

# 肺部小结节胸腔镜手术前定位方法的研究进展\*

谭晓刚 综述 张毅\*\* 审校

(首都医科大学宣武医院胸外科,北京 100053)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2021)12-1112-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.12.012

在世界范围内,肺癌的发病率和死亡率依然居全部恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。2019 年我国防癌报告显示,2015 年我国肺癌发病率为 57.26/10 万,当年新发病例约为 78.7 万例,发病率在男性居第 1 位,在女性居第 2 位。肺癌死亡率为 45.87/10 万,死亡共计 63.1 万例,男性和女性肺癌死亡率均为恶性肿瘤的第一<sup>[2]</sup>。随着社会经济水平的不断提高,人们的健康意识的不断增强,低剂量螺旋 CT 被用于越来越多的高危人群肺癌筛查,肺小结节发现概率也随之增加<sup>[3]</sup>。肺结节是指直径 $\leq 3$  cm 的肺部病灶,按照其实性成分占比,分为纯磨玻璃结节(pure ground-glass nodule, pGGN)、混合磨玻璃结节(mixed ground-glass nodule, mGGN)和实性结节<sup>[4]</sup>。前两种生长相对缓慢,但较肺实性结节恶性概率高<sup>[5,6]</sup>。此外,pGGN 在生长过程中出现实性成分或变为实性结节,此时该结节会有更高的风险转变为浸润性腺癌<sup>[7]</sup>。电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)损伤小,术后恢复快,对早期肺癌尤其是磨玻璃结节(ground-glass nodule, GGN)具有显著优势,被广泛应用于临床中<sup>[8,9]</sup>。但对于直径 $< 1$  cm、距离脏层胸膜超过 5 mm 的小结节无法通过术者直视下或手指的触觉以及借助腔镜器械滑行感知进行定位,延长手术探查时间,特别是对于质地柔软的 pGGN,更加大手术难度,增加开胸的风险<sup>[10,11]</sup>。因而肺小结节定位,关系到能否精准、快捷找到并切除病灶,是 VATS 肺结节手术治疗成功的重要环节<sup>[12]</sup>。本文就肺结节定位方法及各自优

缺点进行文献总结。

## 1 术前 CT 引导定位

### 1.1 微弹簧圈定位法

微弹簧圈最先应用于血管栓塞,是介入操作中常用的医疗器械之一。由人造纤维包绕中央的不锈钢丝,CT 引导下经穿刺针向肺部小结节病变部位放置,微弹簧圈在人肺内呈螺旋状。1994 年 Asamura 等<sup>[13]</sup>首次报道术前微弹簧圈肺内定位肺结节,术中 X 线透视辅助定位。微弹簧圈一端定位于肺内靶病灶附近,另一端留置于周围和脏层胸膜外或胸膜间隙内,为双重定位。根据其头端与病灶的位置关系及病灶深度,可精准定位肺结节,而且弹簧圈具有固定可靠、不易脱落的特点。由于弹簧圈不透 X 线,VATS 术中可以通过术者直视或手指的触觉以及 X 线透视等多种方法达到精准定位。实时定位病灶,减少术中探查损伤及时耗;准确切除病灶,并最大限度地保护正常肺组织;机体创伤小,患者易于接受。Park 等<sup>[14]</sup>对 459 例肺结节行微弹簧圈术前定位,97% 的患者定位成功,6% 的患者定位操作过程中肺出血,16% 的患者出现气胸。微弹簧圈与其他肺部小结节胸腔镜术前定位方法比较也有一定优势。Hwang 等<sup>[15]</sup>分别用 Hook-wire(A 组)与微弹簧圈(B 组)进行肺结节定位,2 组均成功通过手术切除病灶,B 组无移位,A 组 4 例发生移位,B 组患者疼痛评分、VATS 手术时间及切除手术标本的体积明显小于 A 组。虽然 2 组均无与定位相关的严重并发

\* 基金项目:首都医科大学临床专科学院(系)开放课题(No. RG00667);首都医科大学本科生科研创新项目(XSKY2020135)

\*\* 通讯作者,E-mail:steven9130@sina.com

症,但微弹簧圈较 Hook-wire 肺结节定位具有无移位和较少疼痛的优点。术后发生气胸、微弹簧圈定位针的置入深度,是影响定位成功的独立危险因素<sup>[16]</sup>。由于弹簧圈体积小,触摸感觉具有一定困难,为确保手术切除的准确性,手术过程中需要 X 线透视,在一定程度上会增加手术辐射量及难度。陈志明等<sup>[17]</sup>创新性利用双弹簧圈标记定位 45 例肺结节,当日或次日行胸腔镜楔形切除肺内病灶,定位成功率 100%,无气胸、咯血发生,未发生弹簧圈移位、脱落。此方法对于术中 X 线透视依赖小,并发症少,值得临床推广应用。

