

肺癌高风险人群中肺结节与肺癌发病风险的关联研究

金晨颖¹ 朱陈^{1,2} 吉晨¹ 李樵¹ 付雅婷¹ 吴丽丽³ 石磊² 杜灵彬² 朱猛^{1,4}
沈洪兵^{1,4} 马红霞^{1,4}

¹南京医科大学公共卫生学院流行病学系,南京 211166;²浙江省肿瘤医院,杭州 310022;³浙江省台州市肿瘤医院,温岭 317500;⁴南京医科大学省部共建肿瘤个性化医学协同创新中心,南京 211166

通信作者:马红霞,Email:hongxiama@njmu.edu.cn

【摘要】目的 探讨肺癌高风险人群中不同特征肺结节与肺癌发病风险的关联,为肺结节综合管理提供流行病学依据。**方法** 利用浙江省温岭市开展的低剂量螺旋 CT(LDCT)肺癌免费筛查项目,收集 2019 年 4 月至 2021 年 10 月接受 LDCT 筛查的肺癌高危人群基线和影像学信息,剔除既往肺癌、肺结核、尘肺及矽肺病史的患者,共纳入 28 539 名研究对象进行分析,随访截至 2023 年 12 月 31 日。根据检出肺结节特征,将研究对象分为无结节组、实性结节组、纯磨玻璃结节组和部分实性结节组。以随访期间新诊断肺癌为结局,采用 Cox 比例风险回归模型分析不同特征肺结节与肺癌发病风险的关联。**结果** 平均径 ≥ 3 mm 的肺结节总体检出率为 76.5%,其中实性结节、纯磨玻璃结节和部分实性结节检出率分别为 53.7%、18.2% 和 4.6%。不同结节组在年龄、性别、BMI、文化程度、有害物质接触史、吸烟状况、肺部疾病史以及肺癌家族史方面差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。研究对象的随访时间 M 为 3.4 年,随访期间共诊断新发肺癌 485 名。多因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示,与实性结节相比,纯磨玻璃结节和部分实性结节的肺癌发病风险更高,HR 值(95%CI)分别为 1.89(1.52~2.35)和 6.49(5.18~8.14)。亚组分析结果显示,部分实性结节组的患者肺癌发病风险在各组人群中均最高,其次为纯磨玻璃结节组的患者。年龄较大或曾患有肺部疾病的实性结节组患者肺癌发病风险更高,部分实性结节组的肺癌发病风险在不同性别间存在异质性。**结论** 肺癌高风险人群中,肺结节检出比例高,其中纯磨玻璃结节和部分实性结节患者发展为肺癌的风险更高,应更重视针对年龄较大或曾患有肺部疾病的实性结节患者以及女性部分实性结节患者的年度随访管理。

【关键词】 实性结节; 纯磨玻璃结节; 部分实性结节; 肺癌筛查

基金项目:国家自然科学基金优秀青年基金(81922061)

Association between lung nodules and lung cancer risk in high-risk populations

Jin Chenying¹, Zhu Chen^{1,2}, Ji Chen¹, Li Qiao¹, Fu Yating¹, Wu Lili³, Shi Lei², Du Lingbin², Zhu Meng^{1,4}, Shen Hongbing^{1,4}, Ma Hongxia^{1,4}

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; ³Zhejiang Taizhou Cancer Hospital, Wenling 317500, China; ⁴Jiangsu Key Laboratory of Cancer Biomarkers, Prevention and Treatment, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
Corresponding author: Ma Hongxia, Email: hongxiama@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between different types of lung

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240627-00381

收稿日期 2024-06-27 本文编辑 万玉立

引用格式:金晨颖,朱陈,吉晨,等.肺癌高风险人群中肺结节与肺癌发病风险的关联研究[J].中华流行病学杂志,2025,46(2):273-279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240627-00381.

Jin CY, Zhu C, Ji C, et al. Association between lung nodules and lung cancer risk in high-risk populations[J]. Chin J Epidemiol, 2025, 46(2):273-279. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20240627-00381.



