

## 肺癌 CT 普查发现非钙化结节病例 8 年随访

柳学国, 王颖, 谢少波, 周义成, 李占军, 谈高, 王坚, 张翠运, 何燕丽

**【摘要】** 目的: 评价 CT 普查中发现的非钙化小结节病例经 8 年随访良、恶性病灶的变化和预后, 以及肺癌组内早期及时手术与延误 2~7 年再手术的临床预后差别。方法: 1994 年~2002 年 3348 例无症状者参加了 12 369 次肺癌 CT 普查, 多数每 2 年重复 1 次。发现小结节后行 HRCT 检查。对发现肺内非钙化孤立结节灶者进行临床和 CT 随访, 结果输入登记处理软件系统。结果: 共发现 128 例非钙化结节灶, 83 例结节稳定 6~8 年。已证实肺癌 36 例, 其中男 25 例 (25/2100), 女 11 例 (11/1248); 20 例为吸烟者 (20/1015), 16 例为非吸烟者; 44 例接受了手术, 其中肺癌 35 例, 良性病灶 9 例。36 例肺癌中 28 例至今存活, 平均生存期超过 6 年; 8 例死亡, 平均生存期 4.5 年 (1~7 年)。2 例误诊的肺癌 6 年内由 I 期转变为 III 期, 于 7 年内死亡。结论: ①CT 普查发现的 I 期肺癌及部分 II 期肺癌及时手术后可能长期存活, 至少 8 年内与良性结节预后相似; ②误诊或漏诊的 I 期肺癌大部分可以在 6~7 年内转移并死亡; ③1~2 年前 CT 普查阴性者重复 CT 普查新发现的孤立结节灶一部分为良性病灶。

**【关键词】** 肺肿瘤; 体层摄影术, X 线计算机; 随访研究; 普查

**【中图分类号】** R814.42; R734.2; R730.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2004)05-0330-05

**Eight years follow-up of non-calcified pulmonary nodules in CT screening for lung cancer** LIU Xue guo, WANG Ying, XIE Shaobo, et al. Department of Radiology, the 5th Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangdong 519000

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the outcomes and the changes of non-calcified nodules detected in CT screening for lung cancer during 8 years follow-up, and to study the difference of the prognosis between the lung cancers resected early and timely, and those resected 2 to 7 years later when the suspected diagnosis of cancer was made. **Methods:** 3348 asymptomatic subjects had been enrolled to perform 12369 times CT screening for lung cancer from 1994 to 2002. Most of them were screened 2 years apart. Additional HRCT was added up to small nodules. **Results:** 83 of 128 non-calcified pulmonary nodules detected were stable for 6~8 years. 36 cases were proved lung cancer, including 25 in 2100 males and 11 in 1248 females; 20 in 1015 smoker and 16 in 2333 non-smoker. Operation was performed in 44 patients, including 35 lung cancers and 9 benigns. 28 of 36 cases of lung cancer have been alive up to now with mean survival time of more than 6 years, and the remaining 8 cases were dead within mean time of 4.5 years from 1 to 7 years. 2 cases of adenocarcinoma misdiagnosed as other diseases became stage III from stage I within 6 years and dead within 7 years. **Conclusion:** ①The patient with stage I and part of stage II lung cancer found by CT screening and operated timely can be alive as the same years as that of benign pulmonary nodules during 8 years follow-up. ②Most patients with stage I lung cancer missed or misdiagnosed as other lesions may be dead or metastasized within 6~7 years. ③Part of isolated pulmonary nodules newly seen in repeat CT screening are benign when initial CT screening was negative.

