

支气管内超声引导针吸活检术在非小细胞肺癌术前分期中的临床应用

隋锡朝 赵辉 周足力 李晓 李剑锋 李运 姜冠潮 王俊

【摘要】 目的 探讨支气管内超声引导针吸活检术(EBUS-TBNA)在非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期中的应用价值。方法 2010年9月至2012年9月,北京大学人民医院利用EBUS-TBNA对术前确诊或CT扫描高度怀疑非小细胞肺癌且伴有纵隔淋巴结肿大(N_2 站淋巴结短径 ≥ 1.0 cm,或 N_1 站淋巴结短径 ≥ 1.0 cm且 N_2 多站短径 ≥ 0.5 cm者),有手术切除可能,术前无放、化疗史的126例患者进行纵隔淋巴结分期。最终入组82例非小细胞肺癌患者。结果 该组82例患者,经EBUS-TBNA检查证实纵隔淋巴结转移(阳性)者54例,未见纵隔淋巴结转移(阴性)者28例。EBUS-TBNA在该组肺癌术前纵隔淋巴结分期中的敏感度、特异度和准确性分别为94.7%(54/57)、100.0%(25/25)和96.3%(79/82),阳性预测值及阴性预测值分别为100.0%(54/54)和89.3%(25/28)。而CT对于本组患者纵隔淋巴结分期中的敏感度、特异度和准确性分别为98.2%(55/56)、38.5%(10/26)和79.3%(65/82),阳性预测值及阴性预测值分别为77.5%(55/71)和90.9%(10/11)。CT在术前纵隔淋巴结分期中的假阳性率为22.5%(16/71)。全组中,16例(19.5%)肺癌患者因EBUS-TBNA病理结果改变了治疗策略。结论 EBUS-TBNA用于非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期的敏感性、特异性和准确性较高。EBUS-TBNA可以作为非小细胞肺癌术前分期、指导治疗策略的检查手段。

【关键词】 支气管内超声; 经支气管针吸活检; 肺癌,分期

Clinical application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in preoperative staging of non-small cell lung cancer Sui Xizhao, Zhao Hui, Zhou Zuli, Li Xiao, Li Jianfeng, Li Yun, Jiang Guanchao, Wang Jun. Department of Thoracic Surgery, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: Wang Jun, Email: jwangmd@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To determine the value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in staging of mediastinal lymph nodes of lung cancer. **Methods** From September 2010 to September 2012, mediastinal lymph node staging was conducted by EBUS-TBNA among patients in People's Hospital, Peking University with confirmed or suspicious non-small cell lung cancer and detected enlarged mediastinal lymph nodes (short diameter of lymph node at $N_2 \geq 1.0$ cm, or short diameter of lymph node at $N_1 \geq 1.0$ cm with short diameter of lymph node at $N_2 \geq 0.5$ cm) who had the chance of surgical resection and no history of radiotherapy and chemotherapy before operation. A total of 82 patients with non-small cell lung cancer were involved. **Results** Of the 82 patients, mediastinal lymph node metastasis (positive finding) was confirmed by EBUS-TBNA in 54 patients, and no mediastinal lymph node metastasis (negative finding) was detected in the other 28 patients. The diagnostic sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of EBUS-TBNA for the preoperative staging of mediastinal lymph nodes of lung cancer were 94.7% (54/57), 100.0% (25/25), 96.3% (79/82), 100.0% (54/54) and 89.3% (25/28), respectively. The diagnostic sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of CT scans for the preoperative staging of mediastinal lymph nodes of lung cancer were 98.2% (55/56), 38.5%

(10/26), 79.3%(65/82), 77.5%(55/71) and 90.9%(10/11), respectively. The false positive rate of CT scans for the preoperative staging of mediastinal lymph nodes was 22.5%(16/71). EBUS-TBNA resulted in the alteration of individual treatment strategies in 16 patients (19.5%). **Conclusion** EBUS-TBNA has the high diagnostic sensitivity, specificity and accuracy for the staging of mediastinal lymph nodes of non-small cell lung cancer, which may serve as an effective technique for preoperative staging and treatment guiding.

