

肺部亚厘米结节定位方法的研究进展

吕依侶 综述, 叶 波 审校

(上海交通大学附属胸科医院胸外科, 上海 200030)

【摘要】随着高分辨CT在筛查中的广泛应用,肺部亚厘米结节的发现率也与日俱增。经过临床评估的可疑结节可以通过外科手术、射频、立体定位放射治疗等手段治疗。大多数亚厘米结节难以通过触诊和目测而定位,是外科手术中的主要难点之一。本文对根据操作原理和定位入路途径确立的肺部亚厘米结节定位方法进行综述,并对各种方法的优缺点进行总结分析。

【关键词】肺部亚厘米结节; 肺癌; 手术定位

【中图分类号】R734.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2020)02-0264-05

Progress in localization methods of subcentimeter pulmonary nodules

LÜ Yi-Lü, YE Bo

(Dept. of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】With the wide application of high resolution CT(HRCT) in screening, the discovery rate of subcentimeter nodules in the lungs has also increased. Suspected nodules that have been clinically evaluated can be surgically removed. Besides a small number of superficially located nodules that can be visually located during surgery, most subcentimeter nodules are difficult to be located by palpation or visual inspection. Therefore, the localization of subcentimeter nodules in surgery becomes the main problem. This article reviews various localizing methods and compares the advantages and disadvantages among these methods.

【Key words】subcentimeter pulmonary nodules; lung cancer; localization methods

癌症是中国公共卫生事业所面临的巨大问题,是引起死亡的第2大原因。近十年来,在世界各地,肺癌都是最为常见的癌症^[1-2]。随着高分辨CT的普及和筛查诊断的完善,越来越多的肺部亚厘米结节被检出。对于大多数亚厘米结节前期可先随访,但对于高度疑癌的或随访后仍难以确定的结节可进行诊断性活检或外科手术治疗^[3]。电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery, VATS)因其创伤小、死亡率低、患者恢复快、住院时间短等优势,已经代替开胸手术成为肺部结节外科治疗的首选方

案,并且VATS还具有在进行诊断性活检的同时切除结节的优点。大多数的亚厘米结节难以通过目测或者触诊定位,是胸腔镜手术的主要难点之一。除了亚厘米结节,距离脏层胸膜较远的结节、磨玻璃结节和在胸腔镜中难以发现的结节都适宜进行定位处理^[4]。肺部亚厘米结节定位方法根据操作时间可分为术前定位方法和术中定位方法。本文对根据操作原理和定位入路途径确立的定位方法进行综述,并对各种方法的优缺点进行总结分析。

收稿日期: 2019-08-17

基金项目: 国家自然科学基金(81572245);上海市科学技术委员会西医引导类项目(16411966000);上海市重点实验室评估开放交流成果的重点项目(STCSM15DZ2270400);上海交通大学医学院转化医学协同创新项目(TM201822)

作者简介: 吕依侶(1996—),女,硕士研究生.E-mail: 18351996705@163.com

通信作者: 叶 波.E-mail: 839974703@qq.com

1 CT引导下经皮置入标志物

1.1 CT引导下经皮穿刺注射染料定位

1992年,Kerrigan等^[5]首先使用了在肺部结节附近注射亚甲蓝的定位方法;Lenglinger等^[6]证实了此方法的安全性和可行性。亚甲蓝定位方法具有价格便宜、降低患者不适感等优点,但多项研究报道单纯使用亚甲蓝定位可以引起多种并发症,如气胸、血胸、栓塞以及致命的过敏反应^[6-7],同时亚甲蓝还有易弥散的缺点。近10年来,研究者们改进了此种定位方法,使用其他新型物质混合或代替亚甲蓝进行注射定位,与单纯使用亚甲蓝注射定位相比,这些定位方法并发症的发生率降低,并且有效减少了因染料弥散而导致的手术失败。2002年,有研究者使用自体血液混合亚甲蓝作为注射染料,减慢了亚甲蓝的弥散速度,使定位成功率上升^[8]。