nodules and the risk of lung cancer in a population at high risk of lung cancer and to provide an epidemiologic basis for the comprehensive management of lung nodules. **Methods** Using the free lung cancer screening program of low-dose CT (LDCT) in Wenling, Zhejiang Province, we collected baseline and imaging information of high-risk groups for lung cancer who underwent LDCT screening from April 2019 to October 2021 and patients with previous history of lung cancer, tuberculosis, pneumoconiosis, and silicosis were excluded. A total of 28 539 study subjects were included in the analysis, and the follow-up ended on 31 December 2023. Based on the characteristics of the detected pulmonary nodules, the study subjects were classified with no nodules, with solid nodules, with pure ground glass nodules, and with part solid nodules groups. The association between different characteristics of lung nodules and the risk of lung cancer development was analyzed using the Cox proportional hazard regression model with a new diagnosis of lung cancer during the follow-up period as the outcome. **Results** The overall detection rate of lung nodules with a mean diameter of ≥ 3 mm was 76.5%, of which 53.7%, 18.2%, and 4.6% were detected in the solid nodule, pure ground glass nodule, and partially solid nodule groups, respectively. There were statistically significant differences between the different nodule groups in terms of age, gender, BMI, history of toxic exposure education level, smoking status, history of lung disease, and family history of lung cancer (all $P < 0.05$). The median follow-up time of the study population was 3.4 years, and 485 new lung cancer cases were diagnosed during the follow-up period. After adjusting for covariates, the results of multifactorial Cox proportional hazard regression model analysis showed that the risk of lung cancer was higher in pure ground glass nodules and part solid nodules compared with solid nodules, with *HR* values (95%*CI*) of 1.89 (1.52-2.35) and 6.49 (5.18-8.14), respectively. The results of subgroup analysis showed that patients in the group of part solid nodules had the highest risk of lung cancer in all strata of the population, followed by patients with pure ground glass nodules. Patients in the solid nodule group who were older or had previous lung disease had a higher risk of lung cancer, and the risk of lung cancer in the part solid nodule group differed between genders. **Conclusions** The proportion of lung nodules detected is high in the high-risk group of lung cancer, and among them, patients with pure ground glass and part solid nodules have a higher risk of developing lung cancer. Attention should be paid to the annual follow-up management for patients with solid nodules who are older or who have had lung diseases, as well as for female patients with part solid nodules.

【Key words】 Solid nodule; Pure ground glass nodule; Part solid nodule; Lung cancer screening

Fund program: National Natural Science Foundation of China for Excellent Young Scholars (81922061)

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一,造成了严峻的疾病和死亡负担^[1]。I 期肺癌患者 5 年生存率可达 80%,而 IV 期肺癌患者的 5 年生存率仅有 10%^[2],低剂量螺旋 CT(LDCT)筛查已成为提高我国肺癌早诊率、改善肺癌预后的重要手段。早期肺癌在影像学上主要表现为肺结节,根据影像学密度特征,肺结节可分为实性肺结节和亚实性肺结节,后者可进一步分为纯磨玻璃结节和部分实性结节^[3]。既往研究表明,与实性肺结节相比,磨玻璃的亚实性肺结节更容易发生恶变^[4-8]。本研究旨在利用浙江省温岭市肺癌免费筛查项目,分析肺癌高危人群不同特征肺结节的检出情况及其特征,并探究结节类型与肺癌发病风险的关联,以期为肺结节的综合管理提供流行病学证据。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月

参与浙江省温岭市开展的 LDCT 肺癌免费筛查项目的研究对象。该项目由台州市肿瘤医院组织实施,16 家基层卫生院和社区卫生服务中心合作推进,在温岭全市范围内,采用以社区(村)为基础的电话联系和家庭访视相结合的方式进行人群招募。本研究的纳入标准:年龄 50~74 周岁,至少符合 1 项危险因素:①吸烟量 ≥ 20 包年,包括曾经吸烟且戒烟时间 < 15 年;②被动吸烟 ≥ 20 年;③慢性阻塞性肺疾病史;④职业暴露史(石棉、氡、煤烟等接触) ≥ 1 年。排除标准:①既往有肺部恶性肿瘤史;②既往有肺部手术史;③5 年内其他恶性肿瘤病史或患有严重心、脑、肝、肾功能障碍;④1 年内有不明原因导致体重下降 $\geq 10\%$ 和(或)近期出现咯血症状;⑤1 年内进行过胸部 CT 扫描;⑥既往有肺结核、尘肺或矽肺病史。筛查开始前事先告知参与者本次筛查项目目的、意义以及可能的获益和风险等,研究对象均签署知情同意书,并在指定医疗机构接受了基线 LDCT 筛查。该项目已通过浙江省台州市

肿瘤医院伦理委员会审查(批准文号:IRB-2019-2)。

2. 风险评估:调查人员经过系统规范化培训后,通过面对面访谈的形式进行问卷调查,完成肺癌风险评估。调查内容主要包括人口学特征(年龄、性别、文化程度等)、职业暴露史、既往肺部疾病史(包括慢性阻塞性肺疾病、肺气肿、支气管炎、哮喘)、主/被动吸烟史、肺癌家族史等。其中,吸烟量(包年)=吸烟年数×每日吸烟支数/20。被动吸烟状况仅对非吸烟女性人群进行调查。