**【Key words】** Lung neoplasms; Tomography, X-ray computed; Follow-up study; Mass screening

肺癌 CT 普查目的是发现早期肺癌并手术切除以降低肺癌病死率, 即当 CT 检查发现肺内细小的非钙化结节后, 对其进行仔细的鉴别或密切的 CT 随访, 当肺癌可能性大时及时行手术治疗<sup>[1,2]</sup>。本文对肺癌 CT 普查发现的肺内孤立性非钙化结节病例进行 8 年随访, 初步比较良、恶性结节的预后差别, 以及小肺癌及时手术与延误手术者的预后差别, 探讨肺癌 CT 普查对中远期疗效的影响。

### 材料与与方法

1994 年~2002 年所有参加肺癌 CT 普查者年龄均 > 40 岁, 并进行计算机登记, 包括呼吸道病史、吸烟史、粉尘或放射线接触史等, 发现非钙化小结节而放射科专家认为肺癌可能性大者, CT 引导下肺活检或胸腔镜辅助的肺叶切除; 或半年至一年定期复查, 如结节增大即行手术切除。对 CT 表现正常者 2 年后重复 CT 普查。

设备为西门子 Somatom Plus-s, 层厚 10 mm, 进床速度 10 mm/s, 螺距 1, 85 mA, 120 kV。一次屏气扫完全肺。层厚 5 mm, Ultrahigh 重建, 肺窗窗宽 1350 HU, 窗位 -700 HU; 纵隔窗窗宽 600 HU, 窗位 40 HU; 发现小结节后局部高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT)

作者单位: 519000 广东, 中山大学附属第五医院放射科 (柳学国、王颖、李占军、谈高、王坚、张翠运、何燕丽), 胸外科 (谢少波); 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科 (周义成)

作者简介: 柳学国 (1964-), 男, 湖北人, 主任医师, 博士研究生, 主要从事影像诊断临床研究工作。

基金项目: 广东省卫生厅基金课题 (编号: A20026725); 国际早期肺癌行动计划 (I-ELCAP) 合作课题

扫描。结节直径  $\geq 10$  mm 加行增强 CT 检查。2003 年 3 月开始采用 Siemens Sensation 16 常规低剂量 CT 普查, LungCare 分析软件评价。

结节的定义是局限性非线形影, 包括实性和部分实性, 无论肺内或支气管内。结节分为: ①钙化结节, 指通常认为的良性结节钙化标准(完全钙化、中心钙化、板层状钙化、爆米花样钙化); ②非钙化结节, 指达不到通常认为的良性钙化标准的结节。直径 5 mm 以下的非钙化结节在骨窗和肺窗上密度均低于肋骨; 直径 5~20 mm 非钙化结节为完全无钙化, 或钙化不符合典型良性钙化标准。结节直径为结节最大 CT 层面的最大径与同层面其垂直径之和的平均值, 但这种直径评价方法将很快被体积测量评价方法所代替。非实性结节指局灶淡薄密度增高, 肺实质背景上的支架结构完全未被掩盖。亚实性结节指非实性结节中有部分斑条影将肺实质背景的支架结构完全掩盖。非实性结节中的血管影或血管断面不属于真正的亚实性结节。无任何非实性成分的结节称为实性结节。

发现结节灶后, 对于直径  $< 15$  mm 的结节, 可以有两个选择: ①3 个月后 CT 复查, 未发现生长即停止随访, 发现生长则穿刺活检或切除; ②PET 检查, 结果为阳性行穿刺活检, 结果阴性或未定, 3 个月后 CT 复查。对直径  $> 15$  mm 结节, 建议立即行穿刺活检; 如果临床怀疑炎症可能, 抗炎治疗 2 周, 1 个月后 CT 复查, 若无吸收则行穿刺活检; 部分吸收者, 3 个月后 CT 复查; 完全吸收则随访停止。CT 随访结节生长指结节整体增大, 和/或实性成分增加, 和/或非实性结节中出现了实性成分。

总结首次基础扫描发现的非钙化结节数、当年肺癌病例数、以后 1~8 年重复 CT 普查及追踪证实的肺癌病例数, 对漏诊或误诊原因加以分析, 同时随访肺癌患者的生存期, 并与稳定的非钙化结节生存期对比。

## 结果

1994 年~2002 年对 3348 个无症状者共行 12 369 次肺癌 CT 普查, 大部分每 2 年重复 1 次。共发现 128 个非钙化孤立结节灶, 手术及穿刺活检证实肺癌 36 例(腺癌 24 例, 细支气管肺泡癌 8 例), 均为周围型, 其中男 25 例(25/2100), 女 11 例(11/1248); 20 例吸烟(20/1015), 16 例不吸烟; 30~39 岁组 2 例(2/224), 40~49 岁组 0 例(0/435), 50~59 岁组 29 例(29/1280), 60~69 岁组 5 例(5/856), 70~79 岁组 0 例(0/553)。男性吸烟组、男性非吸烟组、女性非吸烟组的肺癌发生率分别为 1.97%、0.46%、0.88%, 男性组吸烟

