

· 文献综述 ·

肺癌的微创诊断技术进展

崔玉尚 综述 马冬捷 审校

(中国医学科学院北京协和医院胸外科, 北京 100730)

中图分类号: R734.204

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2011)11-1039-04

肺癌的分期治疗原则已经深入人心, 获得专业共识。肺癌的诊断包含两个层面的含义: 原发灶的病理诊断以及纵隔淋巴结等的病理分期诊断。目前微创技术的进展已经能够满足上述要求。本文就此作一综述, 并提出选择应用策略。

1 CT 引导下的经皮肺穿刺技术

随着螺旋 CT 的广泛应用, 经皮肺穿刺活检术对肺部疾病的诊断准确性日益提高。CT 引导经皮肺穿刺活检术简便、微创, 是肺部肿物诊断和鉴别诊断的重要手段之一, 已经广泛应用于临床。对于支气管镜无法到达部位的病变, 定性诊断尤其重要^[1]。

1.1 适应证

经皮肺穿刺技术适应证非常广泛。理论上只要患者没有不可纠正的凝血障碍或无法配合操作的肺内病变, 都可以进行穿刺诊断。靠近主要大血管附近的病变穿刺属于相对禁忌, 表浅的较大的规则病变属于穿刺的最好病例。

1.2 准确性

文献报道^[2,3] CT 引导下肺穿刺活检术对肺部病变的确诊率较高, 一般为 65% ~ 100%, 多在 80% 以上。研究^[4,5]表明, 影响确诊率的因素很多, 操作者的技术熟练程度、患者的合作程度、病理标本的处理等都是可能影响最终结果的主观因素。此外, 病灶的大小、形态、内部特点, 病灶的良恶性, 病灶周边病变特点如阻塞性炎症、黏液栓, 等都是影响确诊率的重要因素。一般认为, 病灶越大, 定位越容易, 取得的组织标本越多, 活检确诊率越高。太小的病灶因为受呼吸的影响相对较大, 定位困难, 易出现取样错误, 以及获取的组织太少等原因, 确诊率明显下降。一般认为 2 cm 以上是比较适合的穿刺病灶, 但 3 cm 以上的病灶并不会进一步增加穿刺确诊率^[2,6]。病灶的位置、进针的深度、年龄等因素对确诊率没有显著影响^[5]。另外, 病灶的内部特征, 主要是均质性, 对结果有较大影响^[4]。病灶内的坏死

液化或者出血都会明显影响诊断的准确性。对于较大的病灶, CT 图像容易显示, 而对于较小的病灶, 由于容积效应则很难显示内部的坏死液化, 从而可能影响确诊。对于临床或影像高度怀疑恶性肿瘤, 而穿刺标本为阴性者, 可考虑再次穿刺活检, 或者多部位、多组织取样。多次穿刺可提高诊断率, 但也增加并发症发生率。

1.3 并发症

出血和气胸是经皮穿刺活检的常见并发症。文献^[3,7]报道气胸发生率为 10% ~ 40%, 肺出血发生率为 26% ~ 33%, 包括穿刺道出血以及病灶及其临近部位出血, 多数并发症较轻微, 仅约 10% 的患者需要置管引流^[3,8]。并发症的发生与病灶大小、深度、部位、有无肺气肿、穿刺次数以及穿刺针粗细有关^[1]。病灶越小、位置越深, 穿刺的难度越大, 重复或肺内留针的时间越长, 因此气胸或出血的发生率越高。

2 经气道以及食道的内镜诊断技术

支气管镜是传统而重要的肺癌的诊断工具。支气管镜活检 (transbronchial lung biopsy, TBLB) 或经支气管镜穿刺针吸活检 (transbronchial needle aspiration, TBNA) 为肺癌的诊断提供了最为简便微创的技术手段, 是呼吸系统疾病的基础检查手段之一。传统支气管镜检查诊断中央型肺癌的敏感性为 83%, 周围型则降为 66%^[9]。TBNA (参考 CT 影像) 提高了肺癌的诊断率和淋巴结分期的准确率, 但由于高度依赖操作者的个人经验, 并且需有较大或融合的淋巴结才能穿刺, 对于纵隔淋巴结分期的准确率差异巨大, 从 39% ~ 78% 不等^[10], 假阴性率为 30%^[11]。由于是“盲穿”, 定位困难, 风险较高, 使得进一步推广应用受到了很大的限制。