3. LDCT 筛查及图像处理:选用明峰医疗 ScintCareCT16 进行胸部扫描。要求被检者仰卧,双手上举,吸气末单次屏气扫描,扫描范围为肺尖至肋膈角(包括全肺和两侧胸壁)。采用螺旋扫描模式,螺距设定 ≤ 1 ,机架旋转时间 ≤ 0.8 s,选用设备最短扫描时间,扫描参数为 120 kV、30 mAs。采用肺算法及标准算法对原始数据进行薄层重建,重建层厚为 1.00~1.25 mm。扫描完成后使用深睿医疗 Dr. Wise 肺结节 CT 成像辅助检测软件单独评估每个结节^[9-11]。结节大小采用平均径,即结节最大截面最大长径和与之垂直的最大短径之和除以 2。

4. 肺结节的判定与分组:肺结节定义为平均径为 3~30 mm 的非钙化肺内结节,再根据结节的密度,将肺结节分为实性结节、纯磨玻璃结节以及部分实性结节。阳性结节定义为 >6 mm 的肺结节,对于多发性肺结节,选取其中最大或最可疑的结节(即优势结节)进行分析^[12-14]。肺内优势结节的人工判定由 2 名高年资影像科医生负责。未检出肺结节的研究对象归为无结节组,检出单发性实性肺结节或多发性肺结节中优势结节为实性结节的研究对象归为实性结节组,检出单发性纯磨玻璃肺结节或多发性肺结节中优势结节为纯磨玻璃结节的研究对象归为纯磨玻璃结节组,检出单发性部分实性肺结节或多发性肺结节中优势结节为部分实性结节的研究对象归为部分实性结节组。

5. 随访资料收集:随访严格遵循《浙江省肺癌筛查技术方案》中的要求进行,根据基线结节检出情况进行年度筛查管理。同时,依托肿瘤登记、死因监测工作基础开展筛查人群的常规监测工作,获得肺癌确诊信息。本研究以研究对象首次参加 LDCT 筛查之日开始算起,随访至 2023 年 12 月 31 日,以肺癌确诊或随访截至较早发生者的日期作为随访终点。

6. 质量控制:浙江省温岭市肺癌免费筛查项目的质量控制方法主要包括:①设计阶段的质量控

制:项目管理部门和技术指导机构结合实际制定详细的项目实施方案和工作计划;②人员业务培训:各个环节的工作人员均须培训合格后方可开展工作;③现场质量控制:问卷调查工作要充分利用信息技术,提高调查质量和效率;LDCT 扫描仪由专人定期维护、校准,且对每名研究对象的 LDCT 图像进行质量评价。

7. 统计学分析:对不同特征肺结节研究对象的基线信息进行描述,分类变量用频数(构成比,%)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验,连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用方差分析,若连续变量为非正态分布则采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间差异使用 Kruskal-Wallis H 检验进行比较。随访人年的计算从纳入日期开始至肺癌发病或 2023 年 12 月 31 日,以先发生者为准。采用 Cox 比例风险回归模型分析不同类型肺结节与肺癌关联的 HR 值及其 95%CI。按年龄、性别、吸烟状况、肺部疾病史和肺癌家族史进行亚组分析,检验不同亚组人群中不同类型肺结节与肺癌的关联。统计学分析采用 R 4.2.1 软件,双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 肺结节检出情况:共纳入 28 539 名研究对象,年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为 61(56, 66)岁,男性为主(61.4%)。其中,6 712 名未检出肺结节,21 827 名检出至少 1 枚平均径 ≥ 3 mm 的非钙化肺结节,肺结节的总体检出率为 76.5%,其中实性结节组、纯磨玻璃结节组以及部分实性结节组分别为 15 316 名(53.7%)、5 210 名(18.2%)和 1 301 名(4.6%)。此外,7 962 名检出阳性结节,阳性结节总体检出率为 27.9%,其中实性结节组、纯磨玻璃结节组以及部分实性结节组分别为 5 292 名(18.5%)、1 579 名(5.5%)和 1 091 名(3.8%)。

