

纵隔镜检查术在 PET/CT纵隔淋巴结阳性的非小细胞肺癌中的应用

廖日强¹, 杨学宁¹, 钟文昭¹, 聂强¹, 董嵩¹, 王思云², 吴一龙¹

Role of Mediastinoscopy in PET/CT Positive Mediastinal Involvement in Non-small Cell Lung Cancer

LIAO Riqiang¹, YANG Xuening¹, ZHONG Wenzhao¹, NIE Qiang¹, DONG Song¹, WANG Siyun², WU Yilong¹

1.Division 2 of Pulmonary Oncology, Cancer Center, Guangdong General Hospital Guangdong Academy of Medical Sciences Guangdong Lung Cancer Institute, 2.PET Center, Department of Nuclear Medicine

Corresponding Author:WU Yilong,E-mail:syylwu@live.cn

Abstract : Objective To evaluate the value of mediastinoscopy in cases of positive mediastinal/hilar lymph node involvement in positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) scanning in non-small cell lung cancer. **Methods** NSCLC cases with mediastinal or hilar involvement in PET/CT treated by mediastinoscopy were retrospectively analyzed. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy rate of PET/CT and the false positivity of mediastinoscopy in mediastinal staging were calculated. **Results** Between Apr 2007 and Dec 2011, 73 NSCLC cases were enrolled. The sensitivity, specificity , PPV , NPV and accuracy rate of mediastinoscopy in mediastinal staging were 91.3%,100%,100%,87.1% and 94.5%,respectively . The the false positivity of PET/CT was 30.8%. If non-bulky mediastinal lymph nodes with bilateral hilar distribution were considered benign, PPV of PET/CT was increased to 81.1%. **Conclusion** Mediastinoscopy has high sensitivity, specificity in mediastinal staging in NSCLC cases with mediastinal or hilar involvement in PET/CT. Positive mediastinal involvement in PET/CT , especially bilateral hilar distribution needs to stage by invasive methods.

Key words: Lung cancer;Positron emission tomography/computed tomography(PET/CT); Mediastinoscopy; Mediastinal staging

摘要:目的 探讨纵隔镜检查术在纵隔或肺门淋巴结PET/CT (positron emission tomography-computed tomography) 代谢阳性的非小细胞肺癌中(non-small cell lung cancer, NSCLC)的应用价值。方法 回顾性分析纵隔镜检查术前 PET/CT纵隔或肺门淋巴结异常的NSCLC病例,以病理结果为标准,计算纵隔镜检查术诊断纵隔淋巴结转移的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率以及PET/CT的假阳性率。结果 2007年4月—2011年12月期间,73例患者符合条件。纵隔镜检查术诊断纵隔淋巴结转移的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为91.3%、100%、100%、87.1%和94.5%。PET/CT诊断纵隔淋巴结转移的假阳性率高达30.8%。如果将非巨块型纵隔淋巴结代谢升高且双侧肺门淋巴结代谢升高定义为纵隔淋巴结阴性,其阳性预测值升高至81.1%。结论 在PET/CT纵隔或者肺门淋巴结代谢升高的NSCLC,纵隔镜检查术诊断纵隔淋巴结转移的敏感度和特异性高。对PET/CT代谢阳性的纵隔淋巴结需要病理确认,特别是合并双侧肺门对侧性代谢增高的纵隔淋巴结。

关键词: 肺癌; PET/CT; 纵隔镜检查术; 纵隔分期

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

0 引言

随着 PET/CT (positron emission tomography-computed tomography) 广泛应用于非小细胞肺癌术前分期,如何准确评判代谢阳性的纵隔淋巴结是临床工作中经常面临的挑战。国内外的临床指南均推荐对可切除的非小细胞肺癌, PET/CT代谢阳性的纵

