

•非血管介入 Non-vascular intervention•

超声引导胸膜活检肺癌基因诊断的临床应用

周大治, 张雨欣, 汤 庆, 秦积龙, 周兴华, 汤敏轩, 胡 毅

【摘要】 目的 研究超声引导下切割针胸膜活检标本是否可获得非小细胞肺癌(NSCLC)基因分子诊断所需肿瘤细胞量。**方法** 回顾广州医科大学附属第一医院 2016 年 6 月至 2018 年 8 月超声引导下切割针胸膜活检以及 2016 年 10 月至 2018 年 12 月胸膜盲钳活检确诊的 NSCLC 胸膜转移患者资料。以 200 个肿瘤细胞设为是否取样成功标准,对比两种方法成功率及胸膜厚度对切割针活检的影响。**结果** 切割针胸膜活检成功率为 69.2%,胸膜盲钳成功率为 46.7%,两者差异有统计学意义($P<0.05$);对于超声引导切割针胸膜活检,胸膜增厚时的成功率为 85.2%,胸膜无增厚时成功率为 33.3%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 超声引导下切割针胸膜活检可获得肿瘤细胞量进行肺癌基因检测,并对增厚胸膜活检获得分子检测所需细胞量成功率高于对无增厚胸膜活检。对于获取肿瘤细胞行肺癌基因检测,超声引导下胸膜活检要更优于胸膜钩针盲取法。

【关键词】 非小细胞肺癌;基因诊断;超声引导;胸膜活检

中图分类号:R734.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-07-0690-04

Clinical application of ultrasound-guided pleural biopsy in gene diagnosis of lung cancer ZHOU Dazhi, ZHANG Yuxin, TANG Qing, QIN Jilong, ZHOU Xinghua, TANG Minxuan, HU Yi. Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510120, China

Corresponding author: TANG Qing, E-mail: tqgyy@126.com

【Abstract】 Objective To investigate whether ultrasound-guided pleural biopsy can obtain enough amount of tumor cells required for molecular detection of non-small cell lung cancer (NSCLC) genes. **Methods** The clinical data of patients with pleural metastasis of NSCLC, who received ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle from June 2016 to August 2018 ($n=78$) or received blind pleural biopsy from October 2016 to December 2018 ($n=45$) at the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University of China, were retrospectively analyzed. Taking successful acquisition of 200 tumor cells as sampling success criterion, the success rates of the two methods were compared, and the effect of pleural thickness on cutting needle biopsy was evaluated. **Results** The success rate of ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle was 69.2% and the success rate of blind pleural biopsy was 46.7%, the difference between the two methods was statistically significant ($P<0.05$). In ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle, the success rate was 85.2% when the pleura was thickened or 33.3% when the pleura was not thickened, the difference in the success rate between the thickened pleura and non-thickened pleura was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle can obtain sufficient tumor cells required for molecular detection of NSCLC genes. In ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle, the success rate of obtaining sufficient tumor cells required for molecular detection of NSCLC genes when the target pleura is thickened is higher than that when the target pleura is not thickened. Therefore, ultrasound-guided pleural biopsy with cutting needle is superior to blind pleural biopsy if molecular detection of NSCLC genes is needed. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 690-693)

【Key words】 non-small cell lung cancer; gene diagnosis; ultrasound guidance; pleural biopsy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.07.012

基金项目: 广东省科技发展专项资金(公益研究与能力建设方向)项目(2017A020215062)、广东省医学科研基金(A2020408)

作者单位: 510120 广州医科大学附属第一医院超声科(周大治、张雨欣、汤 庆、周兴华、汤敏轩、胡 毅)、病理科(秦积龙)

通信作者: 汤 庆 E-mail: tqgyy@126.com

肺癌是全球发病率最高的癌症之一,晚期肺癌患者预后差。近年来应用于针对血管内皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosinase inhibitor, TKI)如吉非替尼等,大大提高了对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗效果^[1]。同时了解肿瘤基因表型对肿瘤的综合治疗以及预后评估也极为重要^[2-4]。而检测患者 EGFR 基因突变状态将决定患者是否能够应用 EGFR-TKI 治疗的先决条件。然而在临床应用中,10%~15%晚期 NSCLC 患者由于肿瘤组织不足或无法获取肿瘤组织而未进行分子检测^[5]。

