3.50 倍 ( $P < 0.05$ ) (GRADE: 低)。铍和铍化合物已被美国国家毒物学办公室列为已知的人类致癌物。

(4) 铬: Deng 等<sup>[108]</sup>对 1985—2016 年发表的六价铬与肺癌关系的 44 项报告标化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR) 和 10 项报告标化发病比 (standardized incidence ratios, SIR) 的队列研究进行 Meta 分析,结果显示,六价铬暴露可增加 28.0% 的肺癌发病风险和 31.0% 的肺癌死亡风险 ( $SIR: 1.28, 95\% CI: 1.20 \sim 1.37; SMR: 1.31, 95\% CI:$

1.17~1.47)(GRADE:低)。苏倍娣等<sup>[109]</sup>对 1985—2016 年发表的接触六价铬与肺癌关系的 7 项相关研究进行 Meta 分析,结果显示,职业接触六价铬与肺癌死亡率呈正相关,职业接触六价铬者的肺癌死亡率是非职业接触六价铬者的 1.99 倍( $OR:1.99,95\% CI:1.72\sim 2.31$ )(GRADE:低)。

(5) 镉:Chen 等<sup>[110]</sup>对 2000—2015 年发表的关于镉暴露与肺癌关系的 3 项病例对照研究进行 Meta 分析,结果显示,接触镉者患肺癌的风险是未接触镉者的 1.21 倍( $OR:1.21,95\% CI:1.01\sim 1.46$ )(GRADE:低)。Nawrot 等<sup>[111]</sup>对 3 项包含 20 459 位参与者的前瞻性研究进行 Meta 分析,结果显示,尿镉含量翻倍时,发生肺癌的风险将增加 68.0%( $RR:1.68,95\% CI:1.47\sim 1.92$ )(GRADE:低)。

(6) 镍:镍是天然存在于地壳中的金属元素。金属镍及其化合物被广泛应用于工业生产过程中,例如镍精炼和电镀。国际癌症研究中心于 1987 年将镍确认为 I 类致癌物。国内有学者通过体外研究证实,镍化合物(如氯化镍)可激活体内肺癌细胞中的 TLR4 信号途径,而 TLR4/MyD88 的信号转导促进了镍诱导的肺癌细胞的侵袭能力<sup>[112]</sup>。

(7) 二氧化硅:Poinen-Rughooputh 等<sup>[113]</sup>对 1982—2016 年发表的接触硅尘与肺癌关系的 63 项报告 SMR 和 19 项报告 SIR 的研究进行 Meta 分析,结果表明,矽肺患者中肺癌的 SIR 远高于非矽肺者,分别为 2.49(95%  $CI:1.87\sim 3.33$ )(GRADE:中)和 1.18(95%  $CI:0.86\sim 1.62$ )(GRADE:低);矽肺患者中肺癌的 SMR 远高于非矽肺者,分别为 2.32(95%  $CI:1.91\sim 2.81$ )和 1.78(95%  $CI:1.07\sim 2.96$ )。Lacasse 等<sup>[114]</sup>对 1966—2007 年发表的二氧化硅和肺癌关系的 4 项队列研究和 5 项病例对照研究进行 Meta 分析,结果显示,二氧化硅是肺癌致癌物。当累积的二氧化硅暴露量远超过长时间暴露建议的极限浓度时,肺癌发生的风险增加明显:每年二氧化硅暴露水平为 1.0  $mg/m^3$  和 6.0  $mg/m^3$  的暴露者患肺癌的风险分别为非暴露者的 1.22 倍( $RR:1.22,95\% CI:1.01\sim 1.47$ )(GRADE:低)和 1.84 倍( $RR:1.84,95\% CI:1.48\sim 2.28$ )(GRADE:低)。Erren 等<sup>[115]</sup>对 1966—2006 年发表的以二氧化硅暴露人群为研究对象的 38 项研究进行 Meta 分析,结果表明,矽肺病和肺癌发病关系显著,固定和随机效应模型  $RR$  均为 2.1(95%  $CI$  分别为 2.0~2.3 和 1.9~2.3)(GRADE:中)。

(8) 煤烟和煤烟尘:Hosgood 等<sup>[116]</sup>对 25 个病例

对照研究的 10 142 个病例和 13 416 个对照研究进行 Meta 分析,结果显示,家庭用煤会显著增加肺癌患病风险( $OR:2.15,95\% CI:1.61\sim 2.89$ )(GRADE:低);在非吸烟女性中,有煤烟暴露者肺癌的发病风险为无煤烟暴露者的 2.93 倍( $OR:2.93,95\% CI:1.40\sim 6.12$ )(GRADE:低)。Zhao 等<sup>[117]</sup>对中国人群研究的 Meta 分析显示,室内煤烟暴露可使肺癌风险增加 1.42 倍( $OR:2.42,95\% CI:1.62\sim 3.63$ )(GRADE:低),使女性肺癌风险增加 1.52 倍( $OR:2.52,95\% CI:1.94\sim 3.28$ )(GRADE:低)。

## 5. FDR 肺癌家族史

FDR 肺癌家族史是肺癌发生的危险因素。一项对 28 项病例对照研究的 Meta 分析显示,对于 FDR 患有肺癌者,其肺癌患病风险显著增加( $RR:1.88,95\% CI:1.66\sim 2.12$ )<sup>[118]</sup>。Cannon-Albright 等<sup>[119]</sup>通过基于人群谱系资源的研究结果显示,FDR 患肺癌会增加个体发生肺癌的风险, $\geq 1$  个 FDR 和  $\geq 3$  个 FDR 患肺癌,个体患肺癌的风险分别为无 FDR 患肺癌个体的 2.57 倍( $RR:2.57,95\% CI:2.39\sim 2.76$ )(GRADE:中)和 4.24 倍( $RR:4.24,95\% CI:1.56\sim 9.23$ )(GRADE:高)。Ang 等<sup>[120]</sup>对 2019 年之前发表的以有肺癌家族史人群为研究对象开展的 16 项队列研究和 63 项病例对照研究进行 Meta 分析,结果显示,有肺癌家族史者患肺癌的风险为无肺癌家族史者的 1.85 倍( $OR:1.85,95\% CI:1.71\sim 1.99$ )(GRADE:低)。不同 FDR 患肺癌对个体的影响也不同,其中父母有肺癌者发生肺癌的风险为父母无肺癌者的 1.60 倍( $OR:1.60,95\% CI:1.36\sim 1.87$ )(GRADE:低),兄弟姐妹有肺癌者发生肺癌的风险为兄弟姐妹无肺癌者的 1.78 倍( $OR:1.78,95\% CI:1.57\sim 2.03$ )(GRADE:低),子女有肺癌者发生肺癌的风险是子女无肺癌者的 1.95 倍( $OR:1.95,95\% CI:1.57\sim 2.44$ )(GRADE:低)。指南制定工作组系统检索了 1963—2020 年国内外公开发表的肺癌家族聚集性研究,最终纳入 43 篇病例对照研究进行 Meta 分析,分析显示,与 FDR 未患肺癌者相比,FDR 患有肺癌者的肺癌风险增加了 86.0%( $OR:1.86,95\% CI:1.67\sim 2.07$ )<sup>[66,75,121-161]</sup>(GRADE:低)。

## 6. 遗传因素

遗传因素在肺癌的发生和发展中具有重要作用。Hu 等<sup>[162]</sup>在较大规模的中国人 GWAS 研究中证实,5p15 和 3q28 为肺癌易感位点,并且在 13q12.12 和 12q12.2 区域鉴定的 3 个新的遗传位点(rs753955、rs17728461 和 rs36600)分别使肺癌风险

增加 18.0% ( $OR: 1.18, 95\% CI: 1.13 \sim 1.24$ )、20.0% ( $OR: 1.20, 95\% CI: 1.14 \sim 1.27$ ) 和 29.0% ( $OR: 1.29, 95\% CI: 1.20 \sim 1.38$ ) (GRADE: 中)。Dong 等<sup>[163]</sup> 在针对中国汉族人群肺鳞癌的 GWAS 研究中发现了新的遗传位点 (rs12296850), 该位点可降低 22.0% 的肺癌发病风险 ( $OR: 0.78, 95\% CI: 0.72 \sim 0.84$ ) (GRADE: 低)。Dai 等<sup>[164]</sup> 通过对数据库进行跨种族全基因组 Meta 分析, 结果显示, 在非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌 3 个数据集中共鉴定出 19 个遗传易感位点, 其中包括 6 个首次发现的易感位点: 染色体 2q33.1 区域的 rs3769821、3q26.2 区域的 rs2293607 和 14q13.1 区域的 rs1200399, 分别使非小细胞肺癌的发病风险增加 8.0% ( $OR: 1.08, 95\% CI: 1.05 \sim 1.11$ ) (GRADE: 中)、10.0% ( $OR: 1.10, 95\% CI: 1.06 \sim 1.13$ ) (GRADE: 中) 和 11.0% ( $OR: 1.11, 95\% CI: 1.07 \sim 1.15$ ) (GRADE: 低); 染色体 2p14 区域的 rs17038564 和 9p13.3 区域的 rs35201538 可分别增加 15.0% ( $OR: 1.15, 95\% CI: 1.10 \sim 1.21$ ) (GRADE: 低) 和 10.0% ( $OR: 1.10, 95\% CI: 1.06 \sim 1.13$ ) (GRADE: 中) 的肺腺癌发病风险; 染色体 9q33.2 区域的 rs4573350 可增加 13.0% ( $OR: 1.13, 95\% CI: 1.09 \sim 1.18$ ) (GRADE: 低) 的肺鳞癌发病风险。

### (三) 问题 3: 肺癌的保护因素

#### (A) 合理的体育锻炼是肺癌的保护因素

#### (B) 新鲜蔬菜和水果摄入是肺癌的保护因素

1. 合理的体育锻炼: 合理的体育锻炼可降低肺癌的发病风险。Brenner 等<sup>[165]</sup> 对 2015 年以前发表的探讨运动与肺癌关系的 21 项队列研究和 6 项病例对照研究进行 Meta 分析, 结果表明, 运动可降低 25.0% 的肺癌发病风险 ( $RR: 0.75, 95\% CI: 0.68 \sim 0.84$ ) (GRADE: 低)。Liu 等<sup>[166]</sup> 对 1989—2018 年发表的有关体育活动与肺癌关系的 20 项队列研究进行 Meta 分析, 研究表明, 体育活动是肺癌的保护因素; 与低活动水平相比, 高活动水平可降低 17.0% 的肺癌发病风险 ( $RR: 0.83, 95\% CI: 0.77 \sim 0.90$ ) (GRADE: 低)。Schmid 等<sup>[167]</sup> 对 2015 年前发表的探讨体育活动与肺癌关系的 18 项队列研究进行 Meta 分析, 结果表明, 高活动水平者肺癌风险相对于低活动水平者降低 13.0% ( $RR: 0.87, 95\% CI: 0.80 \sim 0.94$ ) (GRADE: 低), 其中对于高活动水平的曾经吸烟者和现在吸烟者, 其肺癌发病风险可分别降低 32.0% ( $RR: 0.68, 95\% CI: 0.51 \sim 0.90$ ) (GRADE: 低) 和 20.0% ( $RR: 0.80, 95\% CI: 0.70 \sim 0.90$ ) (GRADE:

低)。

2. 摄入新鲜蔬菜水果: 新鲜蔬菜和水果的摄入是肺癌的保护因素。Vieira 等<sup>[168]</sup> 对 1983—2014 年发表的探讨水果、蔬菜摄入量对肺癌影响的 27 项队列研究进行 Meta 分析, 结果显示, 食用水果和蔬菜可能是肺癌的保护因素。与水果和蔬菜摄入量最低的人群相比, 摄入量最高者患肺癌的风险降低了 14.0% ( $RR: 0.86, 95\% CI: 0.78 \sim 0.94$ ) (GRADE: 低); 其中, 高蔬菜摄入量者患肺癌的风险降低了 8.0% ( $RR: 0.92, 95\% CI: 0.87 \sim 0.97$ ) (GRADE: 低), 高水果摄入量者患肺癌的风险降低了 18.0% ( $RR: 0.82, 95\% CI: 0.76 \sim 0.89$ ) (GRADE: 低); 剂量-反应分析显示, 每天增加 100 g 蔬菜和水果摄入, 患肺癌的风险分别降低 6.0% ( $RR: 0.94, 95\% CI: 0.89 \sim 0.98$ ) (GRADE: 中) 和 8.0% ( $RR: 0.92, 95\% CI: 0.89 \sim 0.95$ ) (GRADE: 中)。Wang 等<sup>[169]</sup> 对 1991—2015 年发表的研究蔬菜、水果摄入量对肺癌影响的 9 项队列研究进行 Meta 分析, 结果表明, 对于当前吸烟者和既往吸烟者, 高水果摄入量可分别降低 14.0% ( $RR: 0.86, 95\% CI: 0.78 \sim 0.94$ ) (GRADE: 低) 和 9.0% ( $RR: 0.91, 95\% CI: 0.84 \sim 0.99$ ) (GRADE: 低) 的肺癌发生风险; 高蔬菜摄入量的当前吸烟者肺癌风险降低 13.0% ( $RR: 0.87, 95\% CI: 0.78 \sim 0.97$ ) (GRADE: 低); 剂量-反应分析显示, 每天增加 100 g 水果摄入, 当前吸烟者患肺癌的风险降低 5.0% ( $RR: 0.95, 95\% CI: 0.93 \sim 0.97$ ) (GRADE: 中), 既往吸烟者降低 4.0% ( $RR: 0.96, 95\% CI: 0.93 \sim 0.98$ ) (GRADE: 中); 此外, 剂量-反应分析还表明, 当前吸烟者每天增加 100 g 蔬菜摄入量可降低 3.0% 的肺癌发生风险 ( $RR: 0.97, 95\% CI: 0.96 \sim 1.00$ ) (GRADE: 中)。

## 四、结局和定义

### 问题 4: 肺癌筛查检出的结节分类

按照密度可以将肺癌筛查检出的结节分为实性结节、部分实性结节和非实性结节 (纯磨玻璃密度)。实性结节指病灶完全掩盖肺实质的结节, 部分实性结节指病灶遮盖部分肺实质的结节, 非实性结节指病灶没有遮盖肺实质, 支气管和血管可以辨认的结节。

肺结节的分类主要参考来源包括中华医学会放射学分会心胸学组在 2015 年发布的《低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识》<sup>[170]</sup> 和周清华等<sup>[171]</sup> 在 2018 年发布的《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》。

### 问题 5: 筛查相关肺癌病理分型

肺癌的组织学分型包括腺癌、鳞状细胞癌、神经内分泌癌、大细胞癌和腺鳞癌等。

根据 2015 年版世界卫生组织肺肿瘤组织学分型标准,肺癌包括腺癌、鳞状细胞癌、神经内分泌癌、大细胞癌和腺鳞癌等<sup>[172-173]</sup>。腺癌包括贴壁状腺癌、腺泡样腺癌、乳头状腺癌、微乳头状腺癌、实性腺癌、浸润性黏液腺癌和肠型腺癌等亚型。鳞状细胞癌包括角化型鳞状细胞癌、非角化型鳞状细胞癌和基底细胞样鳞状细胞癌 3 种亚型。神经内分泌癌包括类癌、不典型类癌、小细胞癌和大细胞神经内分泌癌。大细胞癌是未分化型非小细胞癌,缺乏小细胞癌、腺癌和鳞状细胞癌的细胞形态、组织结构和免疫组织化学等特点。腺鳞癌指含有腺癌及鳞状细胞癌 2 种成分,每种成分至少占肿瘤的 10.0%。

