

超声内镜引导下经支气管针吸活检与经支气管针吸活检对肺与纵隔病变诊断价值的对比研究

吴 齐[△], 曹长琦¹, 李士杰¹, 闫 炎¹, 李香菊², 阎 石³, 吴 楠³, 张集昌¹

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 1. 内镜中心; 2. 病理科; 3. 胸外二科, 北京 100142)

[摘 要] **目的:** 比较超声内镜引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)和经支气管针吸活检(transbronchial needle aspiration, TBNA)对肺与纵隔病变的诊断价值。**方法:** 回顾性分析 2010 年 1 月至 2011 年 5 月接受 EBUS-TBNA 或 TBNA 检查的 100 例患者(EBUS-TBNA 50 例, TBNA 50 例)的临床资料, 总结穿刺结果和并发症发生率。**结果:** 100 例患者共穿刺 121 个部位, EBUS-TBNA 组和 TBNA 组获得满意标本的比例分别为 90.6% 和 78.9%。两组的诊断准确率分别为 90.0% 和 72.0%, 差异有统计学意义($P=0.022$); 严重并发症发生率均为 0。**结论:** EBUS-TBNA 与 TBNA 相比敏感性、特异性、诊断准确率更高, 且不增加操作相关并发症, 对肺与纵隔病变的诊断更有优势。

[关键词] 腔内超声检查; 支气管镜检查; 活组织检查, 针吸; 肺肿瘤

[中图分类号] R445 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)03-0464-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.03.024

Comparison study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lesions

WU Qi[△], CAO Chang-qi¹, LI Shi-jie¹, YAN yan¹, LI Xiang-ju², YAN Shi³, WU Nan³, ZHANG Ji-chang¹

(1. Endoscopy Center, 2. Department of Pathology, 3. Department of Thoracic Surgery II, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

ABSTRACT Objective: To compare the values of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) and TBNA for the diagnosis of hilar and mediastinal lesions. **Methods:** The clinical data of 100 patients who underwent EBUS-TBNA ($n=50$) and TBNA ($n=50$) between January 2010 and May 2011 were retrospectively reviewed, and the results and complications were recorded. **Results:** A total of 121 lesions in the 100 patients were evaluated, the sample yields of EBUS-TBNA and TBNA were 90.6% and 78.9% and the diagnostic accuracy rates in the two groups were 90.0% and 72.0% ($P=0.022$), respectively. No major complications happened. The sensitivity, specificity and accuracy of EBUS-TBNA were higher and the complication rate was not increased as compared with TBNA. **Conclusion:** EBUS-TBNA has a higher diagnostic yield for the evaluation of hilar and mediastinal lesions.

KEY WORDS Endosonography; Bronchoscopy; Biopsy, needle; Lung neoplasms

经支气管针吸活检(transbronchial needle aspiration, TBNA)由于主要依靠术前 CT 确定穿刺部位、无法监视穿刺过程, 因此也被称为盲法 TBNA, 文献报道的标本获得率为 39% ~ 78%^[1]。超声内镜引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)将支气管内超声与 TBNA 相结合, 可以清楚显示支气管壁外血管和病变、实时监视穿刺过程, 与 TBNA

相比诊断率明显提高, 对肺癌、纵隔淋巴结肿大诊断的敏感性为 82% ~ 97%、特异性接近 100%, 成为肺癌诊断和纵隔分期的有效方法^[2-6]。2007 年, 美国胸科医师学会颁布的第 2 版《肺癌诊断和治疗指南》推荐将 EBUS-TBNA 作为影像学阳性的纵隔淋巴结的有创分期方法^[7]。

本研究回顾性分析行 EBUS-TBNA 检查的患者临床资料, 并与 TBNA 检查相比较, 探讨 EBUS-

△ Corresponding author's e-mail, wuqi@bycancer.org

网络出版时间: 2012-11-27 13:37:15 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20121127.1337.030.html>

TBNA对肺与纵隔病变的应用价值和诊断优势。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年1月至2010年10月在北京大学肿瘤医院接受TBNA检查的患者72例,2010年10月至2011年5月接受EBUS-TBNA检查的患者80例,入选标准包括:(1)增强CT、PET/CT检查提示伴有肺门和/或纵隔淋巴结肿大的肺内病变;(2)不明原因的肺门、纵隔占位;(3)支气管镜检阴性,未获得病理组织。排除标准包括:(1)已通过CT引导下穿刺活检或体表淋巴结活检术获得病理诊断;(2)未完成随访或随访结束时尚未明确诊断。最终本研究共纳入接受EBUS-TBNA检查患者50例,TBNA检查患者50例。观察指标包括两组患者的基本资料、穿刺部位、平均操作时间、平均穿刺针数/部位、获得满意标本的比例、组织病理及细胞学诊断结果。计算两种方法的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断准确率,以及并发症的发生率。