2. 不同类型肺结节组的基本特征:不同类型肺结节组在年龄、性别、BMI、文化程度、有害物质接触史、吸烟状况、吸烟量、肺部疾病史、肺癌家族史方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。部分实性肺结节组年龄较大、既往有肺部疾病史者比例较高,实性肺结节组男性、有害物质接触史以及现在吸烟比例较高。见表 1。

3. 不同类型肺结节患者的肺癌发病情况:本研究随访至 2023 年 12 月 31 日,随访时间 $M(Q_1, Q_3)$ 为 3.4(2.6, 4.4)年,共随访 96 414.39 人年,在此期间新

表 1 肺癌高风险人群中不同特征肺结节患者的基线特征

变 量	合计 (n=28 539)	肺结节分组				χ^2/H 值	P 值
		无结节组 (n=6 712)	实性结节组 (n=15 316)	纯磨玻璃结节组 (n=5 210)	部分实性结节组 (n=1 301)		
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	61(56, 66)	59(55, 65)	62(56, 67)	61(56, 66)	63(57, 67)	435.11	<0.001
性别						585.52	<0.001
男	17 535(61.4)	3 365(50.1)	10 272(67.1)	3 065(58.8)	833(64.0)		
女	11 004(38.6)	3 347(49.9)	5 044(32.9)	2 145(41.2)	468(36.0)		
BMI(kg/m ²)						213.74	<0.001
<18.5	971(3.4)	131(2.0)	594(3.9)	172(3.3)	74(5.7)		
18.5~	15 039(52.7)	3 229(48.1)	8 208(53.6)	2 847(54.7)	755(58.0)		
24.0~	10 125(35.5)	2 648(39.4)	5 265(34.4)	1 831(35.1)	381(29.3)		
28.0~	2 404(8.4)	704(10.5)	1 249(8.1)	360(6.9)	91(7.0)		
文化程度						17.96	0.006
小学及以下	22 523(78.9)	5 233(78.0)	12 206(79.7)	4 044(77.6)	1 040(79.9)		
中学	5 873(20.6)	1 446(21.5)	3 040(19.8)	1 131(21.7)	256(19.7)		
大专及以上	143(0.5)	33(0.5)	70(0.5)	35(0.7)	5(0.4)		
有害物质接触史						64.24	<0.001
无	19 480(68.3)	4 799(71.5)	10 158(66.3)	3 633(69.7)	890(68.4)		
有	9 059(31.7)	1 913(28.5)	5 158(33.7)	1 577(30.3)	411(31.6)		
吸烟状况						459.84	<0.001
从不吸	12 728(44.6)	3 693(55.0)	6 074(39.6)	2 415(46.4)	546(42.0)		
现在吸	13 191(46.2)	2 550(38.0)	7 672(50.1)	2 336(44.8)	633(48.6)		
已戒	2 620(9.2)	469(7.0)	1 570(10.3)	459(8.8)	122(9.4)		
吸烟量(包年)						483.54	<0.001
0	12 728(44.6)	3 693(55.0)	6 074(39.6)	2 415(46.4)	546(42.0)		
1~	981(3.4)	180(2.7)	609(4.0)	152(2.9)	40(3.1)		
30~	6 456(22.6)	1 291(19.2)	3 721(24.3)	1 167(22.4)	277(21.3)		
45~	3 987(14.0)	779(11.6)	2 345(15.3)	661(12.7)	202(15.5)		
60~	4 387(15.4)	769(11.5)	2 567(16.8)	815(15.6)	236(18.1)		
二手烟暴露 ^a						4.27	0.234
无	1 015(9.2)	290(8.7)	462(9.2)	211(9.9)	52(11.1)		
有	9 964(90.8)	3 052(91.3)	4 571(90.8)	1 925(90.1)	416(88.9)		
肺部疾病史						104.53	<0.001
无	26 808(93.9)	6 476(96.5)	14 271(93.2)	4 866(93.4)	1 195(91.9)		
有	1 731(6.1)	236(3.5)	1 045(6.8)	344(6.6)	106(8.1)		
肺癌家族史						14.18	0.003
无	26 424(92.6)	6 197(92.3)	14 254(93.1)	4 769(91.5)	1 204(92.5)		
有	2 115(7.4)	515(7.7)	1 062(6.9)	441(8.5)	97(7.5)		

注:除年龄外,其余括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);^a二手烟暴露情况仅调查非吸烟女性

诊断肺癌 485 名(不包括原位癌),发病密度为 503.04/10 万人年,病理类型以肺腺癌为主。不同类型结节组中,实性结节组肺癌发病密度为 408.45/10 万人年,纯磨玻璃结节组为 756.64/10 万人年,部分实性结节组为 2 806.80/10 万人年。阳性结节人群共随访 26 226.89 人年,发病密度为 1 513.71/10 万人年,部分实性结节组发病密度最高(3 390.24/10 万人年)。见表 2。