### 1.2 带钩金属丝定位法(Hook-wire)

Hook-wire 定位法是最早开展也是至今应用范围最广的结节定位方法<sup>[18]</sup>。Hook-wire 为头部弯曲成钩状的金属丝,与“吊鱼钩”类似。操作时套管针在 CT 引导下经皮穿刺刺入小结节,退出穿刺针时释放钩子,牢牢钩住结节。操作简单,定位安全,成功率较高,可显著缩短手术时间,降低中转开胸率;避免病灶破坏影响病理检查结果<sup>[19]</sup>。Hook-wire 为有创的定位方法,气胸、出血和定位针脱落等并发症不可避免,钩丝脱落仍然是 Hook-wire 定位失败的主要原因<sup>[20]</sup>。脱位不仅发生在患者转运过程,手术操作中也可能出现。Seo 等<sup>[21]</sup>报道肺内的钢丝头端至肺胸膜的垂直距离是钢丝脱落的独立风险因素。李冬等<sup>[22]</sup>采用 Hook-wire 对 98 例术前肺部小结节定位,定位成功率 98.29%,定位时间 19~30 min,穿刺后 22.4% 的患者出现气胸,1.2% 的患者肺出血,钩线脱落发生率 3.1%。于修义等<sup>[23]</sup>在移动 CT 引导下用 Hook-wire 术前定位 62 个肺小结节,定位成功 59 个,成功率 95.2% (59/62),移位率 4.8% (3/62),定位后气胸发生率 22% (11/50)。针对钩丝脱落的问题,Hook-wire 同时应用亚甲蓝染色通过双重定位以避免钩丝脱落造成手术失败。Thistlethwaite 等<sup>[24]</sup>对 253 例肺小结节行 CT 引导下 Hook-wire 同时应用亚甲蓝染色双重定位的胸腔镜手术,245 例定位成功,成功率为 96.8%,虽然 8 例 Hook-wire 定位失败,但其中 7 例由于同时注射亚甲蓝而定位成功,使手术顺利施行。

### 1.3 医用生物胶定位法

医用生物胶主要成分为氨基丙烯酸酯,遇到水或血液等弱基立即聚合,主要用于对器官、组织创面

渗血的封闭、止血。由于此特性医用胶可以在体内迅速固化,确保定位的准确性,同时可阻断血管断端,使血液凝固,从而减少因穿刺导致的漏气和出血,尤其适用于同侧多发结节的定位及手术。医用胶形成的颗粒体,与亚甲蓝等注射液体相比,在体内保留时间更长,使手术衔接更为从容。定位时,定位针头应放置在肺结节周边 15 mm 的范围内,如果过近,胶弥散可能污染结节,干扰病理诊断;如果距离结节较远,切割目标肺组织时可能出现病灶遗漏。李元博等<sup>[25]</sup>报道 44 例 54 个结节(多发结节 11 例)均准确定位,无术后并发症,表明 CT 引导下医用胶定位无论多发还是单发结节同样安全、有效。Huang 等<sup>[26]</sup>对 113 例行 CT 引导下医用生物胶定位和胸腔镜下结节切除手术,成功率为 100%,定位后有 8% 的患者出现轻微气胸,另有少数患者出现疼痛和咳嗽,但均自行好转,进一步证明使用医用生物胶进行术前定位的有效性和安全性。范庆浩等<sup>[27]</sup>比较 Hook-wire 与医用生物胶术前定位成功率及定位时间。术前将 68 例肺小结节随机分为试验组(医用生物胶)和对照组(Hook-wire),各 34 例。试验组定位时间明显短于对照组(19.97 min vs. 24.37 min),并且成功率明显高于对照组(97.14% vs. 80.0%)。在实际操作中,医用胶依然存在一些不足,刺激性气味可引起患者咳嗽等不适,甚至注射速度过快甚至造成肺栓塞<sup>[28]</sup>,定位点距离肿瘤较近时气胸发生风险较高等<sup>[29]</sup>,故操作时应注意医用胶注射速度、注射剂量以及注射部位,在发挥该技术准确定位优势的基础上,进一步提高安全性。

