

· 全科医学继续教育 ·

基于肺癌高风险人群筛查的肺结节中医诊疗与管理专家共识

中国中医肿瘤防治联盟

肺癌是威胁我国居民生命健康的重大慢性疾病,其发病率及病死率居首位,是我国恶性肿瘤防控面临的重大挑战。随着低剂量螺旋CT(low-dose computed tomography, LDCT)作为肺癌筛查公认的标准工具的广泛应用,我国肺癌高风险人群肺癌死亡率降低了31%,同时肺结节检出率显著升高。作为早期肺癌和肺癌前病变的主要征象,肺结节分类复杂,具有高度异质性。整体而言,随着肺结节体积增大及密度的增加,其恶性概率由6%到82%逐渐增高。近年来,研究者提出了人工智能、影像组学、肺癌风险预测模型、液体活检、消融治疗、立体放射治疗等一系列针对肺癌高风险人群和肺结节进行的筛查、管理、治疗的技术方法,也有共识制定了肺结节相关管理的策略与建议,但多以随访为主要管理模式,肺结节检出后即进入长期随访复查-稳定-等待循环阶段,处于“易检难治”的局面。因此,如何有效管理和早期干预肺癌高风险人群的肺结节成为肺癌防控成败的关键环节。

中医药具有早期整体识别肺癌高风险人群肺结节恶性风险并预防其恶性进展的优势作用,亟需形成中医药相关的肺癌高风险人群筛查与肺结节诊疗与管理的实施方案,对于早期肺结节管理与干预具有重要临床价值。基于此,由中国中医肿瘤防治联盟、中国中医科学院肿瘤医院牵头,组织中西医多学科专家进行中医药为主导的肺结节管理与诊疗方案论证达成共识,为提高中医药早期预防肺癌诊疗水平、加快推动我国中医药早期肺癌预防体系建设提供坚实的证据基础。

本共识借鉴美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)肺癌筛查指南2022.V1、美国胸科医师学会(American college of

chest physicians, ACCP)肺癌诊疗指南第3版、国际早期肺癌行动计划2021版、美国弗莱施纳学会肺结节处理策略指南、中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)、低剂量螺旋CT肺癌筛查专家共识,综合中医药临床早期防治肺结节的研究成果,依据循证医学原则收集资料,采用Cochrane手册6.3推荐标准进行证据评价,参考传统医学证据体的构成及证据分级的建议进行证据分级,参照GRADE分级标准进行证据推荐,组织中医肿瘤学、中西医结合肿瘤学、呼吸科、放射科、胸外科、心理科、统计学相关专家进行论证,在肺癌高风险人群及风险评估、肺结节筛检技术、中医证候介入肺癌高危人群及肺结节早诊流程、肺结节恶性风险评估、肺结节的中医诊疗、肺结节的中医药管理与随访等方面达成共识。

1 肺癌高风险人群及风险评估

建议将肺癌筛查人群年龄拟定为50~75岁,75岁以上老年人可根据个体情况酌情给予LDCT扫描(Ia级,强推荐)。

1.1 肺癌高风险人群 肺癌高风险人群包括:①吸烟包年数(吸烟包年数=每天吸烟的包数×吸烟年数)不少于30包年,包括曾经吸烟不少于30包年但戒烟不足15年(Ia级,强推荐);②吸二手烟(与吸烟者共同生活或同室工作认定为吸二手烟)超过20年;③患有慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化或肿瘤病史(Ia级,强推荐);④有职业暴露史(氡、二氧化硅、镉、石棉、砷、铍、铬、柴油烟雾、镍、煤烟和煤烟尘)至少1年(Ia级,强推荐);⑤直系亲属确诊肺癌(Ia级,强推荐)。

NCCN肺癌筛查指南中提出二手烟可能是肺癌的危险因素,但不能作为肺癌的独立危险因素。国内研究提示,被动吸烟也是肺癌的危险因素,非吸烟女性被动吸烟可显著提高肺癌患病风险。考虑

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.009.002

到国内外生活方式、生活习惯及文化背景差异,本共识将被动吸烟纳入肺癌高风险因素。有研究证实特发性肺间质纤维化患者合并肺癌的发生率高于普通人群。本共识亦将此类患者纳入肺癌高风险人群,建议LDCT筛查。