有研究者使用氰基丙烯酸酯快速医用胶注射至结节附近进行定位,具有成功率高、不易弥散、无解剖局限和患者舒适度高等优点^[6-9]。氰基丙烯酸酯是一种人工组织密封剂,具有遇到水或血液等弱基而立即聚合的强大能力,通常用来聚合创面和止血。使用氰基丙烯酸酯快速医用胶混合亚甲蓝注射定位时,快速医用胶会在结节表面或附近结成一个不会弥散溶解的硬块,使定位操作和胸腔镜手术之间的间隔时间得以延长,避免了定位失败转而开胸的情况发生。2019年,一项回顾性研究显示胸腔镜术前使用注射氰基丙烯酸酯定位成功率达100%,但该研究的样本量过小,结果具有局限性^[10]。Huang等^[11]对113名患者实行了CT引导下注射氰基丙烯酸酯定位和胸腔镜下结节切除手术,成功率为100%,术后有8%的患者出现轻微气胸,另有少数患者出现了疼痛和咳嗽,但均自行好转,此研究证明了使用氰基丙烯酸酯进行术前定位的有效性和安全性。除此之外也有学者综合使用置入固体材料和注射染料进行定位,在前者失败时使用后者定位成功,免去了患者从胸腔镜手术转为开放性手术的痛苦^[12]。

1.2 CT引导下经皮穿刺置入固态材料定位

从20世纪90年代开始,CT引导下经皮在肺结节附近置入固态材料的定位方式就被广泛应用,是最传统的定位方式之一。固体材料因其形状不同可分为不同的种类,使用较多的有带钩导丝、微线圈和螺旋导丝等,大多数固体材料需与针管组合成套管使用。无论哪种类型的固体材料,其置入的步骤都

可大致分为操作前CT扫描显示结节位置、局麻消毒后针管穿刺至结节附近、固体材料的放置和针管的拔出及操作后CT扫描确认固体材料位置这4项,但其具体的操作步骤根据材料类型和操作者的不同而细分为不同的操作系统^[13]。

目前国内外使用最多的是20型带钩导丝套管,具有成功率高、价格适中、操作便捷等优点,缺点是并发症较多。研究表明,hook wire可导致患者产生无症状性气胸、实质性血胸等并发症,同时术前或术中导丝脱落也导致了定位的失败^[14]。Thistlethwaite等^[13]为253位检出小结节(直径6~12mm)的患者进行了CT引导下的hook wire放置联合亚甲蓝注射定位的胸腔镜手术,结果显示定位成功率为96.8%(245/253),最常见的并发症为气胸,发生率为4.3%(11/253),其中5例出现气胸的患者定位失败,另有1例血胸和2例导丝迁移也导致了定位的失败。在所有hook wire定位失败的8例患者中,有7例通过放置hook wire导丝的同时注射亚甲蓝而定位成功,使手术得以进行^[13]。近期的另一项研究显示放置hook wire导致气胸的发生率可高达24%^[14],其余研究所报导的气胸发生率为2.1%~30.7%^[15-17]。大多数置入材料时引起的气胸无需临床干预且无严重临床后果,但有可能导致定位失败,值得注意的是,患有大疱性肺气肿的患者尤其容易出现气胸等并发症^[13]。

2 支气管镜引导下经支气管置入标志物

支气管镜检查通常用于肺癌的活检诊断,随着科技的创新,支气管镜技术也被更多的用于胸腔镜手术的术前定位。Okumura等^[18]首先报道了一种全新的定位技术——荧光透视辅助支气管镜引导下使用硫酸钡经支气管注射定位方法。Okumura等^[18]选取了21个周围性的小结节进行胸腔镜下结节切除,结节的直径为5~17mm(平均为10mm),所有病变均被成功定位并切除,无术后并发症产生,证实相较于传统的经皮穿刺置入标志物定位方法而言,此种方法更可靠且安全。此种方法的局限性在于其中的11个病例术中未能在注射硫酸钡后在胸膜表面观察到变化,因此术中选用了荧光透视作为辅助观察标志物而使手术顺利进行^[18]。后与其类似的多项研究使用其他材料如液体染料、微弹簧圈等代替了硫酸钡,减少了荧光透视在术中的使用^[19-21]。