### 1.4 亚甲蓝定位法

亚甲蓝又名美蓝,其水溶液在氧化性环境中蓝色,被用作化学示踪剂。Lenglinger 等<sup>[30]</sup>报道 VATS 术前采用亚甲蓝定位肺结节,术中可以直视所有染色结节且触诊确实,首次报道亚甲蓝在肺结节定位安全性和可行性。Stephenson 等<sup>[31]</sup>总结 30 例肺结节(平均 8 mm)术前亚甲蓝定位的临床资料,定位平均深度为 17 mm 时,97% 的患者和 93% 的结节仍能检测到胸膜表面的染料,所有患者术后没有发生严重并发症。由于亚甲蓝自身特性也存在某些弊端,亚甲蓝易弥散,要求胸腔镜手术最佳时间是在定位注射后的 3 h 内,给手术安排和衔接带来不便。由于其容易扩散,手术间隔时间较长使肺表面定位

区域变大,造成正常肺组织不必要的损失。由于亚甲蓝价格便宜,材料易取得,定位中患者痛感相对较轻,研究者在发挥其上述优势的基础上,使用一些新型物质混合定位,与单纯使用亚甲蓝注射定位相比,明显减少因亚甲蓝易弥散而造成手术失败。Liu 等<sup>[32]</sup>报道胸腔镜术前采用亚甲蓝联合注射医用胶定位肺小结节,医用胶注入肺小结节周围后迅速凝固,使亚甲蓝无法扩散,与单纯使用亚甲蓝注射定位相比,缩短手术时间、住院时间,减少术后并发症,但必须即配即用,以免医用胶迅速凝固堵塞定位穿刺针道。

## 2 术中影像介导定位

### 2.1 术中超声定位

肺组织是一个充满气体的脏器,人体软组织与气体的声阻差别极大,声束难以穿透肺组织而在其表面出现近似全反射的强烈回声,使超声对肺部疾病的诊断有很大的局限性。随着超声设备硬件和软件技术的革新,高分辨率超声在肺部结节良恶性病变鉴别诊断中的作用日益突出。Kondo 等<sup>[33]</sup>对 53 例 GGN 进行术中超声定位,定位成功率高达 100% 且无并发症产生,证明术中超声检查可以安全有效地定位完全塌陷肺部的 GGN,并且使用探头按压肺的内脏胸膜消除肿瘤周围的空气可改善 GGN 的识别。周银杰等<sup>[34]</sup>报道术中超声检查 86 枚肺结节,78 枚定位成功,准确率 90.7%,平均耗时 7.3 min,相比其他定位方法用时短,因患者罹患肺大疱或弥漫性肺气肿,造成超声干扰,导致 6 枚结节定位失败。术中超声定位有安全无创、定位准确并且费用低的优点。目前,国内外只有少量肺结节术中超声的研究报道,主要原因为不仅操作者需要丰富的临床经验,同时如果肺结节患者患有慢性阻塞性肺疾病,或者双腔气管插管等原因,术中患肺不能完全塌陷,也给定位造成困难。

### 2.2 术中近红外线扫描定位

吲哚菁绿作为一种静脉注射荧光显影药物,已经得到 FDA 的允许。由于无放射性,在组织中有较强的穿透能力,很适合用于生物成像,是一种良好的示踪剂<sup>[35]</sup>。Keating 等<sup>[36]</sup>2015 年术前在结节附近注射吲哚菁绿,术胸部 CT 扫描肺结节位置与术中用近红外成像胸腔镜探查的荧光区域相符,于荧

光区域的边缘成功施行肺小结节的切除手术。Zhang 等<sup>[37]</sup>选取 46 例(结节直径 < 3 cm),对其中 35 例行肺部楔形切除,11 例行肺段切除。术前通过 CT 定位在结节附近注射吲哚菁绿,术中使用近红外胸腔镜对结节进行定位,根据吲哚菁绿的范围选择切口边缘。除 1 例术中结节难以探测而施行肺叶切除外,其余病例均成功定位并切除,术后所有患者无相关的不良反应。可见,使用吲哚菁绿术中成像是安全有效的。由于吲哚菁绿几乎可以与所有蛋白质结合,可能会增加非特异性荧光,存在假阳性的荧光显像弊端,而且术中必须使用近红外胸腔镜,设备费用昂贵,不利于广泛开展。