支气管镜引导下的超声技术首次报道见于 1992 年^[12]。微型辐射探头可以对支气管壁及其周围细微结构进行探查, 显示肿瘤侵袭程度以及肺门纵隔淋巴结, 经支气管镜超声 (endobronchial

ultrasonography, EBUS) 导引进一步提高了 TBNA 对肺癌淋巴结分期的准确率。然而,探头的性质决定了它仍然不是一种实时显示目标图像的技术。直到 2004 年,新型凸式探头-支气管内超声(cp-EBUS-TBNA)的发展和运用实现了实时超声引导下的 TBNA,即现在通常所说的 EBUS-TBNA。EBUS 的应用扩大了 TBNA 的范围,提高了安全性,因此提高了 TBNA 的敏感性和阴性预测价值^[13]。其应用指征:肺癌的淋巴结分期;肺部肿瘤的诊断;不明原因肺门和(或)纵隔淋巴结病变的诊断;纵隔肿瘤的诊断。经食道入路的超声内镜下细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration, EUS-FNA)相对经气道入路活检而言,对纵隔淋巴结分期起到良好的互补作用,且有较好的耐受性。

EUS-FNA 对于左侧纵隔(4L,5)、隆突下(7p)较容易接近活检,对下纵隔(8,9)淋巴结具有特别的诊断价值,因为纵隔镜或者 EBUS-TBNA 都无法达到下纵隔淋巴结。总体的敏感度在 84% 左右,但假阴性率高达 19%^[10]。而且对右侧气管旁淋巴结敏感性非常低^[14]。

EBUS-TBNA 达到的范围也正是肺癌淋巴结转移的好发区。一组纵隔低转移人群的综合的数据分析^[15]表明,EBUS-TBNA 的敏感性超越了纵隔镜。在另一项前瞻性研究^[16]中,也观察到 EBUS-TBNA 的确诊率超越了纵隔镜。但也有报道^[10]认为,无论是 EBUS-TBNA 抑或是 EUS-FNA,其假阴性率大大超过了纵隔镜(20% & 19% vs. 10%)。Wallace 等^[17]将两种入路结合使用,可以把敏感性由 80% 提高到 90% 以上,阴性预测价值达到 97%,足以媲美纵隔镜。由此,Khoo 等^[18]提出了取代纵隔镜的肺癌诊断和分期的策略方案。在已有的文献资料中,几乎没有并发症出现。简便,安全,可局麻下完成,无需住院,是内镜超声针吸活检的明显优势。很多报道的病例中使用了全身麻醉,是基于患者的舒适性以及操作医生的从容性考量。

3 纵隔镜检查技术

纵隔镜自 20 世纪 50 年代诞生,在 60~70 年代奠定了在肺癌外科中的重要地位。在 20 世纪 90 年代,随着电视内镜技术的兴起和普及,电视纵隔镜应运而生。虽然近几年有了更加微创的分期技术,但电视纵隔镜在肺癌纵隔淋巴结分期中的地位仍不可替代^[19,20]。

纵隔镜手术的适应证和禁忌证:Pearson^[21,22]认为,纵隔镜检查术有两个基本指征,一是对纵隔内肿瘤进行活检以明确诊断,另一个是对支气管肺癌的纵隔转移情况作出评估。Hammoud 等^[23]则认为,

如发现诊断不明的纵隔肿块,只要肿块在纵隔镜可以达到的范围内,均应行纵隔镜检查,肺癌患者应常规进行纵隔镜检查。争议的问题包括几个方面:多数纵隔肿瘤具有手术指征,是否有纵隔镜检查的必要性;对肺癌病人,依据影像结果做选择性纵隔镜检查还是常规行纵隔镜检查术,以及如何与其他新技术联合使用,再次纵隔镜检查的风险等。目前国内医疗中心^[24,25]对于纵隔镜在纵隔疾病诊断和肺癌分期中的地位越来越重视。