1.2 仪器设备

EBUS-TBNA所用仪器包括日本Olympus公司的电子扫描超声专用主机(EU-C2000型)和超声电子支气管镜(BF-UC260F-OL8)。专用穿刺针(NA-201SX-4022,22G)最大插入部外径1.8 mm,工作长度700 mm,最长出针距离40 mm。TBNA所用仪器为日本Olympus公司的电子支气管镜(BF-1T240)及穿刺针(NA-2C-1,22G)。

1.3 操作方法

患者于EBUS-TBNA穿刺前1周行血常规及凝血功能检查与胸部增强CT检查。术前4 h禁食水,术前以1% (质量分数)利多卡因局部表面麻醉,穿刺过程中监测心电、血氧饱和度、脉搏,持续吸氧。患者仰卧位,经口置入支气管超声内镜,利用超声图像顺序探查纵隔内各站淋巴结。明确目标淋巴结及气管壁穿刺部位后,测量病灶大小及穿刺距离,使用彩色多普勒功能观察病变区域及其周围的血流,以避免损伤血管。经活检通道置入负压穿刺针,在超声图像的实时监控下进行穿刺活检。

TBNA检查前根据薄层增强CT检查结果,按照ACCP胸内淋巴结分区标准^[7],确定穿刺部位、角度和深度。术前准备同EBUS-TBNA,患者仰卧位,经鼻孔置入支气管镜,到达预定穿刺点后,穿刺针由活检通道进入气道以垂直角度刺入气道黏膜,进入气管腔外的淋巴结内,接50 mL注射器于穿刺针尾端,持续负压抽吸获得标本。

EBUS-TBNA和TBNA检查操作均由同一组医护人员完成。

1.4 标本处理

穿刺标本一部分经涂片(6~8张),风干,95% (质量分数)乙醇固定后交由细胞室医生观察判断,根据快速现场细胞病理学检查结果(rapid on-site evaluation,ROSE)评价标本的满意程度以及是否需要进一步穿刺。另一部分标本收集至盛有Cytolyt液的标本管送细胞病理学检查,获得的组织学标本经10% (质量分数)甲醛固定后送组织病理检查,并行免疫组织化学检查。

1.5 随访

穿刺细胞学或组织病理学明确诊断或提示淋巴结转移为穿刺阳性,以纵隔镜淋巴结活检和手术切除标本的病理结果作为最终诊断;经所有检查未能明确诊断者,则结合CT等影像学检查结果并随访6个月以上,以临床诊断作为最终诊断。

1.6 结果分析

将组织/细胞病理结果与最终诊断相对照,定义前者与后者均阳性为真阳性(true positive, TP),前者与后者均阴性为真阴性(true negative, TN),前者阴性、后者阳性为假阴性(false negative, FN),前者阳性、后者阴性为假阳性(false positive, FP)。计算敏感性 = $TP/(TP + FN)$,特异性 = $TN/(TN + FP)$,阳性预测值 = $TP/(TP + FP)$,阴性预测值 = $TN/(TN + FN)$,准确率 = $(TP + TN)/(TP + TN + FP + FN)$ ^[5]。

采用SPSS 14.0软件包对数据进行统计学分析,均值比较采用 t 检验,率的比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

100例患者中男性64例,女性36例,中位年龄59岁(39~76岁)。EBUS-TBNA组50例中,男性31例,女性19例,中位年龄58岁(39~76岁);TBNA组50例中,男性33例,女性17例,中位年龄60岁(44~75岁)。两组患者的性别构成、平均年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 穿刺结果

100例患者共穿刺121个部位,EBUS-TBNA组穿刺64个部位,TBNA组穿刺57个部位,两组穿刺部位分布见表1。EBUS-TBNA组与TBNA组的平均操作时间分别为 (20.9 ± 8.8) min(15~32 min)和 (21.7 ± 5.8) min(16~28 min),差异无统计学意义($P = 0.665$);每个部位平均分别穿刺 (2.0 ± 0.8)

针和(2.2 ± 0.9)针,差异无统计学意义($P = 0.360$)。以穿刺出成形组织条、显微镜下可见大量肿瘤细胞和/或淋巴细胞者为穿刺满意标本,EBUS-TBNA组与TBNA组获得满意标本的比例分别为90.6% (58/64)和78.9% (45/57)(图1),标本不满意的原因包括组织量少、纤维素样渗出、凝血等。