### 问题 6:肺癌筛查的危害

筛查的危害是指与未筛查相比,个体或群体在参与筛查过程中产生的任何负面效应。肺癌筛查带来的潜在危害主要有 4 个方面:假阳性、辐射危害、过度诊断和过度治疗。

假阳性是肺癌筛查的一个危害。美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)将 53 000 余例肺癌高风险者随机分配至 LDCT 组或胸片组进行筛查。在 LDCT 组中,假阳性率为 96.4%,大部分阳性结果在影像学复查时消退<sup>[174]</sup>。准确定义阳性结节的阈值可降低假阳性率。

辐射是肺癌筛查中常见的另一个危害。虽然 LDCT 平均辐射剂量为 0.61~1.50 mSv,远低于常规胸部 CT 的辐射剂量(7~8 mSv),但据估计,每 108 例筛查发现的肺癌中,就会有 1 例为辐射诱发的肺癌<sup>[175]</sup>。Brenner 等<sup>[176]</sup>的研究显示,如果美国 50.0% 的 50~75 岁吸烟者每年接受 LDCT 筛查,肺癌检出率会增加 1.8%。对于男性来说,接受筛查 10 年后的累积辐射剂量为 9.3 mSv,女性更高(13.0 mSv)<sup>[175]</sup>。

过度诊断是指通过筛查发现的(经病理确诊的)恶性肿瘤,如果不进行筛查可能此人一生中也不会被诊断为恶性肿瘤<sup>[177]</sup>。过度诊断带来的危害来自于将个体诊断为恶性肿瘤患者以及由此带来的过度治疗。NLST 的研究者计算过度诊断率的公式为:LDCT 组筛出的肺癌总数-胸部 X 线组筛出的肺癌总数/LDCT 组筛出的肺癌总数<sup>[178]</sup>。研究显示,经过长期随访(中位随访时间为 11.3 年),肺癌总体的过度诊断率为 3.1%(20/649),而细支气管肺泡癌的过度诊断率为 78.9%(75/95)<sup>[179]</sup>。合理的随诊以及

应用损伤较小的侵入性诊疗方法可降低过度诊断带来的危害。

**问题 7:用 LDCT 进行肺癌筛查的经济学效益如何?**

在我国,LDCT 筛查肺癌是否符合经济效益仍有待探索。

目前,肺癌筛查的卫生经济学评价研究主要集中于美国、加拿大和欧洲地区。其中,美国于 2019 年发表的基于 NLST 的卫生经济学评价指出,针对高风险人群的连续 3 年的 LDCT 筛查与不筛查相比,每多获得 1 个质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALY)额外增加的成本为 49 200 美元;概率敏感性分析表明,若根据英国国家卫生与临床优化研究所设定的支付意愿阈值,LDCT 肺癌筛查具有成本效益的概率高达 98.0%<sup>[180]</sup>。新西兰的研究显示,针对高风险人群 2 年 1 次的 LDCT 筛查与不筛查相比,增量成本效益比约为 24 421 美元/QALY,对于当地符合肺癌高风险条件的无论何种种族(是否为土著),肺癌筛查具有成本效益的概率均>80.0%<sup>[181]</sup>。Veronesi 等<sup>[182]</sup>于 2020 年发表的基于意大利的单中心非随机 LDCT 肺癌筛查试验的卫生经济学研究显示,与不筛查相比,针对高风险人群连续 5 年的肺癌筛查,每多获得 1 个 QALY 额外增加的成本为 3 297 欧元(约为 4 000 美元);概率敏感性分析表明,LDCT 肺癌筛查具有成本效益的概率为 98.0%。除此之外,加拿大也于 2017 年开展了相关的卫生经济学评价,一项基于 LDCT 的肺癌高风险人群基线筛查的评价结果显示,与不筛查相比,每多获得 1 个 QALY 需要多投入 16 713 美元<sup>[183]</sup>。

目前,亚洲地区针对肺癌 LDCT 筛查的权威性经济学评价研究尚未广泛开展。2017 年我国台湾地区的一项研究发现,在年龄为 55~75 岁的高风险人群中进行肺癌筛查具有成本效益,每多获得 1 个 QALY 的额外增加成本为 10 947 美元<sup>[184]</sup>。考虑到在不同的国家,肺癌筛查成本和健康收益都有所差异,针对肺癌高风险人群的定义和筛查方案也略有不同,基于欧美等国家的研究结果仅能作为制定中国卫生政策的参考依据。目前,我国大型肺癌筛查项目仍在进行中,如 2005 年和 2012 年启动的农村和城市地区的癌症早诊早治项目,其中包括使用 LDCT 作为影像学检查手段的肺癌筛查工作,为中国肺癌筛查经济学效益的评价奠定了重要前期工作基础。

五、推荐意见

Q2xvdWRWZXRjaW9uLQo?

## 1. 筛查的年龄区间

**问题 8: 肺癌筛查应在什么年龄段的人群中进行?**

**推荐意见: 建议在 50~74 岁的人群中开展肺癌筛查。**

**(强推荐, 证据分级: 中)**

目前, 大部分国外肺癌筛查指南建议将 55 岁作为肺癌筛查的起始年龄(表 2)。我国肺癌发病年龄比欧美国家提前约 5 年。中华医学会放射学分会心胸学组在 2015 年发布的《低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识》<sup>[170]</sup> 和周清华等<sup>[171]</sup> 在 2018 年发布的《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》均建议, 将我国人群肺癌筛查的起始年龄定为 50 岁。2011 年全国肿瘤登记数据显示, 肺癌年龄别发病率逐渐上升, 45~49 岁男性肺癌年龄别发病率仅为男性全年龄组平均水平的 50.0%, 但在 50 岁之后显著增加, 50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁、65~69 岁、70~74 岁年龄段的肺癌发病率分别为 45~49 岁年龄段的 1.9 倍、3.7 倍、5.7 倍、7.7 倍和 11.0 倍。全人群中, 50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁、65~69 岁、70~74 岁年龄

段的肺癌发病率分别为 45~49 岁年龄段的 1.8 倍、3.3 倍、5.0 倍、6.8 倍和 9.6 倍<sup>[185]</sup>。因此本指南建议肺癌筛查的起始年龄为 50 岁。

对于肺癌筛查的终止年龄, 虽然有些国外指南建议筛查到 77 岁或 80 岁, 但大部分指南都推荐将 74 岁作为筛查的上限。虽然我国老年人群肺癌的发病率仍然较高, 75~79 岁、80~84 岁和 85 岁及以上年龄段的肺癌发病率分别为 348.8/10 万、364.0/10 万和 298.4/10 万<sup>[185]</sup>, 但是考虑到老年人的身体状况、预期寿命以及其他合并症的情况, 很难对 75 岁及以上老年人参加肺癌筛查的获益和危害进行权衡。同时, 将筛查的年龄延后也可能导致更高的成本。因此, 本指南推荐把 74 岁作为群体性肺癌筛查的上限。对于 75 岁及以上的老年人可以考虑机会性筛查。

## 2. 筛查人群

**问题 9: 如何判定肺癌高风险人群?**

**推荐意见: 建议对肺癌高风险人群进行肺癌筛查。建议肺癌高风险人群应符合以下条件之一:**

**(A) 吸烟: 吸烟包年数  $\geq 30$  包年, 包括曾经吸**

表 2 国内外指南对肺癌高风险人群定义汇总

指南	年龄 (岁)	吸烟史 (包年)	戒烟时间 (年)	其他
美国国家综合癌症网络(2020) <sup>[187]</sup>	55~77 $\geq 50$	$\geq 30$ $\geq 20$	15 -	- 存在除二手烟外的其他危险因素(使肺癌发生风险增加至 1.3% 以上)
美国预防服务工作组(2014) <sup>[188]</sup>	55~80	$\geq 30$	15	-
国际早期肺癌行动计划(2015) <sup>[189]</sup>	$\geq 40$	$\geq 10$	15	被动吸烟史、职业暴露史(石棉、铍、铀或氡)
中华医学会放射学分会心胸学组(2015) <sup>[170]</sup>	50~75	$\geq 20$	15	有职业暴露史(石棉、铍、铀、氡等接触者); 有恶性肿瘤病史或肺癌家族史; 有 COPD 或弥漫性肺纤维化病史
《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》(2018) <sup>[171]</sup>	50~74	$\geq 20$	5	如果某些高发地区有其他重要的肺癌危险因素也可作为筛选高风险人群的条件, 如云南宣威无通风或通风较差室内燃煤年数 $\geq 15$ 年; 云南个旧项目点有 10 年或更长的坑下作业或冶炼史。近 5 年有恶性肿瘤病史(非黑色素性皮肤癌、宫颈原位癌、局限性前列腺癌除外)、不能耐受可能的肺癌切除手术或有严重影响生命疾病的个体则不建议进行 LDCT 筛查
中国肺癌防治联盟(2019) <sup>[190]</sup>	$\geq 40$	$\geq 20$	15	有环境或高风险职业暴露史(如石棉、铍、铀、氡等接触者); 合并 COPD、弥漫性肺纤维化或既往有肺结核病史者; 既往罹患恶性肿瘤或有肺癌家族史者, 尤其一级亲属家族史。对于不吸烟的女性还需考虑被动吸烟、烹饪油烟以及空气污染等因素
美国胸外科协会(2012) <sup>[191]</sup>	55~79 $\geq 50$	$\geq 30$ $\geq 20$	- -	- COPD、环境或职业暴露、既往罹患恶性肿瘤、接受过放射治疗、遗传或家族史等
美国癌症协会(2013) <sup>[192]</sup>	55~74	$\geq 30$	15	-
美国家庭医生协会(2012) <sup>[193]</sup>	55~74	$\geq 30$	15	-
加拿大预防保健工作组(2016) <sup>[194]</sup>	55~74	$\geq 30$	15	-
美国放射学会(2018) <sup>[195]</sup>	55~80	$\geq 30$	15	-
国际肺癌研究协会(2011) <sup>[196]</sup>	55~80	$\geq 30$	15	-
美国胸科医师学会(2018) <sup>[197]</sup>	55~77	$\geq 30$	15	-

注: - 为证据不充分或未提及; COPD: 慢性阻塞性肺疾病; LDCT: 低剂量螺旋 CT

烟包年数  $\geq 30$  包年,但戒烟不足 15 年;

(B) 被动吸烟:与吸烟者共同生活或同室工作  $\geq 20$  年;

(C) 患有 COPD;

(D) 有职业暴露史(石棉、氡、铍、铬、镉、镍、硅、煤烟和煤烟尘)至少 1 年;

(E) 有 FDR 确诊肺癌

注 1:吸烟包年数 = 每天吸烟的包数(每包 20 支)  $\times$  吸烟年数

注 2:FDR 指父母、子女及兄弟姐妹

(强推荐,证据分级:中)

肺癌筛查的收益随着筛查人群肺癌发生风险的增加而增加。Kovalchik 等<sup>[186]</sup>基于 NLST 的数据显示,在高风险人群中进行肺癌筛查,每减少 1 例肺癌死亡所需的筛查例数显著低于低风险人群;在所有由于筛查而避免死于肺癌的人群中,88.0% 都是肺癌高风险人群。因此,目前在全球各国所发表的肺癌筛查指南或共识中,均建议在高风险人群中进行肺癌筛查。但是各个指南对肺癌高风险人群的判定标准具有一定的差异。表 2 列出了目前国内外常用的肺癌筛查指南对高风险人群的定义。除年龄外,大多数指南在定义高风险人群时考虑了吸烟史和戒烟时间。例如,2020 年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肺癌筛查指南建议将肺癌高风险人群定义为年龄 55~77 岁,吸烟史  $\geq 30$  包年,戒烟 15 年以内;或 50 岁以上,吸烟史  $\geq 20$  包年(不论是否已戒烟),同时具备至少一项额外危险因素(包括个人恶性肿瘤病史、个人肺部疾病史、肺癌家族史、氡暴露或职业性致癌物暴露)<sup>[187]</sup>。美国预防工作组(U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF)2014 年发表的肺癌筛查指南将高风险人群定义为吸烟史  $\geq 30$  包年,正在吸烟或戒烟不足 15 年,55~80 岁的无症状成年人;但不建议在上述情况下采用 LDCT 筛查肺癌;戒烟已超过 15 年,或已有威胁生命的健康问题,或不能承受或不愿意进行肺部手术者<sup>[188]</sup>。有的指南也提到了其他危险因素,比如国际早期肺癌行动计划(International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP)除了年龄、吸烟史和戒烟时间,也考虑了被动吸烟史和职业暴露史(石棉、铍、铀或氡)<sup>[189]</sup>。NCCN 2020 年发布的指南里同样提到,对于年龄  $\geq 50$  岁,吸烟史  $\geq 20$  包年的人群,如存在除二手烟外的其他危险因素能使肺癌发生风险增加至 1.3% 以上,也是肺癌筛查的目标人群<sup>[187]</sup>。我国于 2015 年

和 2019 年共发表了 3 部肺癌筛查指南或共识<sup>[170-171,190]</sup>,但对高风险人群的推荐意见不统一,在筛查年龄、吸烟史、戒烟年限以及疾病史等方面均存在差异。较于国外指南给出的定义,国内现有肺癌筛查专家共识中对肺癌风险人群的判定更为复杂。例如,2015 年中华医学会放射学分会和 2019 年中国肺癌防治联盟发表的专家共识,在对高风险人群进行定义时,除了年龄、吸烟史、被动吸烟史和职业暴露史外,还推荐有 COPD 史和肺癌家族史的人群接受筛查<sup>[170,190]</sup>。

在制定本推荐意见时,指南制定工作组对目前发表的肺癌危险因素进行了总结(见本指南第三部分)。吸烟和曾经吸烟是目前公认的最主要的肺癌危险因素,随着吸烟量的增加,肺癌的发病风险逐渐增加;随着戒烟时间的延长,肺癌的发病风险逐渐下降。同时,鉴于中国女性吸烟率远远低于中国男性和国外女性,也需要充分考虑非吸烟女性发生肺癌的危险因素。唐威等<sup>[198]</sup>通过对 4 690 例肺癌筛查者的研究显示,非吸烟女性中,虽然被动吸烟者仅占 1/5,但这部分人群的肺癌检出率明显高于其他组(分别为 1.4% 和 0.9%)。房军等<sup>[53]</sup>的研究显示,非吸烟女性中,暴露于粉尘者肺癌的发生风险是非暴露者的 2.47 倍( $OR=2.47, 95\% CI:1.21\sim 5.03$ )。基于现有的证据(本指南第三部分)和多轮德尔非法专家共识,结合中国烟草消耗量大、肺癌高风险人群规模大、医疗卫生资源相对紧张和中国肺癌筛查实际经验,本指南在定义高风险人群时,考虑了吸烟史、戒烟年限、被动吸烟史、COPD 史、职业暴露史和 FDR 肺癌家族史。

**问题 10:**是否可以利用预测模型来判定肺癌的高风险人群?

**推荐意见 10:**对于肺癌高风险人群的判定,除了现在的分类标准,建议以中国人群数据为基础,建立风险预测模型,进行肺癌风险评估,提高肺癌筛查人群范围的准确性。

(强推荐,证据分级:低)