电视纵隔镜手术的优点在于损伤较小,取材满意,可以在术中行冰冻组织学病理检查,术后恢复快,以及容易学习掌握等。可以在全麻或局麻下进行,有些可以在门诊完成。纵隔镜检查的结果令人满意^[10,19]:对纵隔淋巴结分期的敏感性在 80% (电视纵隔镜 90%) 以上,特异性为 100%。纵隔镜是纵隔淋巴结确诊的金方法,但存在盲区,纵隔镜探查的 N₂ 范围为 2、4、7、5、6 组。

纵隔镜手术易于掌握,手术较安全。手术并发症很少(1%~3%)^[20,26]。主要为局部感染、气胸,少有周围血管出血、神经损伤等较严重并发症,死亡病例罕见。强调充分熟悉纵隔解剖,充分的学习训练,良好的技能掌握,是避免重要血管、神经损伤的主要方法。否则有可能是“小手术,大损伤”的结果。

4 电视胸腔镜以及电视内科胸腔镜

电视胸腔镜在肺癌分期中的应用包括以下几个方面:

胸腔内探查:适用于周围型肺癌脏胸膜受累及者,或者中心型肺癌伴有胸腔积液者。前者可以协助判断有无胸膜的种植转移;后者可以协助判断胸腔积液的性质,若为恶性,可以同时完成胸腔封闭治疗。二者均可有效避免开胸探查,降低手术的探查率。

肺门探查:可以较准确判断中心型肺癌,或严重肺门淋巴结转移的周围型肺癌的可切除性(彻底切除);必要时可以切开心包探查,尤其是局部晚期肺癌,降低开胸探查率和肺癌姑息切除的机会。

纵隔淋巴结探查:电视胸腔镜视野广阔,可以对多组纵隔以及肺门淋巴结同时进行活检。同侧的纵隔及肺门淋巴结基本都可以探查活检。但胸腔镜无法同时行对侧淋巴结活检,目前只能选择性地用于肺癌分期,不能完全取代纵隔镜检查。电视胸腔镜的淋巴结探查范围理论上可以达到 2、3、4R、5、6、7、8、9、10、11 等各组,但实际操作时,由于操作孔、器械、解剖视野等的限制,不可能一次完成;而且从治疗的角度,也没有必要同时进行这么多组淋巴结活

检。胸腔镜在淋巴结活检或肺癌分期中的应用是有选择性的。

同纵隔镜的 N₂ 分期相比,电视胸腔镜(VATS)肺癌分期能够达到更广的范围,可以有效降低开胸探查率,并对晚期肺癌可以同期完成部分治疗作用,如恶性胸腔积液的胸腔封闭手术^[27]。但 VATS 对 N₂ 的探查活检不如纵隔镜方便,而且只能完成单侧探查;VATS 需要有良好的双腔气管插管单肺通气全身麻醉,这些都是胸腔镜在肺癌分期中的作用受到限制的原因。目前,N₂ 淋巴结是肺癌治疗方案选择的最重要条件,因此,纵隔镜在肺癌分期中的作用更重要。

现代意义上的可弯曲胸腔镜(也称内科胸腔镜)出现于 1996 年,并成为介入呼吸病学的一个有力工具^[28]。它的主要适应证是原因不明的胸腔积液诊断,以及镜下的胸腔封闭。其优点是操作简便,局麻进行,安全性高,对恶性胸膜疾病的诊断、治疗有一定价值,但也存在视野较小,探查不全,取材较小以及角度容易受到限制等缺陷,适应证非常局限,可以作为肺癌分期或胸腔探查的辅助手段。

5 新技术的比较以及联合应用策略

各种微创诊断技术的应用需要结合病变特点、医院条件、患者情况来综合考虑。总体原则应当包含以下几点:①简便、安全,最好能在门诊或者床头操作,风险很低;②高效性,最好一次就有明确结果,或同时兼具治疗作用;③舒适性,患者容易接受,同时带来操作者的从容性,提高效率;④经济性,肺癌的治疗往往花费巨大,检查时要考虑成本承受能力;⑤条件性,因地制宜,选择应用。