与非吸烟组肺癌发生率差异有显著性意义( $\chi^2 = 10.19, P < 0.005$ ); 但男性组与女性组肺癌发生率差异性不明显( $\chi^2 = 0.7, P > 0.05$ )。44 例接受了手术, 其中肺癌 35 例, 良性肉芽肿 9 例(结核瘤 6 例, 新型隐球菌肉芽肿 2 例, 炎性肉芽肿 1 例)。4 例属于 CT 随访过程中结节增大, 1 例属新发现结节)。本组良恶性结节 CT 征象对比结果发表于 2002 年<sup>[1]</sup>。良性结节绝大部分边缘清晰光整锐利, 圆形椭圆形居多, 均无明显分叶及毛刺, 另一部分为三角形、星芒状、方形并宽基底与胸膜相连。凭 HRCT 征象, 首次 CT 良性诊断符合率约 94.57% (87/92), 恶性诊断符合率 88.89% (32/36), 良恶性诊断总体符合率 92.97% (119/128)。

随访结果: 83 例结节稳定 6~8 年。36 例肺癌中 28 例至今存活, 平均生存期超过 6 年, 其中 20 例属 I 期肺癌, 并及时切除(图 1), 7 例属 II 期肺癌, 并在发现后 2 年内手术(图 2); 1 例肺癌不断增大 8 年未手术, 经穿刺活检证实仍属 I 期肺癌。8 例肺癌经手术及综合治疗后死亡(1 例 IV 期, 5 例 III 期, 2 例 II 期), 平均生存期 4.5 年(1~7 年)。其中 2 例误诊, 1 例漏诊的肺癌 6 年内由 I 期转变为 II 期, 并于 7 年内死亡(图 3)。

结节增大者 9 例, 经手术证实 5 例为肺癌(图 4), 4 例为良性, 其中结核 3 例, 新型隐球菌肉芽肿 1 例(图 5)。

新发现结节 9 例, 2 例为原发性肺癌, 4 例为肺癌肺内转移结节, 3 例良性(结核 2 例, 新型隐球菌肉芽肿 1 例)。新发现肺癌从 CT 正常至发现异常结节的时间间隔为 2 年和 6 年, 直径分别为 4 mm 和 15 mm, 分期为 I 期和 II 期, I 期者生存时间已超过 2 年, II 期者 1.5 年后死亡(图 6)。但在参加 CT 重复普查的 2136 个 50 岁人群中 2 例新发现肺癌。其肺癌都是首次 CT 诊断或发现小结节后 CT 随访增大而诊断。

128 例非钙化结节中实性结节 116 例(90.63%), 局灶磨玻璃影(focal ground-glass opacity, GGO) 12 例(9.37%), 其中混杂密度 GGO 7 例, 5 例为肺癌(71.43%), 2 例为肉芽肿(结核肉芽肿和隐球菌肉芽肿各 1 例); 单纯 GGO 5 例, 其中 1 例为肺癌(20%), 其它稳定 6~8 年无变化, 2 例为多发(3~5 个), 至今未确诊。本组表现为 GGO 的 6 例肺癌中除 1 例 II 期肺癌术后 3 年死亡外, 其余 5 例(I 期 3 例, II 期 2 例)均存活超过 5 年(图 7)。