风险预测模型可以预测个体在未来一段时间内发生肺癌的概率,从而识别出肺癌高风险人群。吕章艳等<sup>[199]</sup>总结了 2018 年之前国内外发表的 27 个关于肺癌的预测模型,大部分模型[如 Bach 模型、PLCO<sub>m2012</sub>模型和 Liverpool Lung Project(LLP)模型]纳入了年龄、性别、种族、受教育程度、体育锻炼、体重指数、吸烟、饮酒、恶性肿瘤与肺癌家族史、呼吸系统疾病史等传统流行病学危险因素,有的模型(如

Korean Men 模型和 Cosmos 模型)在流行病学危险因素基础上,纳入了血糖、肺功能、痰分析等临床或实验室检查指标,也有的模型(如 African-American Genetic Variants 模型)考虑了遗传因素。

NCCN 在 2020 年发表的肺癌筛查指南中建议使用 Tammemägi 肺癌风险计算器来帮助量化人群中肺癌发生的风险,6 年内 1.3% 的肺癌风险阈值被认为与 USPSTF 相似<sup>[187]</sup>。越来越多的证据表明,风险预测模型有助于更为精确地筛选适合肺癌筛查的高风险个体。Haaf 等<sup>[200]</sup>模拟了 1950 年美国出生队列,比较了基于 Bach 模型、PLCO<sub>m2012</sub> 模型和 LCDRAT 模型的风险评估和 USPSTF 的推荐指南在肺癌筛查工作中的长期收益。结果显示,假定与 USPSTF 的筛查比例相同,基于风险预测模型的筛查策略能减少 25.2%~38.0% 的肺癌死亡,延长 17.0%~30.3% 的寿命年,但是需增加 23.8%~58.6% 的筛查人数;假定与 USPSTF 标准的筛查人数相同,基于风险预测模型的筛查策略能减少 13.1%~13.9% 的肺癌死亡;基于风险预测模型每避免 1 例肺癌患者死亡需要 466~472 次筛查,少于 USPSTF 标准<sup>[200]</sup>。Tammemägi 等<sup>[201]</sup>使用 PLCO 和 NLST 数据,比较了基于 USPSTF 和基于 PLCO<sub>m2012</sub> 模型判定肺癌高风险人群时的筛查收益。结果显示,如果以 0.015 1 作为风险模型的阈值,相较于 USPSTF, PLCO<sub>m2012</sub> 模型有较高的灵敏度(分别为 71.2%, 95% CI: 67.6%~74.6%; 80.1%, 95% CI: 76.8%~83.0%;  $P < 0.001$ )和较高的阳性预测值(分别为 3.4%, 95% CI: 3.1%~3.7%; 4.2%, 95% CI: 3.9%~4.6%;  $P < 0.001$ )<sup>[201]</sup>。基于模型的判定标准能够更加精准定位肺癌高风险人群,筛查目标人群减少 8.8% 的同时,检出肺癌的比例提高 12.4%。Katki 等<sup>[202]</sup>利用 PLCO 的数据建立一种肺癌风险预测模型,并在 PLCO 筛查组和 NLST 参与者及美国 50~80 岁的吸烟者中进行了验证。结果显示,与 USPSTF 标准相比,基于模型选择高风险人群进行筛查可避免更多的肺癌患者死亡,并可降低避免 1 例肺癌死亡所需的筛查人数<sup>[202]</sup>。但是目前此类证据多来自回顾性研究或者模拟研究。我国目前尚无类似数据,因此,如何更有效地利用风险预测模型来判定肺癌高风险人群,还需要进一步的研究。

### 3. 筛查技术

#### 问题 11: 肺癌筛查应采取何种措施?

**推荐意见 11.1: 推荐采用 LDCT 进行肺癌筛查。**

(强推荐, GRADE 证据分级: 高)

**推荐意见 11.2: 不建议采用胸部 X 线检查进行肺癌筛查。**

(强推荐, GRADE 证据分级: 中)

目前在全球发表的肺癌筛查指南或共识中,均推荐采用 LDCT 作为筛查手段。LDCT 能明显增加肺癌(尤其是 I 期肺癌)的检出率,同时降低肺癌相关死亡率。指南制定工作组对近 5 年内发表的肺癌筛查随机对照试验进行 Meta 分析,结果显示,与未筛查人群相比,LDCT 筛查的 I 期肺癌检出率提高了 4.73 倍( $OR: 5.73, 95\% CI: 3.37 \sim 9.76$ )<sup>[203-208]</sup>,而肺癌相关死亡率降低了 24.0% ( $OR: 0.76, 95\% CI: 0.66 \sim 0.88$ )<sup>[179, 209-210]</sup>。国外相关的系统综述也证实,LDCT 对于早期肺癌的筛查具有重大意义。Sadate 等<sup>[211]</sup>对 2018 年之前发表的在吸烟>15 包年的人群中进行 LDCT 肺癌筛查随机对照试验的 Meta 分析显示,与对照组相比,筛查组肺癌特异性死亡率降低 17.0% ( $RR: 0.83, 95\% CI: 0.76 \sim 0.91$ ),总死亡率降低 4.0% ( $RR: 0.96, 95\% CI: 0.92 \sim 1.00$ )。

与 X 线检查相比,LDCT 可明显增加 I 期肺癌检出率,同时降低肺癌相关死亡率。NLST 研究显示,基线筛查时,LDCT 组筛查阳性人群中,63.0% 的患者处于肺癌 I 期,而胸部 X 线检查阳性者中,47.6% 的患者处于肺癌 I 期;LDCT 组与 X 线组比较,可降低 20.0% 的肺癌死亡率( $RR: 0.80, 95\% CI: 0.73 \sim 0.93$ )<sup>[174]</sup>。指南制定工作组对 2015—2020 年发表的肺癌筛查随机对照试验进行 Meta 分析,结果显示,与 X 线胸片比较,用 LDCT 进行筛查的 I 期肺癌检出率提高了 83.0% ( $OR: 1.83, 95\% CI: 1.20 \sim 2.77$ )<sup>[179, 209, 212]</sup>,肺癌死亡率降低了 6% ( $OR: 0.94, 95\% CI: 0.86 \sim 1.00$ )<sup>[203-204, 206-208, 213]</sup>。其他 Meta 分析的结果也证实了这一观点。Fu 等<sup>[214]</sup>对 1994—2013 年发表的关于 LDCT 筛查的 9 项随机对照研究进行 Meta 分析,结果表明,与胸部 X 线或常规检查相比,使用 LDCT 进行肺癌筛查检出的 I 期肺癌数量显著增加( $OR: 2.15, 95\% CI: 1.88 \sim 2.47$ ) (GRADE: 中)。

LDCT 用于肺癌筛查有较高的灵敏度和特异度。基于 NLST 的研究结果显示,LDCT 用于肺癌筛查的灵敏度为 93.8% (95% CI: 90.6%~96.3%),特异度为 73.4% (95% CI: 72.8%~73.9%)<sup>[215]</sup>。一项中国的随机对照试验显示,LDCT 用于肺癌筛查的灵敏度为 98.1% (95% CI: 88.4%~99.9%),特异度为 78.2% (95% CI: 76.8%~79.6%)<sup>[208]</sup>。Humphrey

等<sup>[216]</sup>的系统综述显示,LDCT 筛查用于肺癌筛查的灵敏度通常 >90.0% (80.0% ~ 100.0%), 特异度为 28.0% ~ 100.0%。

NCCN 于 2020 年发布的肺癌筛查指南明确指出,不推荐胸部 X 线检查用于肺癌筛查<sup>[187]</sup>。蒋梅花等<sup>[217]</sup>对 1996—2011 年发表的采用 X 线胸片对高风险人群进行肺癌筛查的相关文献资料进行 Meta 分析,共纳入 9 篇文献,研究对象 94 490 例,结果显示,X 线胸片在肺癌筛查中的灵敏度为 25.0% (95% CI: 21.9% ~ 28.2%), 特异度为 93.2% (95% CI: 93.0% ~ 93.3%)。虽然 X 线胸片对肺癌具有一定的诊断价值,但因其灵敏度较低,不适用于肺癌筛查。Manser 等<sup>[218]</sup>对 2012 年以前的肺癌筛查研究进行 Meta 分析 (8 项随机对照研究和 1 项对照试验),结果显示,每年进行胸部 X 线检查和常规护理相比,肺癌的死亡率并没有降低 ( $RR: 0.99, 95\% CI: 0.91 \sim 1.07$ ), 经常进行胸部 X 线检查与不经常检查相比,肺癌死亡率相对增加 ( $RR: 1.11, 95\% CI: 1.00 \sim 1.23$ )。因此,本指南不推荐采取胸部 X 线检查进行肺癌筛查。

#### 4. 筛查组织

##### 问题 12: 组织肺癌筛查时应包括哪些流程?

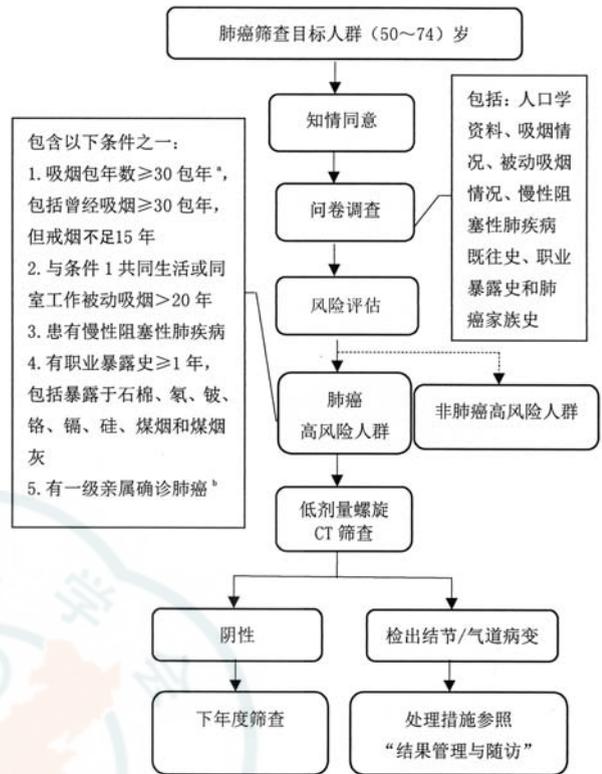
**推荐意见:** 建议肺癌筛查的流程参考图 1, 主要包括知情同意、问卷调查、风险评估、LDCT 筛查和结果管理。

##### 问题 13: 是否需要签署知情同意书?

**推荐意见 13.1:** 建议所有参加筛查者在自愿的原则下签署知情同意书。

**推荐意见 13.2:** 建议知情同意书的内容至少包括: 筛查目的、意义、过程、参加筛查可能获得的益处和风险、筛查费用、保密原则和自愿原则、签字及日期。

知情同意在肺癌筛查中是必不可少的。USPSTF 建议在肺癌筛查之前,要告知参加筛查者肺癌筛查的益处和危害<sup>[188]</sup>。美国胸科协会和美国胸科医师协会在 2015 年发表的肺癌筛查指南里也提出,知情同意能帮助筛查对象权衡各种信息以便自主做出选择<sup>[219]</sup>。然而,目前在实施肺癌筛查时信息透明度普遍偏低。2020 年 Clark 等<sup>[220]</sup>在 JAMA Internal Medicine 发表的研究显示,在美国肺癌筛查网站中,对于筛查的潜在益处和危害方面的描述存在不平衡,有 98.0% 的网站描述了潜在的益处,而仅有 48.0% 的网站描述了潜在危害;有 73.0% 的肺癌筛查网站没有明确告知筛查者在参加筛查之



注:<sup>a</sup> 吸烟包年数=每天吸烟的包数(每包 20 支)×吸烟年数;  
<sup>b</sup> 一级亲属指父母、子女及兄弟姐妹(同父母)

图 1 肺癌筛查流程

前要考虑筛查的益处和危害;仅有不足 10.0% 的网站提及筛查导致的过度诊断。知情同意能确保筛查对象在筛查过程中获得合理和有效的医疗支持,能帮助筛查对象和医院及医师之间建立良好的信任<sup>[221]</sup>。我国在 2019 年发布的《大型人群队列研究数据安全技术规范》中提到,数据采集人员应向参加者提供其接受调查必需的所有信息,通过完整充分的说明和介绍,对参加者的有关询问进行全面必要的回答和解释,使参加者全面了解需调查的内容及隐私数据安全性保证<sup>[222]</sup>。因此,本指南建议在肺癌筛查之前要签署知情同意书,明确肺癌筛查的目的、意义、过程、参加筛查可能获得的益处和风险、筛查费用,并解释说明筛查的保密原则和自愿原则。

##### 问题 14: 组织肺癌筛查的人员有何要求?

**推荐意见:** 建议筛查工作由多学科人员共同合作完成,包括流行病学、影像科、呼吸科、胸外科、肿瘤科、检验科和病理科等相关学科医师和工作人员。

国际肺癌研究协会在关于肺癌筛查的声明中明确指出,实施筛查项目的关键是必须有一支多学科专家共同组成的团队<sup>[196]</sup>。在这个团队中,不仅要包括有丰富影像诊断学经验的影像科医师,更要有

包括呼吸科、胸外科、肿瘤科等多学科医师的密切合作。NCCN 于 2020 年发布的肺癌筛查指南中也明确提出,建议进行肺癌筛查的医疗机构采取包括影像科、呼吸科和外科等在内的多学科合作方法<sup>[187]</sup>。肺癌筛查团队不仅要 LDCT 发现肺部结节的性质进行准确的判断,还要针对不同结节的特征提出合理的随访频率和随访时限建议,更重要的是对采取医疗干预的时机以及干预手段做出重要决策。我国于 2018 年发表的《中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南》中也提到,筛查工作应由多学科人员共同合作,包括具有丰富影像诊断学经验的影像科医师,以及呼吸科、胸外科、肿瘤科等多学科医师<sup>[171]</sup>。本指南在此基础上,根据我国肺癌筛查的实际经验,建议在进行肺癌筛查时,增加流行病学专业人员,从而更好地进行筛查组织、健康宣教和质量控制等。

## 5. LDCT 筛查和报告要求

**问题 15:**在采用 LDCT 进行肺癌筛查时,应如何操作?

**推荐意见:**有条件的医疗机构建议使用 16 排及以上的多排螺旋 CT。操作时,受检者仰卧,双手上举,采取吸气末单次屏气扫描;扫描范围应为肺尖至后肋膈角尖端水平(包括全肺和两侧胸壁,女性受检者还需包括全乳腺);螺旋扫描模式,螺距设定 $\leq 1$ ,机架旋转时间 $\leq 0.8$  s,建议选用设备的最短扫描时间。建议扫描矩阵设定不低于 $512 \times 512$ ;没有迭代重建技术的建议使用 120 kVp、30~50 mAs 的扫描参数,有新一代迭代重建技术的建议使用 100~120 kVp、 $<30$  mAs 作为扫描参数;建议采用肺算法和标准算法、或仅用标准算法进行重建,建议重建层厚在 1.00~1.25 mm 之间。若重建层厚 $\leq 0.625$  mm,建议无间隔重建,若重建层厚介于 1.00~1.25 mm 之间,建议重建间隔不大于层厚的 80.0%。扫描时宜开启“dose report(剂量报告)”功能。