1.2 肺癌风险预测模型 酌情参考Tammemagi风险计算器结果(Ⅱa级,弱推荐)。

NCCN肺癌筛查指南提出使用Tammemagi风险计算器精准分析量化肺癌患病风险,该风险模型的研究人群基于国外人群,对于国内人群的有效性尚未得到广泛认证。

2 肺结节筛查技术

推荐使用LDCT进行肺癌高风险人群早期筛查(Ⅰa级,强推荐),鼓励应用人工智能诊断系统初步筛查,酌情参考人工智能诊断系统分析结果(Ⅱa级,弱推荐)。LDCT参数设置参见中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)。

3 中医证候介入肺癌高危人群及肺结节早诊流程

根据证候特点对肺结节患者进行早期中医药辨证施治,可使肺结节缩小、实性成分缩小或密度减低(Ⅱa级,弱推荐)。建议将证候纳入肺癌高风险人群评估,将证候引入建立肺结节恶性风险模型评估(V级,弱推荐),可为早期预测与防治肺结节进展提供临床证据。

将肺癌高风险人群与证候进行联合筛查,基线调查:判断目标人群是否属于肺癌高风险人群,同时进行证候评价。肺癌高风险人群进行LDCT筛查,检出结节者参照首次发现结节的管理办法,未检出结节但存在中医证候者可酌情给予中医治疗,不存在证候者进入下年度LDCT筛查;对于存在中医证候的非肺癌高风险人群酌情开展中医治疗,对于无中医证候的非肺癌高风险人群不定期随访(V级,弱推荐)。肺结节早诊流程见封二图1。

对于无证候的目标人群,可酌情将体质辨别方法应用于肺结节早诊早治中(Ⅱa级,弱推荐),体质标准参考中医体质分类与判定。

4 肺结节恶性风险评估

肺结节指影像学表现为直径 ≤ 3 cm的局灶性、类圆形、密度增高的实性或亚实性肺部阴影,可为孤立性或多发性,不伴肺不张、肺门淋巴结肿大和胸腔积液。根据肺结节密度,分为实性肺结节、部分实性肺结节(混合性结节)和纯磨玻璃肺结节。

肺结节恶性风险主要依据结节形态、容积倍增

时间、恶性概率模型进行评估。

结节形态(Ⅰa级,弱推荐):肺结节体积增大、密度增高、实性成分增多、出现恶性征象(分叶、毛刺、胸膜凹陷征、血管集束征等)均可能导致恶性概率增加,部分实性结节,其实性成分超过50%常提示恶性可能大。

容积倍增时间(Ⅰa级,强推荐):研究发现腺泡型肺腺癌的中位容积倍增时间可达603.2 d,恶性纯磨玻璃结节的平均容积倍增时间可达848 d。持续存在的纯磨玻璃结节常提示不典型腺瘤样增生或原位癌。

恶性概率模型(Ⅱa级,弱推荐):ACCP肺癌诊疗指南及NCCN肺癌筛查指南均推荐使用梅奥模型(Mayo模型)进行肺结节恶性概率风险评估。基于我国人群开展的恶性概率模型研究尚未达成一致意见。中医证候、体质可反映机体情况,注重肺结节恶性风险评估模型加入中医相关元素,可能对于精准预测肺结节进展或者恶性风险具有重要价值。

5 肺结节的中医药诊疗

5.1 病因病机 中医学认为,肺结节的发生应当从外因、内因以及肺的生理特性等方面论述。近年来,中医学者对肺结节的病机进行了阐释,多认为肺结节的病机为肺气亏虚、肺失肃降、治节功能失司,津液代谢失常,痰瘀互结,形成结节。肺主气,主行水,朝百脉,主治节。饮食劳倦、年老体衰,累及脾肾,先天之精不足,后天之精乏源,气血生化不足,肺失所养,肺气不足;情志内伤,肝失疏泄,反侮肺脏,肺气不足,功能失调,人体气机升降失司。肺结节始自气郁,气机升降失常,痰浊阻于肺络,气痰阻络日久而成结节,津液输布失司,郁而成痰;百脉不利,瘀血乃生,痰瘀化生结节恶变风险增高。

