

· 临床研究 ·

107 例早期支气管黏膜内微小肺癌的纤维支气管镜检查分析

蒋朝旭¹, 蒋绍仟²

(重庆三峡中心医院:1. 呼吸科;2. 病理科, 重庆万州 404000)

摘要:目的 探讨纤维支气管镜检查及活检对诊断早期支气管黏膜内微小肺癌的优越性。方法 回顾性分析 1993 年 1 月至 2008 年 12 月经纤维支气管镜检查、活检病理确诊,再经手术切除,直径在 0.5~1.0 cm 的早期支气管黏膜内微小肺癌患者 107 例临床资料(观察组),同期选择手术切除,直径大于 2 cm 的中、晚期肺癌 107 例临床资料(对照组),两组患者术后出院随访,观察其预后。结果 观察组中 87 例黏膜内微小肺鳞状细胞癌和 11 例黏膜内微小肺腺癌患者术后 3~5 年均健在,其中 56 例随访 6~10 年健在。9 例黏膜内微小肺小细胞癌(SCLC)术后 4~6 年因肿瘤复发或转移致死。对照组中,87 例肺鳞状细胞癌和 11 例肺腺癌患者术后 1~2 年生存者 67 例,3~5 年生存者 22 例;9 例 SCLC 患者术后均在 2 年内因肿瘤复发或转移致死。结论 纤维支气管镜检查及活检是早期发现支气管黏膜内微小肺癌的有效手段,尤其对于存在高危因素的患者应定期检查,早期诊断和及时手术治疗是提高患者生存期最重要的因素。

关键词:支气管镜检查;肺肿瘤;活组织检查;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2836-03

Analysis on fiberoptic bronchoscopy of 107 cases of early bronchial intramucosal minimal lung cancer

Jiang Chaoxu¹, Jiang Shaoqian²

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Department of Pathology, Chongqing Sanxia Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To investigate the superiority of the fibrobronchoscopy and biopsy on diagnosis of early bronchial intramucosal minimal lung cancer. **Methods** To perform the retrospective analysis on the clinical data in 107 cases (observation group) of early bronchial intramucosal minimal lung cancer diagnosed by fibrobronchoscopy and biopsy, resected by operation and 0.5-1.0cm in diameter from January 1993 to December 2008, and at the same period 107 cases (control group) of medium and advanced lung cancer resected by operation and > 2cm in diameter. The two groups were followed up for observing prognosis. **Results** In the observation group, 87 cases of intramucosal minimal lung squamous cell carcinoma and 11 cases of intramucosal minimal lung adenocarcinoma were still survival in 3-5 years after operation. Among them, 56 cases were still survival with good health in postoperative 6-10 years. 9 cases of intramucosal minimal lung small cell carcinoma died of recurrence and metastasis in postoperative 4-6 years. In the control group, among 87 cases of lung squamous cell carcinoma and 11 cases of lung adenocarcinoma, 67 cases were survival in postoperative 1-2 years, 22 cases were survival in in postoperative 3-5 years were survival. 9 cases of lung small cell carcinoma died of recurrence and metastasis within postoperative 2 years. **Conclusion** Fiberoptic bronchoscopy and biopsy are effective methods for early detecting bronchial intramucosal minimal lung cancer. Especially the patients with high risk factors should be regularly examined. Early diagnosis and timely surgical operation are most important factors to increase the survival period of lung cancer patient.

Key words: bronchoscopy; lung neoplasms; biopsy; prognosis

原发性支气管肺癌(简称肺癌)多数患者因肺部肿块就诊而明确诊断,很少有在支气管黏膜内微小病灶状况下确诊的早期病例^[1]。为提高早期肺癌的诊断水平,对三峡库区渝、鄂两地 30 余县的肺癌高危人群进行纤维支气管镜检查,收集 107 例经活检病理确诊,再手术切除的直径为 0.5~1.0 cm 的早期支气管黏膜内微小肺癌患者病例资料,探讨纤维支气管镜检查及活检对早期支气管黏膜内微小肺癌临床诊治的优越性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 1993 年 1 月至 2008 年 12 月在本院呼吸科住院和门诊患者,经纤维支气管镜检查、活检病理确诊,再经手术切除直径为 0.5~1.0 cm 的早期支气管黏膜内微小肺癌 107 例(观察组)。其中,男 95 例,女 12 例;年龄 39~60 岁,平均(49±6.9)岁。同期选择外科手术切除,直径大于 2 cm 的中、晚期肺癌 107 例(对照组),其中男 97 例,女 10 例;年龄 43~65 岁,平均(54±6.6)岁。