收稿日期: 2012-08-23; 修回日期: 2012-11-12

作者单位: 1.510080 广州,广东省人民医院肿瘤中心肺二科 广东省医学科学院 广东省肺癌研究所,2.核医学科PET中心

通信作者: 吴一龙, E-mail: syylwu@live.cn

作者简介: 廖日强 (1975-), 男, 博士在读, 主治医师, 主要从事肺癌外科的综合治疗

隔淋巴结需要病理学确认^[1-2]。虽然纵隔镜检查术是纵隔分期的金标准，但国内尚未见纵隔镜检查术对PET/CT代谢阳性的纵隔淋巴结进行病理确认的较大样本报道。本研究回顾性分析广东省人民医院肿瘤中心肺二科纵隔镜检查术前行PET/CT检查的非小细胞肺癌病例，评价纵隔镜检查术在PET/CT纵隔淋巴结阳性中的应用价值，并探索采用改进的PET/CT诊断标准以降低假阳性率。

1 资料和方法

1.1 入组条件

回顾性分析广东省人民医院肿瘤中心肺二科2007年4月1日—2011年12月31日期间行纵隔镜检查术的病例，如果满足以下条件者纳入研究：（1）组织学确诊的初治或术后复发的非小细胞肺癌；（2）纵隔镜检查术前在广东省人民医院接受PET/CT检查，且临床分期为I~III期的病例；（3）纵隔镜检查术前未接受新辅助治疗。经颈纵隔镜检查术的过程如前所述^[3]，对第5、6组淋巴结采用胸骨旁纵隔镜检查术，分期标准采用UICC第7版TNM分期。

1.2 PET/CT诊断纵隔淋巴结转移的标准

常规标准：如果纵隔淋巴结代谢值升高，SUV_{max} ≥ 2.5者诊断为纵隔淋巴结阳性，如果SUV_{max} < 2.5者诊断为纵隔淋巴结阴性。改进的PET/CT诊断标准：将合并双侧肺门淋巴结代谢对称性增高，且非巨块型（短径 > 1.5 cm）纵隔淋巴结，即使纵隔淋巴结SUV_{max} ≥ 2.5，定义为PET/CT纵隔淋巴结阴性，余与常规标准相同。

1.3 金标准的定义和统计学方法

纵隔镜检查术或肺癌完全切除术后发现纵隔淋巴结癌细胞转移定义为病理阳性；如果纵隔镜检查术且肺癌完全切除术均未发现纵隔淋巴结转移者，定义为病理阴性；以病理结果为金标准，计算纵隔镜检查术，常规的PET/CT诊断标准和改进标准诊断纵隔淋巴结转移的敏感度（a/a+c×100%）、特异性（d/b+d×100%）、阴性预测值（d/c+d×100%）、阳性预测值（a/a+b×100%）和准确率（a+d/a+b+c+d×100%）。

2 结果

2007年4月1日—2011年12月31日期间广东省人民医院肺二科行纵隔镜检查术277例，满足以上条件，即纵隔镜检查术前根据PET/CT等结果临床分期为I~III期的非小细胞肺癌病例73例，见表1。其中PET/CT纵隔淋巴结阳性病例65例，另外8例为PET/

表 1 非小细胞肺癌患者的特征和诊断

Table 1 Characteristics and final diagnosis in patients with NSCLC enrolled in the study

Characteristic	Value (%)
Gender	
Man:Female	53:20 (72.6:27.4)
Age mean,range(years)	62,32-85
Pathology	
Adenocarcinoma:	
Squamous cell carcinoma:Others	46:19:8 (63.0:26.0:11.0)
Clinical Stage	
I-II:IIIa:IIIb	7:44:22(9.6:60.3:30.1)
Pathological Stage	
I-II:IIIa:IIIb:IV	25:35:12:1 (34.2:47.9:16.4:1.4)

