

· 全科医学论著 ·

气管内超声引导下经支气管针吸活检在胸部恶性疾病 诊断和肺癌个体化治疗中的价值

李伟¹, 张婷^{1,2}, 高华¹, 刘超¹, 陈余清¹, 黄礼年¹, 齐学远¹, 武静¹, 王效静¹1. 蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科(安徽省呼吸系病基础与临床省级重点实验室), 安徽 蚌埠 233004;
2. 阜阳市第二人民医院呼吸科, 安徽 阜阳 236015

摘要:目的 评价气管内超声引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)在胸部恶性疾病诊断和指导肺癌个体化治疗中的应用价值。方法 回顾性分析2012年5月—2015年12月期间91例纵隔或肺门淋巴结肿大或毗邻气道的肿块的胸部恶性疾病患者EBUS-TBNA的诊断结果和24例患者EBUS标本的EGFR突变检测结果。结果 共对227个纵隔、肺门淋巴结和23个肿块实施TBNA。4R和7组是最常受累的纵隔淋巴结;经EBUS-TBNA确诊86例,诊断恶性胸部疾病总体敏感度为94.5%,特异度为100.0%,准确度为94.5%。确诊病例中肺腺癌、小细胞癌、鳞癌和无法分型的非小细胞肺癌分别占确诊总例数的55.8%(48/86)、26.7%(23/86)、7.0%(6/86)和5.8%(5/86)。宫颈癌、结肠癌和食管癌和肾癌纵隔淋巴结转移各1例;超声图像分析表明:类圆形淋巴结[长短径之比(L/S) < 1.5]、不均质回声、边界清晰、中央淋巴门结构消失和不规则血供在恶性病变中是常见征象;EBUS-TBNA标本EGFR敏感突变率为70.8%,病理标本和液基细胞标本EGFR突变阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.5091, P = 0.47$);本组共17例轻微不良反应,均对症治疗后缓解或自行缓解。结论 EBUS-TBNA操作简单、安全性高,对胸部恶性疾病的诊断和指导肺癌的个体化治疗有重要应用价值。

关键词:气道内超声;经支气管针吸活检;胸部恶性疾病;EGFR突变

中图分类号: R734 R445.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)09-1435-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.09.003

Value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal or lung malignant lesions and prediction of target therapy in lung cancer Li Wei, ZHANG Ting, GAO Hua, et al. Department of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, State Key Laboratory of Respiratory Diseases in Anhui, Bengbu, Anhui 233004, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in mediastinal or lung malignant lesions and the prognosticate value of target therapy in lung cancer.

Methods Retrospective clinical trial of 91 consecutive patients with enhanced lymph node or mass in the mediastinum, with or without pulmonary lesions non-diagnosis by routine electronic bronchoscope were included in this study between May, 2012 and December, 2015. The samples were obtained from the lesions using EBUS-TBNA. EGFR mutation in 24 EBUS-TBNA samples was detected. The numbers of final diagnosis, the features of ultrasonic and complication were recorded. **Results** Two hundred and twenty-seven lymph nodes and twenty-three masses were sampled by EBUS-TBNA in 91 malignant patients. The subcarinal nodes and right lower paratracheal lymph node accounted for 44.2% (304/692) and 31.5% (218/692); 86 patients were confirmed by EUBS-TBNA. The overall sensitivity, specificity and accuracy of EBUS-TBNA were 94.5%, 100.0% and 94.5%, respectively. The diagnosed cases included 48 cases lung adenocarcinoma (55.8%), 23 cases of small lung cancer (26.7%), 6 cases of squamous cell carcinoma (7.0%), 5 NSCLC (5.8%), and 5 cases of non-small lung cancer unable to type; the metastases from extrapulmonary included 1 case of cervical cancer, 1 case of colon cancer, 1 case of esophageal cancer and 1 case of renal carcinoma. The round lymph nodes (L/S < 1.5), heterogeneous, clear boundary, absence of the lymph door structure and irregular blood supply were the common phenomenon of malignant lesions for ultrasound image. EGFR mutation rate of EBUS-TBNA specimens was 70.8%, the mutation rate of tissue specimens was 63.6% (7/11), and the mutation rate of liquid cytology was 76.9% (10/13). The positive rate between two specimens showed no significant difference ($\chi^2 = 0.5091, P = 0.47$); Minor complications were found in 17 cases. **Conclusion** EBUS-TBNA was not only a minimally invasive, safety and effective diagnosis technique for mediastinal or lung malignant lesions but also an ideal tool for prediction of target therapy in lung cancer.

