

亚厘米肺结节定位研究进展

李承成, 李光剑, 陈小波, 黄云超

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/云南省癌症中心, 云南 昆明 650118)

摘要:随着低剂量螺旋 CT 的普及,越来越多的亚厘米(直径 $\leq 1\text{cm}$)肺结节被发现。现在亚厘米肺结节的手术治疗方式,主要为电视胸腔镜外科手术。腔镜手术的成功,亚厘米肺结节的精确定位是关键。目前的定位方法,大致可分为经皮植入定位材料、经气道植入定位材料和非植入材料定位 3 种。该文就以上亚厘米肺结节定位方法研究的现状和进展进行综述。

关键词:肺结节;电视胸腔镜;定位

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2020)07-0532-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.07.A010

Advances in Localization of Sub-centimeter Pulmonary Nodule

LI Cheng-cheng, LI Guang-jian, CHEN Xiao-bo, HUANG Yun-chao

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital/Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, China)

Abstract: With the wide use of low-dose spiral CT, more and more sub-centimeter(diameter $\leq 1\text{cm}$) pulmonary nodules can be detected. Currently, the video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is the main therapeutic modality for sub-centimeter pulmonary nodules, while for successful VATS, the accurate localization of the nodules is crucial. Three types of localization methods are used currently: percutaneously implanted localization materials, trans-airway implanted localization materials and non-implanted material localization. This article reviews the current status and progress of the above mentioned localization methods of sub-centimeter pulmonary nodule.

Key words: pulmonary nodules; video-assisted thoracoscopic surgery; localization

在低剂量螺旋 CT 的广泛运用过程中,越来越多的亚厘米肺结节(直径 $\leq 1\text{cm}$)被发现^[1]。亚厘米肺结节的体积较小,患者的预后较好^[2]。现在胸部手术逐步微创化,电视胸腔镜手术方法具有体表创口小、术后并发症少等特点,已逐步在胸外科手术中普及^[3]。然而,电视胸腔镜手术对于胸膜内 5mm 的亚厘米肺结节,存在视觉观察、指腹触诊、腔镜器械滑等定位效果欠佳的现象,导致病灶切除难度增加、手术时间延长、术后发症概率提高^[4-5]。因此,亚厘米肺结节准确定位对于胸腔镜手术的顺利进行至关重要。目前亚厘米肺结节的定位方法,大致可以分为经皮植入定位材料、经气道植入定位材料和非植入材料定位 3 种。本文对胸腔镜下亚厘米肺结节定位方法的研

究进展作如下综述。

1 经皮肤植入定位材料

1.1 金属材料

包括带钩金属丝、微线圈和金属基线。带钩金属丝定位是应用最早及最广的技术^[6]。使用方法为患者局部麻醉后,在 CT 引导下将带有钩丝的套管针经皮逐渐插入到病灶周围,然后拔出外部套管针,使钩丝头部的金属钩固定,尾部金属丝用敷贴固定于皮肤表面。带钩金属丝定位具有操作方便,术中无需再次透视的特点^[7]。但带钩金属丝存在移位的问题,在 Rostambeigi 等^[8]的 46 例直径平均为 9.9cm 的肺结节定位研究中(26 个带钩金属丝,20 个微线圈),带钩金属丝的移位率为 46.2%(12/26),而微线圈的

收稿日期:2020-01-23;修回日期:2020-03-06

基金项目:国家重点研发计划课题基金(2017YFC0907902)

通信作者:黄云超, E-mail: huangych2001@aliyun.com

移动率只有 5.0%(1/20)。并且带钩金属丝可能发生空气栓塞,严重者导致死亡^[9]。另外,钩线的尾部固定于患者的表皮可能引起不适^[10]。

微线圈自 1994 年以来,主要用于选择性血管栓塞术^[11]。在肺结节定位中,微线圈具有两种植入方式:一种为在 CT 引导下,将一根负载有微线圈的套管针推入目标结节后 5mm,然后推出微线圈,另一端固定于脏层胸膜,形成哑铃型固定结构。另一种方式为把微线圈推入结节后方,但不保留脏层胸膜侧一端,术中再行透视找寻微线圈。微线圈的优点为留置时间长、不易移位,出血和气胸的并发症较带钩金属丝定位少,未发现空气栓塞的现象,并且无金属丝滞留于患者体表的不适感^[8,12]。但需要术中透视,导致术者暴露于射线之下^[13]。另外,微线圈也可能移位,只是概率小于带钩金属丝^[8]。

