

早期肺癌该如何诊断

贺波

成都市郫都区人民医院 四川 成都 610500

摘要：大多数的肺癌在被确诊的时候就已经是晚期了，只能接受一些保守的治疗，导致患者的存活非常短暂。若能及早发现，则可显著提高患者的生存质量。由于多种因素，导致了肺癌晚期的确诊，其中最重要的一个因素就是缺少针对高风险群体的有效的早期检测手段。对于早期肺癌，若能及时检出，将大大提高病人的生存质量，对提高病人的生存率具有重要意义。因此，亟待开发新的检测手段，以改善其预后。

关键词：肺癌；早期；诊断

早期肺癌的诊断不是简单地根据临床症状和影像学检查结果，需要更多地结合病史和必要的检查。患有肺癌不用过于紧张，尽量保持心情愉悦，多吃一些新鲜的瓜果蔬菜，少吃一些辛辣刺激性的食物，同时也可以适当进行一些运动，但是如果出现身体不舒服的情况，需要积极去医院进行复查。

1 胸部影像学

当前大多数的临床研究都证实了CT对肺癌的早期诊断具有积极的意义。在临床实验中，CT诊断I期肺癌的检出率为71%-100%；已有研究表明^[1]，CT筛查出的肺癌病人五年生存率超过71%，而I期确诊的五年生存率达到92%。然而，一些小型的临床试验表明，CT对肺癌的诊断和治疗效果并不显著。这种情况与每年的CT体检都无法检测出生长迅速且在早期就出现了转移的肿瘤有一定的关系。临床实验显示，在没有任何症状的病人中，通过一次CT扫描可以比X射线胸片提前一年确诊，并且每一次CT扫描可以延长0.019年的寿命，整体死亡率下降15%^[2]。每年进行CT检查，可以使肺癌的死亡率下降23%。PET-CT显像-X线CT（PET-CT）对肺癌的敏感性和特异性均可达到85%以上，对肺癌的分期和有无远处转移具有较高的判断意义。然而PET-CT的成本较高，且有10%的误检率。

2 自荧光纤维支气管镜（AFB）

中心性肺癌尤其是在支气管腔内病患，早期CT无法诊断，须经纤支镜诊断。有的时候在纤支镜下没有发现病灶，但在痰液中可以看到恶性细胞。这是由于传统的纤维支气管镜（WLB）无法检测到一些粘膜及其下的早期病灶。

AFB技术的基本理论是通过气管支气管粘膜的各种自身荧光特征进行观察与分析。在特定的光波照射下，正常的细胞会产生特定的荧光。在病变条件下，病

变进程导致的细胞自身的结构和功能的改变，会使细胞的自体发光发生改变，甚至被抑制。不过，它的发光很弱，肉眼根本看不到。随着高科技的迅速发展，现有的AFB可以通过连接先进的精密相机、计算机控制的影像处理、以及荧光内视成像等手段，实现对气道气道的自主荧光成像，并能在极微小范围内观察到气道气道的荧光改变^[3]。在气道、支气管上皮细胞中，对病变部位进行组织切片检查，可以提高恶性转化前期（恶性转化）和恶性转化（恶性转化）的检出率。

在临床试验中，采用WLB及WLB+AFB技术，在40岁及40岁以上的患者中，乳腺癌浸润前期病变的检出率为2.7%（ $P = 0.037$ ），而WLB+AFB技术引导下，乳腺癌组织的活检灵敏度由单纯WLB的57.9%提升至82.3%。Jang et al.^[10]的工作亦显示：AFB与WLB结合，对中、重度不典型增生症及原位癌的诊断灵敏度为1.5，可使其对中、重度不典型增生症及原位癌的诊断灵敏度（91%：50%）优于单独使用WLB。由此推断，AFB对中心性肺癌的诊断确实有一定的帮助。然而，因其所能观测到的肿瘤面积较小，在肿瘤的早期诊断中作用较小，因此不能用于肿瘤的早期筛选。虽然有以上局限性，但AFB检测对于具有高度危险的中心型鳞癌细胞，尤其是那些X线诊断为阴性，但有复发性血痰等表现的病人来说，很有价值。同时，AFB所显示的癌变区域还可以作为选择切除边缘的依据。AFB还可以用于多种干预手段，比如对于无法进行外科手术的非小细胞肺癌病人进行血管内化疗等。AFB与常规的纤支内窥镜相比，不会引起任何的合并症，只是稍微的延长了诊断的时间。

3 支气管内超声（EBUS）

CT和核磁（MRI）对肺癌的早期阶段没有太大的帮助，因为只有50%的淋巴结可以被确诊，60%的患者在传

统的纵隔检查中是阴性的。有学者认为^[4]，在肺癌病人中，应该采用经纤维镜穿刺活检术（TBNA），以增加其诊断的精确度。但是，通过体外超声检查不能看到气管旁、肺门区域，而通过食道超声检查又不能看到气管前、肺门右侧及其前方，只能通过EBUS检查。