4. 基线结节类型与肺癌的关联:由于随访时间

较短,无结节组随访新发肺癌数仅有 23 名,故以实性结节组作为参照。在肺结节人群中,与实性结节组相比,纯磨玻璃结节组和部分实性结节组肺癌发病风险更高($HR=1.89, 95\%CI: 1.52\sim 2.35, P<0.001$; $HR=6.49, 95\%CI: 5.18\sim 8.14, P<0.001$)。在阳性结节人群中也观察到类似结果,纯磨玻璃结节组和部分实性结节组患者肺癌发病的风险是实性结节组的 2.22(95%CI: 1.74~2.83)倍和 3.46(95%CI: 2.73~4.38)倍。见表 3。

表 2 肺癌高风险人群中不同特征肺结节患者肺癌发病情况

类别	总人数	肺癌人数 (构成比, %)	随访人年	发病密度 (/10万人年)
总人群				
无结节组	6 712	23(0.34)	22 861.40	100.61
实性结节组	15 316	212(1.38)	51 903.44	408.45
纯磨玻璃结节组	5 210	132(2.53)	17 445.47	756.64
部分实性结节组	1 301	118(9.07)	4 204.08	2 806.80
阳性结节人群				
实性结节组	5 292	168(3.17)	17 563.83	956.51
纯磨玻璃结节组	1 579	111(7.03)	5 182.48	2 141.83
部分实性结节组	1 091	118(10.82)	3 480.58	3 390.24

5. 亚组分析:为了探究不同亚组中肺结节发展为肺癌的风险,按年龄、性别、吸烟状况、肺部疾病史及肺癌家族史进行亚组分析。结果表明,部分实性结节组的患者肺癌发病风险在各组人群中均最高,其次为纯磨玻璃结节的患者。与年龄 ≤ 60 岁的实性肺结节患者相比,年龄 > 60 岁的实性肺结节患者肺癌发病风险更高($HR=2.24, 95\%CI: 1.62\sim 3.11, P<0.001$),而有肺部疾病史的实性肺结节患者比无肺部疾病史的患者更易发展为肺癌($HR=3.68, 95\%CI: 2.65\sim 5.12, P<0.001$)。此外,部分实性结节组的肺癌发病风险在不同性别间也存在异质性(异质性检验 $P<0.001$)。见表4。

讨 论

大型研究已证实,通过胸部LDCT筛查可以显著降低高危人群的肺癌死亡率^[15-16]。因此,近年来国内外积极开展针对肺癌高危人群的肺癌筛查工作。本研究依托浙江省温岭市肺癌免费筛查项目,分析了28 539名研究对象的基线信息、影像学和随访资料,旨在评估不同类型肺结节的检出情况,并对比分析其基本特征,同时探究结节类型与肺癌发病风险的关联,这有助于优化肺癌高危人群的肺结节筛查和管理策略。

本研究中,肺癌筛查人群的肺结节检出率为

76.5%,略高于其他高风险人群肺癌筛查研究所报道的数据(27.3%~73.7%)^[4,15,17]。可能的原因是不同研究的肺结节检测的阈值大小、CT扫描的参数设置、高风险人群的筛选标准以及人工智能辅助技术应用等不同。肺癌筛查工作中往往根据肺结节的大小和密度区分肺结节患者,以实现精准管理和个体化随访,而不同密度肺结节检出情况也显著不同。泛加拿大肺癌早期检测研究(Pan Can)选取了50~75岁的曾经或正在吸烟者作为研究对象,在所有检出的肺结节中,实性、纯磨玻璃和部分实性肺结节分别占78.9%、15.8%及4.3%^[4]。本研究根据结节密度和优势结节对人群进行分组,结果与其他研究类似^[4,18],实性结节组占比最高,其次是纯磨玻璃结节组和部分实性结节组。