1.2 方法 所有患者采用日本 Pentax FB-19TV 型纤维支气管镜及其配套设备,按常规方法依健侧与患侧对比观察,分析支气管及其分支黏膜的变化,将病变部位重点观察并进行多点活检。其中,1 次活检确诊肺癌 42 例;支气管黏膜上皮中、重度不典型增生 65 例,再经 2 次及 2 次以上检查活检均确诊为肺癌。全部活检组织常规制片,HE 染色,光镜观察。免疫组化染色采用 En Vision 二步法,检测早期支气管黏膜内微小肺癌细胞中 Ki-67 和增殖细胞核抗原(PNCA)阳性细胞的表达状况。肺小细胞癌(SCLC)还用抗体突触素(synaptophysin)和 CD56 阳性表达确诊。PBS 缓冲液代替 1 抗作阴性对照。所用抗体及 En-Vision 试剂盒为丹麦 DAKO 公司产品,购自上海基因科技有限公司。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计学软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间生存期的比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床表现 观察组中 107 例患者均有较顽固性或刺激性咳嗽,其中 65 例有咯血、或痰中带血,42 例还有胸痛等症状。病程 3~6 个月。X 线胸片及 CT 扫描检查均未发现明显占位病变,提示“慢性支气管炎”或“支气管扩张”。既往史:95 例有 20 年以上重度吸烟史,其中 58 例有肺癌家族史,17 例有其他恶性肿瘤家族史。12 例有结核病史。实验室检查:白细胞 $6.0 \times 10^9 \sim 9.0 \times 10^9/L$,中性 $0.65 \sim 0.87$,其余均正常。血细菌培养阴性。血清肿瘤相关抗原、肝功能及生化均正常。全部病例经抗炎或抗结核治疗 2~4 周病情无明显改善,并出现咳嗽加剧或喘息等症状。对照组中,X 线胸片及 CT 扫描检查肺部均有明显占位病变,其中 45 例还有肺门淋巴结肿大,51 例患者血清癌胚抗原(CEA)增高,临床均有明显咳嗽、咯血等表现。

2.2 镜下观察 (1)纤维支气管镜下:病灶区支气管黏膜充血、水肿,表面糜烂或附灰白色样物;有的黏膜较粗糙、或形成细颗粒状(典型病例见封 3 图 1);部分黏膜较厚、形成轮状或嵴增宽。对照组病变区支气管黏膜粗糙,凹凸不平,有的黏膜突起,形成结节或息肉状;部分管腔狭窄或阻塞。(2)光学显微镜下:观察组中 87 例鳞状化生的上皮细胞层次增多,异型明显,分裂象可见,在基底膜内形成鳞状细胞原位癌图像(典型病例见封 3 图 2);11 例肺腺癌细胞在基底膜内形成大小不等的管状、腺泡状或乳头状结构;另有 9 例肺癌细胞体积较小,呈圆形、卵圆形或雀巢状,synaptophysin 和 CD56 表达强阳性,周围有完整的纤维膜包绕。对照组中,各组织学类型癌细胞均有不同巢状结构,细胞异型性明显,周围无明显基底膜或纤维膜包绕。纤维支气管镜下两组肺癌病理类型及病变部位,见表 1。

表 1 两组患者纤维支气管镜下病理类型及病变部位(n)

病理类型	左肺(观察组/对照组)			右肺(观察组/对照组)		
	主支	叶支	段支及亚段支	主支	叶支	段支及亚段支
鳞状细胞癌	2/2	28/37	15/6	3/5	24/33	15/4
腺癌	0/0	2/1	3/4	0/0	3/1	3/5
小细胞癌	1/0	1/1	2/3	1/0	3/4	1/1
合计	3/2	31/39	20/13	4/5	30/38	19/10

2.3 免疫组化染色结果 观察组中 87 例黏膜内肺鳞癌和 11 例黏膜内肺腺癌 Ki-67 和 PCNA 染色弱阳性表达,数量稀少(典型病例见封 3 图 3),9 例黏膜内 SCLC Ki-67 和 PCNA 染色强阳性表达,数量较多。对照组中所有患者肺癌细胞 Ki-67 和 PCNA 染色强阳性表达,且数量较多,典型病例见封 3 图 4。

2.4 治疗及随访结果 观察组患者均在全麻下用胸腔镜辅助小切口技术,距病灶区 4~5 cm 处行肺叶楔形切除,术中切缘快速冷冻切片均未见癌浸润。术后出院采用电话随访。87 例黏膜内肺鳞状细胞癌和 11 例黏膜内肺腺癌患者 3~5 年均健在,其中 56 例随访 6~10 年健在。9 例黏膜内 SCLC 患者术后 4~6 年因肿瘤复发及转移死亡。对照组中肺鳞状细胞癌和肺腺癌术后 1~2 年生存者 67 例,术后 3~5 年生存者 22 例,而 SCLC 术后均在 2 年内因肿瘤复发或转移死亡。