【Key words】 Endobronchial ultrasound; Transbronchial needle aspiration; Lung cancer, Staging

对纵隔淋巴结分期的评估是非小细胞肺癌个体化治疗的关键步骤,但现有影像学方法用于纵隔淋巴结分期的准确率不高^[1],有创性手段仍是必要的诊断方法^[2]。支气管内超声引导针吸穿刺活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)作为近年来出现的一种新技术,在肺癌纵隔淋巴结分期中的应用价值逐步得到人们的认可,并替代了大部分纵隔镜等有创性分期手术,但国内相关研究较少,且多为回顾性研究。本研究拟利用 EBUS-TBNA 技术,对影像学分期为 cN₁₋₂ 的患者进行穿刺活检,根据 EBUS-TBNA 病理结果制定治疗策略,探讨 EBUS-TBNA 在纵隔淋巴结分期中的临床应用价值。

资料与方法

一、临床资料

本研究开始于 2010 年 9 月,截至 2012 年 9 月,获北京大学人民医院伦理委员会批准,所有患者术前均签署知情同意书。入组标准:(1)术前 CT 影像学检查确诊或高度怀疑非小细胞肺癌的患者;(2)影像学检查示纵隔淋巴结肿大(N₂ 站淋巴结短径 ≥ 1.0 cm,或 N₁ 站淋巴结短径 ≥ 1.0 cm 且 N₂ 多站短径 ≥ 0.5 cm 者);(3)有手术切除可能;(4)术前无放、化疗史。排除标准:(1)无法手术的 T₄ 或 M₁ 期;(2)确诊 N₃ 期(锁骨上淋巴结转移);(3)无法耐受支气管镜检查;(4)无法耐受手术。纵隔淋巴结的命名根据国际肺癌研究协会(international association for the study of lung cancer, IASLC)制定的肺癌区域淋巴结分布图谱(2009)^[2]。共有 126 例患者纳入本研究,根据穿刺纵隔淋巴结标本病理学诊断,排除 24 例小细胞肺癌患者及 20 例 N₃ 非小细胞肺癌患者,最终入组 82 例非小细胞肺癌。

二、EBUS-TBNA 检查方法

操作前常规行 2%利多卡因 10 ml 雾化吸入 15~20 min。操作时,患者取去枕仰卧位,行静脉全身麻醉(保留自主呼吸),经 5 号内镜面罩连接麻醉机吸氧(5 L/min)。如患者出现舌后坠则适当托起下颌,随患者自主呼吸手法辅助通气。进镜后经操作管道间断注入 2%利多卡因 2 ml,减轻咳嗽反射。监测患者的心率、血压及脉搏血氧饱和度。

首先进行常规支气管镜检查,并彻底清理气道内分泌物,以减少对后续检查的干扰。而后,经口置入超声支气管镜(BF-UC260F-OL8; Olympus, 日本),利用超声图像顺序探查纵隔内各站淋巴结,对于影像学肿大或可疑转移淋巴结(>5 mm)均进行穿刺活检。明确目标淋巴结及气管壁穿刺部位(软骨环间隙)后,经工作通道置入 EBUS-TBNA 专用的 22G 穿刺活检针(NA-201SX-4022; Olympus, Japan),在超声图像的实时监视下进行穿刺活检。穿刺前常规进行多普勒检查,以避免损伤血管。穿刺标本分别经涂片、固定(95%乙醇)及染色后进行细胞病理学检查;所获得的组织标本经 4%甲醛固定后送病理科检查。如需对多站淋巴结进行穿刺,为避免交叉污染,需更换穿刺活检针。