电磁导航支气管镜是一种以电磁技术为基础,将CT成像和传统支气管镜相结合的技术,可重建

患者的解剖结构,从而达到定位的目的^[22]。电磁导航系统主要由 3 部分组成,第 1 部分为电磁定位板,电磁定位板可发出均匀低频电磁波,术中患者平卧于其上;第 2 部分为传感器探头;第 3 部分为计算机软件系统和监视器。一旦传感器探头被放置在电磁感应区域,它在 X、Y 和 Z 平面上的坐标位置、移动方向等(滚动、俯仰和偏航运动)都会被电磁导航系统捕获并实时显示在监视器上^[23]。支气管镜有组织活检,确认位置或用染料标记病变等多种用途,应用前景巨大。自 20 世纪末开展电磁导航支气管定位技术临床试验以来,多项研究初步展示了其可行性。研究表明电磁导航支气管镜技术是一项安全有效的定位肺部结节的技术,能够节约手术时间,并且在患者舒适度、时间安排、并发症发生率、成功率等各方面都优于目前大规模使用的 CT 引导下的 hook wire 定位技术^[24]。另外,研究表明使用电磁导航支气管镜技术作为胸腔镜手术前的定位方法成功率为 100%,且无相关并发症产生^[25-26]。

3 术中影像学定位

3.1 术中超声定位

术中超声定位是在手术过程中通过将肺充气塌陷使超声通过肺组织从而定位肺部的实质性或部分实质性结节的一种方法。多项研究表明,对于肺部亚厘米来说,术中超声定位是一项安全可行的定位方法^[27-30]。术中超声定位的优点主要在于无并发症、可实时定位、无需术前操作、耗时少、经济实惠等,但是过去术中超声定位方法也有很大的局限性:(1)是普通超声定位的分辨率不高,因此亚厘米结节的定位需要高频率超声;(2)是此种方法极依赖操作者,对于操作者的经验和技术水平要求较高;(3)是超声定位对于磨玻璃结节的定位有局限性;(4)是超声定位需要排出肺内气体使其完全塌陷,对于患有慢性阻塞性肺疾病如肺气肿的患者来说难以实现。Kondo 等^[28]对 53 例磨玻璃结节进行了术中超声定位,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磨玻璃结节,从以往的经验来看,使用探头按压肺脏的内脏胸膜消除肿瘤周围的空气可改善磨玻璃结节的识别。随着达芬奇机器人辅助胸腔镜手术进一步发展,浙江大学的团队使用机械臂配备术中超声实现了混合型磨玻璃结节的超声定位,CT 值为 -500~-100 Hu 的定位有效率为 87.5%^[31]。近

期有研究显示随着电生物阻抗技术和四电极阵列方法的发展,电生物传感探头已经开始生产使用,术中超声定位的可操作性将大大提高^[32-33]。

3.2 术中分子成像

术中分子成像是一种新的概念,旨在对肺结节进行定位,诊断和边缘评估。分子成像涉及两个关键部分:荧光造影剂和专用成像设备。特定的一些荧光造影剂可以与肿瘤细胞结合,当术中与专门的成像装置组合使用时,可以通过 VATS 评估肺部肿瘤的荧光并且进行切除。目前,通过美国 FDA 批准的荧光造影剂只有吲哚菁绿一类,其他的几种新型对比剂正在临床试验当中。吲哚菁绿是一种无毒的静脉注射用药,最早用于确定心输出量、肝功能和肝血流量及眼科血管造影等。吲哚菁绿对血浆蛋白的结合能力为 98%,在受到 780~820 nm 的红外光激发时,吲哚菁绿在水中可发出 810 nm 波长的荧光,在血液中发出约 830 nm 波长的荧光^[34]。近年来,有多项使用吲哚菁绿这一特性配合近红外光照射以达到定位目的的动物实验和小型临床实验开展。2019 年,Zhang 等^[35]进行的一项包含 46 例患者的研究显示,使用吲哚菁绿术中成像是安全有效的。Zhang 等^[35]选取了 46 例患者(结节直径<3 cm),对其中 35 例进行了肺部楔形切除,11 例进行了肺段切除。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,并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实行了肺叶切除外,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^[35]。吲哚菁绿也可从静脉或经支气管途径注射,静脉注射需选用大剂量累积。最近的研究发现,全身注射的 ICG 可通过增强的通透性和保留效应积聚,并在 24 h 后仍保留在肿瘤部位,可在近红外光下被识别^[36]。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,因此各种纳米荧光剂正在大力开发中。这些荧光剂更加稳定,将吲哚菁绿的半衰期从几分钟延长至几十小时,从而使其停留累积时间延长。OTL38 是一种新型叶酸受体靶向光学造影剂。Predina 等^[37]进行的 I 期临床试验 20 名招募了活组织检查证实的肺腺癌患者,用以测试 OTL38 的安全性和可行性,所有的结节均定位成功,在 20 例受试者中观察到三例 I 级不良反应包括短暂的恶心和腹痛,输液后所有症状均消失,试验所有阶段未观察到毒性相关症状,进一步的临床试验正在进行当中。