金属基线的放置方法与微线圈相似,是将带基线的套管针插入目标结节周围,然后推出金属基线。金属基线一般放置两粒,方便术中透视下定位结节。金属基线的优点是可以长时间放置,且不易移位,无金属尾部滞留于患者体表导致不适^[14]。缺点为可能导致肺栓塞,放置时需避开肺血管,并且术中需透视定位^[15-16]。

1.2 液体材料

包括水溶性材料、非水溶性材料、放射性示踪剂。使用方法都是在 CT 的引导下将含有液体材料套管针置于结节周围,确定位置后给予注入。

水溶性染料最常用的为亚甲蓝,使用时需在注入染料后,拔针时继续注入,以显示脏层胸膜到结节的路径,方便术者寻找结节。亚甲蓝具有成本低,相对金属定位材料操作简便,术中无需透视的优点^[17]。但亚甲蓝易晕染,需在定位后尽快行手术切除结节^[18]。并且亚甲蓝如晕染纯磨玻璃肺结节,将不易与正常肺组织鉴别。

非水溶性材料包括碘油、硫酸钡、医用胶。优点为在体内保存时间较长,不易晕染^[19]。缺点为碘油和硫酸钡可能引起患者过敏,并且术中需要透视寻找定位^[20]。医用胶是新型非水溶性定位材料,主要成分为氰基丙烯酸酯,具有凝结快的特点,可在脏层胸膜至结节之间凝结成条状指示物,术中无需透视,并且无过敏反应,但会引起刺激性干咳^[21-22]。

放射性示踪剂包括 ^{99m}Tc 和吲哚菁绿,具有操作

方便,但会出现晕染到胸膜表面,不方便寻肺结节的现象^[23-24]。^{99m}Tc 半衰期约 6h,稳定时间比吲哚菁绿长,但术中需要伽玛探针定位^[23]。吲哚菁绿安全性高,不易引发肺炎,术中只需无辐射的红外线定位,但易晕染,需在 3h 内手术^[24]。

1.3 混合材料

单一定位材料的运用存在局限性,有学者提出联合不同材料进行定位。Brady 等^[25]收集 2007 年 11 月至 2013 年 8 月期间,使用带钩金属丝联合亚甲蓝定位的 75 例患者,直径≤1cm 且距离胸膜深度>1cm 的肺结节定位资料。其中 9.3%(7/75)的患者存在钩丝移位,这些病例中 57.4%(4/7)的患者因亚甲蓝的存在,仍成功进行了切除,但联合材料定位对实施者的技术要求较高。Hasegawa 等^[26]收集了从 2014 年 2 月至 2017 年 3 月,使用亚甲蓝联合碘油定位的 184 个肺结节的定位信息,定位成功率 99.5%(183/184),术中无需透视定位率 87.0%(160/184)。亚甲蓝联合碘油,提高了定位的准确率,并且减少术中透视的概率,但加入碘油可能会导致肺静脉栓塞和过敏的情况。Rho 等^[27]使用碘油和吲哚菁绿混合形成的乳剂进行定位,在兔子肺部定位试验中乳剂可以保持 24h 的稳定,对人体 29 枚肺结节定位的成功率为 100.0%(29/29),只有 1 例(3.4%,1/29)因结节位置较深需要术中透视寻找,并且无肺栓塞和过敏现象。吲哚菁绿和碘油混合提高了定位材料的稳定性,降低了术中透视概率,但碘油和吲哚菁绿的比例需根据结节不同深度进行调整,有待进一步研究简化。

2 经气道植入定位材料

2.1 电磁导航支气管镜技术

电磁导航支气管镜技术是将患者术前 CT 数据转换成虚拟支气管图像,然后使用带有可控电磁定位探头的支气管镜,从气道中需找距结节最近的支气管,然后释放定位材料。

在 Bolton 等^[28]收集了 2011 年 7 月至 2015 年 5 月之间 117 例肺结节定位信息(电磁导航支气管镜技术 81 例,CT 引导下经皮植入定位材料 36 例)。患者总手术时长中,电磁导航支气管镜定位较 CT 引导下经皮植入的时间平均减少 151min。电磁导航支气管镜定位可缩短手术时间,减少并发症概率,但操

作者需深入学习掌握该门技术^[28-30]。Bowling 等^[31]前瞻性试验中,测试了电磁导航支气管镜下使用亚甲蓝定位的 24 例肺结节,结节直径中位数为 1cm 且距胸膜深 3cm,无并发症发生,但定位成功率只有 91.3%(21/23)。因为结节位置较深,定位用亚甲蓝无法显示于脏层胸膜表面。Kitano 等^[32]使用亚甲蓝的联合微线圈进行定位,方便寻找亚甲蓝无法在脏层胸膜显示的结节,但需术中透视。