在中国 NSCLC 患者 EGFR 基因突变检测专家共识(2016 版)中指出,对 EGFR 基因检测,无论采用哪种标本类型,均应保证包含足够的肿瘤细胞,并推荐肿瘤细胞数量在 200 个以上^[5]。临床中常通过影像引导下的肺部原发病灶的活检获得肿瘤细胞并进行基因检测^[6]。但也有研究显示,对转移淋巴结的支气管镜细针活检也能在一定程度上获得足够的肿瘤细胞量进行分子检测^[7]。在许多晚期肺癌患者中都并发病灶胸膜转移或者恶性的胸腔积液,然而至今仍未有研究显示胸膜是否可以提供足够基因分子检测所需要的肿瘤细胞量。而超声引导下切割针胸膜活检因其良好的诊断准确性及安全性已成为临床工作中最为常用的诊断不明原因胸腔积液的方法之一。因此本研究目的就是探索超声引导下切割针胸膜活检是否可以获得肺癌基因分子检测所需的肿瘤细胞数量。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾分析广州医科大学附属第一医院 2016 年 6 月—2018 年 8 月通过超声引导下切割针胸膜活检以及 2016 年 10 月至 2018 年 12 月通过胸膜盲钳活检所确诊的 NSCLC 胸膜转移患者资料。入选条件包括:年龄>18 岁;患者胸膜活检相关超声影像资料齐全;所有患者均最后确诊为 NSCLC。

1.2 方法

入组患者的胸膜穿刺部位均需确保含有一定安全深度胸腔积液才可进行胸膜活检操作。

1.2.1 超声引导下切割针胸膜活检法 使用超声诊断仪为 Esoate Mylab 90。患者取仰卧位、侧卧位或俯卧位。使用低频(2~5 Hz)凸型探头收集胸腔积液、胸膜和血流的信息。常规选择胸膜最厚区域或局部结节样增厚区进行活检。如果胸膜无增厚

区,将选择靠近肋膈角区域进行活检。所有穿刺均采用带有穿刺架的低频(2~5 Hz)或高频(5~10 Hz)探头进行穿刺引导,并且过程中均未使用同轴针。所有患者都被采用 16 g 取样槽 20 mm 的自动切割活检针(Bard Max.Core, Bard Inc, USA)进行活检。先用 2%利多卡因行局麻。穿刺针经穿刺架的孔隙入针,超声实时引导下使针尖位于胸膜上层,预算好安全距离,实时观察激发活检针进行胸膜切割活检。每例患者取 3~4 条组织。

1.2.2 胸膜盲钳法 患者取坐位、仰卧位、侧卧位或俯卧位。在保证安全前提下,超声定位胸膜增厚区域。呼吸内科医生于定位点进行穿刺,将胸膜钩针刺入胸腔积液内,沿不同方向取材 3~4 条。

上述两种方法取材标本均置于 4%甲醛溶液固定,并送去组织病理学检查。术后进行超声探查排查气胸及出血可能性。若超声发现气胸或患者出现气胸相关症状,患者将行放射影像学进一步排查气胸。

1.2.3 肿瘤细胞计数 所有活检组织标本进行石蜡包埋,HE 染色。2 名有 5 年以上病理诊断工作经验的病理科医师 200 倍显微镜下计数全片肿瘤细胞量。依照中国非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变检测专家共识(2016 版)推荐的检查基因突变至少需要 200 个肿瘤细胞的标准将穿刺活检标本分为成功组(≥ 200 个肿瘤细胞)及失败组(< 200 个肿瘤细胞)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理分析,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