**问题 16:**扫描后如何进行阅片?

**推荐意见:**建议使用 DICOM 格式,在工作站或 PACS 进行阅片,建议使用专业显示器;采用窗宽 1 500~1 600 HU、窗位-650~-600 HU 的肺窗和窗宽 350~380 HU、窗位 25~40 HU 的纵隔窗分别阅片;建议采用多平面重组(multiple planar reconstruction, MPR)及最大密度投影阅片,横断面和 MPR 冠状面、矢状面多方位显示肺结节的形态学特征。

目前国内外发表的大部分指南均推荐采用 16 排及以上的多排螺旋 CT,但是不同指南在定义

LDCT 扫描方案和阅片规则方面有所差异。例如,虽然 NCCN 2020<sup>[187]</sup>和 I-ELCAP 2016<sup>[189]</sup>均建议采用单次屏气法扫描,但是在具体的扫描参数设定方面有所差异。NCCN 建议扫描时间 $\leq 10$  s;对于体质指数(body mass index, BMI) $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>的筛查对象,总辐射剂量应 $\leq 3$  mSv,管电压应在 100~120 kVp 之间,管电流应 $\leq 40$  mAs;对于 BMI $>30$  kg/m<sup>2</sup>的筛查对象,总辐射剂量应 $\leq 5$  mSv,管电压应为 120 kVp,管电流应 $\leq 60$  mAs<sup>[187]</sup>;而 I-ELCAP 并未根据 BMI 设定不同的扫描参数,而是统一推荐 120 kVp,40 mAs 或更低的参数<sup>[189]</sup>。NCCN 建议图像层厚 $\leq 2.5$  mm<sup>[187]</sup>,而 I-ELCAP 建议重建的图像层厚 $\leq 1.25$  mm<sup>[189]</sup>。在阅片时,NCCN 建议图像可以是标准图片,也可以是最大密度投影图片<sup>[187]</sup>;I-ELCAP 建议采用 1 500 HU 窗宽、-650 HU 窗位的肺窗和 350 HU 窗宽、25HU 窗位的纵隔窗<sup>[189]</sup>。

多排螺旋 CT 能保证在单次屏气时,扫描到整个胸廓,而且维持较好的空间分辨率。在确保能发现肺部结节的前提下,选择最低剂量的扫描参数。结合国内大部分 CT 扫描仪的条件和肺癌筛查的实际情况,参考中华医学会放射学分会心胸学组 2015 年发表的《低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识》<sup>[170]</sup>对 LDCT 扫描和阅片要求,本指南对 LDCT 筛查和阅片要求给出了相应的推荐意见。

**问题 17:**如何对结节进行分析与记录?

**推荐意见:**在对结节进行分析与记录时,建议使用平均直径,测量结节实性部分的最大长径和垂直于最大长径的最长短径(最大短径)之和除以 2;建议标注结节所在序列和图层编号,完整报告肺结节部位、密度、大小、形态等,并给出随诊建议(包括具体随诊时间间隔);建议随诊 CT 在同一显示方位(横断面或冠状面或矢状面)比较结节变化;建议同时测量结节体积以计算结节倍增时间;建议同时记录其他异常,例如肺气肿、肺纤维化等肺部其他疾病、冠状动脉钙化以及扫描范围内其他异常发现。建议部分实性结节实性成分的测量方法可选用平均直径法和体积测量(在容积再现图像重组中,选定 CT 阈值范围进行实性成分分离,利用容积测定软件测量体积)。

在结节分析与记录时,NCCN 和 I-ELCAP 均建议采用平均直径<sup>[187,189]</sup>,并将平均直径定义为结节长径(在最大层面 CT 图像上测量的最长径线)和短径(在同一 CT 图像上测量的与长径垂直的最长长度)的均值;建议记录结节的部位、大小、密度(实

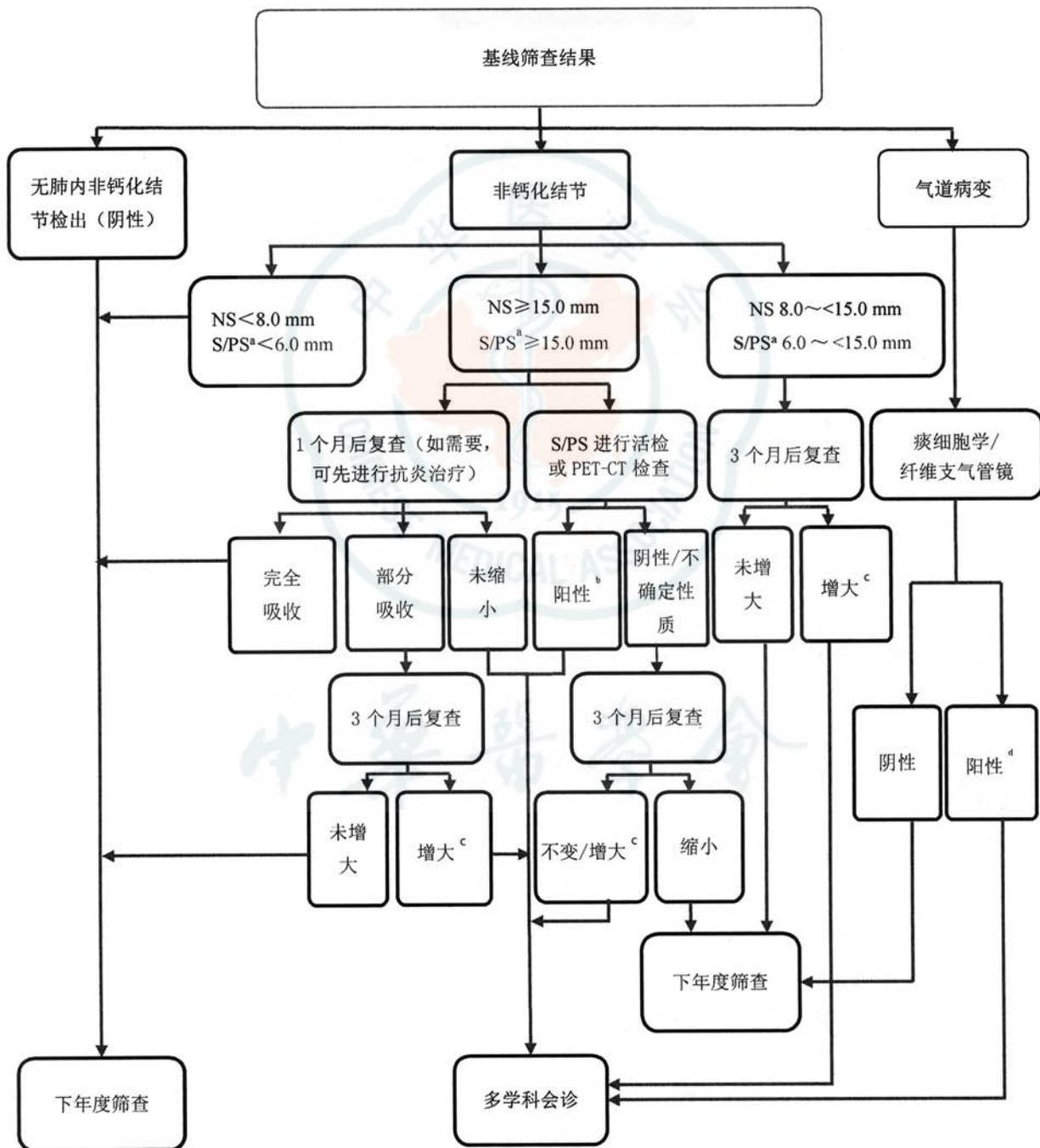
性、部分实性和非实性)、是否出现钙化(有或无,如果有:实性、中央钙化或周围钙化、爆米花样钙化、环形、斑点状、不规则钙化等)和形状。NCCN 同时建议记录结节内有无脂肪。本指南结合国外肺结节的分析与记录要求,参考中华医学会放射学分会心胸学组于 2015 年发表的《低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识》<sup>[170]</sup> 和《肺亚实性结节影像处理专家共识》<sup>[223]</sup>

的相关内容,结合我国实际情况和 LDCT 肺癌筛查实践,制定了此推荐意见。

6. 结果管理与随访

问题 18:如何对基线筛查检出的结节进行管理和随访?

推荐意见:建议基线筛查结果的管理和随访符合下列规定(图 2):



注: S: 实性结节; PS: 部分实性结节; NS: 非实性结节(纯磨玻璃密度结节); <sup>a</sup> 实性结节或者部分实性结节的实性成分; <sup>b</sup> 阳性指代谢增高(放射性摄取高于肺本底); <sup>c</sup> 结节增大指径线增大 ≥ 2.0 mm; <sup>d</sup> 痰细胞学阳性指痰液中发现可疑恶性肿瘤细胞, 纤维支气管镜检查阳性指支气管镜下见新生物、黏膜异常或取样结果怀疑或提示肿瘤

图 2 基线筛查结果管理及随访

Q2xvdWRWZJzaW9uLQo?

(A) 无肺内非钙化结节检出(阴性),建议进入下年度筛查;

(B) 检出的非实性结节平均直径 $<8.0$  mm,或者实性结节/部分实性结节的实性成份平均直径 $<6.0$  mm,建议进入下年度筛查;

(C) 检出的实性结节或者部分实性结节的实性成分平均直径 $\geq 6.0$  mm 且 $<15.0$  mm,或者非实性结节平均直径 $\geq 8.0$  mm 且 $<15.0$  mm,建议 3 个月后再复查;对其中的实性结节或者部分实性结节,如影像科医师认为具有明确恶性特征,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预。3 个月复查时如果结节增大,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预;如果结节无变化,建议进入下年度筛查;

(D) 检出的实性结节、部分实性结节的实性成分或者非实性结节平均直径 $\geq 15.0$  mm,建议选择以下 2 种方案:①抗炎治疗后 1 个月或无需抗炎治疗 1 个月后再复查。复查时,如果结节完全吸收,建议进入下年度筛查;如果结节部分吸收,建议 3 个月后再复查,复查时如果结节部分吸收后未再增大,建议进入下年度筛查;如果结节部分吸收后又增大,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预;如果结节未缩小,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预或 3~6 个月再复查;②实性和部分实性结节进行活检或正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)检查。如果阳性,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预;如果阴性或不确定性质,建议 3 个月后再复查,复查时如果结节不变或增大,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预;如果结节缩小,建议进入下年度筛查;

(E) 可疑气道病变,例如管腔闭塞、管腔狭窄、管壁不规则、管壁增厚;与支气管关系密切的肺门异常软组织影;可疑阻塞性炎症、肺不张及支气管黏液栓等,建议进行痰细胞学或纤维支气管镜检查。如果阳性,建议进行多学科会诊,根据会诊意见决定是否行临床干预;如果阴性,建议进入下年度筛查。

注 1:非实性结节指纯磨玻璃密度结节

注 2:结节增大指径线增大 $\geq 2.0$  mm

注 3:PET-CT 检查阳性指代谢增高,放射性摄取高于肺本底

注 4:痰细胞学阳性指痰液中发现恶性或者可疑恶性肿瘤细胞

注 5:纤维支气管镜检查阳性指支气管镜下见新生物、黏膜异常或取样结果怀疑或提示肿瘤

(强推荐,证据分级:中)

非钙化结节的随访方案是 LDCT 筛查中的重要环节,恰当的随访可提高肺癌筛查的效益,节约卫生资源,避免不必要的医源性辐射。筛查是否为阳性,决定了是否需要进一步的诊断试验和侵入性检查。如果筛查阳性的定义较宽泛,可能会引起过度诊断和过度治疗;如果定义较保守,可能会漏诊肺癌病例。NLST 将结节 $>4$  mm 定义为筛查阳性得到的假阳性率为 96.4%<sup>[174]</sup>。上海一项关于肺癌筛查的随机对照试验中发现,采用 NLST 的结节判定标准,虽然灵敏度和特异度较好(分别为 98.1%和 78.2%),但假阳性率却高达 93.7%(753/804)<sup>[208]</sup>。Gierada 等<sup>[224]</sup>基于 NLST 的数据比较了不同结节分类标准的肺癌漏诊和假阳性情况,结果显示,与 4 mm 的结节分类标准相比,虽然 5 mm、6 mm、7 mm 和 8 mm 的结节分类标准分别会漏掉 1.5%、2.7%、6.5%和 9.9%的病例,但是会减少 14.2%、35.5%、52.7%和 64.8%的假阳性。

I-ELCAP 的 LDCT 肺癌筛查历经近 20 年,通过对大量数据的分析与研究,不断更新随访方案,主要目的是尽可能降低假阳性率,提高筛查效能。I-ELCAP 于 2015 年发表的肺癌筛查指南对基线筛查检出的结节管理方案为:(1)如果没有非钙化结节检出,建议进入下年度筛查;(2)如果检出的为非实性结节(任何大小)、最大的实性结节/部分实性结节的实性成分 $<6.0$  mm 或者最大的实性结节/部分实性结节的实性成分在 6.0~15.0mm 之间,但 3 个月内没有恶性增长,建议进入下年度筛查;(3)如果最大的非钙化结节 $\geq 15.0$  mm,建议活检或 PET-CT 检查;如果怀疑感染,可抗炎治疗 1 个月后进行 CT 复查;(4)如果最大的实性结节或者部分实性结节的实性成分在 6.0~15.0mm 之间,但 3 个月内伴随恶性增长,则建议活检或 PET-CT 检查;(5)如果发现支气管腔内实性结节,推荐 1 个月内复查 CT<sup>[189]</sup>。

本指南参考 I-ELCAP 的肺癌筛查指南。在本指南中,基线筛查阳性结节的最小平均直径为 6.0 mm,不同于 NLST 试验中的 4 mm(长径),这可在确保不影响早期肺癌检出的前提下使结节检出阳性率降低 20.0%<sup>[171]</sup>。I-ELCAP 基于 65 374 例筛查对象的研究显示,基线筛查发现的 $<6.0$  mm 的非钙化结节被确诊为肺癌的概率为 0.3%,而 $\geq 6.0$  mm 的非钙化结节被确诊为肺癌的概率是 $<6.0$  mm 结节的

34 倍 (10.1%),  $\geq 15.0$  mm 的非钙化结节被确诊为肺癌的概率是  $< 6.0$  mm 结节的 121 倍 (36.3%)<sup>[225]</sup>。在 I-ELCAP 的指南发布后, NCCN 也于 2020 年采用 6 mm 作为阳性结节的分类标准<sup>[187]</sup>。

Henschke 等<sup>[226]</sup> 比较了 I-ELCAP、美国放射协会-肺报告与数据系统 (American College of Radiology-Lung Reporting and Data System, ACR-lung-RADS) 和欧洲肺癌筛查联盟对于肺结节的管理方案, 用效率比值 (efficiency ratio, ER) 来评价结节管理方案的效率, ER 越接近 1, 方案的效率越高; 如果将 ER 定义为每确诊 1 例肺癌所需要做进一步检查的筛查者的数量, I-ELCAP 的 ER 值为 13.9, 明显低于 ACR-lung-RADS 和欧洲肺癌筛查联盟的 18.3 和 31.9。如果将 ER 定义为每确诊 1 例肺癌所需要活检的筛查者的数量, I-ELCAP 的 ER 值为 2.2, 明显低于 ACR-lung-RADS 和欧洲肺癌筛查联盟的 3.2~8.1 和 4.4。

与西方国家相比, 我国肺癌发病的危险因素更为复杂, 除吸烟外, 生物燃料的使用以及女性非吸烟者中肺癌的发生, 使得我国与这些国家的肺癌特征有所不同。因此在肺结节的处理中必须考虑中西方肺癌特征的差异。基于此, 我们在 I-ELCAP 指南的基础上, 结合我国 LDCT 肺癌筛查实践经验, 制定了此推荐意见。