将穿刺细胞/组织病理诊断与最终诊断相对照,EBUS-TBNA组中:(1)TP 42例:小细胞肺癌17例,非小细胞肺癌23例,肺结核1例,肺结节病1例;(2)FN 5例:4例经手术切除标本确诊为非小细胞癌,1例经CT引导下穿刺原发病灶确诊为腺癌,术中分站清扫淋巴结,病理结果为阴性;(3)TN 3例;(4)FP 0例。TBNA组中:(1)TP 31例:小细胞肺癌13例,非小细胞肺癌18例;(2)FN 14例:10例手术切除标本确诊为腺癌或非小细胞癌,4例经纵隔镜活检确诊为非小细胞癌;(3)TN 5例;(4)FP 0例。

EBUS-TBNA组与TBNA组的诊断准确率分别为90.0%和72.0%,差异有统计学意义($P = 0.022$),两组的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值见表2。

2.3 并发症

所有患者对检查耐受良好,穿刺过程中未出现严重并发症。100例患者中,8例患者操作过程中出现一过性低氧血症,予面罩吸氧后血氧饱和度恢复至正常水平,最终完成检查;23例穿刺后出现痰中带血,出血量均小于5 mL,随访至术后第2天时,未再发现痰中带血。

表1 EBUS-TBNA与TBNA的穿刺部位分布
Table 1 Distribution of aspiration regions between EBUS-TBNA and TBNA

	EBUS-TBNA	TBNA
Mediastinum	55	51
4L	8	10
4R	23	12
7	22	28
Right anterior mediastinum	2	1
Hilar	9	6
Left	3	2
Right	6	4

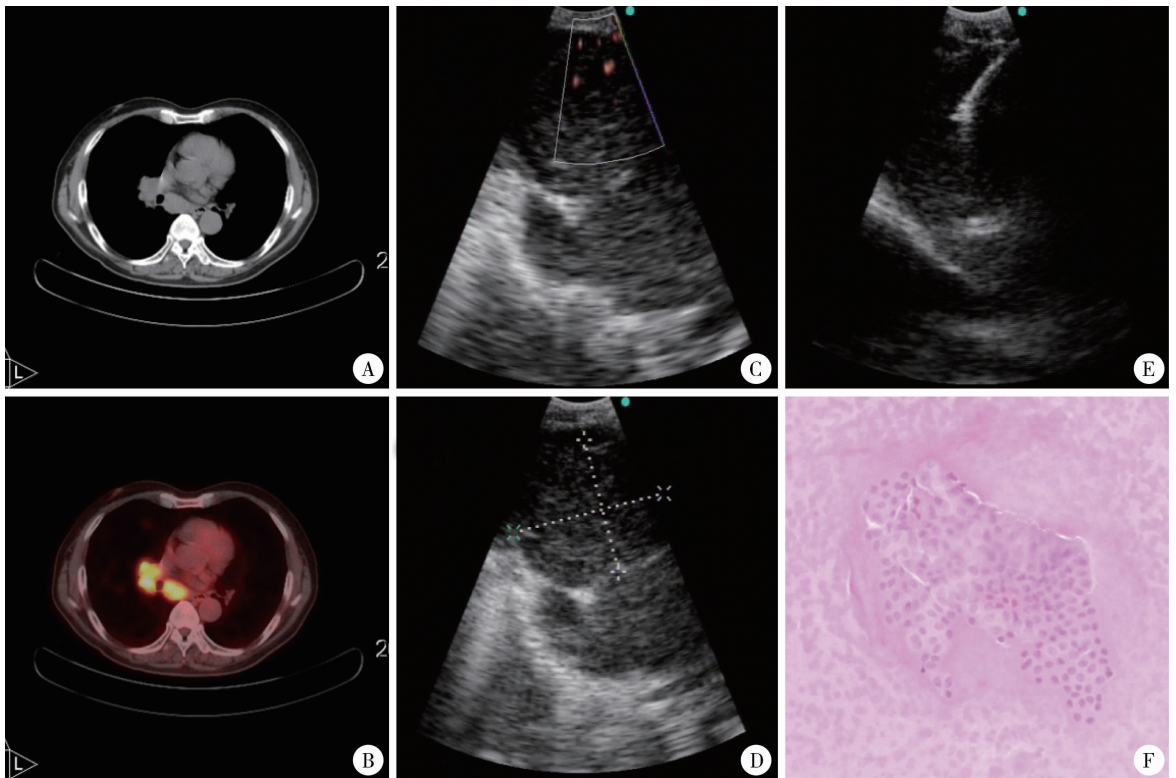


图1 一位怀疑患肺癌的69岁老年男性,肺部PET/CT显示右肺门高代谢病变(A和B)。穿刺前使用彩色多普勒功能确定病变位置并观察其周围血流(C),使用移动光标测量病灶大小(D),在超声引导下穿刺针进入病变位置(E),组织病理诊断为鳞癌(F, HE ×100)