术中根据快速现场细胞病理学检查(rapid on-site cytopathologic examination, ROSE)结果评价标本取材的满意程度以及是否需要进一步活检。穿刺取材满意的标准为能够获得明确的病理诊断和(或)涂片中可见大量淋巴细胞。

三、EBUS-TBNA 检查结果评价及治疗策略

EBUS-TBNA 穿刺纵隔淋巴结标本病理学检查可见非小细胞癌转移证据者,定义为阳性结果(分期为 N₂);纵隔淋巴结无明确恶性证据者,定义为阴性结果(分期为 N₀₋₁);排除病理学检查结果为小细胞肺癌纵隔淋巴结转移或 EBUS-TBNA 纵隔淋巴结分期为 N₃ 的非小细胞肺癌患者。所有

EBUS-TBNA 纵隔淋巴结分期为 cN₀₋₁ 或单站 pN₂ 转移(<3 cm) 的患者进一步接受胸腔镜或开胸根治性手术;多站或巨块型 N₂ 转移者行放化疗或化疗,经再分期后决定下一阶段治疗策略;无法耐受手术的患者进行系统性放化疗。

四、统计学方法

收集患者的临床资料、影像学资料、手术资料及术后病理结果,包括年龄、性别、原发肿瘤病理类型、穿刺淋巴结位置、超声下穿刺淋巴结大小、CT 评价结果及 EBUS-TBNA 穿刺病理结果等。用 Excel 2010 统计软件进行数据处理,分别计算 EBUS-TBNA 和 CT 对纵隔淋巴结分期的敏感度、特异度、准确性以及阳性预测值、阴性预测值。

结 果

一、非小细胞肺癌患者的基本资料

82 例入选患者中,男性 62 例,女性 20 例;年龄 38~83 岁,平均 64.7 岁。其中 71 例为 CT 下纵隔淋巴结短径 ≥ 1.0 cm,11 例为 N₁ 站纵隔淋巴结短径 ≥ 1.0 cm 且 N₂ 多站短径 ≥ 0.5 cm 者;根据 EBUS-TBNA 穿刺病理分期,28 例为 cN₀₋₁,54 例为 cN₂ 期(图 1)。全组共穿刺 117 组淋巴结,其中 R₂ 组 3 例,R₁ 组 45 例,L₄ 组 12 例,L₇ 组 38 例,L₁₀ 组 5 例,L₁₁ 组 14 例(表 1)。每组淋巴结穿刺 1~5 次,平均 2.27 次。穿刺淋巴结长径 10~49 mm,平均

22 mm;短径 6~35 mm,平均 14 mm。淋巴结穿刺取材满意率 98.8%(81/82)。所有患者检查耐受良好,无明显不适,无一例发生术中低氧血症或其他相关并发症发生。

表 1 非小细胞肺癌患者的病理类型及 EBUS-TBNA 穿刺淋巴结位置

项目	例数
病理类型	
腺癌	39
鳞癌	33
大细胞癌	4
腺鳞癌	2
肉瘤样癌	2
未分化癌	1
复合型小细胞癌	1
穿刺淋巴结位置	
R ₂ 组	3
R ₁ 组	45
L ₄ 组	12
L ₇ 组	38
L ₁₀ 组	5
L ₁₁ 组	14