## 讨论

肺癌 CT 普查过程中会发现大量非钙化小结节

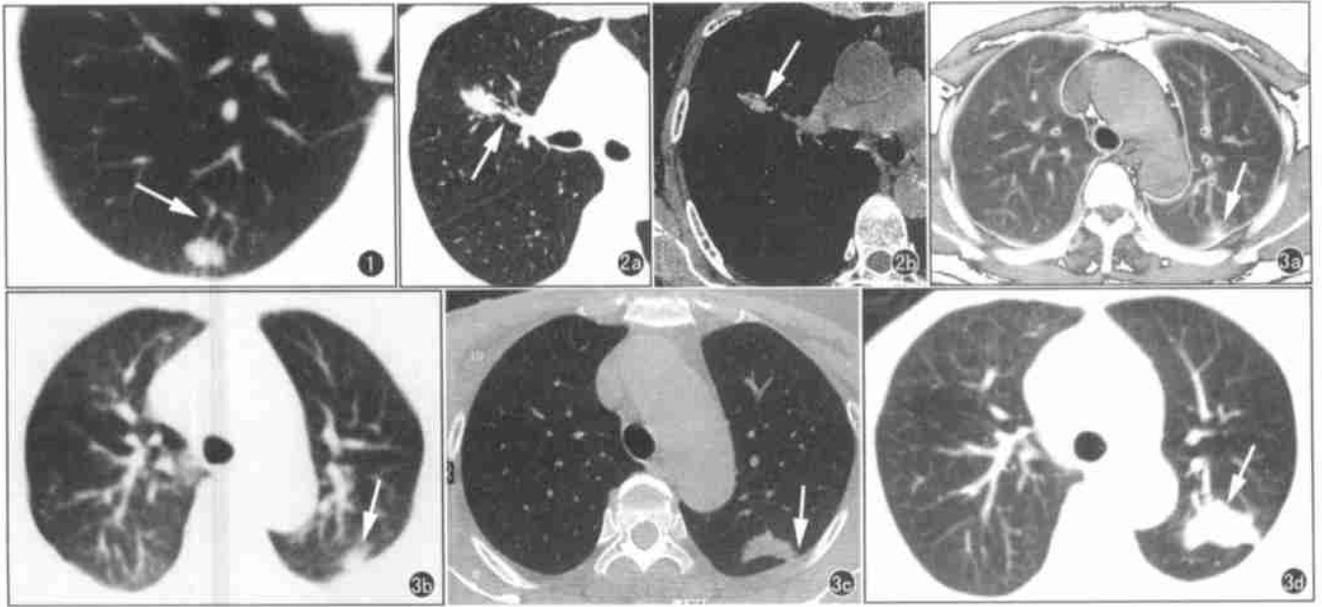


图 1 男, 60 岁。CT 示右上肺结节, 12 mm×8 mm, 有分叶, 内侧见 3 条增粗的血管与之相连(箭)。手术病理证实为腺癌, 至今存活 8 年。图 2 女, 56 岁。a) CT 普查后加行 HRCT 见结节内支气管不规则增厚狭窄, 并阻塞(箭); b) 纵隔窗未见钙化(箭)。手术病理证实为中分化腺癌(T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>), 至今存活 8 年。图 3 女, 56 岁。a) CT 普查发现左上肺胸膜下小斑片影(箭), 诊断为瘢痕灶; b) 3 年后行乳癌根治术, CT 示斑片影增大不明显(箭), 并化疗; c) 5 年后 CT 示斑片影已明显增大, 出现胸膜凹陷征(箭), 误诊为炎症或结核; d) 7 年后 CT 示病灶呈结节状, 出现分叶毛刺(箭), 同时可见左下肺小结节灶, 手术证实为腺癌, 1 年后死于肺癌转移。