CT纵隔淋巴结阴性，但肺门淋巴结代谢增高或者多个纵隔淋巴结代谢升高，但SUV_{max} < 2.5。

73例患者中，71例接受经颈纵隔镜检查术，2例为胸骨旁纵隔镜检查术。纵隔镜检查术，发现42例纵隔淋巴结转移，见表2。31例阴性患者中，有25例患者随即行肺癌完全切除术，其中3例发现纵隔淋巴结转移；其余6例纵隔镜检查术阴性的患者中，有5例接受新辅助治疗后再行肺癌完全切除术，其中4例术后未发现纵隔淋巴结转移[3例入组临床研究，接受新辅助化疗，1例为Pancoast瘤（肺上沟瘤）接受新辅助化疗]，1例纵隔淋巴结转移，判断为纵隔镜检查术假阴性（新辅助化疗疗效评价：缓解）；另外1例肺癌完全切除术后PET/CT诊断纵隔淋巴结转移（考虑复发），纵隔镜检查术后未发现复发，随访半年无复发、转移，判断为纵隔镜检查术真阴性，而PET/CT假阳性。纵隔镜检查术手术过程顺利，术后出现1例声嘶，并发症的发生率为1.4%，没有手术相关性死亡。

表 2 73例非小细胞肺癌患者的纵隔镜检查术病理结果

Table 2 Mediastinoscopy finding in the 73 patients with NSCLC

Mediastinoscopy	Final diagnosis		Total
	(+)	(-)	
(+)	42	0	42
(-)	4	27	31
Total	46	27	73

在65例PET/CT纵隔淋巴结代谢升高的患者中，有45例证实纵隔淋巴结转移，另外20例为PET/CT假阳性；8例代谢阴性中的1例发现纵隔淋巴结转移，见表3。在65例PET/CT纵隔淋巴结阳性的患者中，13例显示双侧肺门淋巴结代谢值升高，其中1例巨块型纵隔淋巴结；另外12例按照改进的标准诊断为纵隔淋巴结阴性，其中10例证实为病理阴性；最终，根据改进的PET/CT诊断标准，53例PET/CT纵隔淋巴结

阳性的患者中, 10例为假阳性, 见图1, 20例PET/CT纵隔淋巴结阴性中有3例病理证实转移, 见表4。以病理结果为金标准, 纵隔镜检查术、常规 PET/CT诊断标准和改进标准行纵隔淋巴结分期的敏感度、特异性分别为91.3%、100%, 97.8%、25.9%, 93.5%、63.0%, 见表5。

表 3 73例非小细胞肺癌患者的常规PET-CT诊断标准与病理结果

Table 3 PET-CT finding in 73 patients with Non-small-cell lung cancer

PET-CT	Final diagnosis		Total
	(+)	(-)	
(+)	45	20	65
(-)	1	7	8
Total	46	27	73

表 4 73例非小细胞肺癌患者的改进PET-CT诊断标准与病理结果

Table 4 Modified PET-CT finding in 73 patients with Non-small-cell lung cancer

Modified PET-CT	Final diagnosis		Total
	(+)	(-)	
(+)	43	10	53
(-)	3	17	20
Total	46	27	73

表 5 纵隔镜检查术、常规PET-CT标准和改进PET-CT标准的纵隔分期价值

Table 5 Mediastinoscopy, PET-CT and modified PET-CT in mediastinal staging

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Accuracy (%)
Mediastinoscopy	91.3	100.0	100.0	87.1	94.5
PET-CT	97.8	25.9	69.2	87.5	71.2
Modified PET-CT	93.5	63.0	81.1	85.0	82.2

3 讨论

本研究显示对纵隔或肺门淋巴结PET/CT代谢增高的非小细胞肺癌通过纵隔镜检查术进行纵隔分期的敏感度和特异性高, 分别为91.3%和100%。PET/CT诊断纵隔淋巴结转移的敏感度高, 但阳性预测值较低。如果将非大块型纵隔淋巴结代谢升高且双侧肺门淋巴结代谢升高定义为PET/CT纵隔淋巴结阴性, 其阳性预测值可以升高至81.1%。

