



· 综 述 ·

低剂量螺旋CT在肺癌筛查时尚需解决的问题探讨

李彦飞 综述, 任克 审校

厦门大学附属翔安医院放射科, 福建 厦门 361102

[摘要] 肺癌死亡率在世界范围内居高不下, 并且在我国呈逐年增加趋势, 严重危害人类生命健康。肺癌发病隐匿, 目前尚无系统有效的手段对肺癌进行早期诊断, 因此探寻新的诊疗手段是亟待解决的问题。在发现肺部微小病变方面, 低剂量螺旋CT (low-dose CT, LDCT) 同常规螺旋CT具有相同的效果, 照射量却仅为常规CT的1/3, 在肺癌筛查中的作用受到越来越多的重视。很多已完成或正在进行的临床试验获得了大量研究数据和分析结果, 但不同试验中仍存在许多相似问题, 包括如何进一步提高诊断效率、如何降低辐射剂量、如何提高成本效能等。只有真正解决这些问题, LDCT对肺癌的筛查才能取得确实有效的效果。

[关键词] 低剂量螺旋CT; 肺癌; 辐射剂量; 成本效能

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.02.020

中图分类号: R734.2; R445.3 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)02-0192-06

A discussion of unsolved problems in lung cancer screening with low-dose CT LI Yanfei, REN Ke (Department of Radiology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China)

Correspondence to: REN Ke E-mail: renke815@sina.com

[Abstract] The mortality of lung cancer is high all over the world, and it is increasing in China by years. Lung cancer puts tremendous threat on our survival and health. Lung cancer is characteristic of insidious onset and currently it is impossible to make a diagnosis of early-stage lung cancer with any effective and systematic methods. Thus, it is urgent to explore some novel ways to deal with this disease. Low-dose CT (LDCT) gets more and more attention because it plays a same role as effective as usual CT in identifying tiny lung lesions and the radiation dose is two thirds lower than the usual. Many accomplished and ongoing clinical trials get numerous data and results but still some similar problems exist in these trials, such as how to further improve the diagnostic efficiency, how to reduce the radiation dose, how to improve the cost-effectiveness et al. Only with these problems settled well can LDCT become the powerful weapon on lung cancer screening.

[Key words] Low-dose CT; Lung cancer; Radiation dose; Cost-effectiveness

肺癌死亡率在世界范围内居高不下, 造成这种情况的原因包括吸烟、空气污染和老龄化, 目前这三重因素所带来的健康问题在国内变得日益严重。一方面, 肺癌难以早期发现, 确诊时往往已经处于晚期, 错过最佳治疗时机, 国内肺癌的5年生存期仅为16.1%^[1]。另一方面, 随着居民对健康问题的重视以及医疗条件的改善, 近年来对肺内小结节的发现增多, 但除了穿刺活检, 仍然没有一种高效无创的确诊方式。肺癌的治疗,

特别是晚期肺癌的治疗, 给患者及其家庭带来极大痛苦和巨大经济负担, 需要一种相对高效的可以提高肺癌早期诊断率并符合中国国情的新型诊断方法。

低剂量螺旋CT (low-dose CT, LDCT) 对肺癌的筛查自20世纪末期开始引起美国和日本学者的重视, 他们发现LDCT比传统胸片更能高效地进行早期肺癌患者的筛查, 显著提高这部分患者的生存率^[2]。LDCT的目的是用最小的扫描范围

和最低X线剂量,在尽力减少患者受照射量的同时对微小肺部病变作出与常规螺旋CT相同的诊断。常规一次扫描辐射量大概是3~5 mSv,低剂量大约是1 mSv,也有研究显示,LDCT人均剂量吸收值为2 mSv^[3]。2018年中国肺癌低剂量螺旋CT筛查指南^[4]建议,依据受试者体质量,管电压100~140 kVp,管电流<60 mA,总辐射暴露剂量≤5 mSv。

目前全球最大的LDCT肺癌筛查试验是美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST),受试者超过54 000人,年龄范围55~74周岁,并有长期吸烟史,其覆盖人群广,具有详实的参考意义。2011年NLST结果表明,高危人群中,LDCT可以使肺癌死亡率降低20%^[5]。但仍有许多问题未解答,后续各项临床试验将不断对其进行完善,包括荷兰-比利时随机对照肺癌筛查试验(NELSON)、英国肺癌筛查试验(UKLCST)、意大利LDCT肺癌筛查随机对照研究项目(ITALUNG)等,国内也正在积极实施一些项目和计划来论证LDCT对肺癌筛查的可行性^[6]。