### 2.3 电磁导航支气管镜(electromagnetic navigation bronchoscope, ENB)定位

ENB 是将 CT 成像和传统支气管镜相结合,重建患者的解剖结构,从而达到定位的目的<sup>[38]</sup>。Brown 等<sup>[39]</sup>研究证明 ENB 利用亚甲蓝定位肺小结节的安全可行性。Krimsky 等<sup>[40]</sup>利用 ENB 术前定位 21 个微小肺结节(平均 13.4 mm),17 个定位成功,通过辨识术中病灶附近脏层胸膜标记的染料,成功切除肺结节。由于定位时不穿破胸膜,与经胸壁穿刺定位相比,ENB 气胸发生率明显降低<sup>[41]</sup>。少数患者定位后有轻微的出血及低氧血症,目前为止还未见死亡病例的报道。Bolton 等<sup>[42]</sup>比较 ENB 与 CT 引导下定位肺结节,两者安全性无差别,但 ENB 定位与肺部手术切除的平均间隔时间显著缩短(27 min vs. 189 min,  $P < 0.001$ )。ENB 最大的优势在于安全性,昂贵的价格制约 ENB 定位技术的普及。

综上,肺部小结节术前及术中辅助定位技术大大提高 VAST 肺结节切除术的成功率,降低微创术中中转开胸的机率,具有重要的临床意义。每种方法各有优缺点,临床上应根据实际情况选择相应的定位方法。随着现代科技水平进步,ENB、近红外荧光及介入性荧光透视系统等新一代定位技术在将来可能会越来越普及。理想的定位标记物应兼具精准性、安全性及经济性。针对独特人群给予个体化定位方法选择是未来肺部小结节术前定位的发展方向。

## 参考文献

- 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394 - 424.
- 2 Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2019, 41 (1): 19 - 28.
- 3 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). *中国肺癌杂志*, 2018, 21 (2): 67 - 75.
- 4 Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society; glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*, 2008, 246 (3): 697 - 722.
- 5 Tang EK, Chen CS, Wu CC, et al. Natural history of persistent pulmonary subsolid nodules; Long-term observation of different interval growth. *Heart Lung Circ*, 2019, 28 (11): 1747 - 1754.
- 6 Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules; A prospective multicenter study. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (7): 1012 - 1028.
- 7 Miyoshi T, Aokage K, Katsumata S, et al. Ground-glass opacity is a strong prognosticator for pathologic stage I A lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2019, 108 (1): 249 - 255.
- 8 王群, 蒋伟, 王琳, 等. 肺部磨玻璃结节的处理原则和共识及手术技巧. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41 (1): 6 - 9.
- 9 张真榕. 基于高分辨 CT 影像学指导  $\leq 2$  cm 磨玻璃结节肺癌手术方式胸外科专家共识 (2019 版). *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27 (4): 43 - 48.
- 10 Awais O, Reidy MR, Mehta K, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy guided dye marking for thoroscopic resection of pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102 (1): 223 - 229.
- 11 Deng C, Cao X, Wu D, et al. Small lung lesions invisible under fluoroscopy are located accurately by three-dimensional localization technique on chest wall surface and performed bronchoscopy procedures to increase diagnostic yields. *BMC Pulm Med*, 2016, 16 (1): 166.
- 12 Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the Solitary Pulmonary Nodule. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141 (7): 927 - 931.
- 13 Asamura H, Kondo H, Naruke T, et al. Computed tomography-guided coil injection and thoroscopic pulmonary resection under roentgenographic fluoroscopy. *Ann Thorac Surg*, 1994, 58 (5): 1542 - 1544.
- 14 Park CH, Han K, Hur J, et al. Comparative effectiveness and safety of preoperative lung localization for pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2017, 151 (2): 316 - 328.
- 15 Hwang S, Kim TG, Song YG. Comparison of hook wire versus coil localization for video-assisted thoracoscopic surgery. *Thorac Cancer*, 2018, 9 (3): 384 - 389.
- 16 Sui X, Zhao H, Yang F, et al. Analysis of factors affecting successful microcoil localization for pulmonary nodules. *J Surg Res*, 2018, 224: 193 - 199.
- 17 陈志明, 吕梁, 彭俊, 等. 胸腔镜术前 CT 引导下双弹簧圈标记定位孤立性肺结节. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13 (7): 402 - 405.
- 18 Miyoshi K, Toyooka S, Gohara H, et al. Clinical outcomes of short hook wire and suture marking system in thoracoscopic resection for pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36 (2): 378 - 382.
- 19 Xu C, Yuan Q, Wang Y, et al. Usefulness of virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound guided transbronchial lung biopsy for solitary pulmonary nodules. *Medicine*, 2019, 98 (7): e14248.
- 20 Li C, Liu B, Jia H, et al. Computed tomography-guided hook wire localization facilitates video-assisted thoracoscopic surgery of pulmonary ground-glass nodules. *Thorac Cancer*, 2018, 9 (9): 1145 - 1150.
- 21 Seo JM, Lee HY, Hong KK, et al. Factors determining successful computed tomography-guided localization of lung nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143 (4): 809 - 814.
- 22 李冬, 沈琦斌, 邢屹峰, 等. 肺部小结节胸腔镜术 CT 引导下钩线穿刺定位的临床应用. *浙江医学*, 2017, 39 (13): 1113 - 1115.
- 23 于修义, 耿国军, 刘鸿鸣, 等. 移动 CT 在肺小结节术前及术中定位中的价值. *中国微创外科杂志*, 2019, 19 (5): 40 - 42.
- 24 Thistlethwaite PA, Gower JR, Hernandez M, et al. Needle localization of small pulmonary nodules; Lessons learned. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155 (5): 2140 - 2147.
- 25 李元博, 苏雷, 钱坤, 等. 肺小结节胸腔镜术前 CT 引导下注射医用胶定位的临床体会. *中国微创外科杂志*, 2019, 225 (12): 74 - 77.
- 26 Huang BY, Zhou JJ, Song XY, et al. Clinical analysis of percutaneous computed tomography-guided injection of cyanoacrylate for localization of 115 small pulmonary lesions in 113 asymptomatic patients. *J Int Med Res*, 2019, 47 (5): 2145 - 2156.
- 27 范浩浩, 吴晓明, 汪军峰, 等. 肺小结节胸腔镜术前 CT 引导硬化剂定位的临床比较研究. *中国现代医生*, 2017, 55 (18): 16 - 19, 23.
- 28 Ueda K, Hayashi M, Tanaka T, et al. Omitting chest tube drainage after thoracoscopic major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44 (2): 225 - 2299.
- 29 Song IH, Yum S, Choi W, et al. Clinical application of single incision thoracoscopic surgery; early experience of 264 cases. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9 (1): 44.
- 30 Lenglinger FX, Schwarz CD, Artmann W. Localization of pulmonary nodules before thoracoscopic surgery; value of percutaneous staining with methylene blue. *Am J Roentgenol*, 1994, 163 (2): 297 - 300.
- 31 Stephenson JA, Mahfouz A, Rathinam S, et al. A simple and safe technique for CT guided lung nodule marking prior to video assisted