**问题 19: 如何对年度筛查检出的结节进行管理和随访?**

**推荐意见:** 建议年度筛查结果的管理和随访符合下列规定 (图 3):

(A) 无肺内非钙化结节检出 (阴性) 或结节未增长, 建议进入下年度筛查;

(B) 原有的结节增大或实性成分增多, 建议考虑临床干预;

(C) 新发现气道病变, 建议进行痰细胞学或纤维支气管镜检查。如果阳性, 建议进行多学科会诊, 根据会诊意见决定是否行临床干预; 如果阴性, 建议进入下年度筛查;

(D) 发现新的非钙化结节, 且结节平均直径  $> 3.0$  mm, 建议 3 个月后复查 (如需要, 可先进行抗炎治疗): ① 结节完全吸收, 建议进入下年度筛查; ② 结节部分吸收, 建议 6 个月后复查。复查时如果结节部分吸收后未再增大, 建议进入下年度筛查; 如果结节部分吸收后又增大, 建议考虑临床干预; ③ 如果结节增大, 建议考虑临床干预;

(E) 发现新的非钙化结节, 且结节平均直径  $\leq 3.0$  mm, 建议 6 个月后复查: 结节未增大, 建议进入

下年度筛查; 结节增大, 建议考虑临床干预。

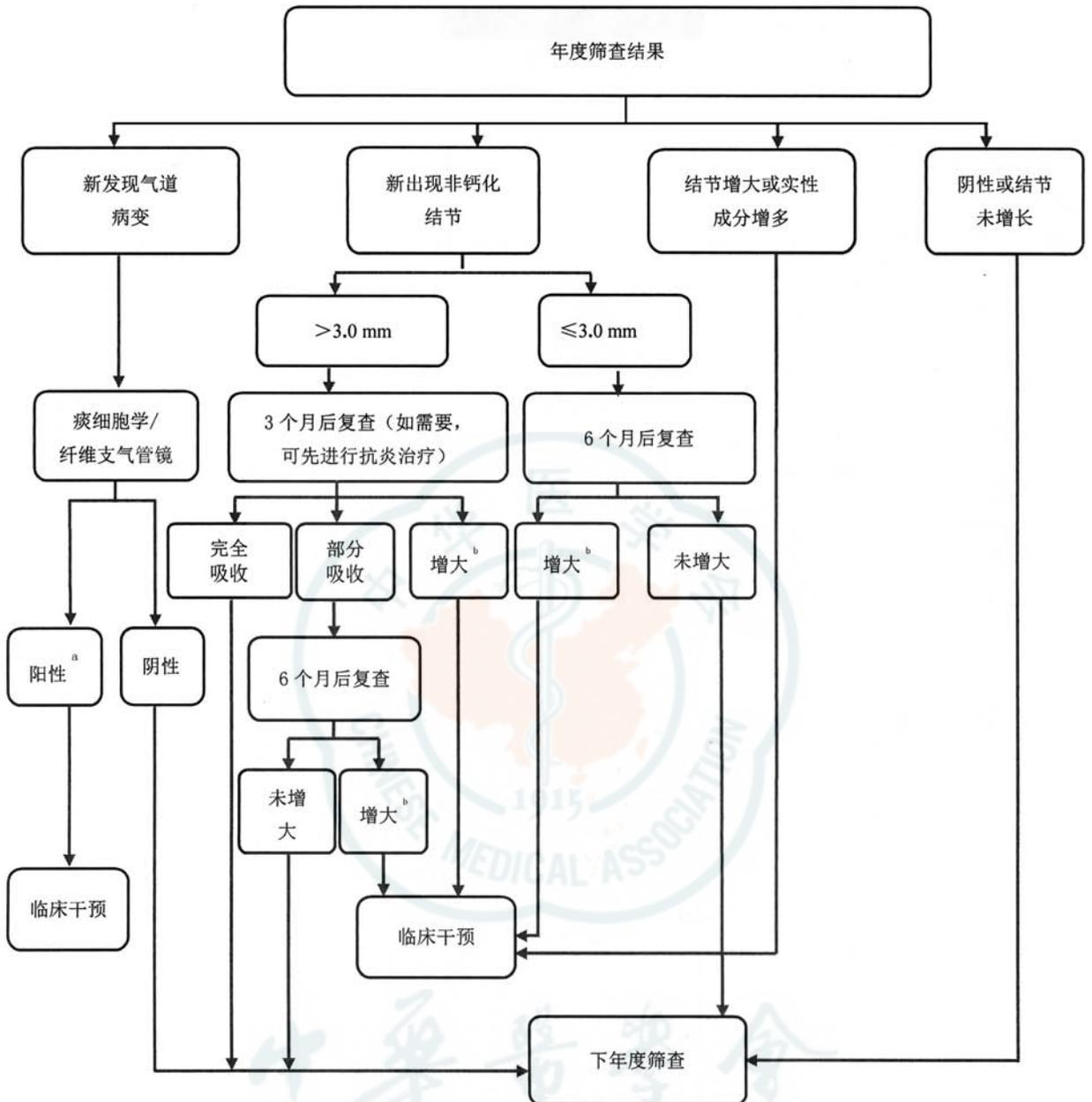
**(强推荐, 证据分级: 中)**

基于 I-ELCAP<sup>[227]</sup>、ELCAP<sup>[228]</sup>、NELSON<sup>[229]</sup>、Pittsburgh 肺癌筛查研究<sup>[230]</sup> 和 Mayo 试验<sup>[231]</sup> 的结果显示, 有大约 3.4%~13.1% 的筛查对象会在年度筛查中发现新的结节。这些结节与基线筛查发现的结节不同之处在于, 基线筛查的结节可能已经存在多年, 而这些结节是在短时间内发生和发展的。因此, 通常认为新发结节的生长速度较基线筛查发现的结节更快, 恶性可能性更高<sup>[232-234]</sup>。有研究显示, 在这些新发结节中, 1.6%~7.5% 的患者为肺癌<sup>[227-229]</sup>。基于 I-ELCAP 的研究显示, 对于年度筛查发现的  $< 6$  mm 的实性结节, 其恶性的可能性是基线筛查  $< 6$  mm 的实性结节的 6 倍 (分别为 2.0% 和 0.3%)<sup>[225]</sup>。因此, 在对年度筛查发现的结节进行管理和随访时, 应选择比基线筛查更小的结节平均径阈值, 因为较小的新发结节恶性的可能性也较大。

本指南参考 I-ELCAP 肺癌筛查指南中对肺癌年度筛查结节的相关管理规定<sup>[189]</sup>。I-ELCAP 肺癌筛查指南规定: (1) 如果年度筛查没有检出新的结节或原有的结节未增长, 建议下年度筛查; (2) 如果检出了新的或者增长的非实性结节 (任何大小), 或者新出现的/增长的最大实性或者部分实性结节的实性成分  $< 3.0$  mm, 建议下年度筛查; (3) 如果新发现的或者增长的实性结节或者部分实性结节的实性成分介于 3.0~6.0 mm 之间, 推荐在 6 个月后进行 CT 复查。如果结节呈现恶性增长, 建议活检; (4) 如果新发现的或者增长的实性结节或者部分实性结节的实性成分  $\geq 6.0$  mm, 建议 1 个月后进行 CT 复查 (如果需要, 可先进行抗炎治疗); 复查时如果非钙化结节呈现恶性增长, 建议活检; (5) 如果出现新的支气管腔内实性结节, 建议 1 个月内行 CT 复查。由于中国肺癌特征和基线筛查与西方国家不同, 因此肺癌年度筛查也与西方国家略有不同。本指南在 I-ELCAP 的基础上, 结合中国肺癌筛查的实际经验, 并经过多轮影像学专家讨论达成共识, 最终形成了本指南关于年度筛查发现的结节的管理推荐意见。

## 六、总结

本指南聚焦于我国 50~74 岁人群肺癌筛查, 是由多学科背景的专家团队, 按照国内外公认的规范和方法制定而成, 适用于我国各级医疗机构的医务工作者。与其他已发表的相关指南对比, 本指南工作组通过问题调研、证据收集与评价、专家共识等过程, 最终形成了基于证据、平衡获益与风险、综合考



注：<sup>a</sup> 痰细胞学阳性指痰液中发现可疑恶性肿瘤细胞，纤维支气管镜检查阳性指支气管镜下见新生物、黏膜异常或取样结果怀疑或提示肿瘤；<sup>b</sup> 结节增大指径线增大 $\geq 2.0$  mm

图 3 年度筛查结果管理及随访

考虑筛查者意愿、卫生经济学与专家经验的针对 19 个问题的推荐意见。本指南可用于在我国开展大规模的肺癌组织性筛查，提高我国肺癌筛查的同质性和优质性，以期降低肺癌死亡率、提升人群筛查获益，并最终降低肺癌治疗成本、提升社会效益。值得注意的是，目前仍有许多问题有待解决，如建立适合我国人群的肺癌临床预测模型，寻求可用于判断肺部结节良恶性的生物标志物等，都需要进一步的前瞻性临床研究来探索和验证。

指南制定顾问组 赫捷(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、沈洪兵(南京医科大学)、尚红(中国医科大学第一医院)

指南制定专家组组长 陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、吴宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)

指南制定专家组(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈海泉(复旦大学附属肿瘤医院)、陈鸣声(南京医科大学)、陈起航(北京医院)、陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、崔巍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、杜灵彬(浙江省肿

瘤医院 浙江省癌症中心)、方文涛(上海市胸科医院)、付向宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、郭佑民(西安交通大学第一附属医院)、何建行(广州医科大学第一医院)、胡坚(浙江大学附属第一医院)、黄云超(云南省肿瘤医院)、江宇(中国医学科学院北京协和医学院)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、刘伦旭(四川大学华西医院)、刘士远(上海长征医院)、马红霞(南京医科大学)、沈思鹏(南京医科大学)、伍建林(大连医科大学附属第一医院)、吴宁(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、薛奇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、应建明(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、曾强(解放军总医院)、赵绍宏(解放军总医院)、周宝森(中国医科大学)、周脉耕(中国疾病预防控制中心)

**指南制定方法学专家** 李江(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、田金徽(兰州大学)、周宝森(中国医科大学)

**指南制定工作组(按姓氏汉语拼音字母排序)** 杜灵彬(浙江省肿瘤医院 浙江省癌症中心)、龚继勇(山东省肿瘤医院)、郭兰伟(河南省肿瘤医院)、黄遥(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李江(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李文斌(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、马红霞(南京医科大学)、沈思鹏(南京医科大学)、谭锋维(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、唐威(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王乐(浙江省肿瘤医院)、薛奇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、颜仕鹏(湖南省肿瘤医院)、张娟(中国医学科学院北京协和医学院)、张韶凯(河南省肿瘤医院)、张扬(复旦大学附属肿瘤医院)、张永贞(山西省肿瘤医院)、赵世俊(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、朱猛(南京医科大学)

**主要执笔团队(按姓氏汉语拼音字母排序)** 曹毛毛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、曹巍(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、陈万青(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、何思怡(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、胡志斌(南京医科大学)、李贺(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李江(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李霓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、李文斌(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、马红霞(南京医科大学)、孟耀涵(中国医学科学院北京协和医学院)、石英杰(中国医学科学院北京协和医学院)、宋词(南京医科大学)、孙殿钦(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、谭锋维(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学

院北京协和医学院肿瘤医院)、唐威(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、田金徽(兰州大学)、王飞(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、王乐(浙江省肿瘤医院)、吴峥(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、许建国(兰州大学)、许永杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、颜仕鹏(湖南省肿瘤医院)、杨卓煜(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)、张娟(中国医学科学院北京协和医学院)

**本指南制定受国家卫生健康委员会疾病预防控制局委托与指导**  
**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢以下专家在本指南制定过程中提出的宝贵建议(按姓氏汉语拼音字母排序):曹骥、曹素梅、董栋、董华、樊永祥、郭威、何美、贺宇彤、黄立敏、姜晶、姜文珍、金晨望、雷林、李博、罗鹏飞、马洁、彭绩、史纪元、宋述名、孙喜斌、王魁杰、王宁、王亚希、魏葆珺、魏东华、魏清风、席云峰、严俊、叶兆祥、杨莉、于连政、张敏、郑莹、周金意、朱陈

## 参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008. Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chin J Oncol, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [4] Shi JF, Wang L, Wu N, et al. Clinical characteristics and medical service utilization of lung cancer in China, 2005-2014: Overall design and results from a multicenter retrospective epidemiologic survey [J]. Lung Cancer, 2019, 128: 91-100. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.031.
- [5] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15; a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [6] 张敏璐, 吴春晓, 龚杨明, 等. 上海人群肺癌生存率分析[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(5): 326-333. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.05.002. Zhang ML, Wu CX, Gong YM, et al. Survival analysis of patients with lung cancer in Shanghai [J]. Chin Oncol, 2017, 27(5): 326-333. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.05.002.
- [7] 陈万青, 曹毛毛. 加强癌症早诊早治, 实施健康中国战略[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(9): 643-645. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.09.A001. Chen WQ, Cao MM. Strengthening cancer early diagnosis and treatment, implementing the strategy of healthy China [J]. China Cancer, 2019, 28(9): 643-645. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.09.A001.
- [8] 陈万青, 李霓, 石菊芳, 等. 中国城市癌症早诊早治项目进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 23-25. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A003. Chen WQ, Li N, Shi JF, et al. Progress of cancer screening program in urban China [J]. China Cancer, 2019, 28(1): 23-25. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A003.