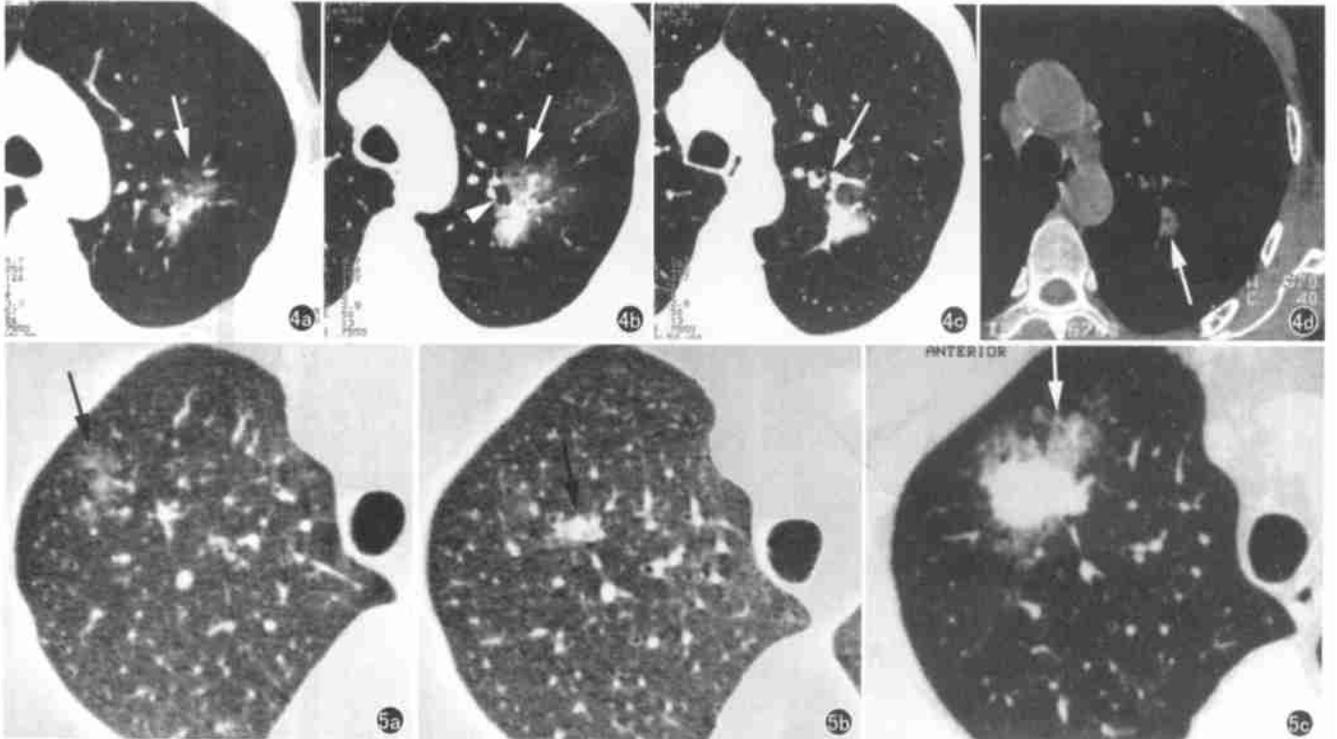


图 4 男, 62 岁。a) CT 普查发现左上肺结节样病灶, 大部分实性, 周边为磨玻璃影(箭); 中央可见空泡(箭头), 病灶未见与斜裂相关; b) 2 年后 CT 复查, 病灶明显增大(箭), 实性成分增加; c) 并侵及斜裂胸膜; d) 纵隔窗示病灶范围明显小于肺窗(箭), 说明病灶以非实性成分为主。图 5 男, 48 岁。a) CT 普查时发现右肺尖小片磨玻璃影(箭); b) 并发现小结节(箭); c) 5 年后因咯血 CT 检查示明显增大的结节和周围磨玻璃晕征(箭), 治疗 3 d 后周围磨玻璃影吸收。手术病理证实为新型隐球菌肉芽肿。