1 LDCT自身的局限

NLST是目前为止完成的最大规模的将LDCT用于肺癌高危人群筛查的试验,但仍有不少问题需要探讨和解决,比如特异度低,假阳性率高,存在过度诊断和诊断操作并发症,以及受试者对辐射的恐惧焦虑等^[7]。

1.1 过度诊断

NLST中有96.4%的异常结果属于假阳性,其中72.1%的异常结果需要进一步检查^[8],这导致许多非癌症患者接受了侵入性检查,第一轮筛查后,有2.1%的可疑病灶受试者接受了支气管镜检查,0.8%接受了穿刺活检^[8]。过度诊断常发生在过高地估计了肿瘤的恶性程度或患者合并其他疾病时,过度诊断除了采用不必要的治疗手段,还增加护理支出和患者心理压力,甚至影响正常的治疗效果。目前,确诊肺癌的金标准仍然是传统病理学检查,而且尚没有方法可以对全部肺组织进行病理学检查,有创的病理学检查带来的创伤、花费和潜在风险是不能忽视的。因

此可以考虑增加某些其他简易手段来提高LDCT的灵敏度,比如联合一些血清肿瘤标志物, Triphuridet等^[9]的研究显示,LDCT联合癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平可以提高肺癌筛查效果。荆利民等^[10]的研究表示,对肺结节应用LDCT联合血清标志物,包括人多效生长因子(pleiotrophin, PTN)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、CEA等可以提高诊断效率,但没有具体论述联合哪一种标志物更具优势。联合血清学检查时要注意主次顺序,首先是LDCT发现可疑肺结节,进而检测血清标志物。也有研究^[11]正在从LDCT筛查的可疑病变中寻找新型标志物或从血浆或痰液中寻找差异DNA,使肺癌筛查效率大大提高,灵敏度可达89%,但因仍处于试验阶段,尚不能推广至临床。其他可能成为肺癌的标志物还可能来自遗传学、表观遗传学、蛋白质组学和代谢组学相关的筛查指标,这些标志物可获取自血液、尿液、呼出物、气管分泌物、唾液及痰液等^[12]。但以上所有标志物都缺乏灵敏度,种类及组合各异,检测技术欠缺,统一结果判读的标准不一^[13]。此外,还可以通过LDCT图像中其他影像学表现来增加对可疑肺结节的诊断效率,比如有无胸水及量的多少,肺门淋巴结有无增大和粘连,胸膜有无病变等。有研究^[14]对2 303例LDCT检查者进行回顾性分析发现有胸膜斑块状病变中肺癌确诊率(9.7%)高于没有胸膜斑块的病变(4.2%)。想要单用LDCT对肺癌作出一次性明确诊断十分困难,主要表现为特异度低,肺部疾病的影像学表现千变万化,鉴别诊断需要联合其他诊断及手段。

1.2 LDCT的辐射剂量

关于LDCT的辐射剂量,有不少专家认为,LDCT的辐射可以使受试者有患癌症的风险,大约每2 500例中出现1例致癌死亡^[15],NLST受试者3年累积剂量大约为8 mSv。另一项基于ITALUNG试验的研究^[16]估计大约每1 000名受试者中,辐射致癌发生率为0.33%。另有研究^[17]质疑此类观点及其研究方法,认为低于

50~100 mSv的累积辐射量根本不足以致癌。意大利米兰的1项回顾性研究^[18]对吸烟受试者持续性观察(continuous observation of smoking subjects, COSMOS)的资料进行分析,发现尽管LDCT筛查给受试者带来的累积辐射剂量可达9 mSv以上,但该剂量带来的负面效应与筛查所降低的肺癌死亡率相比是可以被接受的^[19]。有研究^[20]用与X线胸片相同剂量的LDCT对肺癌进行筛查,受试的47例患者中,23例接受常规剂量CT,24例接受LDCT,结果显示,与X线胸片相同剂量的LDCT使肺癌风险显著下降,辐射剂量从7.7 mGy下降到0.3 mGy。目前国内关于CT辐射剂量(包括常规和低剂量)和照射次数对人体的损害研究较少,尚不能作出合理判断。至于如何在保证图像质量的前提下设计出LDCT的操作规程这一问题,则需要不断完善和改进,与放射科医师的经验和受试者自身情况也有很大关系^[21]。