- [9] 国务院. 国务院关于实施健康中国行动的意见 [EB/OL]. [2020-11-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content\\_5409492.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content_5409492.htm).
- The State Council. Opinions of the State Council on the implementation of healthy China action [EB/OL]. [2020-11-10]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content\\_5409492.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/15/content_5409492.htm).
- [10] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- [11] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses [EB/OL]. [2020-12-22]. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- [12] NICE. Appendix 4 Quality of case series from 2015 [EB/OL]. [2020-12-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- [13] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. *CMAJ*, 2010, 182(18):E839-E842. DOI:10.1503/cmaj.090449.
- [14] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394. DOI:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [15] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1):1-11. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- Sun KX, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in different areas of China, 2015 [J]. *China Cancer*, 2019, 28(1):1-11. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [16] 张思维, 郑荣寿, 杨之洵, 等. 2000—2014 年中国肿瘤登记地区肺癌发病年龄变化趋势分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(6):579-585. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.005.
- Zhang SW, Zheng RS, Yang ZX, et al. Trend analysis on incidence and age at diagnosis for lung cancer in cancer registration areas of China, 2000-2014 [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(6):579-585. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.005.
- [17] 孙可欣, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2014 年中国肺癌发病和死亡分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(11):805-811. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.002.
- Sun KX, Zheng RS, Zeng HM, et al. The incidence and mortality of lung cancer in China, 2014 [J]. *Chin J Oncol*, 2018, 40(11):805-811. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.11.002.
- [18] 王丽君, 宇传华, 张志将, 等. 中国居民 1987-2014 年肺癌死亡趋势分析 [J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(1):42-46. DOI:10.11847/zgggws2017-33-01-11.
- Wang LJ, Yu CH, Zhang ZJ, et al. Trend in lung cancer mortality among residents in China:1987-2014 [J]. *Chin J Publ Heal*, 2017, 33(1):42-46. DOI:10.11847/zgggws2017-33-01-11.
- [19] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125):1023-1075. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [20] Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium [J]. *BMC Med*, 2016, 14:62. DOI:10.1186/s12916-016-0607-5.
- [21] Lee PN, Forey BA, Thornton AJ, et al. The relationship of cigarette smoking in Japan to lung cancer, COPD, ischemic heart disease and stroke: a systematic review [J]. *F1000Res*, 2018, 7:204. DOI:10.12688/f1000research.14002.1.
- [22] 陈平, 明恒泰, 刘爱民, 等. 江苏省肿瘤高发地区肺癌影响因素病例对照研究 [J]. *江苏预防医学*, 2013, 24(1):42-44. DOI:10.3969/j.issn.1006-9070.2013.01.017.
- Chen P, Ming HT, Liu AM, et al. Case-control study of lung cancer factors in areas with high tumor incidence in Jiangsu Province [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2013, 24(1):42-44. DOI:10.3969/j.issn.1006-9070.2013.01.017.
- [23] 崔丹, 王文雷, 裴广军, 等. 河南省开封县肺癌危险因素的病例对照研究 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(1):6-7,10.
- Cui D, Wang WL, Pei GJ, et al. A case-control study on risk factors of lung cancer in kaifeng country, henan province [J]. *Modern Prev Med*, 2011, 38(1):6-7,10.
- [24] 崔莲花, 司宏宗, 陈玉翠, 等. 青岛市肺癌相关因素的病例对照研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(1):7-9.
- Cui LH, Si HZ, Chen YC, et al. Case-control study on related factors for lung cancer in Qingdao population [J]. *Chin Prev and Cont Chronic Diseases*, 2010, 18(1):7-9.
- [25] 丁勇敏. 农村肺癌发病危险因素的研究及预防措施分析 [J]. *中国农村卫生事业管理*, 2013, 33(3):307-308.
- Ding MY. Research on risk factors for lung cancer in rural areas and analysis of preventive measures [J]. *Chin J Rural Heal Manag*, 2013, 33(3):307-308.
- [26] 高超. 河北省某医院肺癌患者危险因素调查研究 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2016. DOI:10.7666/d.D844022.
- Gao C. Investigation and study on risk factors for lung cancer patients in a hospital in Hebei Province [J]. *Shijiazhuang, Hebei Medical University*, 2016. DOI:10.7666/d.D844022.
- [27] 顾晓平, 明恒泰, 刘爱民, 等. 江苏省大丰市肺癌影响因素病例对照研究 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(7):811-813.
- Gu XP, Ming HT, Liu AM, et al. Case control study of lung cancer influence factors in Dafeng City, Jiangsu Province [J]. *Chin J Publ Heal*, 2010, 26(7):811-813.
- [28] 胡作为, 江晖. 武汉市肺癌相关危险因素的临床研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2012, 34(10):18-21. DOI:10.3969/j.issn.1000-0704.2012.10.008.
- Hu ZW, Jiang H. Clinical observations on the risk of lung cancer in Wuhan [J]. *Hubei J Tradit Chin Med*, 2012, 34(10):18-21. DOI:10.3969/j.issn.1000-0704.2012.10.008.
- [29] 黄红儿, 刘世友. 上海市宝山区 271 例肺癌危险因素的病例对照研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2006, 14(5):336-338. DOI:10.3969/j.issn.1004-6194.2006.05.012.
- Huang HE, Liu SY. A case-control study on the risk factors for lung cancer in 271 cases in baoshan district of Shanghai [J]. *Chin J Prev Contr Chron Non-commun Dis*, 2006, 14(5):336-338. DOI:10.3969/j.issn.1004-6194.2006.05.012.
- [30] 江飞, 陈增瑞. 玉环县海岛居民肺癌危险因素的病例对照研究 [J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(4):224-226. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2006.04.004.
- Jiang F, Chen ZR. A case-control study on risk factors with lung cancer in the island residents, Yuhuan county, Zhejiang province [J]. *China Cancer*, 2006, 15(4):224-226. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2006.04.004.
- [31] 李明珠, 秦景香, 刘世友, 等. 上海市宝山区肺癌危险因素的病例对照研究 [J]. *环境与职业医学*, 2010, 27(9):522-523,527.
- Li MZ, Qin JX, Liu SY, et al. A case-control study on the risk factors of lung cancer in baoshan district of Shanghai [J]. *JEOM*, 2010, 27(9):522-523,527.
- [32] 刘庆福, 肖宝荣, 刘志. 泰安市主要恶性肿瘤病例对照研究 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2010, 22(1):64-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2010.01.023.

- Liu QF, Xiao BR, Liu Z. Taian city case-control study of malignant tumors[J]. *Cancer Res Clinic*, 2010, 22(1):64-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2010.01.023.
- [33] 刘巍. 潍坊社区老年人恶性肿瘤危险因素非条件 Logistic 回归分析[J]. *上海医药*, 2014, 35(22):41-44,47. Liu W. Unconditional logistic regression analysis of the cancer risk factors in the elderly people in Weifang community [J]. *Shanghai Med*, 2014, 35(22):41-44,47.
- [34] 阮晓楠, 吕桦, 杨黎明, 等. 上海市浦东新区肺癌病例对照研究[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(12):885-888. Ruan XN, Lyu H, Yang LM, et al. A case-control study of lung cancer in Pudong New District, Shanghai city [J]. *China Cancer*, 2011, 20(12):885-888.
- [35] 孙政, 李纲, 刘宁, 等. 徐州市铜山区肺癌影响因素的病例对照研究[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(4):266-269. Sun Z, Li G, Liu N, et al. A case-control study on influencing factors of lung cancer in Tongshan district, Xuzhou city [J]. *China Cancer*, 2013, 22(4):266-269.
- [36] 王靖元, 朱丽, 吴德林, 等. 江苏省肿瘤低发地区主要恶性肿瘤相关影响因素配对病例对照研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(8):565-568. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2008.08.002. Wang JY, Zhu L, Wu DL, et al. Matched case-control study on factors for main cancer in a low incidence area of Jiangsu province [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2008, 15(8):565-568. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2008.08.002.
- [37] 王猛. 肺癌危险因素的配对病例对照研究[D]. 大连:大连医科大学, 2008. DOI:10.7666/d.y1309002. Wang M. A paired case-control study of lung cancer risk factors [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2008. DOI:10.7666/d.y1309002.
- [38] 吴扬, 喻华芝, 郑伟, 等. 浙江省常见恶性肿瘤危险因素分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(4):258-263. Wu Y, Yu HZ, Zheng W, et al. An analysis on risk factors of common cancers in Zhejiang province [J]. *China Cancer*, 2012, 21(4):258-263.
- [39] 徐军, 房广梅, 蒋明平. 扬州市肺癌危险因素病例对照研究[J]. *江苏预防医学*, 2015, 26(5):17-19. DOI:10.13668/j.issn.1006-9070.2015.05.006. Xu J, Fang GM, Jiang MP. A case control study of lung cancer risk factors in Yangzhou [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2015, 26(5):17-19. DOI:10.13668/j.issn.1006-9070.2015.05.006.
- [40] 严璟, 杨瑾屏, 吴锡南, 等. 云南省富源县农村肺癌危险因素的病例对照研究[J]. *系统医学*, 2016, 1(8):126-129. DOI:10.19368/j.cnki.2096-1782.2016.08.126. Yan J, Yang JP, Wu XN, et al. Fuyuan county in Yunnan province risk factors for lung cancer case-control study [J]. *Systemic Med*, 2016, 1(8):126-129. DOI:10.19368/j.cnki.2096-1782.2016.08.126.
- [41] 张福玉, 王艳红. 赤峰市敖汉旗肺癌危险因素调查分析[J]. *疾病监测与控制*, 2011, 5(4):210-211. Zhang FY, Wang YH. Chifeng city, the risk factors of lung cancer among Aohan analysis [J]. *J Disease Surveillance and Control*, 2011, 5(4):210-211.
- [42] 张科, 王金凤, 瞿志刚, 等. 常州市天宁区居民肺癌危险因素病例对照研究[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(7):567-569. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2008.07.007. Zhang K, Wang JF, Zhai ZG, et al. A case-control study on risk factors of lung cancer in Tianning district, Changzhou city [J]. *China Cancer*, 2008, 17(7):567-569. DOI:10.3969/j.issn.1004-0242.2008.07.007.
- [43] 张晓怡, 沈毅, 韩雅斌, 等. 桐乡市常见恶性肿瘤危险因素分析[J]. *浙江预防医学*, 2014, 26(2):150-153. Zhang XY, Shen Y, Han YB, et al. An analysis on risk factors of common malignant tumors in Tongxiang city [J]. *Zhejiang J Prev Med*, 2014, 26(2):150-153.
- [44] 张水奎, 乐涵波, 林涛, 等. 舟山群岛居民肺癌危险因素的调查与分析[J]. *中华航海医学与高压医学杂志*, 2007, 14(3):158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2007.03.009. Zhang YK, Le HB, Lin T, et al. Investigation on risk factors of lung cancer in the residents in Zhoushan archipelago [J]. *Chin J Naut Med & Hyperbar Med*, 2007, 14(3):158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2007.03.009.
- [45] 赵红军, 胡建明, 黎银燕, 等. 广州地区原发性肺癌危险因素的病例对照研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(2):103-105. Zhao HJ, Hu JM, Li YY, et al. A case-control study for the risk factors of primary lung cancer in Guangzhou [J]. *Chin J Disease Control & Prev*, 2013, 17(2):103-105.
- [46] 周森, 安雅臣. 唐山地区农村居民肺癌发病危险因素分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2009, 12(1):125-127. Zhou M, An YC. Study on morbid risk factors of lung carcinoma of country dweller in Tangshan region [J]. *Chin J Coal Industry Med*, 2009, 12(1):125-127.
- [47] 朱朝阳, 张志峰, 李长风, 等. 武汉市城区居民肺癌危险因素研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(8):633-635. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2007.08.025. Zhu CY, Zhang ZF, Li CF, et al. Analysis on risk factors of lung cancer in the city zone of Wuhan [J]. *Canc Res Prev Treat*, 2007, 34(8):633-635. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2007.08.025.
- [48] Chen ZM, Peto R, Iona A, et al. Emerging tobacco-related cancer risks in China: a nationwide, prospective study of 0.5 million adults [J]. *Cancer*, 2015, 121(Suppl 17):3097-3106. DOI:10.1002/cncr.29560.
- [49] Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Are male and female smokers at equal risk of smoking-related cancer: evidence from a Swedish prospective study [J]. *Scand J Public Health*, 1999, 27(1):56-62. DOI:10.1177/14034948990270010301.
- [50] Ni X, Xu N, Wang Q. Meta-analysis and systematic review in environmental tobacco smoke risk of female lung cancer by research type [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(7):1348. DOI:10.3390/ijerph15071348.
- [51] Sheng L, Tu JW, Tian JH, et al. A meta-analysis of the relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk of nonsmoker in China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(28):e11389. DOI:10.1097/MD.00000000000011389.
- [52] 付忻, 冯铁男, 吴敏方, 等. 中国非吸烟人群环境烟草烟雾暴露与肺癌发生关联的 Meta 分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(7):644-648. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.07.013. Fu X, Feng TN, Wu MF, et al. Relationship between environmental tobacco smoke and lung cancer risk among nonsmokers in China: a meta-analysis [J]. *Chin J Prev Med*, 2015, 49(7):644-648. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.07.013.
- [53] 房军, 甘德坤, 郑素华, 等. 中国非吸烟女性肺癌危险因素的病例-对照研究 [J]. *卫生研究*, 2006, 35(4):464-467. DOI:10.3969/j.issn.1000-8020.2006.04.020. Fang J, Gan DK, Zheng SH, et al. A case-control study of the risk factors for lung cancer among Chinese women who have never smoked [J]. *J Hygiene Res*, 2006, 35(4):464-467. DOI:10.3969/j.issn.1000-8020.2006.04.020.
- [54] 关丹丹, 刘微, 丁珊, 等. 2015-2018 年沈阳市非吸烟女性肺癌危险因素的病例对照研究 [J]. *预防医学情报杂志*, 2020, 36(3):351-355. Guan DD, Liu W, Ding S, et al. A case-control study on risk factors of lung cancer in non-smoking women in Shenyang city from 2015 to 2018 [J]. *J Prev Med Information*, 2020, 36(3):