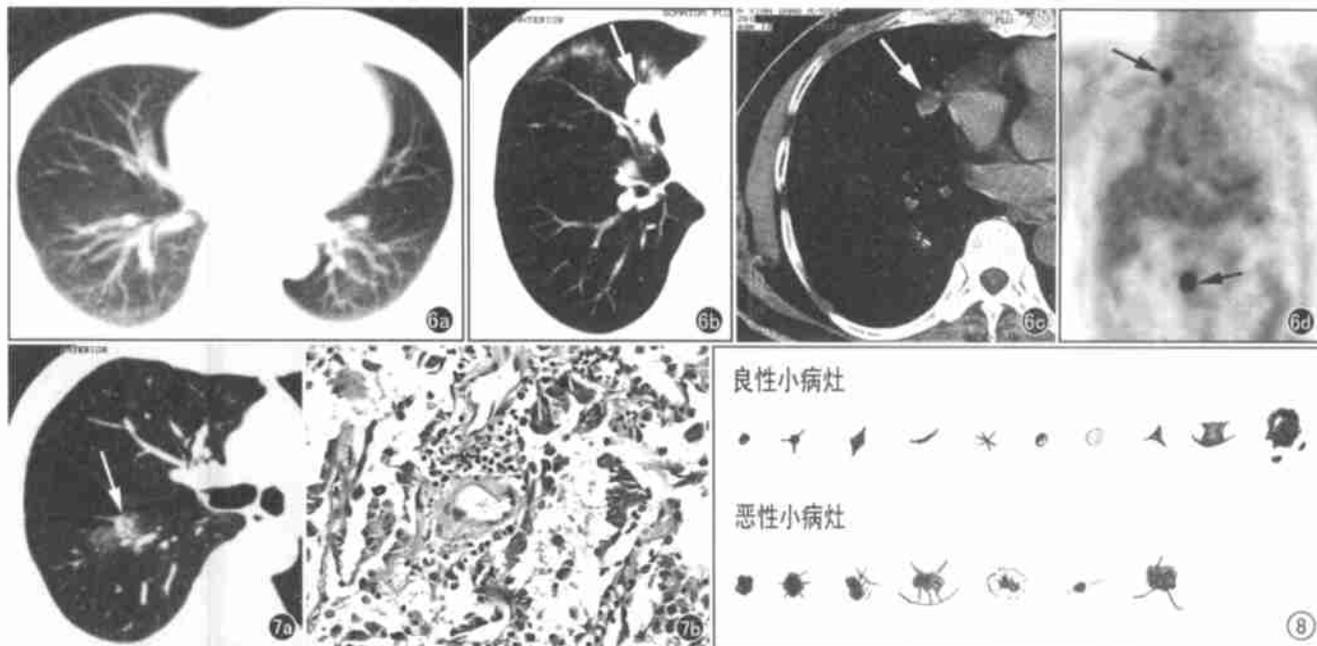


图 6 男, 60 岁。a) CT 普查未见明显异常 (箭); b) 6 年后再次 CT 检查, 发现右肺中叶内段结节 (箭) 并支气管阻塞; c) 纵隔窗未见钙化 (箭)。手术病理证实为腺癌(T<sub>1</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>); d) 术后 6 个月 PET 发现纵隔、右锁骨上、腹腔多个淋巴结转移 (箭), 术后 2 年死于肺癌转移。图 7 男, 64 岁。a) CT 普查后加 HRCT 示右下肺斜裂后方混杂磨玻璃结节 (箭), 伴明显弧形胸膜凹陷; b) 病理示周边磨玻璃部分以肺泡壁上肿瘤细胞匍匐生长为主, 中央实变部分肿瘤以膨胀破坏性生长为主。手术病理证实为腺癌 (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), 至今存活。图 8 肺癌 CT 普查中常见良恶性小病灶的形态示意图。

灶, 主要依据 HRCT 上病灶的大小、形态、密度、边缘、周围血管支气管的改变来判断良恶性, 本组总结的良恶性结节的上述征象差异有显著性意义<sup>[1]</sup> (图 8)。本组总体首次普查时良性诊断符合率约 95%, 恶性诊断符合率 89%, 总体诊断符合率达 90% 以上。良性非钙化结节分为典型瘢痕、不典型瘢痕、待定性结节 (indeterminate nodules), 典型瘢痕一般较小, 平均直径 7 mm (肺癌平均直径 15 mm), 边缘光滑锐利, 甚至僵硬, 纤维索条或宽基底与胸膜相连; 不典型瘢痕局灶或条片影伴有小结节成分; 待定性结节是指未见空气支气管征、空泡征、血管束束征的边缘清晰锐利的结节病灶。后二者需 CT 随访确定<sup>[3]</sup>。马大庆<sup>[4]</sup>报道直径 2 cm 以下肺癌分叶征 80%, 边缘毛糙或毛刺 28%~100%, 空泡征 24%~48%, 胸膜凹陷征 40%, 血管束束征 55.3%。CT 普查发现的直径 3~20 mm 以实性结节 (占 90%) 为主的肺癌大部分也具备上述多种征象, 加以综合分析多数能提出诊断意见。另外有 10% 的肺癌表现为单纯性或复杂性 GGO, 提高认识后能作出诊断。