本研究结果显示,尽管肺癌筛查检测出的结节大多数为实性结节,然而亚实性结节的恶性概率更高,其中部分实性结节的恶性概率最高。Pan Can筛查对2 537名研究对象检测出的7 008个肺结节进行随访,中位随访时间为3.1年,发现实性、纯磨玻璃和部分实性结节的肺癌发病率分别为1.1%、1.9%及6.6%^[4]。赵俊松等^[14]的研究结果表明,不同密度结节发生恶性的概率存在差异,实性结节和纯磨玻璃结节的恶性概率分别为0.5%和0.7%,而部分实性结节恶性概率为4.3%。既往研究阐明了亚实性结节中实性成分在肺癌进展中的作用,在一定程度上揭示了部分实性结节的肺癌发病风险较高的机制。一项关于亚实性肺结节的基因组突变和放射学特征的研究发现,亚实性结节中实性成分比例越高,*EGFR*、*TP53*、*RBM10*和*ARID1B*的突变频率越高^[19]。此外,与磨玻璃成分相比,实性成分的肿瘤细胞与增殖和侵袭相关的通路明显上调,且实性成分中的肿瘤微环境细胞具有更强的促肿瘤功能^[20]。然而,关于实性结节和亚实性结节肺癌发病风险差异的生物学机制还有待进一步揭示。

本研究还发现在不同亚组人群中,亚实性肺结节的肺癌发病风险均高于实性肺结节,尤其是部分

表 3 肺癌高风险人群中不同特征肺结节患者肺癌发病风险分析

变 量	肺结节人群					阳性结节人群				
	肺癌人数/ 总人数	模型 1		模型 2		肺癌人数/ 总人数	模型 1		模型 2	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
实性结节组	212/15 316	1.00		1.00		168/5 292	1.00		1.00	
纯磨玻璃结节组	132/5 210	1.90(1.53~2.36)	<0.001	1.89(1.52~2.35)	<0.001	111/1 579	2.22(1.74~2.83)	<0.001	2.22(1.74~2.83)	<0.001
部分实性结节组	118/1 301	6.66(5.32~8.35)	<0.001	6.49(5.18~8.14)	<0.001	118/1 091	3.48(2.75~4.41)	<0.001	3.46(2.73~4.38)	<0.001

注:模型 1:调整年龄、性别;模型 2:在模型 1 的基础上进一步调整吸烟状况、吸烟量、肺部疾病史、肺癌家族史

表 4 肺癌高风险人群不同特征肺结节患者肺癌发病风险的亚组分析

变量	肺结节类型												
	实性肺结节				纯磨玻璃肺结节				部分实性肺结节				
	肺癌人数/总人数	HR 值(95%CI) ^a	P 值	肺癌人数/总人数	HR 值(95%CI) ^a	P 值	肺癌人数/总人数	HR 值(95%CI) ^a	P 值	肺癌人数/总人数	HR 值(95%CI) ^a	P 值	
年龄组(岁)													
≤60	148/9 378	48/6 419	1.00	51/2 477	2.78(1.87~4.12)	<0.001	49/482	14.15(9.50~21.08)	<0.001	0.326	49/482	14.15(9.50~21.08)	<0.001
>60	314/12 449	164/8 897	2.24(1.62~3.11)	81/2 733	3.63(2.54~5.20)	<0.001	69/819	10.27(7.08~14.88)	<0.001	0.114	69/819	10.27(7.08~14.88)	<0.001
性别													
男	317/14 170	169/10 272	1.00	84/3 065	1.69(1.30~2.20)	<0.001	64/833	4.48(3.36~5.98)	<0.001	0.763	64/833	4.48(3.36~5.98)	<0.001
女	145/7 657	43/5 044	1.05(0.59~1.87)	48/2 145	2.80(1.59~4.92)	<0.001	54/468	14.89(8.49~26.09)	<0.001	0.900	54/468	14.89(8.49~26.09)	<0.001
吸烟状况													
从不吸	160/9 035	45/6 074	1.00	56/2 415	3.13(2.11~4.63)	<0.001	59/546	15.07(10.22~22.22)	<0.001	0.636	59/546	15.07(10.22~22.22)	<0.001
已戒/现在吸	302/12 792	167/9 242	1.82(0.99~3.33)	76/2 795	2.79(1.49~5.22)	0.001	59/755	7.55(3.96~14.36)	<0.001	0.964	59/755	7.55(3.96~14.36)	<0.001
肺部疾病史													
无	400/20 332	167/14 271	1.00	124/4 866	2.23(1.76~2.81)	<0.001	109/1 195	7.77(6.10~9.90)	<0.001	0.636	109/1 195	7.77(6.10~9.90)	<0.001
有	62/1 495	45/1 045	3.68(2.65~5.12)	8/344	2.12(1.04~4.31)	0.038	9/106	7.64(3.91~14.96)	<0.001	0.145	9/106	7.64(3.91~14.96)	<0.001
肺癌家族史													
无	429/20 227	197/14 254	1.00	119/4 769	1.86(1.48~2.34)	<0.001	113/1 204	6.77(5.37~8.53)	<0.001	0.008	113/1 204	6.77(5.37~8.53)	<0.001
有	33/1 600	15/1 062	1.02(0.60~1.72)	13/441	2.16(1.23~3.78)	0.008	5/97	3.42(1.41~8.31)	0.007		5/97	3.42(1.41~8.31)	0.007