1.3 LDCT的成本效能

能否让一种检查手段的成本低于其预期减少的花费是必须考虑的问题,只有在提高肺癌患者生存率的同时减少社会和家庭的经济负担,才能说明该检查手段是合理有效的。质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)是评估成本效能的一个重要概念,用来估计疾病负担,一个QALY相当于完全健康生活1年,计为1,死亡则计为0。某一方法用越低的成本获得越高的效能,说明该方法越有效。另一个概念是增量成本效益比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),分子是两种干预措施的成本差,一般是试验组成本减去对照组成本,分母是试验组效果减去对照组效果,可以用健康状态评分或其他受益指数代替。用NLST的数据进行估算,LDCT的应用过程中,ICER为52 000美元/年,或81 000美元/QALY。也可以计算为每增加了1 631美元的LDCT筛查成本,可以使美国人均寿命增加0.031 6年^[22],结合美国国情,这一手段也许是可以被接受的。但这一数据可能受很多因素影响,具体到每个患者身上产生的影响也不一样,比如性别、年龄、吸烟史及经济状况等。有

研究^[23]表示,戒烟可以显著提高成本效能。澳大利亚最近的一项研究^[24]显示,LDCT用于肺癌筛查可能产生费用为157 000澳元/QALY,显著高于人们的期待消费30 000~50 000澳元/QALY,因此LDCT暂时不适用澳大利亚的肺癌筛查。新西兰的一项研究也没有证实LDCT可以提高成本效能^[25]。中国关于LDCT应用的成本问题研究较少,胡东方等^[26]关于使用LDCT筛查中老年肺癌的研究显示,LDCT可以在常规体检中确诊早期肺癌且成本较低,但仍缺乏说服力。因为研究LDCT的这一问题要密切结合中国总的经济实力及国情,而不能局限在某一地区,否则结论便不具有广泛代表性。首先,家庭贫富差异、地域经济差异、城乡经济差异都会影响研究结果。其次,应当有详尽的花费记录,明确在筛查过程中哪些花费是必需的。最后,同样的成本对不同家庭和个人产生的影响不同,这需要经济学家、社会学家、心理学家等参与,远不是临床医师可以解决的。

作为临床医师,为了提高LDCT的成本效能,可以考虑将肺癌的筛查和其他胸部脏器损伤一起检查,比如长期吸烟既是肺癌发病的高危因素,也是冠心病的高危因素,在用心脏CT评估冠脉血管的同时,完全可以同时行肺癌筛查。已经有研究设计了新的CT扫描方案,并达到了提高成本效能的预期效果^[27]。目前的临床试验大多把检查频率定为每年1次,有研究通过对意大利多中心肺检查临床研究(Multicentric Italian Lung Detection, MILD)试验^[28]前7年的4轮筛查进行分析,认为可以适当延长2轮筛查的时间间隔^[29],每2年1次筛查可以减少大约1/3的频次,而灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值不受影响。

1.4 LDCT与小细胞肺癌筛查

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),占肺癌总数的20%以下,进展速度远高于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),更易侵犯身体其他脏器。SCLC的5年生存期仅为NSCLC的1/3。这种肿瘤生物行为学上的显著差异可能导致LDCT筛查不能使SCLC患

者获益。NLST中，SCLC占LDCT筛查肺癌例数的13%，6年生存率为14.4%，X线胸片筛查SCLC的6年生存率为11.5%，LDCT筛查没有显示出提高SCLC生存率的效果^[30]，也没有降低死亡率的效果。LDCT筛查也不能为SCLC患者提供有效的治疗手段建议，很多边缘型SCLC也难以用LDCT发现^[31]，手术对于早期SCLC的作用也相当有限，仅当淋巴结未发生转移时，手术切除和术后化疗才能取得理想的疗效。没有SCLC患者的生存期可以超过3年。一项总受试对象超过5 000人的研究显示，SCLC患者累积吸烟量高达82包/年，远高于受试总体的39包/年和NSCLC患者的46包/年^[32]，不少临床筛查试验受试者中，有60%~80%的SCLC患者有明显的吸烟史^[31]，戒烟也许是目前观察到的提高SCLC患者生存率最有效的手段。