GGO 病变的处理和确定, 需要抗炎治疗 2~3 周排除局灶炎症或小片渗出或出血, 无吸收者为持久性局灶 GGO。Nakata 等<sup>[5]</sup>报道 43 例手术证实的 GGO 中非典型腺瘤样增生 (atypical adenomatous hyperplasia

a, AAH) 9 例, 细支气管肺泡癌 23 例, 腺癌 11 例; 28 例单纯性 GGO 中 AAH 8 例, 细支气管肺泡癌 17 例, 腺癌 3 例。本组 12 例 GGO (占非钙化结节的 9.37%) 中 6 例为肺癌 (占本组证实肺癌的 16.7%), 5 例 (占 5/7) 为复杂性 GGO, 1 例 (1/5) 为单纯性 GGO; 另外的复杂性 GGO 可以是结核肉芽肿或新型隐球菌肉芽肿; 单纯性 GGO 可以多发 (本组 2 例) 并长期稳定不变。AAH 可能为癌前病变, 因为存在细胞异型性、p53 核内集聚、K-ras 基因突变, AAH 可能会转变为细支气管肺泡癌或腺癌<sup>[5]</sup>, 尚未证实。细支气管肺泡癌及腺癌癌细胞沿肺泡壁呈匍匐式生长 HRCT 就表现为单纯 GGO, 可称为原位癌; 但伴有纤维母细胞浸润或肺泡支架塌陷或肿瘤细胞混有破坏膨胀式生长时, HRCT 表现为混杂密度 GGO, 为进展期癌。Noguchi 等<sup>[6]</sup>报道以 GGO 为主的肺癌 5 年生存率几乎为 100%, 明显长于以实性肿块为主的肺癌。单纯性 GGO 肺癌的倍增时间明显长于实性结节肺癌 (813 d 比 149 d), 随着实性成分的增多, 增长速度加快, 转移的可能性相应增加<sup>[7]</sup>。国际早期肺癌行动计划和日本抗肺癌协会均建议直径 > 10 mm 的 GGO 需要活检或手术切除, 直径 < 10 mm 的 GGO 6 个月左右 CT 随访一次, 发现增大即应切除。

CT 随访过程中结节增大的意义: 结节增大并非

都是肺癌,本组 9 例随访增大结节中 5 例肺癌,4 例为肉芽肿性病变。需要结合不同时期的 HRCT 征象及 CT 增强的幅度和形态进行具体的分析。我国结核病的发生率较高,结核再活动而增大的情况不少。但当仅仅表现为孤立结节灶时鉴别诊断常常很困难,多数情况下手术治疗。本组也有 1 例患者放弃手术而病灶不断增大(10~40 mm)但 8 年来仍无转移。关于各种小结节 CT 随访复查的时间间隔根据大小不同,推荐直径  $\leq 5$  mm 者,12 个月;直径 5~10 mm 者,3、6、12 和 24 个月;直径  $\geq 10$  mm 者,1 个月复查或 CT 增强,无增大及无明显强化者(直径  $\leq 15$  HU)间隔 3、6、12 和 24 个月<sup>[3]</sup>。根据密度不同,推荐为单纯 GGO 6 个月;混杂 GGO 3 个月;实性结节 1 个月<sup>[6]</sup>。

CT 随访过程中结节稳定的意义:结节长期稳定不变充分说明为良性,可能为肉芽肿、肺内淋巴结、错构瘤、纤维化等,一般稳定 2 年不变划归良性病变<sup>[2]</sup>。肺癌是注定要增大的。评价是否稳定的方法很重要,如 CT 扫描方法和技术是否一致(层厚、层距、放大率、窗宽、窗位、算法),是否经过相同或相近层面的仔细测量和形态对照。目测常有一定误差,尤其是病灶直径仅几个毫米时。我院 16 层螺旋 CT 配有 Lung Care 分析软件,可精确测出病灶的体积及不同方向结节的形态变化,提供结节变化的依据。至于是否会缩短小结节定性的随访时间有待研究。