EBUS的诊断主要有两种方式，一种是将一个可转动的感应器置于支气管镜的顶部，这样可以获得一个360度的影像；二是将直线探测器置于内窥镜顶部，可获得50度左右的垂直于长轴的影像。EBUS具有以下三个优点：可增加单个肺小结节活检的检出率；用常规TBNA进行肺门纵隔淋巴结活检术，可增加其诊断准确度；增加了支气管内病变（原发灶）的检出和对其进行了局部处理。前期工作发现，在超声探头导向下，应用超声探头定位于小于2cm的单发肺结节活检，能将传统TBNA的诊断阳性率从50%提升至70%。EBUS对纵膈腔及肺门结节影象的诊断也优于传统的双盲TBNA。

EBUS在淋巴结分型上也有一定优势，在合适的情况下，可以找到2-3毫米的淋巴结分型。因为EBUS可以发现小于8毫米的淋巴结，所以EBUS联合TBNA可以显著地增加其检出率和降低其并发症^[5]。纵隔淋巴结转归是影响NSCLC临床疗效及预后的重要因素之一，其最佳临床表现为：确定其淋巴结转归，进而确定其临床疗效。有学者利用EBUS对纵隔淋巴结分型进行了准确的评价，淋巴结的平均直径为1.7厘米。与传统TBNA比较，EBUS指导下的淋巴结活检，对其它区域的诊断（84%：58%）更准确。EBUS亦可用于PET检查结果为阳性之纵隔淋巴结行穿刺取样。EBUS可与内镜（EUS）结合，EBUS可到达部分EBUS无法到达的区域，二者互补，可实现对绝大多数纵隔淋巴结靶区的精准定位，有望彻底替代传统的EBUS技术。

另外，EBUS还可以透过其粘膜下的超音波，找出那些在CT或纤维显微镜下无法找到的病变。其未穿透到粘膜下是其主要的病理形态学特征。大约25%的纤维显微镜下可见的早期肿瘤很难通过影像学方法检测出来；至于那些看起来很正常的，但却很难被普通的支气管镜发现。EBUS也能清楚地看到癌组织下的声像解剖，从而判断癌组织是否发生了粘膜下侵犯。EBUS不但能显示出肿瘤的侵袭性，而且还能诊断出原位癌^[6]。EBUS亦可显示出对纵膈等脏器的受侵情况。EBUS在判断纵膈上有无侵犯的情况下，亦比其他影像检查更具优势。目前，在部分医院，EBUS已经成了常用的检查手段。

4 荧光共聚焦显微镜支气管镜

虽然AFB可检出早期肺癌，灵敏度约70%，但其特

异性仅为25%-50%。为此，提出了一种基于激光共聚焦成像的新方法。FCFM能清楚地显示支气管及细支气管壁上皮下的网状结构，其基底膜区的弹力纤维是其主要的讯号来源。现已证实，在癌变早期，其组织中有一种基底膜的纤维形态发生了改变。所以，研究者们开始试图利用FCFM和气道镜检来及早地检查出气道上的病变。将1mm长的共焦微型探针放于支气管内，可使其与支气管内壁上的皮肤发生直接的接触，从而获得较清晰的粘膜表面影像。其成像深度可深达支气管内壁上50微米以下，成像厚度600微米左右。在检验过程中，用电脑将现场的影像进行纪录。因为这个检测的规模很少，所以FCFM似乎不可能在病人的全部气道壁上检测到。所以，必须先做AFB，然后在疑似病灶处有选择性地做FCFM。从而提高支气管镜下的活检率，减少对病灶的检查。FCFM与AFB相结合，能在较小的组织损害下，观测到与癌变相关的基底膜改变。

5 电磁导航支气管镜（ENB）

对于2cm以下的周围肺部病变，传统的支气管镜检查的检出率非常低，只有14%-50%。近年来，随着支气管镜术的不断发展，各种支气管镜术被广泛应用于临床。ENB的工作机制是由CT扫描得到的肺部及支气管的数字影像，经过3D重构，建立一个具有3D立体的支气管树状结构。在电脑控制下，用电脑对其进行定位，并将其导向CT扫描所发现的病变区域，然后用穿刺针对其进行穿刺。因电脑辅助的精准位置，故能极大地改善病理切片的精确度和检出率。ENB由4个部件组成：一个连接到电脑上的电磁式定位盘；8个方位可旋转的感应探针：一种连接探针、毛刷和活检针的外部工作管道；利用该方法可以对CT影像进行重构，形成一个模拟支气管立体影像的计算机程序。探测器在支气管系内的位置，可由电脑软件上的电磁波定位盘来指引探测器至病变部位。ENB使得在支气管镜术中，即使是在X线下，也可以对纵膈腔内的病变进行活体检查，并且可以引导TBNA。