5.2 辨证论治 目前中医药治疗肺结节以临床个案报道与单中心临床观察为主,多中心随机大样本临床研究欠缺,干预措施多局限于某一证型,如相关临床证候、体质、治则治法以及经典方药的研究。

5.2.1 证候诊断 基于肺脏基本证候、临床证候研究及专家经验,参考《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》、《中医诊断学》、《中药新药临床研究指导原则(试行)》,将肺结节证候类型归纳如下:

单一证型:①气虚证(Ⅱa级,弱推荐):神疲乏力,少气懒言,气短,头晕目眩,自汗,动则诸症加剧,舌质淡嫩,脉虚等;②气滞证(Ⅱa级,弱推荐):胸胁脘腹等处胀闷疼痛,症状时轻时重,部位不固

定,胀痛常随情绪变化而增减,或随暖气、矢气等减轻,脉象多弦,舌象无明显变化等;③阴虚证(Ⅱa级,弱推荐):形体消瘦,两颧潮红,口燥咽干,五心烦热,潮热盗汗,小便短黄,大便干结,舌红少津(少苔),脉细数等;④阳虚证(Ⅱa级,弱推荐):畏寒,肢冷,口淡不渴,或喜热饮,或自汗,小便清长或尿少浮肿,大便稀薄,面色㿔白,舌淡胖,苔白滑,脉沉迟无力等;⑤血瘀证(Ⅱa级,弱推荐):有疼痛,痛如针刺、痛处拒按、固定不移、常在夜间痛甚,瘀血色脉征,如面色黧黑、唇甲青紫、肌肤甲错、皮肤出现丝状红缕、皮下紫斑、腹露青筋,舌质紫暗、紫斑、紫点,或舌下脉络曲张,脉涩或结、代等;⑥痰郁证(Ⅱa级,弱推荐):咳嗽痰多,痰质黏稠,胸脘痞闷,恶心纳呆,呕吐痰涎,头晕目眩,形体肥胖,舌苔腻,脉滑等;⑦湿阻证(Ⅱa级,弱推荐):头重肢困,关节、肌肉酸痛沉重,胸闷脘痞,纳呆腹胀,大便溏泄,苔滑腻,脉濡缓等;⑧热郁证(V级,弱推荐):发热,恶热喜冷,口渴欲饮,面赤,烦躁不宁,痰、涕黄稠,小便短黄,大便干结,舌红少津,苔黄燥,脉数等。

复合证型:①肺脾气虚证(Ⅱa级,弱推荐):久咳不止,气短而喘,咳声低微,咯痰清稀,食欲不振,腹胀便溏,面白无华,气短,神疲乏力,声低懒言,或见面浮肢肿,舌淡,苔白滑,脉弱等;②气虚血瘀证(Ⅱa级,弱推荐):面色淡白或面色暗滞,倦怠乏力,少气懒言,胸胁或其他部位疼痛如刺,痛处固定不移、拒按,舌淡暗或有紫斑、紫点,脉涩等;③痰湿阻肺证(Ⅱa级,弱推荐):咳嗽气喘,痰多色白,或喉中哮鸣,胸闷,舌淡,苔白腻或白滑,脉濡缓或滑等;④痰瘀互结证(Ⅱa级,弱推荐):肢体麻木,胸闷多痰,或痰中带紫暗血块,舌紫暗或有斑点,苔腻,脉弦涩等;⑤气阴两虚证(Ⅱa级,弱推荐):干咳无力,气短而喘,少气懒言,咯痰清稀或痰少而黏,声低或音哑,五心烦热,舌淡苔白或舌红少津,脉弱或细数等;⑥痰热蕴肺证(Ⅱa级,弱推荐):咳嗽,喘息粗,胸闷,或喉中痰鸣,咯痰黄稠量多,或咯吐脓血腥臭痰,胸痛,发热,口渴,小便短赤,大便秘结,舌红,苔黄腻,脉滑数等。