- 351-355.
- [55] 黄萌, 陈星, 邱月锋, 等. 肺癌危险因素及交互作用研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(2):91-94.  
Huang M, Chen X, Qiu YF, et al. Study on influencing factors and their interactions for lung cancer [J]. Chin J Disease Control, 2011, 15(2):91-94.
- [56] 蒋婷婷, 宋欢, 彭夏莹, 等. 中国四川地区原发性非吸烟肺癌的病例对照研究[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(5):511-516. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2010.05.24.  
Jiang TT, Song H, Peng XY, et al. A case-control study on non-smoking primary lung cancers in Sichuan, China [J]. Chin J Lung Cancer, 2010, 13(5):511-516. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.05.24.
- [57] 李海燕, 王保健. 青年肺癌患者临床特征及发病相关因素分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(6):699-703. DOI:CNKI: SUN:SYYY.0.2020-06-017.  
Li HY, Wang BJ. Analysis of clinical characteristics and morbidity-related factors in young lung cancer patients [J]. J Pract Prev Med, 2020, 27(6):699-703. DOI: CNKI: SUN: SYYY.0.2020-06-017.
- [58] 李鸣川, 尹智华, 崔泽实, 等. XRCC1 多态性与非吸烟女性肺癌易感性的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(5):431-434.  
Li MC, Yin Zh, Cui ZS, et al. Association of genetic polymorphism in DNA repair gene XRCC1 with risk of lung adenocarcinoma in nonsmoking women[J]. Chin J Lung Cancer, 2005, 8(5):431-434.
- [59] 刘恩菊, 项永兵, 金凡, 等. 上海市区非吸烟女性肺癌病例对照研究的多因素分析[J]. 肿瘤, 2001, 21(6):421-425. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2001.06.009.  
Liu EJ, Xiang YB, Jin F, et al. Risk factors for lung cancer among non smoking females in urban Shanghai: a population-based case-control study [J]. Tumor, 2001, 21(6):421-425. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2001.06.009.
- [60] 刘志强, 何斐, 蔡琳. 吸烟、被动吸烟与肺癌发病风险的病例对照研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(2):145-149. DOI:10.16462/j.cnki.zhbzkz.2015.02.011.  
Liu ZQ, He F, Cai L. A case-control study on smoking, passive smoking and the risk of lung cancer[J]. Chin J Disease Control & Prev, 2015, 19(2):145-149. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbzkz.2015.02.011.
- [61] 潘劲, 龚巍巍, 王浩, 等. 非吸烟女性肺癌危险因素病例对照研究[J]. 浙江预防医学, 2014, 26(8):772-774,782.  
Pan J, Gong WW, Wang H, et al. A case-control study on risk factors of lung cancer among non-smoking women[J]. Zhejiang J Prev Med, 2014, 26(8):772-774,782.
- [62] 席云峰, 张星光, 乔颖丽, 等. 内蒙古城市社区居民 2017—2018 年肺癌风险评估及筛查结果分析[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(1):25-29. DOI:10.11847/zgggws1126567.  
Xi YF, Zhang XG, Qiao LY, et al. Lung cancer risk and screening outcome among 40-74 years old urban community residents in Inner Mongolia autonomous region; 2017-2018 [J]. Chin J Publ Heal, 2020, 36(1):25-29. DOI: 10.11847/zgggws1126567.
- [63] 郑素华, 范若兰, 吴兆苏, 等. 女性非吸烟者中被动吸烟与肺癌关系的探讨[J]. 中华预防医学杂志, 1997, 31(3):163-165.  
Zheng SH, Fan RL, Wu ZS, et al. Discussion on the relationship between passive smoking and lung cancer among female non-smokers[J]. Chin Prev Med, 1997, 31(3):163-165.
- [64] Koo LC, Ho JH, Saw D, et al. Measurements of passive smoking and estimates of lung cancer risk among non-smoking Chinese females [J]. Int J Cancer, 1987, 39(2):162-169. DOI: 10.1002/ijc.2910390207.
- [65] Galeone C, Pelucchi C, La Vecchia C, et al. Indoor air pollution from solid fuel use, chronic lung diseases and lung cancer in Harbin, northeast China [J]. Eur J Cancer Prev, 2008, 17(5):473-478. DOI:10.1097/CEJ.0b013e328305a0b9.
- [66] Chan-Yeung M, Koo LC, Ho JC, et al. Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong [J]. Lung Cancer, 2003, 40(2):131-140. DOI:10.1016/s0169-5002(03)00036-9.
- [67] Lee CH, Ko YC, Goggins W, et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women [J]. Int J Epidemiol, 2000, 29(2):224-231. DOI:10.1093/ije/29.2.224.
- [68] Fang X, Yin Z, Li X, et al. Polymorphisms in GEMIN4 and AGO1 genes are associated with the risk of lung cancer; a case-control study in Chinese female non-smokers [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(10):939. DOI: 10.3390/ijerph13100939.
- [69] Lam TH, Kung IT, Wong CM, et al. Smoking, passive smoking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women [J]. Br J Cancer, 1987, 56(5):673-678. DOI:10.1038/bjc.1987.264.
- [70] Han L, Lee CK, Pang H, et al. Genetic predisposition to lung adenocarcinoma among never-smoking Chinese with different epidermal growth factor receptor mutation status [J]. Lung Cancer, 2017, 114:79-89. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.10.012.
- [71] Pan JL, Gao J, Hou JH, et al. Interaction between environmental risk factors and catechol-o-methyltransferase (COMT) and X-ray repair cross-complementing protein 1 (XRCC1) gene polymorphisms in risk of lung cancer among non-smoking Chinese women; a case-control study [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:5689-5697. DOI:10.12659/MSM.908240.
- [72] Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers [J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(2):140-147. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010181.
- [73] Wang L, Lubin JH, Zhang SR, et al. Lung cancer and environmental tobacco smoke in a non-industrial area of China [J]. Int J Cancer, 2000, 88(1):139-145. DOI:10.1002/1097-0215(20001001)88:1<139::aid-ijc22>3.0.co;2-l.
- [74] Shen L, Yin Z, Wu W, et al. Single nucleotide polymorphism in ATM gene, cooking oil fumes and lung adenocarcinoma susceptibility in Chinese female non-smokers; a case-control study [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96911. DOI:10.1371/journal.pone.0096911.
- [75] Lo YL, Hsiao CF, Chang GC, et al. Risk factors for primary lung cancer among never smokers by gender in a matched case-control study [J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(3):567-576. DOI: 10.1007/s10552-012-9994-x.
- [76] Mu L, Liu L, Niu R, et al. Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers [J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(3):439-450. DOI:10.1007/s10552-012-0130-8.
- [77] Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, et al. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China [J]. Am J Epidemiol, 1993, 137(2):145-154. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a116654.
- [78] Qu R, Li X, Quan X, et al. Polymorphism in CYP2A1 is associated with lung cancer risk: a case-control study in chinese female nonsmokers [J]. DNA Cell Biol, 2019, 38(3):243-249. DOI:10.1089/dna.2018.4510.
- [79] Yu IT, Chiu YL, Au JS, et al. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women [J]. Cancer Res, 2006, 66(9):4961-4967. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2932.
- [80] Tse LA, Yu IT, Au JS, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer among Chinese nonsmoking males; might adenocarcinoma be the culprit? [J]. Am J Epidemiol, 2009, 169(5):533-541. DOI:10.1093/aje/kwn385.
- [81] Xue X, Yin Z, Lu Y, et al. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung

- adenocarcinoma in Chinese non-smoking females [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71157. DOI:10.1371/journal.pone.0071157.
- [82] Yang L, Lu X, Deng J, et al. Risk factors shared by COPD and lung cancer and mediation effect of COPD: two center case-control studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(1):11-24. DOI:10.1007/s10552-014-0475-2.
- [83] Ren YW, Yin ZH, Wan Y, et al. P53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms cooperate to increase lung adenocarcinoma risk in Chinese female non-smokers: a case control study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9):5415-5420. DOI:10.7314/apjcp.2013.14.9.5415.
- [84] Yin Z, Cui Z, Ren Y, et al. Genetic polymorphisms of TERT and CLPTM1L, cooking oil fume exposure, and risk of lung cancer: a case-control study in a Chinese non-smoking female population[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(8):114. DOI:10.1007/s12032-014-0114-5.
- [85] Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, et al. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China [J]. *Cancer Causes Control*, 1999, 10(6):607-616. DOI:10.1023/a:1008962025001.
- [86] Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17479. DOI:10.1371/journal.pone.0017479.
- [87] Wang H, Yang L, Zou L, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in southern Chinese and a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46144. DOI:10.1371/journal.pone.0046144.
- [88] Zhang X, Jiang N, Wang L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):78044-78056. DOI:10.18632/oncotarget.20351.
- [89] 沈丹. 未吸烟人群慢性阻塞性肺疾病与肺癌危险关系的 meta 分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2016. DOI:10.7666/d.D01120858.
- Shen D. Meta analysis of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer risk in non-smokers[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016. DOI:10.7666/d.D01120858.
- [90] Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(11):1023-1032. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a117366.
- [91] Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(1):13-20. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009722.
- [92] Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, et al. Lung cancer in lifetime nonsmoking men—results of a case-control study in Germany[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(1):134-140. DOI:10.1054/bjoc.2000.1518.
- [93] 韩勇, 徐晖, 王安辉, 等. 慢性阻塞性肺疾病是肺癌的危险因素[J]. *第四军医大学学报*, 2005, 26(2):146-149. DOI:10.3321/j.issn:1000-2790.2005.02.014.
- Han Y, Xu H, Wang AH, et al. Chronic obstructive pulmonary diseases are risk factors of lung cancer[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2005, 26(2):146-149. DOI:10.3321/j.issn:1000-2790.2005.02.014.
- [94] Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7380. DOI:10.1371/journal.pone.0007380.
- [95] Schwartz AG, Cote ML, Wenzlaff AS, et al. Chronic obstructive lung diseases and risk of non-small cell lung cancer in women [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(3):291-299. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181951cd1.
- [96] Wang XR, Yu ITS, Chiu YL, et al. Previous pulmonary disease and family cancer history increase the risk of lung cancer among Hong Kong women[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(5):757-563. DOI:10.1007/s10552-008-9289-4.
- [97] Wang H, Yang LN, Zou LN, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in southern Chinese and a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46144. DOI:10.1371/journal.pone.0046144.
- [98] 蒲丹, 唐怀蓉, 周陶友, 等. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌发生的关系研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2014, 45(3):467-470.
- Pu D, Tang HR, Zhou TY, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Edition)*, 2014, 45(3):467-470.
- [99] Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD Jr, et al. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women [J]. *Am J Epidemiol*, 1992, 136(6):623-632. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a116542.
- [100] Park HY, Kang DB, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study [J]. *Thorax*, 2020, 75(6):506-509. DOI:10.1136/thoraxjnl-2019-213732.
- [101] Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135798. DOI:10.1371/journal.pone.0135798.
- [102] Lenters V, Vermeulen R, Dogger S, et al. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships? [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(11):1547-1555. DOI:10.1289/ehp.1002879.
- [103] Boffetta P, Donato F, Pira E, et al. Risk of mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a systematic review and meta-regression[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2019, 92(7):949-957. DOI:10.1007/s00420-019-01433-4.
- [104] Malinovsky G, Yarmoshenko I, Vasilyev A. meta-analysis of case-control studies on the relationship between lung cancer and indoor radon exposure [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2019, 58(1):39-47. DOI:10.1007/s00411-018-0770-5.
- [105] Li C, Wang C, Yu J, et al. Residential radon and histological types of lung cancer: a meta-analysis of case-control studies [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(4):1457. DOI:10.3390/ijerph17041457.
- [106] Duan P, Quan C, Hu C, et al. Nonlinear dose-response relationship between radon exposure and the risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis of published observational studies [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24(4):267-277. DOI:10.1097/CEJ.000000000000066.
- [107] 刘志宏, 简旭辉, 朱玲勤, 等. 铍作业工人职业肿瘤的回顾性流行病学调查 [J]. *宁夏医学院学报*, 2005, 27(3):173-175, 187. DOI:10.3969/j.issn.1674-6309.2005.03.002.
- Liu ZH, Jian XH, Zhu LQ, et al. A retrospective epidemiological survey about occupational tumor in workers exposed to Be [J]. *J Ningxia Med College*, 2005, 27(3):173-175, 187. DOI:10.3969/j.issn.1674-6309.2005.03.002.
- [108] Deng Y, Wang M, Tian T, et al. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: a meta-analysis based on published epidemiological cohort studies [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:24. DOI:10.3389/fonc.2019.00024.
- [109] 苏倍娣, 赵晓蓉, 邹志方, 等. 职业性铬(VI)接触与肺癌死亡率关系的 Meta 分析 [J]. *医药前沿*, 2012, 2(7):55-57. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2012.07.045.
- Su BD, Zhao XR, Zou ZF, et al. Association between occupational hexavalent chromium exposure and lung cancer

- mortality: a meta-analysis[J]. *J Front Med*, 2012, 2(7):55-57. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2012.07.045.
- [110] Chen C, Xun P, Nishijo M, et al. Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2016, 26(5):437-444. DOI:10.1038/jes.2016.6.
- [111] Nawrot TS, Martens DS, Hara A, et al. Association of total cancer and lung cancer with environmental exposure to cadmium; the meta-analytical evidence[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(9):1281-1288. DOI:10.1007/s10552-015-0621-5.
- [112] Xu Z, Ren T, Xiao C, et al. Nickel promotes the invasive potential of human lung cancer cells via TLR4/MyD88 signaling[J]. *Toxicology*, 2011, 285(1-2):25-30. DOI:10.1016/j.tox.2011.03.016.
- [113] Poinen-Rughooputh S, Rughooputh MS, Guo Y, et al. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1):1137. DOI:10.1186/s12889-016-3791-5.
- [114] Lacasse Y, Martin S, Gagné D, et al. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(6):925-933. DOI:10.1007/s10552-009-9296-0.
- [115] Erren TC, Glende CB, Morfeld P, et al. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? a meta-analytical approach to an important public health question[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2009, 82(8):997-1004. DOI:10.1007/s00420-008-0387-0.
- [116] Hosgood HD 3rd, Wei H, Sapkota A, et al. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3):719-728. DOI:10.1093/ije/dyq259.
- [117] Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al. Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis[J]. *Sci Total Environ*, 2006, 366(2-3):500-513. DOI:10.1016/j.scitotenv.2005.10.010.
- [118] 谷俊东, 滑峰, 钟殿胜, 等. 肺癌家族聚集性的系统评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(3):224-229. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2010.03.07.
- Gu JD, Hua F, Zhong DS, et al. Systematic review of the relationship between family history of lung cancer and lung cancer risk[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2010, 13(3):224-229. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2010.03.07.
- [119] Cannon-Albright LA, Carr SR, Akerley W. Population-based relative risks for lung cancer based on complete family history of lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7):1184-1191. DOI:10.1016/j.jtho.2019.04.019.
- [120] Ang L, Chan CPY, Yau WP, et al. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2020, 148:129-137. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.08.012.
- [121] Wünsch-Filho V, Boffetta P, Colin D, et al. Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer[J]. *Sao Paulo Med J*, 2002, 120(2):38-44. DOI:10.1590/s1516-31802002000200003.
- [122] 郭志荣, 陆启新. 肺癌的遗传因素探讨[J]. *遗传*, 1987, (1):32.
- Guo ZR, Lu QX. The genetic factors of lung cancer are discussed[J]. *Hereditas (Beijing)*, 1987, (1):32.
- [123] 金永堂, 何兴舟, 周晓铁. 肺癌的家族危险性分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2002, 5(2):83-86.
- Jin YT, He XZ, Zhou XT. Analysis of the familial risk factors on lung cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2002, 5(2):83-86.
- [124] Fan RL, Zheng SH. The relationship between incidence of female lung cancer and certain bodily factors[J]. *Tuberculosis and Thoracic Tumor*, 1996, (3):135-138.
- [125] 项永兵, 高玉堂, 钟礼杰, 等. 上海市区女性肺癌的家族聚集性研究[J]. *遗传*, 1996, (5):31-35.
- Xiang YB, GaoYT, Zhong LJ, et al. Study on familial aggregation of lung cancer among women in Shanghai[J]. *Hereditas (Beijing)*, 1996, (5):31-35.
- [126] Matakidou A, Eisen T, Bridle H, et al. Case-control study of familial lung cancer risks in UK women[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(3):445-450. DOI:10.1002/ijc.21012.
- [127] Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:285. DOI:10.1186/1471-2407-10-285.
- [128] Brownson RC, Alavanja MC, Caporaso N, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer in lifetime non-smokers and long-term ex-smokers[J]. *Int J Epidemiol*, 1997, 26(2):256-263. DOI:10.1093/ije/26.2.256.
- [129] Cassidy A, Balsan J, Vesin A, et al. Cancer diagnosis in first-degree relatives and non-small cell lung cancer risk: results from a multi-centre case-control study in Europe[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(17):3047-3053. DOI:10.1016/j.ejca.2009.05.006.
- [130] Cassidy A, Myles JP, Duffy SW, et al. Family history and risk of lung cancer: age-at-diagnosis in cases and first-degree relatives[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(9):1288-1290. DOI:10.1038/sj.bjc.6603386.
- [131] Coté ML, Kardia SL, Wenzlaff AS, et al. Risk of lung cancer among white and black relatives of individuals with early-onset lung cancer[J]. *JAMA*, 2005, 293(24):3036-3042. DOI:10.1001/jama.293.24.3036.
- [132] Osann KE. Lung cancer in women; the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(18):4893-4897.
- [133] Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives[J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 144(6):554-562. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a008965.
- [134] Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, et al. Family history of cancer and nonmalignant lung diseases as risk factors for lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(1):146-152. DOI:10.1002/ijc.24283.
- [135] 靳光付, 胡志斌, 马红霞, 等. 肿瘤家族史和吸烟在肺癌发生中的交互作用研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(12):1095-1096. DOI:10.3760/j.issn.0254-6450.2006.12.026.
- Jin GF, Hu ZB, Ma HX, et al. Interaction between familial cancer history and smoking on the risk of lung cancer in a Chinese population[J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(12):1095-1096. DOI:10.3760/j.issn.0254-6450.2006.12.026.
- [136] Wu AH, Yu MC, Thomas DC, et al. Personal and family history of lung disease as risk factors for adenocarcinoma of the lung[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(24 Pt 1):7279-7284.
- [137] Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States[J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(6):535-542. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a008783.
- [138] Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(23):8531-8535.
- [139] Rachtan J, Sokolowski A, Niepsuj S, et al. Familial lung cancer risk among women in Poland[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2):138-143. DOI:10.1016/j.lungcan.2008.10.029.
- [140] Jin YT, Xu YC, Yang RD, et al. Familial aggregation of lung cancer in a high incidence area in China[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(7):1321-1325. DOI:10.1038/sj.bjc.6602465.
- [141] Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1963, 30:289-312. DOI:10.2307/4591778.
- [142] Karp I, Sylvestre MP, Abrahamowicz M, et al. Bridging the etiologic and prognostic outlooks in individualized assessment of