Figure 1 A 69-year old man was suspected have lung cancer, PET/CT image shows a hypermetabolic lesion on the right hilar (A and B). The location of lesion was confirmed and blood flow surrounded was identified by Doppler mode imaging before aspiration (C), the size was measured by using cursors (D). A 22-gauge needle is aspirated under ultrasound monitoring (E). Histologic specimen shows squamous cell carcinoma (F, hematoxylin and eosin stain ×100)

表 2 EBUS-TBNA 与 TBNA 的诊断价值比较
Table 2 Diagnostic yield of EBUS-TBNA vs. TBNA

	EBUS-TBNA/%	TBNA/%
Sensitivity	89.4 (42/47)	68.9 (31/45)
Specificity	100 (3/3)	100 (5/5)
PPV	100 (42/42)	100 (31/31)
NPV	37.5 (3/8)	26.3 (5/19)
Accuracy	90.0 (45/50)	72.0 (36/50)

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

3 讨论

肺癌尤其是非小细胞肺癌的精确分期,影响患者的治疗方案和预后,纵隔淋巴结有无转移直接决定患者是否接受手术治疗。评价肺癌纵隔淋巴结有无转移的手段,包括增强 CT、PET/CT 等无创的影像学检查和 TBNA、经食道超声引导下细针穿刺(EUS-FNA)、纵隔镜、胸腔镜等有创检查^[8-9]。

EBUS-TBNA 问世以前,仅有 10% ~ 30% 的支气管镜检医生能熟练操作 TBNA,究其原因,主要是因为操作过程中无法实时监视穿刺针,而对误伤血管存在“恐惧感”^[1],EBUS-TBNA 解决了这一问题。与 EUS-FNA 相似,EBUS-TBNA 气管镜先端部安装有凸面超声探头,穿刺通道位于探头近端。超声探头扫描范围 50°可覆盖经通道进入气管的穿刺针,穿刺针末端表面布有可反射声波的凹点使穿刺针在超声图像上显示为线状高回声。与增强 CT、PET/CT 等影像学检查相比,EBUS-TBNA 的特异性更高,所获得的组织、细胞标本可以明确病理类型和免疫组织化学特征,指导肺癌患者术前化疗方案的制定。与纵隔镜、胸腔镜相比,EBUS-TBNA 创伤小、费用低、严重并发症的发生率低、可重复操作。回顾性研究证实 105 例非小细胞肺癌经 EBUS-TBNA 诊断后,避免了 29 例纵隔镜活检术、8 例开胸活检术和 4 例胸腔镜检查^[9]。

两项荟萃分析显示,TBNA 对非小细胞肺癌纵隔淋巴结分期的敏感性为 39%,特异性为 98%,EBUS-TBNA 对肺癌分期的敏感性为 93%,特异性为 100%^[3,10]。本研究 TBNA 的敏感性 68.9%,较文献报道稍高,考虑有以下原因:(1)本组穿刺部位集中在 4L、4R、7 组淋巴结,相对于左右主支气管、肺门淋巴结而言,更易获得阳性标本;(2)纳入研究的病例不包括 TBNA 开展初期的病例,医生实施穿刺操作的技术已非常熟练,故敏感性更高。本研究

EBUS-TBNA 的敏感性为 89.4%,特异性为 100%,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 37.5%,诊断准确率为 90.0%,与文献报道相近^[3,11]。

EBUS-TBNA 与 TBNA 相比,诊断准确率提高 18.0%,差异有统计学意义。EBUS-TBNA 通过扇扫超声不仅可以明确淋巴结的具体部位,提高满意标本的比例,同时可以实时监测穿刺针在淋巴结中的位置,降低假阴性的发生。一般认为,肿大淋巴结的中心多为坏死组织,穿刺部位稍靠近淋巴结的边缘有助于提高标本的阳性率。阴性预测值方面,EBUS-TBNA 组与 TBNA 组分别为 37.5%和 26.3%,目前多数学者认为两者的阴性预测值均不高。肿瘤中心发生坏死或肿瘤细胞在淋巴结内仅为微转移病灶,这些因素都使得穿刺检出阳性病理困难,造成阴性预测值较低^[12]。