4 展 望

高度怀疑恶性的亚厘米结节可在胸腔镜下进行手术切除,肺部亚厘米结节的定位为手术的主要难点之一。本文根据定位方法的操作原理将定位方法分为3类,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。CT引导下经皮置入标志物的优点在于成功率高、价格适中且操作便捷,易在各级医院推广,缺点在于由于需要经胸腔进行穿刺,因此相关的并发症包括气胸等难以避免,且固体材料的脱落会直接导致定位失败,液体染料也有过敏和栓塞等并发症的报道。支气管镜引导下经支气管置入标志物由于无需经皮进行穿刺,不会产生气胸、血胸等并发症,且成功率高、定位精准、无辐射危害,缺点是电磁导航支气管镜的设备昂贵,国内的普及还需要时间。术中超声定位的优点主要在于无并发症,可实时定位,无需术前操作,耗时少,经济实惠,局限性在于高度依赖操作者的经验和技术水平,肺内残留气体可能会影响术中影像定位。关于术中分子成像目前相关的临床研究规模较小,但从当前的研究看来,术中分子成像在病灶定位、肿瘤诊断和边缘评估方面有很大的应用潜力。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015,27(1): 2-12.
- [2] 李苑,王宇彤,徐越,等.细胞衰老与肿瘤发生[J].同济大学学报(医学版),2019,40(3): 388-391.
- [3] MACMAHON H, NAIDICH D P, GOO J M, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the fleischner society 2017[J]. Radiology, 2017,284(1): 228-243.
- [4] SUZUKI K, NAGAI K, YOSHIDA J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking[J]. Chest, 1999,115(2): 563-568.
- [5] KERRIGAN D C, SPENCE P A, CRITTENDEN M D, et al. Methylene blue guidance for simplified resection of a lung lesion[J]. Ann Thorac Surg, 1992,53(1): 163-164.
- [6] YAO F, YAO J, XU L, et al. Computed tomography-guided cyanoacrylate localization of small pulmonary nodules: feasibility and initial experience[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019,28(3): 387-393.
- [7] KLJIAN A S. Agar blue localization of small pulmonary nodules and ground glass opacifications for thoracoscopic resection[J]. J Thorac Dis, 2016,8(Suppl 9): S677-S680.
- [8] MCCONNELL P I, FEOLA G P, MEYERS R L. Methylene blue-stained autologous blood for needle localization and thoracoscopic resection of deep pulmonary nodules[J]. J Pediatr Surg, 2002,37(12): 1729-1731.
- [9] T, J Y, T, et al. A novel CT-guided technique using medical adhesive for localization of small pulmonary ground-glass nodules and mixed ground-glass nodules (≤ 20 mm) before video-assisted thoracoscopic surgery [J]. Diagn Interv Radiol, 2018,24(4): 209-212.
- [10] YAO F, YAO J, XU L, et al. Computed tomography-guided cyanoacrylate localization of small pulmonary nodules: feasibility and initial experience[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019,28(3): 387-393.
- [11] HUANG B Y, ZHOU J J, SONG X Y, et al. Clinical analysis of percutaneous computed tomography-guided injection of cyanoacrylate for localization of 115 small pulmonary lesions in 113 asymptomatic patients[J]. J Int Med Res, 2019,47(5): 2145-2156.
- [12] BRADY J J, HIRSCH REILLY C, GUAY R, et al. Combined hookwire and methylene blue localization of pulmonary nodules: analysis of 74 patients[J]. Innovations(Phila), 2018,13(3): 184-189.
- [13] THISTLETHWAITE P A, GOWER J R, HERNANDEZ M, et al. Needle localization of small pulmonary nodules: lessons learned [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018,155(5): 2140-2147.
- [14] LI C H, LIU B, JIA H P, et al. Computed tomography-guided hook wire localization facilitates video-assisted thoracoscopic surgery of pulmonary ground-glass nodules[J]. Thorac Cancer, 2018,9(9): 1145-1150.
- [15] HSU H H, SHEN C H, TSAI W C, et al. Localization of nonpalpable pulmonary nodules using CT-guided needle puncture[J]. World J Surg Oncol, 2015,13: 248.
- [16] ZHAO G, YU X Y, CHEN W Q, et al. Computed tomography-guided preoperative semi-rigid hook-wire localization of small pulmonary nodules: 74 cases report[J]. J Cardiothorac Surg, 2019,14(1): 149.
- [17] KOBAYASHI T, KANEKO M, KONDO H, et al.