2.2 实时透视+支气管镜

该方法是使用 CT 实时透视检测下,用普通支气管镜把定位染料放置在最接近目标结节的气管内^[33]。Yang 等^[34]收集了 2018 年 7 月至 2019 年 3 月 61 例使用该方法定位的肺结节信息,定位时间中位数 8min,成功率 100.0%(61/61),未见明显并发症出现,该方法定位时间较短,但操作者需暴露在辐射下。

3 非植入材料定位

3.1 矢量定位法

该方法是记录电磁导航支气管镜所走气道路径,单肺通气后再次回到该路径,然后顶起肺组织在脏层胸膜形成一个“帐篷”,用电刀烙烫做标记。宋桂松等^[35]收集了 22 例肺结节定位信息,定位成功率 100.0%(22/22),无需术中透视,患者未见明显并发症发生,但单肺通气后可能无法再次回到相同路径。

3.2 术中超声定位

该方法是术中超声探头在脏层胸膜表面滑行,探索肺结节所在位置。Zhou 等^[36]的前瞻性试验中收集了 17 例使用该方法定位的肺结节信息,定位过程中无并发症,但成功率只有 76.5%(13/17)。因为肺部为一个含气组织,超声定位受到限制^[37]。Uehara 等^[38]提出了超声定位前,向胸腔内加压注入二氧化碳帮助排空肺内残余气体,但这方法需要进一步验证。

3.3 解剖位置定位

该方法是在 CT 影像的基础上结合患者的固定解剖标志确定肺结节的位置。Mao 等^[39]的前瞻性研究中,测试了 39 例运用骨骼解剖定位的肺结节,定位中无并发症出现,定位成功率 100.0%(39/39)。但在 Zhou 等^[36]的前瞻性试验中,17 例运用解剖定位的肺结节,成功率只有 58.8%(10/17)。根据解剖位

置定位肺结节,非常依赖医师的经验,需要深入学习后才能准确定位^[36,39]。

4 混合手术室在定位操作中的作用

混合手术室是一种多学科合作的设计,能够结合影像学信息进行诊断和微创手术。胸外科手术的混合手术室影像学设备包括磁共振成像、近红外成像、锥形束 CT 和正电子发射断层扫描等^[30,40]。

Chao 等^[41]的前瞻性研究中,试验了 64 例 CT 引导下带钩金属丝定位后胸腔镜下肺结节切除术(混合手术室定位 34 例,常规定位 30 例)。混合手术室定位和常规定位的成功率分别为 91.2%(31/34)和 93.3%(28/30),差异无统计学意义($P>0.05$)。混合手术室定位中气胸发生 1 例(2.9%)和定位后等待手术切除的风险时间中位数 13.06min,都小于常规定位的 14 例(46.7%)和 215.38min,差异有统计学意义($P<0.01$)。但混合手术定位的麻醉时间中位数 163.10min,高于常规定位的 120.61min,差异有统计学意义($P<0.01$)。Fumimoto 等^[42]收集了 32 例患者在混合手术室 CT 引导液体染料碘油定位后胸腔镜下肺结节切除术的资料。定位时间(15.8 ± 6.0)min,手术切除(119.0 ± 54.0)min,也缩短了定位后等待手术的时间,并且无空气栓塞、血胸和咯血发生,但手术中仍需透视寻找结节位置。总结发现,混合手术室内定位和常规定位准确率相同,并且混合手术室提供了各科室的合作平台,减少了定位后等待手术的时间,降低了并发症出现的概率,但科室之间的合作需要进行磨合,患者总体麻醉时间较常规定位延长,经济成本较高^[43-44]。

5 小结与展望

亚厘米肺结节的定位方法是向着减少患者创伤,并确保定位技术的方便、准确、快捷、便宜的方向发展。单一定位材料各自有缺陷,联合材料应用可以有效改善定位效果,但提高了操作难度。经气道定位具有微创的特点,减少了并发症,但准确率相比经皮定位较低。非材料植入定位具有几乎无创的特点,患者无不适感,但操作技术上有一定难度。混合手术室可使各科室联合进行手术操作,减少定位后等待手

术的时间,但患者的总麻醉时间被延长。

综上,各种亚厘米肺结节定位方法各有利弊。并且缺乏多中心大样本的临床对照试验,未能建立起亚厘米肺结节定位的金标准。临床医师可根据定位设备和患者的实际情况选择定位方法。但随着科技的发展,混合手术室内非植入材料定位,因具有多学科联合发展和几乎无创定位的特点,将可能成为亚厘米肺结节定位的最佳选择之一。