2 如何界定肺癌筛查高危人群

按照NLST的标准，高危人群限定为年龄55~74周岁，至少有30年吸烟史^[33]，中国指南建议为50~74周岁，至少有20年吸烟史^[4]。各方面研究显示，长期吸烟史无疑是肺癌发病的首要原因，大约占有肺癌患者的90%。其他因素还包括接触氡^[34]，煤矿和石棉开采工人，长期二手烟雾暴露史（如密闭娱乐或办公场所、密闭施工现场、厨房、景区等有烟环境）等。很多其他可以刺激气管和支气管的暴露因素也应作为肺癌高危因素。最近意大利Barbone等^[35]的一项研究表明，将LDCT用于对石棉工人肺癌的筛查可以降低死亡率。此外慢性阻塞性肺病也是肺癌发病的一大因素^[36]。再者，有家族肺癌或其他癌症史以及肺气肿病史也应纳入高危人群^[37]。易挥发性化学药品接触者、毛纺厂工人等也应归入高危人群。由此可见各种有害气体、粉尘和微粒都有增加肺癌的发病概率的可能，各种暴露因素的时间长短、危害程度、防护措施和基础疾病状态等各不相同，难以划定统一的判断标准，这就为肺癌筛查高危人群的定义带来困难。笔者认为高危人群标准可以结合肺结节良恶性标准共同制定，因为在判断某个个体是否易患肺癌以及病变是否为恶性方面有很多相似的依据。目前，国内

对肺的良恶性结节的判断标准主要包括年龄、吸烟，以及结节的影像学表现（大小、性质、位置、生长速度、有无毛刺等）^[38]。中国人口众多，不同地域的人员结构复杂，适当扩大高危人群纳入标准值得尝试。可以把不同高危因素（年龄段、吸烟史、家族背景、有害环境接触史等）差异进行评估和评分，再综合评定是否属于高危人群。

3 筛查结果的适当处理

对筛查结果的正确判读和处理是决定LDCT筛查效果最重要的一个环节，但实际操作过程中往往遇到各种出乎意料的影像学表现。回顾几个大型临床试验，包括国际早期肺癌筛查计划（International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP）、NLST、NELSON、UKLCST对LDCT筛查结果的处理建议，美国放射学会肺部影像报告和数据管理系统（Lung Reporting and Data System, LU-RADS）规定的^[39]对肺结节的处理标准，以及中国制定的中国肺癌低剂量螺旋CT筛查指南^[4]，都对结节性质、大小的判断，基线和年度检查的标准制定了详细策略，但具体方案细节各有不同^[40]。中国国内各类临床试验的结论也难以统一形成大规模证据，另外，似乎没有专门涉及非肺癌疾病的排除标准，像肺间质性疾病（如纤维化）、免疫性疾病（如结节病）、感染性疾病（如陈旧性结核）、肺吸虫等寄生虫病及肺门淋巴结的异常等。因为这些疾病可以引起肺部病变，首诊时可以通过LDCT发现，不能完全忽略这类疾病对肺癌诊断的干扰。单从影像学表现来说，对肺部低密度灶和毛玻璃样改变也尚未作出具体说明。另外中国的指南也没有对PET/CT在LDCT筛查后的作用予以说明^[4]。笔者认为，对于肺结节影像学表现的判定可以借助影像组学和人工智能完成，当然此过程中不能脱离人为的影像学诊断。随着活检技术日趋成熟，加之其“金标准”地位，对于那些极难分辨良恶性的肺结节，一旦满足条件并配合检查者意愿，应当积极活检，避免多余检查和错过最佳治疗时期。