纵隔分期是可切除非小细胞肺癌术前评估中必不可少的关键步骤。常用的分期手段分为无创和有创两大类^[4-5]。PET/CT能发现更多的远处转移, 减少无效开胸率^[6], 但其纵隔分期的敏感度和特异性分别为73%和92%^[7]。我国环境污染严重, 结核病发病率高, 各种职业病如矽肺、各种尘肺较多, 随着PET/CT在国内的开展应用, 如何判断代谢阳性的纵



Typical benign lymph node distribution pattern in a 55-year-old man with left low lobe squamous cell cancer. PET/CT shows multiple bilateral hilar, interlobar and 4R, 4L lymph nodes with increased FDG uptake. After EBUS-TBNA, mediastinoscopy and lobectomy, pathology all show reactive hyperplasia in mediastinal and hilar lymph node

图 1 典型的PET/CT纵隔淋巴结假阳性病例
Figure 1 Typical false positive result of PET/CT in mediastinal lymph node

隔淋巴结具有重要的意义^[8]。通常将SUVmax \geq 2.5作为非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的诊断标准, 但假阳性率可高达36%~62%^[9], 其原因可能与炎性假瘤、组织胞质菌病和结核等病史有关。本研究同样显示PET/CT假阳性率高达30.8%。为减少假阳性率, 有研究提高SUVmax值以增加特异性^[10], 而Lee等^[11]的研究将钙化或双侧肺门代谢增高定义为良性病变。本研究中未发现纵隔淋巴结钙化, 如果将双侧肺门对侧性代谢增高并排除大块型纵隔淋巴结定义为PET/CT纵隔淋巴结阴性, 其特异性可以由25.9%提高到63.0%, 假阳性率由30.8%下降到18.9%。因此对PET/CT双侧肺门对侧性代谢升高的病例更加需要病理学确认。

由于无创分期的假阳性率偏高, 因此对短径大于1 cm或代谢增高的纵隔淋巴结需要病理确认。纵隔镜检查术是肺癌术前纵隔淋巴结分期的金标准, Detterbeck等^[4]Meta分析显示纵隔镜检查术在肺癌纵隔淋巴结分期中的敏感度为78%, 特异性为100%, 阴性预测值89%。对有可能行完全切除术的影像学阳性的纵隔淋巴结, 纵隔的病理分期已作为本中心的常规检查。本研究的敏感度更高而特异性低, 其原因与高度选择患者有关 (PET/CT纵隔淋巴结或肺门淋巴结代谢增高的非小细胞肺癌)。纵隔镜检查术存在一定的假阴性, 其主要原因是不能到达所有的纵隔淋巴结区域, 例如纵隔的第8, 9组淋巴结以及第7组淋巴结的后方^[12]。本研究出现4例纵隔镜检查术假阴性, 其中3例位于隆突下淋巴结, 可能与转移部位在隆突下淋巴结的后方有关,

另外1例位于左下气管旁淋巴结,可能与气管周围粘连,活检范围不足有关。纵隔镜检查术并发症的发生率低,死亡罕见。多个大宗研究显示并发症发生率0.6%~1.1%,死亡率0.05%^[13-14]。本研究同样显示纵隔镜检查术的并发症发生率低,无手术相关性死亡。

纵隔镜检查术一般需要全麻,手术视野小,周围重要器官多,有一定风险。支气管内镜超声引导下经支气管针吸活检(endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)是近十余年肺癌有创分期中最重要的进展,其敏感度和准确率较高。EBUS能活检第1、2、4、7组以及第10、11组淋巴结,而且能在表麻+静脉麻醉下操作,创伤更小,风险更低。虽然没有EBUS-TBNA和纵隔镜检查术在纵隔分期的“头对头”随机对照研究,但Ernst等^[15]和本研究^[16]所得数据显示两种方法的准确率差异无统计学意义。不过,与纵隔镜检查术相比,EBUS-TBNA属于针吸活检,获得的标本量少,因此,对于EBUS-TBNA阴性的患者还需要纵隔镜检查术进一步确认。另外如果需进行多个基因检查,EBUS-TBNA由于获取的标本少,对检测技术的要求更高。由于再次纵隔镜检查术的准确率不高,因此有研究者提出对纵隔淋巴结异常的肺癌患者先行EBUS-TBNA,如果阴性者再行纵隔镜检查术,从而保留纵隔镜检查术作为再分期的手段^[17-18]。相信随着EBUS-TBNA在国内的广泛应用,其将越来越多应用于NSCLC术前的纵隔淋巴结分期。