3 讨 论

早期支气管黏膜内微小肺癌是临床较难诊断的疾病。其临床表现除有较顽固性或刺激性咳嗽、咯血或痰中带血外,主要缺乏肺部肿块等特征。而且起病隐匿,进展缓慢,不易发现,

容易漏诊^[2-4]。本组病例早期除有上述症状外,部分病例还有胸痛等特征,这些症状并非特异性,因此临床诊断较困难。提示在治疗中、老年肺部感染病症和(或)男性重度吸烟的咯血患者时出现较顽固性或刺激性咳嗽,而且用一般疾病难以解释者应想到此病的可能。若及时或多次进行纤维支气管镜检查及活检,有助于早期支气管黏膜内微小肺癌患者因无明显肿块而得到诊治^[5]。

近年来,低剂量螺旋 CT (low-dose spiral computed tomography, LDCT)扫描检查对支气管黏膜肿瘤的临床诊断有重要价值,它能反映肿瘤病变范围,对邻近有无浸润,淋巴、血道转移情况作出较准确的判断。但对支气管黏膜、肺段及亚肺段支气管黏膜的形状、色调、光泽,以及黏膜下血管怒张及轮廓等微小变化及动态观察不如纤维支气管镜。尤其对早期支气管黏膜的重度化生、不典型增生及原位癌病变 LDCT 也难以判断^[6]。即是使用 18F-脱氧葡萄糖(18-FDG)正电子发射断层扫描(PET/CT)检查,能对胸片或 LDCT 检查发现的病变进行定性诊断,但由于 FDG-PET 空间分辨率低,对于小于 1 cm 的支气管黏膜内癌吸收少,而对炎症病变亦可出现高摄取,因而准确性也较差^[7-9]。纤维支气管镜检查及活检能对患者胸部 CT 等影像学检查正常的肺癌作出诊断^[6,10]。解决了影像学上称隐匿性肺癌的定位和诊断问题,因此它是早期支气管黏膜内微小肺癌有效的重要检查方法。

早期支气管黏膜内微小肺癌一般生长缓慢,Cassidy 等^[11]报道从细胞癌变到直径 1 cm 的肺癌约需要经历长达 10 年,而达到 2 cm 后可迅速生长和转移。这种缓慢生长,可能是支气管黏膜内微小肺癌被机体抗肿瘤免疫相对抑制而保持的“免疫平衡”。本组病例的黏膜内肺鳞状细胞癌和黏膜内肺腺癌术后随访 3~5 年均健在,并无 1 例复发和转移,这与对照组中的中、晚期肺癌相比,生存期有显著提高($P < 0.01$)。其免疫组化检测结果也显示,早期微小肺鳞癌和肺腺癌 Ki-67 和 PCNA 的表达,显著低于对照组中的中、晚期肺鳞癌和肺腺癌细胞。推测这种低表达可能是早期黏膜内微小肺癌细胞增殖活性较弱的形态学表现。而黏膜内 SCLC Ki-67 和 PCNA 的高表达,不能有效抑制增殖活跃的癌细胞,降低了机体的免疫平衡功能,减弱了机体抗肿瘤的抑制能力。由于本组病例术后生存均在 3 年以上,其中 56 例肺鳞癌和腺癌随访长达 6~10 年无复发或转移,提示早期支气管黏膜内微小肺癌患者若及时手术切除,多数可能达到临床治愈,这与王勤等^[12]报道相符。

支气管肺癌的发生是一个多步骤、多因素参与的复杂生物学过程,其中环境和基因对支气管肺癌的发生有密切关系。大气污染、吸烟等长期暴露于致癌环境因素的人群,支气管肺癌的发生率增加。三峡库区是以燃煤为主的生产,煤、烟和(或)吸烟等造成的空气污染可能增加了本组支气管肺癌的发生概率,而肺癌和(或)其他恶性肿瘤家族史,成为携带个体基因的患者,也增加了该病的易感性^[13]。因此,对于这些高危人群,纤维支气管镜对早期肺癌的筛查,既经济又实用,具有重要的社会效益。有学者认为,应用荧光支气管镜或经支气管镜腔内超声检查,可使支气管镜对肺癌及其癌前病变早期诊断的敏感性显著提高^[14-15]。这是传统普通光源支气管镜检查术的技术突破。本研究结果提示,普通光源纤维支气管镜下局部黏膜充血、糜烂、黏膜较粗糙和(或)细颗粒状等微小变化亦可能是支气管黏膜内微小癌病灶的早期外观表现。检查时不要輕易放过,应仔细观察,认真取材,也可弥补普通光源纤维支气管镜检