参考文献:

- [1] Tsou KC, Hsu HH, Tsai TM, et al. Clinical outcome of subcentimeter non-small cell lung cancer after vats resection: Single institute experience with 424 patients [J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(1 Pt 3): 399-405.
- [2] Cruickshank A, Stieler G, Ameer F. Evaluation of the solitary pulmonary nodule[J]. Int Med J, 2019, 49(3): 306-315.
- [3] Liu Z, Yang R, Shao F. Comparison of postoperative pain and recovery between single-port and two-port thoracoscopic lobectomy for lung cancer [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67(2): 142-146.
- [4] Ichinose J, Mun M, Matsuura Y, et al. Efficiency of thoracoscopic palpation in localizing small pulmonary nodules [J]. Surg Today, 2019, 49(11): 921-926.
- [5] Kim MP, Nguyen DT, Chan EY, et al. Computed tomography criteria for the use of advanced localization techniques in minimally invasive thoracoscopic lung resection [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(6): 3390-3398.
- [6] Manouvelou S, Mosa E, Tolia M, et al. Percutaneous computed tomography-guided localization of pulmonary nodules with hook wire prior to video-assisted thoracoscopic surgery[J]. J BUON, 2019, 24(1): 267-272.
- [7] Liu B, Fang J, Jia H, et al. Ultralow dose computed tomography protocol for hook-wire localization of solitary pulmonary nodules prior to video-assisted thoracoscopic surgery[J]. Thorac Cancer, 2019, 10(6): 1348-1354.
- [8] Rostambeigi N, Scanlon P, Flanagan S, et al. CT fluoroscopic-guided coil localization of lung nodules prior to video-assisted thoracoscopic surgical resection reduces complications compared to hook wire localization [J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(3): 453-459.
- [9] Wang MY, Liu YS, An XB, et al. Cerebral arterial air embolism after computed tomography-guided hook-wire localization of a pulmonary nodule: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(18): e15437.
- [10] Farkas A, Kocsis A, Andi J, et al. Minimally invasive resection of nonpalpable pulmonary nodules after wire- and isotope-guided localization [J]. Orv Hetil, 2018, 159(34): 1399-1404.
- [11] Sato M. Precise sublobar lung resection for small pulmonary nodules: Localization and beyond [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019. [Epub ahead of print]
- [12] Lempel JK, Raymond DP, Ahmad U, et al. Video-assisted thoracic surgery resection without intraoperative fluoroscopy after ct-guided microcoil localization of peripheral pulmonary nodules[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29(10): 1423-1428.
- [13] Refai M, Andolfi M, Barbisan F, et al. Computed tomography-guided microcoil placement for localizing small pulmonary nodules before uniportal video-assisted thoracoscopic resection[J]. Radiol Med, 2020, 125(1): 24-30.
- [14] McDermott S, Fintelmann FJ, Bierhals AJ, et al. Image-guided preoperative localization of pulmonary nodules for video-assisted and robotically assisted surgery [J]. RadioGraphics, 2019, 39(5): 1264-1279.
- [15] Baker S, Sharma A, Antonisse I, et al. Endovascular coils as lung tumor fiducial markers for real-time tumor tracking in stereotactic body radiotherapy: comparison of complication rates with transthoracic fiducial marker placement[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(12): 1901-1907.
- [16] Olaiya B, Gilliland CA, Force SD, et al. Preoperative computed tomography-guided pulmonary lesion marking in preparation for fluoroscopic wedge resection-rates of success, complications, and pathology outcomes[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2019, 48(1): 27-31.
- [17] Ko KH, Huang TW, Lee SC, et al. A simple and efficient method to perform preoperative pulmonary nodule localization: CT-guided patent blue dye injection[J]. Clin Imaging, 2019, 58: 74-79.
- [18] Tsai TM, Chiang XH, Liao HC, et al. Computed tomography-guided dye localization for deeply situated pulmonary nodules in thoracoscopic surgery [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(2): 31.
- [19] Park CH, Lee SM, Lee JW, et al. Hook-wire localization versus lipiodol localization for patients with pulmonary lesions having ground-glass opacity [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. [Epub ahead of print]
- [20] Ito K, Shimada J, Shimomura M, et al. Safety and reliability of computed tomography-guided lipiodol marking for undetectable pulmonary lesions [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020. [Epub ahead of print]
- [21] Tao G, Jingying Y, Tan G, et al. A novel CT-guided tech-