对手术的技术要求很高，需要医生对CT3D影像的定位、对呼吸对支气管定位的影响、对虚拟影像与真实影像的匹配、对探针在支气管中的移动等都有一定的认识。通常要经过多次的检验，方可达到对这项技术的熟悉程度^[7]。

现有的证据显示，相对于传统的支气管镜活检，ENB对周边肺病变及纵隔淋巴结活检的阳性率更高，且能有效地减少X射线对身体的损害，但是ENB对周边肺病变及纵隔淋巴结活检的准确率仍然很低，且耗时很久。我们认为随着电脑3D技术的进步，将会极大地改善ENB

的诊断精度,使得 ENB的技术日趋完善。

6 细胞和分子生物学

在痰检中,形态特征是最直观、最可靠的依据。比如,鳞化生和增生异常,只能通过细胞学的方法来区分。新的痰检测手段包括:液基细胞学薄层制片技术,该技术比传统的痰检测更能有效地增加肿瘤的检出;对24小时内痰中凝结的沉淀物进行的观察,其检测的阳性率显著高于对痰中滴注的观察,若结合对痰中滴注的观察,则检测的阳性率较高。

另外,还有一些研究显示^[8],将DNA染色和自动化细胞分析技术相结合的自动化痰细胞分析能够在较早地检测出痰液中的恶性肿瘤。在所有的肺癌病人中,有40%的病人和35%的病人被这种方法所检测到,而在所有的病人中,只有16%的病人被传统的痰液细胞所检测到。用全自动痰液细胞学检测机所测得的痰液细胞学数据,可供细胞学检查人员参考,以增加准确度。未来,我们还可以利用该技术和一些特异性的分子标志物检测,对肺癌患者进行早期诊断。

应用分子生物学技术发现与肿瘤发生发展密切相关的相关基因和分子变化,有望实现对肿瘤的早期分子诊断。PCR、反转录PCR及基因芯片技术是最常见的检测技术,它们已经被在痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管刷检标本、组织活检标本、外周血和骨髓标本的检测中得到了普遍的应用。其中,K-ras、p53基因的变异,p16(INK4A)、RASSF1A、NORE1A等基因的异常,以及端粒酶活性的异常,是目前研究的热点^[9]。前期工作中,p53基因变异及p16基因的异常甲基化水平可作为筛选痰标本的有效标志物。在痰中发现与吸烟有关的HYAL2与FHIT在痰中的丢失,可以作为一个筛选肺癌的标志物。但是,这种检测方法在临床上的运用还不成熟。

结束语

发展新型的肿瘤筛查与检测技术,是实现肿瘤的早期诊断的有效手段。AFB、EBUS已经在我国的临床上得到了广泛的使用,随着其技术的发展,将会在我国临床上得到进一步的推广。然而,我们必须认识到,各种方式都有各自的缺陷。因此,我们必须对肺癌的自然历史有更深刻的认识,并对其从癌前期到病变进行全面的认识,从而为其提供新的检测手段。

参考文献

- [1]刘洪鹏.CT动态增强扫描应用于早期肺癌诊断的价值[J].影像研究与医学应用,2020,4(20):175-177.
- [2]毕涛.肺部低剂量CT在早期肺癌诊断中的应用研究[J].中国医药指南,2020,18(32):93-94.
- [3]杨锦汉.低剂量螺旋CT扫描在早期肺癌诊断中的应用价值[J].影像技术,2020,32(04):48-49+55.
- [4]张闯伟,罗娜.早期肺癌诊断中应用宝石能谱CT低剂量扫描的价值[J].中国卫生工程学,2020,19(04):600-602.
- [5]游春香,曹月琴,张勇,卢慧宇.窄带成像支气管镜检查在早期肺癌诊断中的应用[J].临床医学研究与实践,2021,6(33):124-126.
- [6]曾红,周宏伟,陈婷.纤维支气管镜检查对胸部影像学正常的中央型肺癌早期诊断的价值[J].中国伤残医学,2021,21(10):274.
- [7]李秀芳,孙卫伟,吴俊凤,潘旭民,陈慧妙.早期肺癌的影像学诊断[J].临床合理用药杂志,2022,5(27):83-84.
- [8]龚建化,何丽,马经平.纤维支气管镜检查对胸片正常的中央型肺癌早期诊断价值[J].临床肺科杂志,2022,17(07):1347-1348.
- [9]彭召军.肿瘤标志物联合胸部影像学在肺癌早期诊断中的价值[J].影像研究与医学应用,2021,3(12):62-63.