5.2.2 中医药治疗 复合证型更能体现临床实际,故以复合证型为治疗用药的基础,以单一证型作为加减用药的参考。

药物治疗:①肺脾气虚证(V级,弱推荐):补中益气汤;②气虚血瘀证(V级,弱推荐):补中益气汤合血府逐瘀汤;③痰湿阻肺证(V级,弱推荐):三子

养亲汤合二陈汤;④痰瘀互结证(V级,弱推荐):二陈汤合血府逐瘀汤;⑤气阴两虚证(V级,弱推荐):生脉散合补肺汤;⑥痰热蕴肺证(V级,弱推荐):清金化痰汤或泻白散合黛蛤散。可依据单一证型酌情进行药物加减(V级,弱推荐):①气虚证:黄芪、党参、人参;②气滞证:香附、柴胡、青皮、川芎;③阴虚证:北沙参、麦冬、百合、石斛、桑白皮;④阳虚证:附子、干姜、巴戟天;⑤血瘀证:桃仁、红花、川芎、香附;⑥痰郁证:海浮石、香附、姜胆南星、苍术、瓜蒌;⑦湿阻证:豆蔻、苍术、厚朴、川芎、茯苓;⑧热郁证:栀子、青黛、香附、苍术、川芎。建议治疗肺结节酌情加入软坚散结类药物(如海浮石、海蛤壳等)或者解毒类药物(如蒲公英、山慈菇、全蝎、蜈蚣、金银花、连翘等)。若无证候,可根据肺的生理特性或者辨体质酌情给药(基于专家共识,弱推荐)。

其他疗法(V级,弱推荐):可予药食同源中药进行治疗;基于冬病夏治理念,可予三伏贴治疗;同时提倡肺结节随访期使用非药物疗法:外治法、情志治疗、导引术(太极拳、五禽戏、八段锦等)等方法缓解焦虑状态。

5.2.3 治疗时间 目前尚无关于中药治疗肺结节疗程的推荐及相关研究,本共识基于临床经验建议3~6个月进行疗效评价(基于专家共识,弱推荐),具体时间应以临床证候变化及结节影像学变化综合评估,需要进一步开展临床研究。

6 肺结节的中医药管理与随访

6.1 目标结节变化评定 肺结节的疗效评价对于随访管理、干预措施的实施具有重要作用,目前尚无明确的关于肺结节的疗效评价标准,本共识推荐使用I-ELCAP研究对结节大小进行评估(Ⅱa级,弱推荐)。中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)建议使用平均直径测量肺结节。结节平均直径=(结节实性部分的最大长径+垂直于最大长径的最长短径)÷2。

6.1.1 目标结节进展 符合以下条件之一可认定为目标结节进展:①目标结节平均直径<5 mm,平均直径较前增加≥50%;目标结节平均直径5~9 mm,平均直径较前增加≥30%;目标结节平均直径>10 mm,平均直径较前增加≥20%;②目标结节CT值增大;③目标结节实性成分平均直径增加>1.5 mm;④目标结节计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)计算容积增大;⑤目标结节出现分叶、毛刺、胸膜凹陷征、血管集束征等恶性征象。

6.1.2 目标结节部分吸收 复查目标结节可见,未

见目标结节进展指征且符合以下条件之一可认定为目标结节部分吸收:①目标结节平均直径 $<5\text{ mm}$,平均直径较前减少 $\geq 50\%$;目标结节平均直径 $5\sim 9\text{ mm}$,平均直径较前减少 $\geq 30\%$;目标结节平均直径 $>10\text{ mm}$,平均直径较前减少 $\geq 20\%$;②目标结节CT值减低;③目标结节实性成分减少;④目标结节CAD计算容积减少。

6.1.3 目标结节完全吸收 复查LDCT目标结节不可见。

6.1.4 目标结节稳定 目标结节不符合进展或完全吸收或部分吸收指征,认定为目标结节稳定。

6.2 首次发现肺结节的随访与管理 本共识在中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)的基础上,结合中医药治疗肺结节相关文献研究,制定以下推荐意见(基于指南,强推荐)。