- nique 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.
- [22] Huang BY, Zhou JJ, Song XY, 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.
- [23] Starnes SL, Wolujewicz M, Guitron J, et al. Radiotracer localization of nonpalpable pulmonary nodules: a single-center experience [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1986–1992.
- [24] Wen CT, Liu YY, Fang HY, et al. Image-guided video-assisted thoracoscopic small lung tumor resection using near-infrared marking [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(11): 4673–4680.
- [25] Brady JJ, Hirsch Reilly C, Guay R, et al. Combined hook-wire and methylene blue localization of pulmonary nodules: analysis of 74 patients [J]. *Innovations (Phila)*, 2018, 13(3): 184–189.
- [26] Hasegawa T, Kuroda H, Sato Y, et al. The utility of indigo carmine and lipiodol mixture for preoperative pulmonary nodule localization before video-assisted thoracic surgery [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(3): 446–452.
- [27] Rho J, Lee JW, Quan YH, et al. Fluorescent and iodized emulsion for preoperative localization of pulmonary nodules [J]. *Ann Surg*, 2019. [Epub ahead of print]
- [28] Bolton WD, Cochran T, Ben-Or S, et al. Electromagnetic navigational bronchoscopy reduces the time required for localization and resection of lung nodules [J]. *Innovations (Phila)*, 2017, 12(5): 333–337.
- [29] Follmann A, Pereira CB, Knaul J, et al. Evaluation of a bronchoscopy guidance system for bronchoscopy training, a randomized controlled trial [J]. *BMC Med Educ*, 2019, 19(1): 430.
- [30] Leow OQY, Chao YK. Individualized strategies for intraoperative localization of non-palpable pulmonary nodules in a hybrid operating room [J]. *Front Surg*, 2019, 6: 32.
- [31] Bowling MR, Folch EE, Khandhar SJ, et al. Pleural dye marking of lung nodules by electromagnetic navigation bronchoscopy [J]. *Clin Respir J*, 2019, 13(11): 700–707.
- [32] Kitano K, Sato M. Latest update about virtual-assisted lung mapping in thoracic surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(2): 36.
- [33] Yang SM, Yu KL, Lin JH, et al. Cumulative experience of preoperative real-time augmented fluoroscopy-guided endobronchial dye marking for small pulmonary nodules: an analysis of 30 initial patients [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(8): 1232–1238.
- [34] Yang SM, Yu KL, Lin KH, et al. Real-time augmented fluoroscopy-guided lung marking for thoracoscopic resection of small pulmonary nodules [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(1): 477–484.
- [35] Song GS, Qiu T, Xuan YP, et al. Clinical application of vectorial localization of peripheral pulmonary nodules guided by electromagnetic navigation bronchoscopy in thoracic surgery [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(11): 709–713. [宋桂松, 邱桐, 玄云鹏, 等. 电磁导航支气管镜矢量定位法在肺小结节手术中的应用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(11): 709–713]
- [36] Zhou Z, Wang Z, Zheng Z, et al. An "alternative finger" in robotic-assisted thoracic surgery: intraoperative ultrasound localization of pulmonary nodules [J]. *Med Ultrason*, 2017, 19(4): 374–379.
- [37] Huang YH, Chen KC, Chen JS. Ultrasound for intraoperative localization of lung nodules during thoracoscopic surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(2): 37.
- [38] Uehara H, Yasuda A, Kondo H, et al. Carbon dioxide insufflation and thoracoscopic ultrasonography image of pure ground-glass nodule [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 25(5): 836–838.
- [39] Mao R, Shi W, Chen D, et al. Technique of skeletal navigation for localizing solitary pulmonary nodules [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(6): 763–765.
- [40] Fang HY, Chang KW, Chao YK. Hybrid operating room for the intraoperative CT-guided localization of pulmonary nodules [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(2): 34.
- [41] Chao YK, Pan KT, Wen CT, et al. A comparison of efficacy and safety of preoperative versus intraoperative computed tomography-guided thoracoscopic lung resection [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1974–1983.e1.
- [42] Fumimoto S, Sato K, Koyama M, et al. Combined lipiodol marking and video-assisted thoracoscopic surgery in a hybrid operating room [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(5): 2940–2947.
- [43] Kothapalli PR, Wyler von Ballmoos MC, Chinnadurai P, et al. Value of the hybrid operating theater for an integrated approach to diagnosis and treatment of pulmonary nodules in 2019 [J]. *Front Surg*, 2019, 6: 36.
- [44] Chao YK, Fang HY, Pan KT, et al. Preoperative versus intraoperative image-guided localization of multiple ipsilateral lung nodules [J]. *Eur J cardiothorac Surg*, 2020, 57(3): 488–495.