4 总结与展望

肺癌发病率在全球范围内呈上升趋势, 中国面临更为严峻的挑战, 尽早对肺癌作出正确诊断是降低肺癌发生的重要措施。目前, 已有不少临床研究在LDCT筛查肺癌的应用中取得一些数据和经验, 并应用于指导设计更加完善的临床试验, 但仍面临不少困难, 比如如何界定高危人群、如何降低假阳性率、如何减低累加辐射剂量等。LDCT是否能全面应用于肺癌的筛查需要通过更深入更细致的临床试验来不断验证和完善, 设计可以提高成本效能的临床筛查策略也是今后研究的方向。对于SCLC, 筛查方案应当更加紧密地结合治疗策略共同制定。回顾中国关于LDCT筛查肺癌的研究, 可以肯定的是LDCT在一定范围(地域、人群等)内确实可以提高检出率, 但往往人群纳入条件受限, 结论难以推广。比如有的研究中患者资料数很大, 但仅限于城市^[41]或社区^[42], 最终的结论难以指导进一步试验, 广大的乡镇人群能否用LDCT进行肺癌筛查不得而知。有的研究虽然排除了城乡差异, 但患者数少^[43]或随访时间短^[44], 结论同样受限。

中国人口众多, 地域差异、经济差异等给肺癌筛查和临床试验设计带来很大阻力, 落实过程中存在的不少问题超出了临床医师的职责和能力范围, 想要得到更深入、更具广泛意义的循证医学结论需要各级政府的大力支持和各地市级有条件的医疗机构相互协作。笔者谨慎地认为LDCT用于肺癌筛查一定要设计统一的执行标准, 比如筛查人群纳入标准、LDCT操作规程、肺部病变的处理意见等, 同时还要与各个医疗机构所在地的具体情况结合, 兼顾可行性, 比如活检技术是否成熟、治疗条件是否完备等。目前看来, 戒烟和脱离其他肺癌易感因子是防止各类肺癌发生的最佳方法。积极开展烟草消费危害和保护环境的宣传教育, 剔除不良生活习惯, 让人们真正认识到身体健康和环境健康的重大意义仍有很长的路要走。当然, 各项肺癌相关的基础、临床和流行病学研究也将继续进行, 相辅相成, 使人们对肺癌的认识更加完备。

[参 考 文 献]

- [1] ZENG H, ZHENG R, GUO Y, et al. Cancer survival in China, 2003–2005: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921–1930.
- [2] INTERNATIONAL EARLY LUNG CANCER ACTION PROGRAM INVESTIGATORS, HENSCHKE C I, YANKELEVITZ D F, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(17): 1763–1771.
- [3] LARKE F J, KRUGER R L, CAGNON C H, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the national lung screening trial [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(5): 1165–1169.
- [4] 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.
- [5] NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM, ABERLE D R, ADAMS A M, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395–409.
- [6] ZHOU Q, FAN Y, WU N, et al. Demonstration program of population-based lung cancer screening in China: rationale and study design [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(3): 197–203.
- [7] GARRIDO P, SÁNCHEZ M, BELDA SANCHIS J, et al. Reflections on the implementation of low-dose computed tomography screening in individuals at high risk of lung cancer in Spain [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(10): 568–573.
- [8] NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM, CHURCH T R, BLACK W C, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 1980–1991.
- [9] TRIPHURIDET N, VIDHYARKORN S, WORAKITSITATORN A, et al. Screening values of carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment for lung cancer in combination with low-dose computed tomography in high-risk populations: initial and 2-year screening outcomes [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 243–248.
- [10] 荆利民, 李 东, 李振强, 等. 低剂量CT联合血清肿瘤标志物诊断肺结节的临床价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(3): 504–507.
- [11] CAROZZI F M, BISANZI S, CARROZZI L, et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography. Results of the ITALUNG biomarker study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(1): 94–101.
- [12] PALMA J F, DAS P, LIESENFELD O. Lung cancer screening: utility of molecular applications in conjunction with low-dose computed tomography guidelines [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2016, 16(4): 435–447.
- [13] 王永莲, 杨 芳. 肺癌早期筛查方法的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(15): 1836–1840.
- [14] SILVA M, SVERZELLATI N, COLOMBI D, et al. Pleural plaques in lung cancer screening by low-dose computed tomography: prevalence, association with lung cancer and