Key words: Endobronchial ultrasound; Transbronchial needle aspiration; Mediastinal malignant lesions; EGFR mutation

气管内超声引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration,

EBUS-TBNA)技术是将气管镜内置入超声探头,从而获得毗邻气管周围的组织结构的超声图像,进而在实时超声引导下对纵隔和气管周围病变进行针吸活检操作。这项技术微创、安全,彻底改变了纵隔病变的诊断策略,因而得到广泛应用^[1]。这项技术2008年引进中

基金项目:安徽省科技厅重点实验室绩效考核项目(1206-c0805025);安徽省科技攻关项目(12010402127)

通信作者:李伟, E-mail: bbmcliwei@126.com

国,我院 2012 年在省内率先开展。本文回顾性分析了 91 例行常规支气管镜检查结果阴性而行 EBUS-TBNA 的胸部恶性疾病病例,对穿刺诊断的阳性率、超声图像的特点及不良反应进行分析,并对其中 24 例接受 EGFR 突变检测的肺癌患者进行分析,进一步探讨 EBUS-TBNA 对个体化治疗的指导价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2012 年 5 月—2015 年 12 月于蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科确诊的胸部恶性疾病患者 91 例,其中男性 72 例,女性 19 例,年龄 31 ~ 76 岁,平均年龄(57.3 ± 12.3)岁。上述患者常规支气管镜检查均阴性,术前 CT 提示纵隔或肺门肿大淋巴结(短径 ≥ 10 mm)和(或)毗邻气管主支气管的肿块或 PET-CT 提示纵隔或肺门淋巴结存在高代谢(SUV 值 ≥ 2.5),无严重心肺功能不全、凝血功能障碍等操作禁忌症。

1.2 研究设备 检查所使用的超声气管镜为 Olympus 公司的 BF-UC260F-OL8,超声主机型号为 EU-C2000,穿刺针型号为 22G (NA-201SX-4022) 或者 21G (NA-2015X-4022)。

1.3 检查方法及过程

1.3.1 检查前准备 检查前行血常规、心电图、凝血四项、血气分析、免疫过筛 8 项(HIV 抗体、丙肝抗体、梅毒抗体、乙肝两对半)、常规支气管镜检查,术前禁食至少 8 h。

1.3.2 操作过程 使用心电监护仪监测生命体征(包括心率、外周血氧饱和度和血压),术前给予 0.2% 利多卡因雾化 10 ml,患者取仰卧位,予以咪达唑仑 2.0 ~ 2.5 mg 镇静,芬太尼 100 mg 镇痛,经鼻或经口插入超声支气管镜。进镜过程中予以利多卡因行声门、气管、隆突、左右主支气管局麻。0.9% NS 1 ml 注入水囊,使用带有凸面超声探头探查目标病灶,用多普勒超声观察血供情况。调整好进针位置后,送入 EBUS 专用穿刺针。送出鞘管后再次利用微调超声探头调整至最佳穿刺位置,固定后穿刺法进行穿刺,通过超声图像确定穿刺成功后撤除导丝,接 20 ml 负压注射器,以快进慢出的节奏反复穿刺 20 下左右。术毕利用导丝将穿刺物突出,挑取组织条送病理,用 50 ml 注射器将剩余穿刺物推至玻片上送快速细胞学检查,细胞残渣推入液基管送检。根据肉眼观察组织条和细胞涂片是否满意,结合快速细胞学结果,每个病灶穿刺 2 ~ 4 下。快速细胞学看到淋巴细胞团表示穿刺成功。

1.4 数据采集及处理 纵隔淋巴结定位根据国际肺癌联合会 ISALC2009 版淋巴结图谱^[2]。在探查过程中,淋巴结的位置、数目、形态(圆形或椭圆形)、边界(清晰或不清晰)、回声(均匀或不均匀)及是否存在中