本研究存在一定的缺陷:(1)主要选择PET/CT纵隔淋巴结阳性的NSCLC,纵隔淋巴结的转移率高,因此PET/CT纵隔淋巴结分期的特异性和阴性预测值被低估。(2)部分患者主要根据PET/CT阳性的纵隔淋巴结指导纵隔镜检查术活检的淋巴结,可能增加假阴性率。

总之,本研究显示在PET/CT纵隔淋巴结或者肺门淋巴结代谢升高的非小细胞肺癌,纵隔镜检查术纵隔分期的敏感度和特异性高,对PET/CT纵隔淋巴结阳性者需要病理确定,特别是合并双侧肺门对侧性代谢增高的纵隔淋巴结。

参考文献:

[1] De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, *et al.* ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007,32(1):1-8.

[2] Zhi XY, Wu YL, Bu H, *et al.* Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of primary lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2012,4(1):88-101.

[3] Wu YL, Huang ZF, Rong TH. Mediastinoscopy for clinical

undifferentiated thoracic disease [J]. *Zhongguo Xiong Xin Xue Guan Wai Ke Za Zhi*, 1998,14(1):28-30. [吴一龙,黄植蕃,戎铁华.胸部疑难疾病的纵隔镜检查[J]. *中华胸心血管外科杂志*,1998,14(1):28-30.]

[4] Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, *et al.* Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. *Chest*,2007,132(3 Suppl):202S-220S.

[5] Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, *et al.* Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) [J]. *Chest*,2007,132(3 Suppl):178S-201S.

[6] Lardinois D, Weder W, Hany TF, *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography [J]. *N Engl J Med*, 2003,348(25):2500-7.

[7] Lv YL, Yuan DM, Wang K, *et al.* Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8):1350-8.

[8] Wang SX. PET/CT for N2 staging in non-small cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2008,11(5):646-8. [王淑侠.非小细胞肺癌N2无创分期: PET/CT分期[J]. *中国肺癌杂志*,2008,11(5):646-8.]

[9] Darling GE, Maziak DE, Incelet RI, *et al.* Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2011,6(8):1367-72.

[10] Tasci E, Tezel C, Orki A, *et al.* The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010,10(2):200-3.

[11] Lee JW, Kim BS, Lee DS, *et al.* 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009, 36(11):1794-802.

[12] Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, *et al.* Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging[J]. *Eur Respir J*,1997, 10(7):1547-51.

[13] Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, *et al.* The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 118(5):894-9.

[14] Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, *et al.* Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(4):1185-9.

[15] Ernst A, Anantham D, Eberhardt, *et al.* Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(6):577-82.

[16] Liao RQ, Yang XN, Wang BC, *et al.* Diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: EBUS-TBNA versus mediastinoscopy[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*,2011, 38(24):1501-4. [廖日强,杨学宁,汪斌超,等. EBUS-TBNA和纵隔镜检查术在纵隔淋巴结诊断与分期中的对照研究[J]. *中国肿瘤临床*,2011,38(24):1501-4.]

[17] Shrager JB. Mediastinoscopy: still the gold standard[J]. *Ann of Thorac Surg*, 2010, 89(6):S2084-9.

[18] Van Schil PE, De Waele M. A second mediastinoscopy: how to decide and how to do it? [J]. *Euro J of Cardiothorac Surg*, 2008, 33(4):703-6.