- mortality [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 155.
- [15] BACH P B, MIRKIN J N, OLIVER T K, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review [J]. *JAMA*, 2012, 307(22): 2418–2429.
- [16] MASCALCHI M, MAZZONI L N, FALCHINI M, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1016):1134–1139.
- [17] HENDEE W R, O'CONNOR M K. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy [J]. *Radiology*, 2012, 264(2): 312–321.
- [18] VERONESI G, BELLOMI M, MULSHINE J L, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules [J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(3): 340–349.
- [19] RAMPINELLI C, DE MARCO P, ORIGGI D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis [J]. *BMJ*, 2017, 356: j347.
- [20] SALTYSBAEVA N, MARTINI K, FRAUENFELDER T, et al. Organ dose and attributable cancer risk in lung cancer screening with low-dose computed tomography [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155722.
- [21] MCDERMOTT S, KALRA M K. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: the protocol and the dose [J]. *Semin Roentgenol*, 2017, 52(3): 132–136.
- [22] BLACK W C, GAREEN I F, SONEJI S S, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1793–1802.
- [23] TOTA J E, RAMANAKUMAR A V, FRANCO E L. Lung cancer screening: review and performance comparison under different risk scenarios [J]. *Lung*, 2014, 192(1): 55–63.
- [24] WADE S, WEBER M, CARUANA M, et al. Estimating the cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography for high-risk smokers in Australia [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(8): 1094–1105.
- [25] JAINE R, KVIZHINADZE G, NAIR N, et al. Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand [J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 233–240.
- [26] 胡东方, 郑婷婷. 低剂量螺旋CT在中老年体检人群肺癌筛查的检出率与成本分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(21): 172–173.
- [27] GAUDIO C, PETRIELLO G, PELLICCIA F, et al. A novel ultrafast-low-dose computed tomography protocol allows concomitant coronary artery evaluation and lung cancer screening [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 90.
- [28] PASTORINO U, ROSSI M, ROSATO V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(3): 308–315.
- [29] SVERZELLATI N, SILVA M, CALARESO G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(11): 3821–3829.
- [30] CUFFE S, MOUA T, SUMMERFIELD R, et al. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4): 818–822.
- [31] MURRAY N, LAM S. Contrasting management of small cell lung cancer and non-small cell lung cancer: emerging data for low-dose computed tomography screening [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2): 139–141.
- [32] SILVA M, GALEONE C, SVERZELLATI N, et al. Screening with low-dose computed tomography does not improve survival of small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2): 187–193.
- [33] PINSKY P F, BERG C D. Applying the National Lung Screening Trial eligibility criteria to the US population: what percent of the population and of incident lung cancers would be covered? [J]. *J Med Screen*, 2012, 19 (3):154–156.
- [34] ALBERG A J, BROCK M V, FORD J G, et al. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2013, 143 (Suppl 5): e1S–e29S.
- [35] BARBONE F, BARBIERO F, BELVEDERE O, et al. Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer mortality among asbestos-exposed workers [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(6): 1981–1991.
- [36] LOWRY K P, GAZELLE G S, GILMORE M E, et al. Personalizing annual lung cancer screening for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a decision analysis [J]. *Cancer*, 2015, 121(10): 1556–1562.
- [37] OSTROWSKI M, MARJAŃSKI T, RZYMAN W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality [J]. *Adv Med Sci*, 2018, 63(2): 230–236.
- [38] 孔维嘉, 安甜, 吕博, 等. 低剂量螺旋CT肺癌筛查及肺结节的研究现状 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(1): 68–72.
- [39] WOOD D E, KAZEROONI E A, BAUM S L, et al. Lung cancer screening, version 3. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(4): 412–441.
- [40] 金玉晶. 低剂量螺旋CT肺癌筛查检出肺结节的处理及进展 [J]. *癌症进展*, 2017, 15(4): 349–353.
- [41] WANG ZIXING, HAN WEI, ZHANG WEIWEI, 等. 中国城市人群低剂量计算机断层扫描筛查肺癌的死亡率结果: 决策分析和实践意义 [J]. *癌症*, 2018, 37(8): 356–370.
- [42] 罗晓阳, 刘权, 王升平, 等. 基于社区的早期肺癌低剂量螺旋CT扫描筛查上海实践初探 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(12): 996–1003.
- [43] 彭忠萍. 低剂量胸部CT扫描诊断肺癌患者的价值分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(13): 148–149.
- [44] 曾朝强, 王晶, 张福洲, 等. 低剂量螺旋CT在早期肺癌筛查中的应用价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(2): 297–300.