- thoroscopic surgical resection revisited. *Lung Cancer Int*, 2015, (2015):1-3.
- 32 Liu P, Lin W, Lin G, et al. Application of CT-guided injection of medical glue combined with methylene blue in localization before resection of small pulmonary nodules using thoracoscopy. *Chongqing Medicine*, 2018, 47(20):2682-2684, 2688.
- 33 Kondo R, Yoshida K, Hamanaka K, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of pulmonary ground-glass opacities. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(4):837-842.
- 34 Zhou YJ, Zhao GF, Shen HB, et al. Application of intraoperative ultrasound localization in thoracic surgery for small pulmonary nodules. *Modern Practical Med*, 2016, 28(3):316-317.
- 35 Liang X, Shang W, Chi C, et al. Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. *Cancer Letters*, 2016, 383(2):243-249.
- 36 Keating JJ, Kennedy GT, Singhal S. Identification of a subcentimeter pulmonary adenocarcinoma using intraoperative near-infrared imaging during video-assisted thoracoscopic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(3):e51-e53.
- 37 Zhang C, Lin H, Fu R, et al. Application of indocyanine green fluorescence for precision sublobar resection. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4):624-630.
- 38 Wang C, Wang Z, Zhao T, et al. Optical molecular imaging for tumor detection and image-guided surgery. *Biomaterials*, 2018, 157:62-75.
- 39 Brown J, Lee TJ, Joiner T, et al. Using Electromagnetic navigation bronchoscopy and dye injection to aid in video-assisted lung resection. *Am Surg*, 2016, 82(11):1052-1054.
- 40 Krinsky WS, Minnich DJ, Cattaneo SM, et al. Thoracoscopic detection of occult indeterminate pulmonary nodules using bronchoscopic pleural dye marking. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2014, 4(1):10-14.
- 41 Folch EE, Labarca G, Ospina-Delgado D, et al. Sensitivity and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung cancer diagnosis: Systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2020, 158(4):1753-1769.
- 42 Bolton WD, Cochran T, Ben S, et al. Electromagnetic navigational bronchoscopy reduces the time required for localization and resection of lung nodules. *Innovations (Phila)*, 2017, 12(5):333-337.

(收稿日期:2021-04-09)

(修回日期:2021-09-05)

(责任编辑:李贺琼)