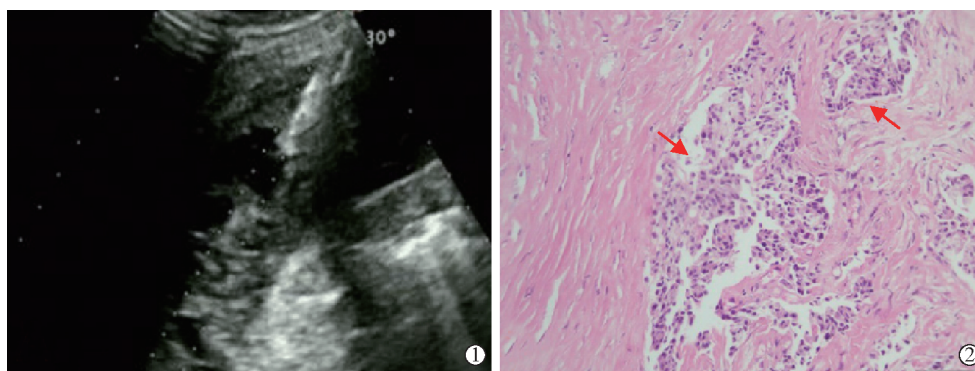
2.1 患者基本资料

超声引导下切割针胸膜活检法总共纳入 78 例,年龄范围为 21~78 岁胸膜盲钳法纳入 45 例,年龄范围为 32~71 岁。

78 例超声引导下胸膜活检法患者及 45 例胸膜活检法患者均为非小细胞肺癌胸膜转移。

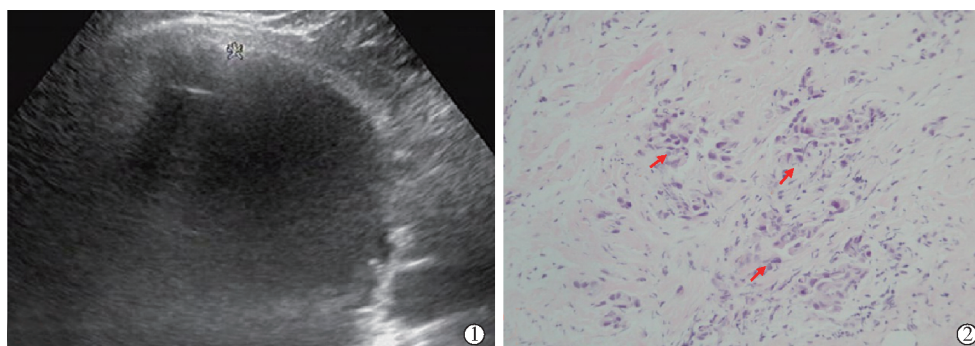
2.2 胸膜活检获取足量肿瘤细胞成功率

78 例超声引导切割针胸膜活检法达基因分子诊断所需肿瘤细胞量(200 个)的成功率为 69.2% (54/78);胸膜盲钳法达基因分子诊断所需肿瘤细胞数(200 个)的成功率为 46.7% (21/45);超声引导切割针胸膜活检法成功率及胸膜盲钳法成功率两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表 1;图 1;图 2。



① 超声显示患者仅有少量胸腔积液,并且发现胸膜增厚;②切割针组织病理结果诊断为肺腺癌胸膜转移,肿瘤细胞(红色“↑”)密集完整,数量为 $>1\,000$ 个,肿瘤细胞占比 $>50\%$ 。

图 1 经切割针胸膜活检证实为肺腺癌胸膜转移



① 超声显示患者“盲钳”穿刺区域有大量胸腔,但未见明显胸膜增厚征像;②该部位“盲钳”胸膜活检病理显示肿瘤细胞(红色“↑”)分布稀疏,肿瘤细胞数量为 <100 个。

图 2 经“盲钳”胸膜活检证实为肺腺癌胸膜转移

表 1 切割针与盲钳胸膜活检对比

结果	切割	盲钳	合计
成功	54	21	75
失败	24	24	48
合计	78	45	123

2.3 胸膜厚度对切割针活检获取足量肿瘤细胞的影响

78 例超声引导切割针胸膜活检法患者中,24 例患者穿刺点胸膜无增厚($\leq 3\text{ mm}$),54 例患者穿刺点胸膜增厚($> 3\text{ mm}$)。当胸膜增厚时活检标本达基因分子诊断所需肿瘤细胞量(200 个)的成功率为 85.2%(46/54),当胸膜无增厚时活检标本达基因分子诊断所需肿瘤细胞量(200 个)的成功率为 33.3%(8/24);两者差异具有显著统计学意义($P<0.001$)。54 例活检标本达 200 个肿瘤细胞的患者当中,19 例为胸膜结节样增厚或胸膜肿物。24 例失败病例中仅 2 例胸膜结节样增厚。表 2。

表 2 切割针活检对不同胸膜厚度获取足量肿瘤成功率

结果	胸膜增厚	胸膜未增厚	合计
成功	46	8	54
失败	8	16	24
合计	54	24	78

2.4 并发症

78 例超声引导下胸膜活检病例发生 1 例气胸,45 例盲钳活检出现气胸 2 例。

3 讨论

既往许多关于活检对肺癌基因分子检测价值的研究中,主要目的是研究活检标本中某个基因,如 EGFR 的阳性率^[7]。但进行分子检测的前提是活检的标本必须达到足够的肿瘤细胞量。既往研究极少将主要目光放在此检测前提中。本研究探索超声引导下切割针胸膜活检是否可以获得足够肺癌基因分子检测所需细胞量方法的临床研究。而不同的基因测序方法对肿瘤细胞需求量也不尽相同,因此本研究根据中国 NSCLC 患者 EGFR 基因突变检测专家共识^[5],将 200 个肿瘤细胞数设定为是否取材满足基因分子诊断的标准线进行研究。

本研究结果显示,超声引导切割针胸膜活检法获得足够基因分子诊断肿瘤细胞数(200 个)的成功率为 69.2%。而增厚胸膜的成功率(85.2%)要明显高于未增厚胸膜的活检。既往研究也显示,超声引