注:EBUS-TBNA 为支气管内超声引导针吸活检术

二、CT 和 EBUS-TBNA 对纵隔淋巴结分期与最终病理分期比较

54 例纵隔淋巴结病理结果为阳性者中,有 44 例行非手术治疗(放疗+化疗或单纯化疗),9 例孤立性 N₂ 淋巴结转移者接受手术治疗,另有 1 例因穿刺标本难以鉴别小细胞肺癌行胸腔镜手术活检。纵隔淋巴结病理结果为阴性者 28 例,所有患者接受胸腔镜或开胸手术,行肺叶或亚肺叶切除加纵隔淋巴结清扫术,其中 25 例术后病理证实纵隔淋巴结未见转移,与 EBUS-TBNA 病理结果相符;3 例纵隔淋巴结转移,EBUS-TBNA 病理结果为假阴性。EBUS-TBNA 对于本组患者纵隔淋巴结分期中的敏感度、特异度和准确性分别为 94.7%(54/57)、100.0%(25/25)和 96.3%(79/82),阳性预测值及阴性预测值分别为 100.0%(54/54)和 89.3%(25/28)。而 CT 对于本组患者纵隔淋巴结分期中的敏感度、特异度和准确性分别为 98.2%(55/56)、38.5%(10/26)和 79.3%(65/82),阳性预测值和阴性预测值分别为 77.5%(55/71)和 90.9%(10/11)。CT 在术前纵隔淋巴结分期的假阳性率为 22.5%(16/71)。19.5%(16/82)的肺癌患者因 EBUS-TBNA 病理结果改变了治疗策略(表 2)。

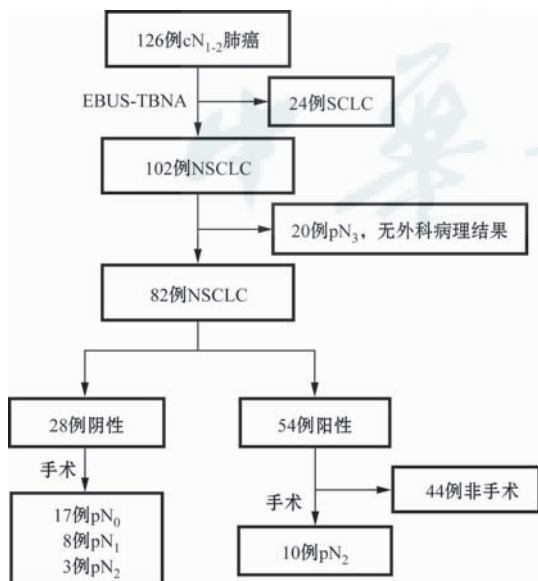


图 1 非小细胞肺癌患者纵隔淋巴结分期评估研究流程图

表 2 非小细胞肺癌患者 CT、EBUS-TBNA 纵隔淋巴结分期与最终病理分期比较(例)

检查方法	病理学检查 N ₂		总例数
	阳性数	阴性数	
CT			
阳性	55	16	71
阴性	1	10	11
EBUS-TBNA			
阳性	54	0	54
阴性	3	25	28

讨 论

手术是现阶段非小细胞肺癌预后最好的治疗方式,纵隔淋巴结的评估是患者能否接受手术治疗的决定性因素之一,直接关系到治疗策略的制定,分期的准确性显得尤为重要^[3-4]。影像学技术是纵隔淋巴结分期的手段之一,通常以纵隔淋巴结短径 ≥ 1.0 cm作为 CT 诊断的依据,但 CT 诊断的假阳性率较高,可能导致部分患者错失手术机会。因此,本研究将 CT 影像下 N₁ 阳性、N₂ 多站短径 ≥ 0.5 cm 的患者作为研究对象。有文献总结了既往 CT 分期的敏感度和特异度分别约为 51%和 86%;PET-CT 分期略好于 CT,敏感度和特异度分别为 74%和 85%^[1]。本组研究受经济等因素限制,仅将 CT 作为影像学分期的手段,未常规采用 PET-CT 分期。本组中 CT 的假阳性率较高,这可能是入组筛选造成的选择偏倚;也可能由于中国是结核病的高发区,纵隔淋巴结结核、陈旧性结核等原因造成的假阳性过高。总体说来,本组数据显示依据影像学进行纵隔淋巴结分期并不理想,因此,怀疑纵隔淋巴结转移的肺癌患者,仍有必要通过组织学诊断以明确淋巴结分期。