央淋巴门结构均被记录。记录穿刺次数。术后病理学未能明确类型患者,进行免疫组化检查协助诊断。24 例患者 EBUS-TBNA 穿刺物进行了 EGFR 突变检测。对于 EBUS-TBNA 术后未能获得明确诊断者,进一步实施侵袭性操作(肺穿刺、胸腔镜或纵隔镜等)明确诊断或进行临床随访。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,亚组分析率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 穿刺结果 本组共对 227 个纵隔、肺门淋巴结和 23 个肿块实施 TBNA,每个淋巴结和肿块平均被穿刺次数为 3.05 次(2 ~ 4 次),被穿刺淋巴结平均短径为 14.38 mm(12.31 ~ 29.32 mm),平均长径为 19.44 mm(11.02 ~ 43.54 mm)。淋巴结穿刺例次分布中,隆突下淋巴结(7 组)约占 44.2% (304/692),右侧下气管旁淋巴结(4R)约占约 31.5% (218/692),左侧下气管旁淋巴结(4L)约占 11.4% (79/692),右肺门淋巴结(10R)约占 7.1% (48/692),左肺门淋巴结(10L)约占 2.4% (35/692),右上气管旁淋巴结(2R)约占 3.6% (25/692),左侧叶间淋巴结(11L)约占 2.4% (17/692),4R 和 7 组是本组最常受累的两组淋巴结。超声图像分析表明:类圆形淋巴结[长短径之比(L/S) < 1.5]、不均质回声、边界清晰、中央淋巴门结构消失和不规则血供在恶性病变中是常见征象(见表 1)。快速细胞学显示,穿刺成功率为 100.0%。

表 1 227 个恶性淋巴结的 EBUS 超声图像特点分析[例(%)]

超声参数	超声下特点	例数	P 值
大小	L/S < 1.5	191(84.1)	<0.05
	L/S ≥ 1.5	36(15.9)	
边界	清晰	69(30.4)	<0.05
	不清晰	158(69.6)	
回声	均匀	44(19.4)	<0.05
	不均匀	183(80.6)	
中央淋巴门结构	存在	17(7.5)	<0.05
	消失	210(92.5)	
淋巴结血供	不规则血供	139(61.2)	<0.05
	无血供	88(38.8)	

2.2 EBUS 诊断结果 91 例胸部恶性疾病中经 EBUS-TBNA 确诊 86 例,EBUS-TBNA 总体敏感度为 94.5%,特异度为 100.0%,准确率为 94.5%。其中肺癌占胸内恶性疾病的首位,肺腺癌和小细胞癌位居前两位,肺外肿瘤中宫颈癌、结肠癌、食管癌和肾癌纵隔淋巴结转移各诊断 1 例。诊断阴性病例中,1 例系术前未停用阿司匹林导致术中渗血不断,取样不足影响诊断结果。1 例与淋巴结出现癌性坏死过多有关。但是淋巴瘤和肺骨肉瘤因 EBUS 活检标本的局限未能诊

断,患者在后续随访中分别接受纵隔镜和经皮肺穿刺而确诊,1例巨大淋巴结增生(Castleman病)通过开胸手术确诊,见表2。

表2 EBUS-TBNA 诊断恶性胸部疾病的情况(例)

肿瘤类型	例数	EBUS-TBNA 确诊的例数	诊断率(%)
肺腺癌	49	48	98.0
肺鳞状细胞癌	7	6	85.7
小细胞肺癌	23	23	100.0
非小细胞肺癌	5	5	100.0
肾癌纵隔转移	1	1	100.0
结肠癌纵隔转移	1	1	100.0
宫颈癌纵隔转移	1	1	100.0
食管癌纵隔转移	1	1	100.0
软骨肉瘤	1	0	0.0
淋巴瘤	1	0	0.0
Castleman 病	1	0	0.0
合计	91	86	94.5

2.3 EBUS-TBNA 进行 EGFR 突变检测的结果 为了指导分子靶向治疗,共计 24 例患者 EBUS-TBNA 标本进行了 EGFR 突变检测(ARMS 法),病理类型皆为腺癌,11 例采用病理蜡块进行检测,13 例采用液基细胞学标本检测,其中 7 例 19 外显子突变阳性,10 例 21 外显子突变阳性,7 例基因突变阴性,总的突变率为 70.8%。病理标本突变阳性率为 63.6% (7/11),液基细胞学突变率为 76.9% (10/13)。用 2 种标本检测的 EGFR 突变阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.509, P = 0.47$)。

2.4 并发症 本组共计 17 例患者出现轻微不良反应,1 例术前未停用阿司匹林导致术中渗血明显,止血停止操作后好转。3 例患者出现术中一过性低氧血症,7 例术后痰血,3 例术后出现咽喉部疼痛,3 例术后低热,上述不良反应均对症处理后或自行缓解。