注：^a调整年龄、性别、吸烟状况、吸烟量、肺部疾病史、肺癌家族史

实性结节。有研究表明,年龄较大是实性肺结节恶性肿瘤发病的独立预测因子^[21],本研究同样发现年龄>60岁的实性肺结节组患者发展为肺癌的风险显著高于年龄≤60岁的实性肺结节组患者。此外,还观察到部分实性肺结节的女性患者肺癌发病风险更高,这可能与女性关键的驱动基因(如 *TP53* 和 *KRAS*)突变频率更高和 DNA 修复机制更易受损等原因相关^[22-24]。另有研究表明,女性更易患以亚实性病变为特征的肺腺癌^[25]。荷兰的一项前瞻性研究发现,不吸烟者具有实性高风险结节的概率与吸烟者没有明显差异^[26],这与本研究结论类似。肺部疾病史与肺癌显著相关^[27],一项基于美国国家肺部筛查试验的研究表明,肺气肿合并肺结节可以进一步增加肺癌风险^[28]。本研究也发现患有肺部疾病的实性结节患者发生肺癌的风险更高。

本研究存在局限性。第一,本研究纳入对象主要是肺癌高风险人群,且仅来自温岭市项目点,不可避免地存在选择偏倚,这可能会导致结论的外推性较差。第二,亚实性结节生长缓慢,通常需要长时间的随访,并且在长时间稳定后可能会发生变化^[29-30],而本研究随访时间较短,可能会低估亚实性肺结节发生肺癌的数量和比例。因此,需要长期的大规模前瞻性队列研究进一步探讨肺结节的肺癌发病风险。第三,对于多发性肺结节,本研究仅选取了优势结节纳入分析,缺乏对非优势结节发生发展情况的探讨。

综上所述,浙江省温岭市肺癌高风险人群中肺结节检出率高达 76.5%,而阳性结节检出率达 27.9%。与实性结节相比,部分实性或纯磨玻璃结节患者肺癌发病风险显著增高。对于年龄较大和曾患有肺部疾病的实性结节患者以及女性部分实性结节的患者,应该更重视其年度随访管理。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

致谢 感谢浙江省温岭市肺癌免费筛查项目各位专家及工作人员的付出与帮助

作者贡献声明 金晨颖:统计分析、结果解释、论文撰写;宋陈、吉晨、李樵、付雅婷:数据整理/质控;吴丽丽、石磊、杜灵彬:数据采集、现场质控;朱猛:分析方案确定、结果解释、内容审阅;沈洪兵、马红霞:项目设计、方案制定、内容审阅、经费支持

参 考 文 献

[1] 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, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
 [2] Dettnerbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151(1):