查存在的不足。若病理提示支气管黏膜的重度鳞状上皮化生或不典型增生等癌前病变,应采取定期检查,或多次、多点活检,才能有助于发现早期支气管黏膜内微小肺癌病灶。及时手术治疗是延长患者生存期最为重要的因素^[10,16]。

(志谢:本文承蒙第三军医大学西南医院呼吸科主任熊玮教授的悉心指导,谨此志谢)

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 肖旭阳, 宋庆平, 王晓东. 肺癌早期诊断方法研究进展[J]. *山东医药*, 2010, 50(3): 111-112.
- [3] 韩冰, 吴倩, 谢汝佳, 等. 早期肺鳞癌患者与正常人血清表达差异蛋白筛选[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(5): 542-546.
- [4] Zhang YW, Miar YF, Yi J, et al. Transcriptional inactivation of secreted frizzled-related protein 1 by promoter hypermethylation as a potential biomarker non-small cell lung cancer[J]. *Neoplasma*, 2010, 57(3): 228-233.
- [5] 关宪延, 杨欣, 张自力. 238 例女性肺癌纤维支气管镜检查的早期诊断探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(4): 223-225.
- [6] 张勇, 金美玲, 白春学. 平扫 CT 未见异常的肺癌的早期诊断[J]. *复旦学报医学版*, 2009, 36(4): 457-460.
- [7] 许远帆, 刘华, 刘建军. 18F-FDG PET/CT 在基于不同影像的肺孤立性结节中的诊断效率比较[J]. *重庆医学*, 2011, 40(8): 769-770.
- [8] Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between (18) F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in de-

tecting bony metastases of non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3): 333-338.

- [9] 吴涛, 杨康, 熊刚, 等. 肺良性病变的 PET/CT 显像及其与葡萄糖转运蛋白的关系[J]. *重庆医学*, 2011, 40(12): 1174-1175.
- [10] 陈良安, 杨震, 王平. 肺癌早期诊断的新方法与评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(2): 83-86.
- [11] Cassidy A, Balsan J, Vesin A, et al. Cancer diagnosis in first-degree relatives and non-small cell lung cancer risk; results from a multi-centre case-control study in Europe [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(17): 3047-3053.
- [12] 王勳, 潘毅, 苏延军, 等. I 期非小细胞肺癌预后的影响因素分析[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2010, 26(6): 420-421.
- [13] Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC[J]. *Thorac Oncol*, 2010, 5(7): 620-630.
- [14] 伍燕兵, 童朝晖. 荧光支气管镜的临床应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(10): 787-788.
- [15] Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(4): 902-910.
- [16] 刘书林, 沈水杰. 早期纤维支气管镜检查诊断肺结核合并肺癌临床研究[J]. *山东医药*, 2010, 50(32): 74-75.

(收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-05-22)

(上接第 2835 页)

大学学报, 2006, 27(11): 994-996.

- [4] 刘飞, 彭鄂军, 李有元, 等. EZH2 和 PTEN 在膀胱癌的表达及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 27(21): 1220-1223.
- [5] 迟雪东, 周宝森, 李联昆, 等. 影响卵巢癌发生的相关因素研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1198-1199, 1201.
- [6] Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(4): 1065-1072.
- [7] Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 472(2): 413-437.
- [8] Tang X, Milyavsky M, Shats I, et al. Activated p53 suppresses the histone methyl transferase EZH2 gene[J]. *Oncogene*, 2004, 23(34): 5759-5769.
- [9] Kondo Y. Epigenetic cross-talk between DNA methylation and histone modification in human cancers [J]. *Yonsei*, 2009, 50(4): 455-463.
- [10] 吕怡静, 任敏, 王博, 等. EZH2 和 CTGF 在肺腺癌中的表达和意义[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49(5): 94-97.
- [11] Shi B, Liang J, Yang X, et al. Integration of estrogen and

Wnt signaling circuits by the polycomb group protein EZH2 in breast cancer cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(14): 5105-5119.

- [12] 方静, 薛艳, 周党侠, 等. EZH2 基因在宫颈癌中的表达及其意义[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2011, 32(6): 758-760.
- [13] 薛伟明, 王占祥, 马永会, 等. EGFL7 和 PTEN 在人类胶质瘤中的表达[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2011, 10(6): 489-493.
- [14] 肖芹, 顾学文, 蒋记心, 等. FHIT 和 PTEN 在前列腺腺癌中的表达及其意义[J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(2): 136-139.
- [15] 沈美娜, 李世金, 张爱臣, 等. PTEN 蛋白在子宫内膜腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(2): 262-264.
- [16] 李海波, 王禾, 武国军, 等. EZH2 和 PTEN 蛋白联合检测与肾透明细胞癌的相关性研究[J]. *山西医科大学学报*, 2009, 40(3): 199-201.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)