本研究中,TBNA 组出现假阴性 14 例:10 例手术切除标本确诊为腺癌或非小细胞癌,4 例经纵隔镜活检确诊为非小细胞癌。EBUS-TBNA 组出现假阴性 5 例:4 例经手术切除标本确诊为非小细胞癌,1 例经 CT 引导下穿刺原发病灶确诊为腺癌。对于周围型肺癌可疑纵隔淋巴结转移的患者,若纵隔淋巴结穿刺结果为阴性,则应对原发灶进行 CT 引导下穿刺活检,若仍为阴性再考虑纵隔镜和胸腔镜等创伤更大的检查^[13]。

EBUS-TBNA 对结节病等肺良性病变也有较好的诊断价值,一项前瞻性研究比较了 EBUS-TBNA 和经支气管肺活检对结节病的诊断率分别为 94%和 37%^[14]。最近的一篇荟萃分析统计了 15 项研究,EBUS-TBNA 对总计 553 例结节病的诊断准确率为 79%^[15]。

本组 100 例患者的穿刺标本均经过 ROSE 评价,该技术能够提高 TBNA 和 EBUS-TBNA 的诊断率已经大量文献证实。本课题组的应用体会是 ROSE 技术可以减少单一部位的穿刺针数,在

EBUS-TBNA 开展的初期对于操作者的帮助更大。

并发症方面,本组患者在穿刺及随访过程中未发生严重并发症,证实了 EBUS-TBNA 和 TBNA 的安全性。8 例患者出现一过性低氧血症,予对症治疗后最终完成检查。23 例穿刺后出现少量痰中带血,未予特殊处理。回顾以往文献,与 EBUS-TBNA 相关的并发症包括术中发生低氧血症,术后气胸、纵隔脓肿等^[16-18],发生率均较低,损伤大血管、严重出血的病例尚未见报道。

综上所述,基于超声技术和 TBNA 的 EBUS-TBNA,拓展了普通支气管镜的观察范围,与 TBNA 相比敏感性、特异性和诊断准确率更高,操作更安全。EBUS-TBNA 单独使用或联合 PET/CT、EUS-FNA、纵隔镜,能够提高肺癌、纵隔淋巴结肿大以及纵隔占位的诊断率。

参考文献

- [1] Annema JT. E(B)US-guided pulmonary interventions[J]. *Tech Gastrointest Endosc*, 2009, 11(3): 154-161.
- [2] Tournoy KG, Rintoul RC, van Meerbeeck JP, et al. EBUS-TBNA for the diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(1): 45-49.
- [3] Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(8): 1389-1396.
- [4] Lee JE, Kim HY, Lim KY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(1): 51-56.
- [5] Andrade RS, Groth SS, Rueth NM, et al. Evaluation of mediastinal lymph nodes with endobronchial ultrasound; the thoracic surgeon's perspective[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(3): 578-582.
- [6] Ømark Petersen H, Eckardt J, Hakami A, et al. The value of mediastinal staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3): 465-468.
- [7] Griffin JP, Koch KA, Nelson JE, et al. American College of Chest Physicians. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. *Chest*, 2007, 132(Suppl 3): S404-S422.
- [8] Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(1): 224-230.
- [9] 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.
- [10] Holty JEC, Kuschner WG, Gould MA. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer; a meta-analysis[J]. *Thorax*, 2005, 60: 949-955.
- [11] 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): 332-335.
- [12] 吴齐, 吴楠, 熊宏超, 等. 经支气管针吸淋巴结活检(TBNA)在非小细胞肺癌新辅助化疗纵隔再分期中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6): 523-526.
- [13] Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(5): 1175-1179.
- [14] Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(6): 1324-1329.
- [15] Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2012, 106(6): 883-892.
- [16] Lee HS, Lee GK, Kim MS, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer; how many aspirations per target lymph node station[J]. *Chest*, 2008, 134(2): 368-374.
- [17] Bauwens O, Dusart M, Pierard P, et al. Endobronchial ultrasound and value of PET for prediction of pathological results of mediastinal hot spots in lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(3): 356-361.
- [18] Huang CT, Chen CY, Ho CC, et al. A rare constellation of empyema, lung abscess, and mediastinal abscess as a complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1): 264-265.

(2012-03-19 收稿)

(本文编辑:王 蕾)