- 193-203. DOI:10.1016/j.chest.2016.10.010.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2024 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(8): 716-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231109-00300. Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association, Chinese Alliance Against Lung Cancer Expert Group. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of pulmonary nodules(2024) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2024, 47(8): 716-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231109-00300
- [4] McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10): 910-919. DOI:10.1056/NEJMoa1214726.
- [5] Hammer MM, Palazzo LL, Kong CY, et al. Cancer risk in subsolid nodules in the national lung screening trial[J]. Radiology, 2019, 293(2): 441-448. DOI: 10.1148/radiol.2019190905.
- [6] Fu F, Zhang Y, Wen Z, et al. Distinct prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer with radiologic part-solid or solid lesions[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(12): 2133-2142. DOI: 10.1016/j.jtho. 2019. 08.002.
- [7] Yip R, Li K, Liu L, et al. Controversies on lung cancers manifesting as part-solid nodules[J]. Eur Radiol, 2018, 28(2):747-759. DOI:10.1007/s00330-017-4975-9.
- [8] Tang EK, Chen CS, Wu CC, et al. Natural history of persistent pulmonary subsolid nodules: long-term observation of different interval growth[J]. Heart Lung Circ, 2019, 28(11): 1747-1754. DOI: 10.1016/j.hlc.2018. 08.015.
- [9] Pan Z, Hu G, Zhu Z, et al. Predicting invasiveness of lung adenocarcinoma at chest CT with deep learning ternary classification models[J]. Radiology, 2024, 311(1): e232057. DOI:10.1148/radiol.232057.
- [10] Qi LL, Wu BT, Tang W, et al. Long-term follow-up of persistent pulmonary pure ground-glass nodules with deep learning-assisted nodule segmentation[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 744-755. DOI: 10.1007/s00330-019-06344-z.
- [11] Zhao G, Feng Q, Chen C, et al. Diagnose like a radiologist: hybrid neuro-probabilistic reasoning for attribute-based medical image diagnosis[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2022, 44(11): 7400-7416. DOI: 10.1109/TPAMI. 2021.3130759.
- [12] Naidich DP, Bankier AA, Macmahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology, 2013, 266(1): 304-317. DOI:10.1148/radiol.12120628.
- [13] 武强, 张博友, 孙飞, 等. 多发性肺结节影像学管理现状及进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(3): 363-367. DOI:10.7507/1007-4848.202005083. Wu Q, Zhang BY, Sun F, et al. Current status and advancement of medical imaging management for multiple pulmonary nodules[J]. Chin J Clin Thoracic Cardiovasc Surgery, 2021, 28(3): 363-367. DOI: 10.7507/1007-4848.202005083.
- [14] 赵俊松, 崔利, 何江波, 等. 上海 22 351 例无症状体检者低剂量 CT 肺癌筛查及随访结果初步分析[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(02): 183-188. DOI:10.16150/j.1671-2870. 2019.02.012. Zhao JS, Cui L, He JB, et al. Lung cancer screening by low-dose CT in asymptomatic population undergoing physical examination: preliminary analysis of 22 351 cases in Shanghai[J]. J Diagnostics Concepts Practice, 2019, 18(02): 183-188. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2019. 02.012.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning[J]. N Engl J Med, 2009, 361(23): 2221-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa0906085.
- [18] Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds[J]. Radiology, 2015, 277(2): 555-564. DOI: 10. 1148/radiol.2015142554.
- [19] Li Y, Li X, Li H, et al. Genomic characterisation of pulmonary subsolid nodules: mutational landscape and radiological features[J]. Eur Respir J, 2020, 55(2): 1901409. DOI:10.1183/13993003.01409-2019.
- [20] Li Y, Li X, Chen H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the multi-cellular ecosystem in different radiological components of pulmonary part-solid nodules[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2): e723. DOI:10.1002/ctm2.723.
- [21] Chen XB, Yan RY, Zhao K, et al. Nomogram for the prediction of malignancy in small (8-20 mm) indeterminate solid solitary pulmonary nodules in Chinese populations[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 9439-9448. DOI:10.2147/CMAR.S225739.
- [22] Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, et al. Lung cancer incidence in young women vs. young men: a systematic analysis in 40 countries[J]. Int J Cancer, 2020, 147(3): 811-819. DOI:10.1002/ijc.32809.
- [23] Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(21): 1764-1772. DOI:10.1093/jnci/92.21.1764.
- [24] Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Lung cancer in women[J]. Lung Cancer (Auckl), 2012, 3: 79-89. DOI: 10. 2147/LCTTS37319.
- [25] Sato M, Yang SM, Tian D, et al. Managing screening-detected subsolid nodules-the Asian perspective[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(5): 2323-2334. DOI: 10. 21037/tlcr-20-243.
- [26] Cai J, Vonder M, Heuvelmans MA, et al. CT characteristics of solid pulmonary nodules of never smokers versus smokers: A population-based study[J]. Eur J Radiol, 2022, 154: 110410. DOI:10.1016/j.ejrad.2022.110410.
- [27] Albano D, Dhamija A, Liao Y, et al. Lung cancer in nonsmokers- a risk factor analysis[J]. Cancer Epidemiol, 2023, 86: 102439. DOI:10.1016/j.canep.2023.102439.
- [28] Liu Y, Feng ZW, Liu XM, et al. Association of lung cancer risk with the presence of both lung nodules and emphysema in a lung cancer screening trial[J]. World J Oncol, 2024, 15(2): 246-256. DOI:10.14740/wjon1782.
- [29] Matsuguma H, Mori K, Nakahara R, et al. Characteristics of subsolid pulmonary nodules showing growth during follow-up with CT scanning[J]. Chest, 2013, 143(2): 436-443. DOI:10.1378/chest.11-3306.
- [30] Raad RA, Suh J, Harari S, et al. Nodule characterization: subsolid nodules[J]. Radiol Clin North Am, 2014, 52(1): 47-67. DOI:10.1016/j.rcln.2013.08.011.