- CT-guided bronchoscopic Barium marking for resection of a fluoroscopically invisible peripheral pulmonary lesion[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1997,27(3): 204-205.
- [18] OKUMURA T, KONDO H, SUZUKI K, et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic Barium marking[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001,71(2): 439-442.
- [19] SAKAMOTO T, TAKADA Y, ENDOH M, et al. Bronchoscopic dye injection for localization of small pulmonary nodules in thoracoscopic surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001,72(1): 296-297.
- [20] MIYOSHI T, KONDO K, TAKIZAWA H, et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of pulmonary nodules after computed tomography: guided bronchoscopic metallic coil marking[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006,131(3): 704-710.
- [21] MOON S W, CHO D G, CHO K D, et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection for small intrapulmonary lesions after preoperative computed tomography-guided localization using fragmented platinum-microcoils[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012,60(6): 413-418.
- [22] HSU P K, WU Y C. Electromagnetic navigation-guided one-stage dual localization of small pulmonary nodules[J]. *Chest*, 2018,154(6): 1462-1463.
- [23] EBERHARDT R, GOMPELMANN D, HERTH F J. Electromagnetic navigation in lung cancer: research update[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2009,3(5): 469-473.
- [24] BOLTON W D, HOWE H 3rd, STEPHENSON J E. The utility of electromagnetic navigational bronchoscopy as a localization tool for robotic resection of small pulmonary nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014,98(2): 471-475.
- [25] AWAIS O, REIDY M R, MEHTA K, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided dye marking for thoracoscopic resection of pulmonary nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016,102(1): 223-229.
- [26] LUO K J, LIN Y B, LIN X D, et al. Localization of peripheral pulmonary lesions to aid surgical resection: a novel approach for electromagnetic navigation bronchoscopic dye marking[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017,52(3): 516-521.
- [27] GOW K W, SAAD D F, KOONTZ C, et al. Minimally invasive thoracoscopic ultrasound for localization of pulmonary nodules in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2008,43(12): 2315-2322.
- [28] KONDO R, YOSHIDA K, HAMANAKA K, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of pulmonary ground-glass opacities[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009,138(4): 837-842.
- [29] KHEREBA M, FERRARO P, DURANCEAU A, et al. Thoracoscopic localization of intraparenchymal pulmonary nodules using direct intracavitary thoracoscopic ultrasonography prevents conversion of VATS procedures to thoracotomy in selected patients[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012,144(5): 1160-1165.
- [30] WADA H, ANAYAMA T, HIROHASHI K, et al. Thoracoscopic ultrasonography for localization of subcentimetre lung nodules[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016,49(2): 690-697.
- [31] ZHOU Z Y, WANG Z T, ZHENG Z L, et al. An “alternative finger” in robotic-assisted thoracic surgery: intraoperative ultrasound localization of pulmonary nodules[J]. *Med Ultrason*, 2017,19(4): 374-379.
- [32] BAGHBANI R, MORADI M H, SHADMEHR M B. The development of a four-electrode bio-impedance sensor for identification and localization of deep pulmonary nodules[J]. *Ann Biomed Eng*, 2018,46(8): 1079-1090.
- [33] UJIIE H, KATO T, HU H P, et al. Evaluation of a new ultrasound thoracoscope for localization of lung nodules in *ex vivo* human lungs[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017,103(3): 926-934.
- [34] ANAYAMA T, QIU J, CHAN H, et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015,99(1): 224-230.
- [35] ZHANG C, LIN H, FU R, et al. Application of indocyanine green fluorescence for precision sublobar resection[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(4): 624-630.
- [36] KEATING J, NEWTON A, VENEGAS O, et al. Near-infrared intraoperative molecular imaging can locate metastases to the lung[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(2): 390-398.
- [37] PREDINA J D, NEWTON A D, KEATING J, et al. A Phase I clinical trial of targeted intraoperative molecular imaging for pulmonary adenocarcinomas[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(3): 901-908.