3 讨论

胸部恶性疾病因为毗邻心肺、大血管等重要器官,活检较为困难。纵隔镜长期以来作为诊断金标准,但该手术创伤大、风险高,部分淋巴结不能采样(肺门淋巴结),而传统 TBNA 因为是“盲穿”,技术要求高,存在误伤重要脏器等并发症的风险。EBUS-TBNA 技术的问世极大提高了纵隔和肺部疾病的诊断率,显著提高了操作的安全性^[3],在肺癌纵隔淋巴结分期方面已部分取代了纵隔镜^[4]。本组研究中,诊断胸部恶性疾病的敏感度为 94.5%,这与国外报道相似^[5]。本研究诊断率没有出现一些文献报道的因为训练曲线的原因导致的波动^[6],与作者前期在其他医院进行了系统 EBUS 培训有关,因此 EBUS 操作仍然强调术前的手把手培训。本组研究确诊的肺癌患者中以肺腺癌和小细胞癌居多,肺鳞癌所占比例较少,这种构成比与肺癌的不同的生物学特性有关,肺腺癌和小细胞型肺癌易发生纵隔淋巴结转移。采样时要注意避开肿瘤的坏死

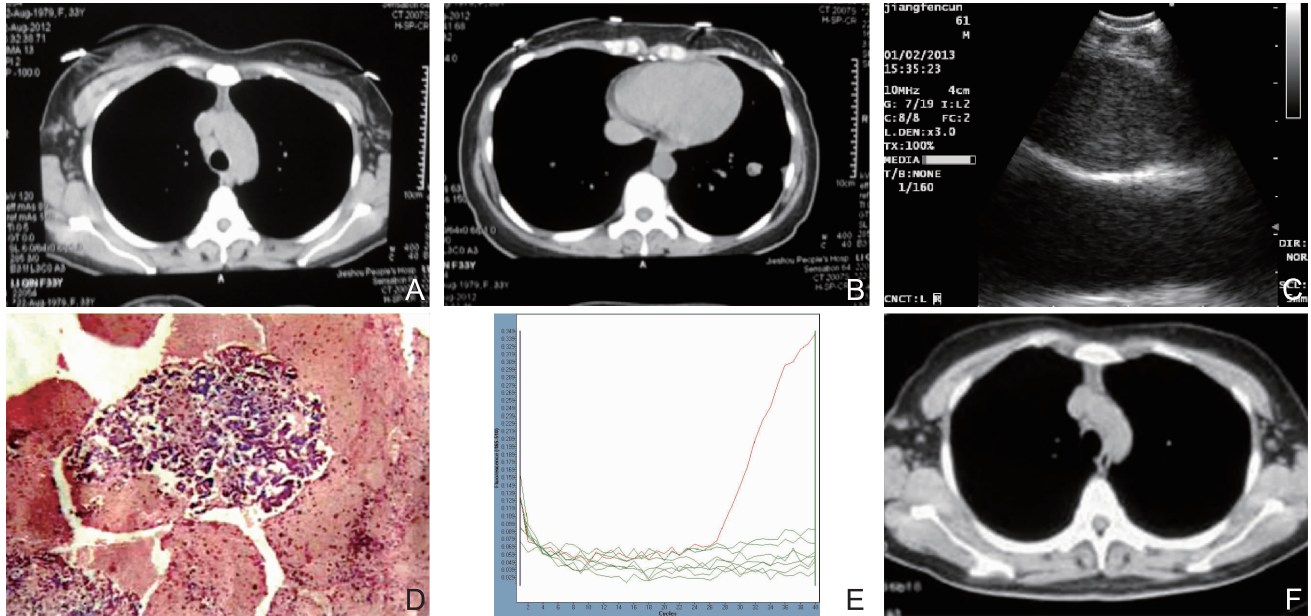
区,本组中 1 例鳞癌因为 EBUS 穿刺标本中坏死物较多未能诊断。本研究通过 EBUS-TBNA 还确诊了肾癌、结肠癌、食管癌和宫颈癌纵隔淋巴结转移的病例,所以对于肺外肿瘤的淋巴结转移,EBUS 也提供了有力的诊断手段。但是对于 Castleman 病、肺骨肉瘤和淋巴瘤等少见肿瘤,EBUS 针吸标本很难确诊。目前国外研究认为,EBUS-TBNA 对淋巴瘤几乎不能诊断^[7],未来只有通过改进穿刺针,提高样本量才有望解决这个困境。

进一步分析本组穿刺淋巴结的分布表明,隆突下淋巴结和右侧下气管旁淋巴结是恶性疾病最常累及的淋巴结,与国内顾晔等^[8]报道类似。对本组淋巴结超声图像特点的分析后发现,纵隔或肺门淋巴结具有趋向类圆形、不均质回声、边界清晰、中央淋巴门结构消失和不规则血供等特点更支持恶性病变的诊断,这与肿瘤的膨胀性生长、中心型坏死和血供较丰富等生物学特点有关^[9]。因此借助术中超声学特点可为预判淋巴结的良、恶性,选择目标淋巴结提供一定依据,但是对超声图像的指导作用也有争议。近年来 EBUS 弹性成像技术的问世对选择合适淋巴结穿刺提供了更大的帮助,该技术利用不同组织硬度对应不同超声图像,提高了 EBUS 穿刺的准确性和目标性^[10]。