最近几年,随着超声与内镜技术的结合,出现了 EBUS-TBNA 及 EUS-FNA 取代纵隔镜的报道^[17,18,29]。国外的对照资料研究已经有报道。Ernst 等^[16]的前瞻对照研究表明,在低转移率人群中,EBUS-TBNA 的确诊率优于纵隔镜。在 Gu 等^[15]所做的 Meta 分析中,总体的敏感性为 93%。但也有不同的报道。Szlubowski 等^[30]的对照研究认为,EBUS-TBNA 的敏感性为 89%,阴性预测价值为 84%(阴性者以纵隔镜验证),揭示了其阴性预测价值的不足。Shrager^[20]对发表的几组对照资料的结果进行了进一步的分析,反驳了 EBUS 优胜论,指出要进行很彻底的检查,全麻是最好的选择,EBUS-TBNA 的创伤并无优势,事实上只有不到 40% 的患者接受了非全麻的 EBUS-TBNA。关于并发症,大宗的报告^[23]已经显示纵隔镜的高度安全性,并发症非常低(0.19%),死亡率 0.04%。同假阴性结果相比,不足为虑。对于敏感性和阴性预测价值,在非选

择病例,纵隔镜都要优于 EBUS-TBNA^[20]。尤其是假阴性率方面,EBUS-TBNA 是 24%,而纵隔镜仅 10%^[10]。由于 N₂ 假阴性对于治疗策略会产生严重干扰,因此是不可接受的。对于费用问题,如果患者在纵隔镜检查后直接手术,费用并不贵,且效率大大提高。从临床实际出发,纵隔镜仍然是纵隔淋巴结分期的金标准^[20]。

基于各种检查方法的优缺点,在循证医学的基础上,美国胸部医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)指南^[10]将影像学基础上的患者分为四类:①明显纵隔侵袭者;②确定纵隔淋巴结肿大者;③仅有一个淋巴结肿大或者无淋巴结肿大的中央型肺癌者;④无淋巴结肿大的周围型 T₁ 或 T₂ 者。对于确定淋巴结肿大者,纵隔镜或者 EBUS 都是可以选择的,但对于 EBUS 非恶性的结果,仍建议纵隔镜确认;对于没有纵隔淋巴结肿大者,他们建议倾向于纵隔镜检查,EBUS 也可以使用,但非恶性的结果必须要有纵隔镜的确认。

目前国内的 EBUS 总体上处于起步阶段,纵隔镜处于艰难的推广阶段。而且国内的经济水平、医院的技术条件千差万别,所以对于国内医生来讲,在充分了解各种微创诊断技术的基础上,结合当地条件,因地制宜,尽量以小的创伤和高效率,完成肺癌的诊断和病理分期,实现肺癌治疗的规范化,是我们应持续努力的方向。

参考文献

- 1 张建伟,许春苗. CT 引导下经皮肺穿刺活检并发症的相关因素分析. 放射学实践, 2007, 22(4): 398-401.
 - 2 Laurent F, Latrabe V, Vergier B, et al. CT-guided transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules smaller than 20 mm: results with an automated 20-gauge coaxial cutting needle. Clin Radiol, 2000, 55(4): 281-287.
 - 3 Yankellevitz DF, Vazquez M, Henschke CI. Special techniques in transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. Radiol Clin North Am, 2000, 38(2): 267-279.
 - 4 赵云,姜东亮,钟涛. 198 例经皮肺穿刺活检术结果及影响因素分析. 山东医药, 2010, 50(31): 90-91.
 - 5 王海彦,庄一平,张晋,等. CT 引导下肺穿刺活检诊断肺部肿块准确性的影响因素分析. 影像诊断与介入放射学杂志, 2007, 16(4): 170-172.
 - 6 张雪梅,丁仕义,牟伟. CT 引导肺穿刺活检对不同大小病灶的应用价值. 中国医学影像学杂志, 2005, 13(1): 38-40.
 - 7 Ko JP, Shepard JO, Drucker EA, et al. Factors influencing pneumothorax rate at lung biopsy: are dwell time and angle of pleural puncture contributing factors? Radiology, 2001, 218(2): 491-496.
 - 8 Yeow KM, See LC, Lui KW, et al. Risk factors for pneumothorax and bleeding after CT-guided percutaneous coaxial cutting needle biopsy of lung lesions. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12(11): 1305-1312.
 - 9 中华医学会. 临床诊疗指南. 胸外科分册. 北京: 人民卫生出版社, 2009. 20.
- (下转第 1051 页)