导下切割针对增厚胸膜活检的活检诊断准确率要明显比活检无增厚胸膜更高^[8]。因为相对于肺部肿物的穿刺活检,胸膜穿刺单针穿刺活检获得的目标组织相对较少。切割活检针取样槽并不均为胸膜组织,很大部分取样槽取的是胸膜上层软组织或是射入胸水内。因此相对于无增厚的胸膜,增厚胸膜的活检可以明显增加每针的肿瘤标本量。同时相对于未增厚的胸膜区域,增厚的胸膜可能是肿瘤病变更为集中或转移严重的位置,因此存在的肿瘤细胞比例也可能相对较多。

既往研究显示,胸膜盲钳法与影像引导的切割针胸膜活检法对不明显原因的胸腔积液诊断价值并无明显区别^[9]。但相对于进行基因分子检测的肿瘤细胞量要求而言,病理诊断所需的肿瘤细胞需求量相对较低。即使在肿瘤细胞相对较少情况下,也可以对标本作出病理诊断。因此存在可病理诊断但不能作分子诊断的情况。本研究对比超声引导下胸膜活检法与胸膜盲钳法两种方法对获得胸膜肿瘤细胞量的价值。结果显示,超声引导下胸膜活检法获得足够分子诊断所需肿瘤细胞量的成功率(69.2%)要明显高于胸膜盲钳法(46.7%),其原因有:①盲钳需要通过牵拉胸膜,以刮取胸膜组织。这样的操作方式会使得胸膜组织或肿瘤细胞变形。牵拉变形的组织或细胞难以判断性质而无法计算为合格的肿瘤细胞,从而使所取标本中有效肿瘤细胞数量明显减少。而切割针胸膜活检通过快速切削方式可以避免胸膜取材时对组织和细胞牵拉,造成肿瘤细胞变形破坏,保证所取标本中肿瘤细胞数量完整。②胸膜结节或肿物通常为胸膜明显增厚位置,同时也可能是肿瘤细胞局部集中的区域。本研究当中,切割针 54 例成功病例中 19 例为胸膜结节样增厚或胸膜肿物。相对于盲钳活检,切割针可以通过超声实时引导精准的靶向活检局部增厚的胸膜或胸膜结节、肿物。因此超声引导切割针胸膜活检可以获得更多的肿瘤细胞。③切割针穿刺活检操作简单,受操作者人为因素影响小,所取标本质量有保证。而盲钳操作较复杂,所取标本质量受操作者熟练程度影响较大,不能保

证所取标本质量恒定。并且盲钳由于“盲取”方式,因此需要较多的胸水量以保证不会损伤肺组织,因此选择病例时常受受限。

本研究也存在不足。本研究为回顾性研究,在病例的纳入时可能存在一定人为偏倚。同时,本研究相关活检的操作并非都由同一名医生执行,不同的水平或不同经验的医生也许会对胸膜标本取材质量产生一定影响。并且本研究病例量相对较少,所采用自动切割活检针均为同一种规格,未能分析不同规则自动切割活检针是否会影响肿瘤细胞取样数目及影响相关并发症的产生。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟. 晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗专家共识(2013 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37:177-183.
- [2] 李晓燕, 许华艳, 康 勋, 等. 47 例非小细胞肺癌伴神经内分泌分化的临床特点、治疗及预后[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22:507-511.
- [3] 刘冰洁, 黄 智, 张 帅, 等. 长链非编码 RNA 尿路上皮癌相关基因 1 表达对宫颈癌顺铂耐药的影响[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 448-453.
- [4] 郭建海, 杨仁杰. 血清 nm23-H1 水平对肝细胞肝癌 TACE 治疗预后的影响[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 463-466.
- [5] 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家组. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变检测专家共识(2016 版)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45: 217-220.
- [6] 侯晓玮, 庄兴俊, 宋 谦, 等. CT 引导经皮肺穿刺活检检测晚期非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 125-128.
- [7] 林云恩, 何 萍, 李时悦, 等. 纤维支气管镜非小细胞肺癌活检标本的表皮生长因子受体基因检测[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40:111-112.
- [8] Zhang Y, Tang J, Zhou X, et al. Ultrasound-guided pleural cutting needle biopsy: accuracy and factors influencing diagnostic yield[J]. J Thorac Dis, 2018, 10:3244-3252.
- [9] Dixon G, de Fonseca D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions?[J]. J Thorac Dis, 2015, 7:1041-1051.

(收稿日期:2019-08-28)

(本文编辑:俞瑞纲)