- absolute risk of an illness; application in lung cancer[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(11):1091-1099. DOI:10.1007/s10654-016-0180-4.
- [143] Broman K, Pohlabein H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families; results from a population-based case-control study in Germany[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 152(6):497-505. DOI:10.1093/aje/152.6.497.
- [144] Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al. Increased familial risk for lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 76(2):217-222. DOI:10.1093/jnci/76.2.217.
- [145] Shaw GL, Falk RT, Pickle LW, et al. Lung cancer risk associated with cancer in relatives[J]. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44(4-5):429-437. DOI:10.1016/0895-4356(91)90082-k.
- [146] Lin H, Huang YS, Yan HH, et al. A family history of cancer and lung cancer risk in never-smokers; a clinic-based case-control study[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(2):94-98. DOI:10.1016/j.lungcan.2015.05.017.
- [147] Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk; international multicentre case-control study in eastern and central Europe and meta-analyses[J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(7):1091-1104. DOI:10.1007/s10552-010-9537-2.
- [148] Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, et al. Risk factors for lung cancer in young adults[J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 147(11):1028-1037. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009396.
- [149] Samet JM, Humble CG, Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 134(3):466-470. DOI:10.1164/arrd.1986.134.3.466.
- [150] Hosseini M, Naghan PA, Karimi S, et al. Environmental risk factors for lung cancer in Iran; a case-control study[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(4):989-996. DOI:10.1093/ije/dyp218.
- [151] Ness R, Price RA. An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women[J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149(8):1900. DOI:10.1001/archinte.149.8.1900.
- [152] Neuberger JS, Mahnken JD, Mayo MS, et al. Risk factors for lung cancer in Iowa women; implications for prevention[J]. *Cancer Detect Prev*, 2006, 30(2):158-167. DOI:10.1016/j.cdp.2006.03.001.
- [153] Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8(12):1065-1069.
- [154] Tse LA, Yu IT, Rothman N, et al. Joint effects of environmental exposures and familial susceptibility to lung cancer in Chinese never smoking men and women[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8):1066-1072. DOI:10.1097/JTO.0000000000000179.
- [155] Wu PF, Lee CH, Wang MJ, et al. Cancer aggregation and complex segregation analysis of families with female non-smoking lung cancer probands in Taiwan[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(2):260-266. DOI:10.1016/j.ejca.2003.08.021.
- [156] Huang XE, Hirose K, Wakai K, et al. Comparison of lifestyle risk factors by family history for gastric, breast, lung and colorectal cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2004, 5(4):419-427.
- [157] Gorlova OY, Zhang YQ, Schabath MB, et al. Never smokers and lung cancer risk; a case-control study of epidemiological factors[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(7):1798-1804. DOI:10.1002/ijc.21561.
- [158] Liu ZY, He XZ, Chapman RS. Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China[J]. *Int J Epidemiol*, 1991, 20(1):26-31. DOI:10.1093/ije/20.1.26.
- [159] Yoshida K, Takizawa Y, Nishino Y, et al. Association between family history of cancer and lung cancer risk among Japanese men and women[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 247(2):99-110. DOI:10.1620/tjem.247.99.
- [160] Young RP, Hopkins RJ, Hay BA, et al. A gene-based risk score for lung cancer susceptibility in smokers and ex-smokers[J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85(1008):515-524. DOI:10.1136/pgmj.2008.077107.
- [161] 郭志荣, 张俊. 吸烟和遗传背景与肺癌关系的病例对照研究[J]. *中华医学杂志*, 1992, 72(6):351-353. Guo ZR, Zhang J. Case-control studies on the relationship between smoking and genetic background and lung cancer[J]. *Natl Med J Chin*, 1992, 72(6):351-353.
- [162] Hu Z, Wu C, Shi YY, et al. A genome-wide association study identifies two new lung cancer susceptibility loci at 13q12.12 and 22q12.2 in Han Chinese[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8):792-796. DOI:10.1038/ng.875.
- [163] Dong J, Jin G, Wu C, et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus at 12q23.1 for lung squamous cell carcinoma in han chinese[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(1):e1003190. DOI:10.1371/journal.pgen.1003190.
- [164] Dai JC, Lyu J, Zhu M, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: a large-scale prospective cohort study in Chinese populations[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10):881-891. DOI:10.1016/S2213-2600(19)30144-4.
- [165] Brenner DR, Yannitsos DH, Farris MS, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2016, 95:17-27. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.01.021.
- [166] Liu Y, Li Y, Bai YP, et al. Association between physical activity and lower risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:5. DOI:10.3389/fonc.2019.00005.
- [167] Schmid D, Ricci C, Behrens G, et al. Does smoking influence the physical activity and lung cancer relation? a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(12):1173-1190. DOI:10.1007/s10654-016-0186-y.
- [168] Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1):81-96. DOI:10.1093/annonc/mdv381.
- [169] Wang C, Yang T, Guo XF, et al. The associations of fruit and vegetable intake with lung cancer risk in participants with different smoking status; a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1791. DOI:10.3390/nu11081791.
- [170] 中华医学会放射学分会心胸学组. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2015, (5):328-335. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.05.003. Chinese Medical Association Radiology Branch Heart and Chest Group. Low-dose spiral CT lung cancer screening expert consensus[J]. *Chin J Radiol*, 2015, (5):328-335. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.05.003.
- [171] 周清华, 范亚光, 王颖, 等. 中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南(2018 年版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(2):67-75. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.02.01. Zhou QH, Fan YG, Wang Y, et al. China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2018, 21(2):67-75. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.02.01.
- [172] 杨欣, 林冬梅. 2015 版 WHO 肺癌组织学分类变化及其临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6):332-336. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.06.06. Yang X, Lin DM. Changes of 2015 WHO histological classification of lung cancer and the clinical significance[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2016, 19(6):332-336. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.06.06.
- [173] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015, 9-96.

- [174] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5):395-409. DOI:10.1056/NEJMoa1102873.
- [175] Rampinelli C, De Marco P, Ortaggi 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.
- [176] Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer[J]. *Radiology*, 2004, 231(2):440-445. DOI:10.1148/radiol.2312030880.
- [177] Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment in service screening[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(6):266-270. DOI:10.1186/bcr1339.
- [178] Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(2):269-274. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.12738.
- [179] National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10):1732-1742. DOI:10.1016/j.jtho.2019.05.044.
- [180] Criss SD, Cao P, Bastani M, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States: a comparative modeling study[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(11):796-804. DOI:10.7326/M19-0322.
- [181] McLeod M, Sandiford P, Kvizhinadze G, et al. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: a cost-effectiveness analysis[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9):e037145. DOI:10.1136/bmjopen-2020-037145.
- [182] Veronesi G, Navone N, Novellis P, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 143:73-79. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.03.015.
- [183] Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, et al. The cost-effectiveness of high-risk lung cancer screening and drivers of program efficiency[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(8):1210-1222. DOI:10.1016/j.jtho.2017.04.021.
- [184] Yang SC, Lai WW, Lin CC, et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan[J]. *Lung Cancer*, 2017, 108:183-191. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.04.001.
- [185] Zheng RS, Zeng HM, Zuo TT, et al. Lung cancer incidence and mortality in China, 2011[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1):94-99. DOI:10.1111/1759-7714.12286.
- [186] Kovalchik SA, Tammemägi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3):245-254. DOI:10.1056/NEJMoa1301851.
- [187] Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung cancer screening, NCCN Guidelines, version 1.2021[EB/OL]. [2020-12-21]. <http://www.NCCN.org>.
- [188] Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(5):330-338. DOI:10.7326/M13-2771.
- [189] International Early Lung Cancer Action Program Investigators. International Early Lung Cancer Action Program protocol[EB/OL]. [2020-12-21]. <http://www.IELCAP.org/protocols>.
- [190] 中国肺癌防治联盟, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会. 肺癌筛查与管理中国专家共识[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(21):1604-1615. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002.
- China Lung Cancer Prevention and Control Alliance, The Chinese Medical Association Respiratory Credit Association Lung Cancer Division, Working Committee on Lung Cancer of the Respiratory Physicians Branch of the Chinese Physicians Association. Chinese expert consensus on screening and management of lung cancer[J]. *Int J Respir*, 2019, 39(21):1604-1615. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.002.
- [191] Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(1):33-38. DOI:10.1016/j.jtcvs.2012.05.060.
- [192] Wender L, Fontham ETT, Barrera E Jr, et al. American cancer Society lung cancer screening guidelines[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(2):107-117. DOI:10.3322/caac.21172.
- [193] Clinical Preventive Service Recommendation; Lung cancer[EB/OL]. [2020-12-21]. <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/lung-cancer.html>.
- [194] Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer[J]. *CMAJ*, 2016, 188(6):425-432. DOI:10.1503/cmaj.151421.
- [195] Expert Panel on Thoracic Imaging, Donnelly EF, Kazerooni EA, et al. ACR appropriateness criteria: lung cancer screening[J]. *J Am Coll Radiol*, 2018, 15(11S):S341-S346. DOI:10.1016/j.jacr.2018.09.025.
- [196] Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International association for the study of lung cancer computed tomography screening workshop 2011 report[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1):10-19. DOI:10.1097/JTO.0b013e31823c58ab.
- [197] Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 153(4):954-985. DOI:10.1016/j.chest.2018.01.016.
- [198] 唐威, 吴宁, 黄遥, 等. 4 690 例无症状健康体检者低剂量 CT 早期肺癌筛查研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7):549-554. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.07.016.
- Tang W, Wu N, Huang Y, et al. Results of low-dose computed tomography (LDCT) screening for early lung cancer: prevalence in 4 690 asymptomatic participants[J]. *Chin J Oncol*, 2014, 36(7):549-554. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.07.016.
- [199] 吕章艳, 谭锋维, 林春青, 等. 肺癌风险预测模型构建与验证的系统综述[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(4):430-437. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20190523-00415.
- Lyu ZY, Tan FW, Lin CQ, et al. The development and validation of risk prediction model for lung cancer: a systematic review[J]. *Chin J Pre Med*, 2020, 54(4):430-437. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20190523-00415.
- [200] Haaf KT, Bastani M, Cao P, et al. A comparative modeling analysis of risk-based lung cancer screening strategies[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(5):466-479. DOI:10.1093/jnci/djz164.
- [201] Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLSST cohorts[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(12):e1001764. DOI:10.1371/journal.pmed.1001764.
- [202] Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening[J]. *JAMA*, 2016, 315(21):2300-2311. DOI:10.1001/jama.2016.6255.
- [203] Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(5):542-551. DOI:10.1164/rccm.201505-10400C.
- [204] Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6):1503-1513.

- DOI:10.1002/ijc.32486.
- [205] de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6):503-513. DOI:10.1056/NEJMoa1911793.
- [206] Paci E, Puliti D, Carozzi FM, et al. Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials[J]. *J Med Screen*, 2020, 21:969141320923030. DOI:10.1177/0969141320923030.
- [207] Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(7):1162-1169. DOI:10.1093/annonc/mdz117.
- [208] Yang WJ, Qian FF, Teng JJ, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening[J]. *Lung Cancer*, 2018, 117:20-26. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.01.003.
- [209] Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10):1166-1175. DOI:10.1164/rccm.201408-1475OC.
- [210] Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung cancer mortality in the lung screening study feasibility trial[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(3):pk042. DOI:10.1093/jncics/pky042.
- [211] Sadate A, Occean BV, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 134:107-114. DOI:10.1016/j.ejca.2020.04.035.
- [212] Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the lung screening study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2005, 47(1):9-15. DOI:10.1016/j.lungcan.2004.06.007.
- [213] Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial[J]. *Thorax*, 2017, 72(9):825-831. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-209825.
- [214] Fu CP, Liu ZL, Zhu F, et al. A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population? [J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(3):333-341. DOI:10.1111/crj.12222.
- [215] National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, et al. 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.
- [216] Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(6):411-420. DOI:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690.
- [217] 蒋梅花, 杨拴盈, 周丹菲, 等. X 线胸片对高风险人群肺癌筛查价值的系统评价[J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(22):1694-1699. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.022.004.
- Jiang MH, Yang SY, Zhou DF, et al. A systematic evaluation of the value of lung cancer screening in high-risk populations by X-ray chest tablets[J]. *Int J Respir*, 2011, 31(22):1694-1699. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.022.004.
- [218] Manser R, Irving LB, Stone C, et al. Screening for lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(6):CD001991. DOI:10.1002/14651858.
- [219] Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, et al. An official American thoracic society/American college of chest physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(7):881-891. DOI:10.1164/rccm.201508-1671ST.
- [220] Clark SD, Reuland DS, Enyioha C, et al. Assessment of lung cancer screening program websites[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(6):824-830. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0111.
- [221] Pick A, Berry S, Gilbert K, et al. Informed consent in clinical research[J]. *Nurs Stand*, 2013, 27(49):44-47. DOI:10.7748/ns2013.08.27.49.44.e7559.
- [222] 中华预防医学会. 大型人群队列研究数据安全技术规范(T/CPMA 002-2018)[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(1):12-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.004.
- Chinese Preventive Medicine Association. Technical specification of data security for large population-based cohort study(T/CPMA 002-2018)[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(1):12-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.004.
- [223] 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.
- Cardiothoracic Group, Radiology Branch, Chinese Medical Association. Lung sub-solid nod imaging expert consensus [J]. *Chin J Radiol*, 2015, 49(4):254-258. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.04.005.
- [224] Gierada DS, Pinsky P, Nath H, et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(11):dju284. DOI:10.1093/jnci/dju284.
- [225] Henschke CI, Salvatore M, Cham M, et al. Baseline and annual repeat rounds of screening: implications for optimal regimens of screening[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(3):1085-1094. DOI:10.1007/s00330-017-5029-z.
- [226] Henschke CI, Yip R, Ma T, et al. Correction to: CT screening for lung cancer: comparison of three baseline screening protocols [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6):3321-3322. DOI:10.1007/s00330-018-5983-0.
- [227] International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(17):1763-1771. DOI:10.1056/NEJMoa060476.
- [228] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings[J]. *Cancer*, 2001, 92(1):153-159. DOI:10.1002/1097-0142(20010701)92:1<153::aid-encr1303>3.0.co;2-s.
- [229] Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7):907-916. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30069-9.
- [230] Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, et al. The Pittsburgh lung screening study (PLUSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(9):956-961. DOI:10.1164/rccm.200802-336OC.
- [231] Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(4):508-513. DOI:10.1164/ajrccm.165.4.2107006.
- [232] Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times [J]. *Radiology*, 2012, 263(2):578-583. DOI:10.1148/radiol.12102489.
- [233] Carter D, Vazquez M, Flieder DB, et al. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening[J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(2):193-199. DOI:10.1016/j.lungcan.2006.12.001.
- [234] Xu DM, Yip R, Smith JP, et al. Retrospective review of lung cancers diagnosed in annual rounds of CT screening[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 203(5):965-972. DOI:10.2214/AJR.13.12115.