纯磨玻璃结节复查时间:平均直径 $<6.0\text{ mm}$,6~12个月复查;平均直径 $\geq 6.0\text{ mm}$ 且 $<8.0\text{ mm}$,6~12个月复查;平均直径 $\geq 8.0\text{ mm}$ 且 $<15.0\text{ mm}$,3~6个月复查;平均直径 $\geq 15.0\text{ mm}$,1~3个月复查。

实性肺结节/部分实性肺结节复查时间:实性成分平均直径 $<6.0\text{ mm}$,6~12个月复查;实性成分平均直径 $\geq 6.0\text{ mm}$ 且 $<15.0\text{ mm}$,3~6个月复查;实性成分平均直径 $\geq 15.0\text{ mm}$,1~3个月复查或直接活检/PET-CT检查。随访与管理流程见封二图2。

6.3 持续存在肺结节的诊疗与管理

6.3.1 持续存在的肺结节进行证候评价与中医治疗(Ia级,强推荐) 对持续存在的肺结节进行中医证候评价,有证候者行中医治疗,经证候评价后无证候者暂停中医治疗,同时进入下年度筛查。对于纯磨玻璃肺结节 $\geq 6.0\text{ mm}$ 的无证候人群,临床医生可基于肺结节病理特点、肺的生理特性进行中医治疗。见封三图3。

需要提示的是所有经中医药治疗的患者,为了判定中医药客观疗效,临床医生应结合证候变化、结节具体情况、患者心理状况等综合评价后择期随访。

6.3.2 持续存在的肺结节的复查随访管理(基于专家共识,弱推荐) 经中医药辨证治疗后可能出现以下临床情况:复查发现目标结节进展,或目标结节稳定,或目标结节部分吸收,或目标结节完全结节具体情况、患者心理状况等综合评价后择期随访。

6.3.3 持续存在的肺结节的复查随访管理(基于专家共识,弱推荐) 经中医药辨证治疗后可能出现以下临床情况:复查发现目标结节进展,或目标结节

稳定,或目标结节部分吸收,或目标结节完全。随访与管理流程见封三图4。

7 总结

制定相应的方案规范、专家共识、指南是系统性评价中医药预防肿瘤(包括肺癌)疗效的基础工作。中医药是我国干预肺结节的特色优势方法,现有研究仍多集中于一家经验或一方一证,亟需开展多中心、大样本研究评价中医药治疗肺结节的疗效,从而获得临床证据与综合治疗方案。目前关于肺结节早诊及治疗依旧是难点问题,一方面要防止过度干预,另一方面要防止贻误病情。如何平衡二者的关系是关键,这就要对肺结节良恶性判定、管理策略、临床证候分布、辨证药物的选择、中医药治疗时长、结节疗效评价的标准、中医药联合人工智能辅助诊疗系统的应用、新型生物标记物的选择、中医特色的肺结节恶性风险评估模型的建立等临床问题开展系列研究进行评估验证,这也将进一步丰富完善中医药早诊早治肺结节方案,也为进一步规范化的社会推广应用提供基础。

本共识依据现有研究证据及循证方法在以中医药为主导的肺结节早诊早治方面达成共识,以期中医药及中西医结合临床工作者临床实践和科研方向提供参考依据,但本共识并非医疗行业标准,无法保证涵盖所有有效疗法,同时不否认其他疗法的有效性。伴随临床研究证据及新疗法、新技术的产生与发展,共识建议将同期进行增补修正。临床决策仍需医疗卫生从业者结合临床经验与患者意愿个体化制定。

本专家共识参与人员

专家顾问:王 俊 石远凯

专家组长:花宝金 侯 炜

共识制定专家组(按姓氏笔画排序):

王 芳 王 健 方继良 边永君 李卫东
李丛煌 李光熙 李桂侠 杨 帆 杨学东
张 玲 陈赐慧 邵 康 金志超 庞 博
郑红刚 赵 青 赵元辰 赵志正 施 展
秦英刚 耿 良 徐 涛 高业博 蒋树龙
魏华民

统计学专家:杨 伟

共识制定工作组:张曦文 郭秋均 张 兴

亓润智 姜菊玲

执笔人:刘 瑞 李 玥

摘自《中医杂志》2023年9月第64卷第17期