个体化治疗是肺癌治疗的核心理念,过去 10 年针对 EGFR、ALK 等肺腺癌驱动基因的分子靶向治疗彻底改变了晚期非小细胞肺癌患者的生存和预后^[11-12]。2015 版中国原发性肺癌诊疗规范明确指出,所有 NSCLC 患者尽可能完成 EGFR 和 ALK 基因检测^[13]。肺腺癌较易发生纵隔淋巴结转移,利用 EBUS-TBNA 标本进行个体化靶标检测尤为重要。有研究比较了 EBUS-TBNA、CT 引导下肺穿刺和气管镜活检标本进行基因检测的效力,发现 EBUS 提供的 RNA 的量是最高的^[14]。本组研究中 EBUS-TBNA 样本的突变率为 70.8%,略高于文献报道^[15],与检测患者均为腺癌有关。EBUS 液基细胞学标本突变率略高于组织样本,但两者差异无统计学意义,因此利用 EBUS-TBNA 标本实施 EGFR 突变检测是足够的,液基细胞学提供了更好的标本来源。通过随访也证实,根据上述检测结果很好地指导了 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的临床应用,患者的客观缓解率和生存情况都得到明显改善(见图 1)。但本组研究样本量偏小,上述结果尚需大样本匹配研究加以证实。

EBUS-TBNA 具有较高的安全性,即使是应用于老年人^[16]。本组研究中所有患者对操作的耐受性良好,并发症发生率较低,包括一过性低氧血症、痰血、咽喉部疼痛和术后低热,均对症处理后缓解或自行缓解,但对于服用抗凝药物的患者应当提高警惕,至少停药 1

周才能保证EBUS操作的安全性。



注:患者,女性,61岁,因“胸痛2月余”为主诉入院,常规气管镜检查阴性。图1A~图1B:胸部CT提示,左下肺小结节,4R组淋巴结肿大;图1C~图1D:4R组淋巴结行EBUS-TBNA,病理确诊转移性腺癌;图1E~图1F:EBUS穿刺物EGFR突变检测示,19外显子突变阳性,服用表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂治疗1个月复查胸部CT,提示4R组淋巴结明显缩小。

图1 EBUS-TBNA在肺癌个体化治疗中的指导价值

综上所述,EBUS-TBNA操作简单、安全性高,对胸部恶性疾病的诊断和肺癌的个体化治疗有重要应用价值。

参考文献

[1] Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3): 255-260.

[2] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. The IASLC lung Cancer Staging Project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(5): 593-602.

[3] Çetinkaya E, Özgül MA, Tutar N, et al. The diagnostic utility of real-time EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph nodes in conventional TBNA negative patients[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(2): 106-112.

[4] Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3): 255-260.

[5] Joo H, Kim HR, Oh YM, et al. The efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer in a university hospital[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2011, 71(3): 180-187.

[6] Stather DR, Chee A, MacEachern P, et al. Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows [J]. *Respirology*, 2015, 20(2): 333-339.

[7] Senturk A, Babaoglu E, Kilic H, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(10): 4169-4173.

[8] 顾晔,姜格宁,周晓,等. 气管内超声引导下针吸活检对肺门纵隔病变的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(1): 22-26.

[9] Dhooira S, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Differentiating tuberculosis from sarcoidosis by sonographic characteristics of lymph nodes on endobronchial ultrasonography: A study of 165 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Sur*, 2014, 148(2): 662-667.

[10] Izumo T, Sasada S, Chavez C, et al. Endobronchial ultrasound elastography in the diagnosis of mediastinal and hilar lymph nodes [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(10): 956-962.

[11] Xu J, Zhang Y, Jin B, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma lung cancer patients harboring EGFR-sensitizing mutations in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(6): 1325-1330.

[12] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. *New Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.

[13] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.

[14] Schmid-Bindert G, Wang Y, Jiang H, et al. EBUS-TBNA provides highest RNA yield for multiple biomarker testing from routinely obtained small biopsies in non-small cell lung cancer patients—a comparative study of three different minimal invasive sampling methods [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77948.

[15] Luo DD, Ye X, Hu Z, et al. EGFR mutation status and its impact on survival of Chinese non-small cell lung cancer patients with brain metastases [J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(3): 2437-2444.

[16] Okachi S, Imai N, Imaizumi K, et al. Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in older people [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13(4): 986-992.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2016-03-23