CT 随访过程中新发现结节的意义:新发现小结节良恶性病变的可能性各占一半,本组 4 例,2 例肺癌(1 例 3 年从阴性为形成直径 1.5 cm 的肿块;1 例 6 年从阴性为形成直径 2 cm 的肿块,伴纵隔淋巴结转移),2 例肉芽肿。可能为原来 CT 假阴性(太小而检测不出,或受技术限制)的肺癌病灶长大而被发现,也可能为新近感染的结核或其它肉芽肿病变。征象不典型时鉴别困难。随着多层螺旋 CT 的应用,层厚越来越薄,假阴性的可能性会越来越小,但不会消除。随着 CT 普查年龄段的下移,如 40 岁开始 CT 普查,其中一部分人 50 岁以后才出现 CT 可见的小结节肺癌,因为从细胞癌变到形成直径 3~5 mm 的结节可能需要 3~10 年。关于首次 CT 普查阴性时间间隔多长时间再普查合适,Henschke 对 60 岁以上吸烟人群每年重复一次 CT 普查,新发现肺癌 1.2%;Sobue<sup>[8]</sup>对 40 岁以上人群每 6 个月重复一次 CT,5 年累计 0.28%(22/7891)新诊断为肺癌;Sone<sup>[9]</sup>提出吸烟者宜每年,而不吸烟者 3~4 年 CT 检查一次。笔者初步认为对 50 岁以上年龄组,首次多层螺旋 CT 普查后密切 CT 随访已发现的未定性结节的意义远远大于在原 CT 阴性者中重复

CT 普查,因为肺癌诊断的阳性率为 0.17%(6/3348):0.05%(2/3348)。只是对于极少数生长迅速的肺癌可能 6 个月时 CT 表现从无到有。

CT 普查发现的不同分期肺癌及是否及时手术 8 年生存期的比较。本组发现的 I 期肺癌及 74.6% 的 II 期肺癌及时手术治疗后均存活 8 年以上,与同期发现的良性结节患者无异,与目前国际文献报道相似(5 年生存率 90%~98%)<sup>[8-10]</sup>,而 28.6% 的 II 期及所有 III 期、IV 期肺癌均于 3~5 年内死亡。另外,CT 普查发现的 I 期或 II 期病例及时手术切除与少数延误 2~6 年后手术的预后明显不同,说明 I~II 期肺癌会在 6~8 年内转移扩散并导致死亡。因本组观察的病例数不多,尚需汇集国际上类似病例做大样本分析,才能得出结论。现在国际早期肺癌行动计划已经在进行此项登记工作。CT 普查发现的都是临床前期的较小肿瘤,所以最终能否降低肺癌病死率的结论需要较长的时间(10~20 年)观察,并与同期发现的,由于各种原因未能手术切除的肺癌样本对照预后。这是一项艰苦的工作,一旦结论成立,将改变卫生保健政策,改变肺癌患者的命运。

#### 参考文献:

- [1] 柳学国,谈高,王颖,等.肺癌 CT 普查:基础扫描与 7 年随访[J].中国医学影像技术,2002,18(1):12-14.
- [2] 聂永康,蔡祖龙,赵绍宏.低剂量螺旋 CT 筛查检查早期肺癌的初步研究[J].中华放射学杂志,2002,36(3):230-234.
- [3] Garg K, Keith R, Byers T, et al. Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening: feasibility study and preliminary results[J]. Radiology, 2002, 225(2): 506-510.
- [4] 马大庆.支气管肺癌的影像诊断[J].中国医学计算机成像杂志,2001,7(1):14-23.
- [5] Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. Focal ground-glass opacity detected by low-dose helical CT[J]. Chest, 2002, 121(5): 1464-1467.
- [6] Noguchi M, Morikawa M, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristic and prognosis[J]. Cancer, 1995, 75(12): 2844-2852.
- [7] 杨志刚,余建群,李真林.低剂量螺旋 CT 普查早期周围性肺癌的研究进展[J].中华放射学杂志,2003,37(3):276-278.
- [8] Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computer tomography: anti-lung cancer association project[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(4): 911-920.
- [9] Sone S, Li F, Yang Z, et al. Results of three year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner[J]. Br J Cancer, 2001, 84(1): 25-32.
- [10] Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. early lung cancer action project: initial findings on repeat screening[J]. Cancer, 2001, 92(1): 153-159.

(收稿日期:2003-09-11 修回日期:2003-11-12)