纵隔镜检查术(mediastinoscopy)是目前肺癌纵隔淋巴结分期的标准手段^[5],但其创伤大、风险大、费用高,至今仍难以普及。而 EBUS-TBNA 通过超声图像实时监控,采用专用穿刺针进行穿刺活检,不仅操作安全性高,也具有较高的诊断率。文献报道,EBUS-TBNA 纵隔淋巴结分期的敏感度为 89%~99%,特异度为 100.0%,准确性为 92%~99%,与纵隔镜相近^[6-8]。本组病例中,EBUS-TBNA 在肺癌纵隔淋巴结分期中的敏感度、特异度和准确性分别为 94.7%,100%和 96.3%,均与文献报道相似。

EBUS-TBNA 术前分期的应用价值已得到广泛认可,但其在临床应用中也有一定的局限性,主要受取材部位和取材数量的影响。EBUS-TBNA 的取材范围限于气管-支气管树周围淋巴结群,对于 3A、5、6、8 和 9 组等淋巴结无法探及,需要联合超声内镜引导下细针穿刺抽吸术(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)或胸腔镜等其他检查手段。此外,由于 EBUS-TBNA 吸引活检孔径较小,取材数量有限,对于纵隔淋巴结内可能出现的微小转移灶、合并肉芽肿性炎、钙化等情况,EBUS-TBNA 可能由于取材困难而难以诊断,造成假阴性结果。本组出现 3 例假阴性患者,1 例 EBUS-TBNA 穿刺未获得组织而行胸腔镜手术,2 例 EBUS-TBNA 获得淋巴结组织中未见肿瘤细胞,手术病理证实纵隔淋巴结转移。

对于 EBUS-TBNA 阴性患者的处理,目前尚存在争议。Defranchi 等^[9]报道,EBUS-TBNA 开展早期假阴性率高达 28%,但该文中未说明是否进行 ROSE。虽然大多数学者认为 EBUS-TBNA 阴性结果仍有必要进一步行外科手术确认^[10-11],然而也有研究显示 EBUS-TBNA 联合纵隔镜检查的总体诊断率与单纯 EBUS-TBNA 比较,两者并无显著性差异^[1]。本组所有穿刺标本均行 ROSE,但阴性患者未常规进行手术分期是本研究的不足之处。

本研究也存在其他不足之处。一是入组样本量尚小,EBUS 穿刺病理阴性病例数较少;其次是本研究仅限于术前影像学评价为 cN₁₋₂ 期的患者,未纳入 N₃ 期纵隔淋巴结转移的患者,上述两点均可能造成选择偏倚,并影响对 EBUS-TBNA 在纵隔淋巴结分期价值评价的全面性和准确性。

综上所述,EBUS-TBNA 用于非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期的敏感度、特异度和准确性较高,EBUS-TBNA 可以作为非小细胞肺癌术前分期、指导治疗策略的检查手段。

参 考 文 献

- 1 Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition)[J]. Chest, 2007, 132 (3 Suppl): 178s-201s.
- 2 Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(7): 740-801.

- 3 Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer[J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- 4 Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC. Treatment of stage III A non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl):202S-220S.
- 5 Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. Chest, 2007, 132(3 Suppl): 202s-220s.
- 6 Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer[J]. Lung Cancer, 2005, 50(3): 347-354.
- 7 Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2009, 135(5): 1280-1287.
- 8 Szlubowski A, Kuzdzal J, Kolodziej M, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35(2): 332-336.
- 9 Defranchi SA, Edell ES, Daniels CE, et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(6): 1753-1757.
- 10 Medford ARL, Bennett JA, Free CM, et al. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy [J]. Curr Opin Pulm Med, 2009, 15(4): 334-342.
- 11 Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(1):44-48.
- 12 Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer[J]. Chest, 2010, 138(4): 790-794.

(收稿日期:2014-08-24)

(本文编辑:周珠凤)

隋锡朝,赵辉,周足力,等. 支气管内超声引导针吸活检术在非小细胞肺癌术前分期中的临床应用[J/CD]. 中华胸部外科电子杂志, 2014, 1(1):13-17.

中华医学会