

肺癌早期诊断及临床意义*

李为民¹, 赵爽¹, 刘伦旭²

1. 四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 胸外科(成都 610041)

【摘要】 肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,五年生存率约为 15.6%,其原因与缺乏筛查及肺癌患者在诊断时约 75%已属晚期有关。因此,肺癌的早期诊断是目前肺癌领域面临的主要挑战之一。而肺癌筛查是发现早期肺癌的重要手段,对筛查发现的肺部结节进行科学的评估及处理,深入研究高特异性、高敏感性的液体活检技术,优化新型纤维支气管镜技术及肺癌小样本取材技术是提高肺癌早期诊断率的重要手段。

【关键词】 肺癌 早期诊断

The Methods and Clinical Significance of Early Diagnosis of Lung Cancer LI Wei-min¹, ZHAO Shuang¹, LIU Lun-xu². 1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 61004, China

【Abstract】 Lung cancer is the leading contributor to morbidity and mortality from cancer worldwide, with its 5-year overall survival being only about 15.6%. Due to the lack of specific early screening methods for lung cancer, about 75% patients are diagnosed late. Therefore, it remains the big challenge for the early diagnosis of lung cancer. We need to pay more attention to the screening of lung cancer, and more precise assessment and management to the pulmonary nodules screened out. Further study on liquid biopsy, optimization of new fiberoptic bronchoscopy and the sampling methods to harvest small volume of lung tissue, could be helpful to improve the early diagnosis of lung cancer.

【Key words】 Lung cancer Early diagnosis

肺癌是世界上发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,每年死亡人数达 140 万,占有恶性肿瘤死亡人数的 18%。肺癌按病理类型划分,其中有 80%~85%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),主要包括腺癌和鳞癌。肺癌总的五年生存率仅为 15.6%,而不同临床分期的患者预后有着显著差异,原位癌的治愈率接近 100%,而 I~II 期和 III~IV 期肺癌患者的五年生存率分别为 25%~73%和 2%~24%^[1]。由于肺癌在起病初期并无特异性的症状,故我国约 75%的肺癌患者在诊断时已属晚期。这一现状不但与缺乏筛查有关,其根本原因是肺癌的早期诊断困难。鉴于此,本专题关注了肺癌的筛查、肺部结节的科学评估及处理、液体活检技术和新型纤维支气管镜技术在肺癌早期诊断中的研究进展,以及肺癌小样本取材等问题,以期为提高肺癌早期诊断率、改善患者预后提供依据。

1 肺癌的筛查

低剂量螺旋 CT (low-dose computed tomography, LDCT)是早期肺癌筛查的重要手段,在降低了辐射量的同时,对于微小的病灶也能发现。2011 年 8 月新英格兰医学杂志发表的 LDCT 对比胸片筛查肺癌的大规模随机对照研究结果表明,对高危人群采用 LDCT 筛查,可较胸片筛查降低 20%的肺癌死亡率($P=0.004$)^[2]。基于这一里程碑式的研究,美国国家癌症协作网推荐对所有年龄 55~74 岁,吸烟指数 ≥ 30 包年,或者年龄 ≥ 50 岁,吸烟指数 ≥ 20 包年,且合并有额外的肺癌危险因素人群进行年度 LDCT 筛查^[3]。而我国原发性支气管肺癌早期诊断的《共识》^[4],推荐以下高危人群开展肺癌的年度筛查:年龄 55~85 岁;吸烟指数 ≥ 400 支年(或 20 包年);有高危职业接触史;恶性肿瘤或肺癌家族史;有慢性阻塞性肺疾病(COPD)、弥漫性肺间质纤维化和肺结核病史。

血清标志物用于肺癌筛查尚缺乏高级别的证

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81372504)和四川省科技厅项目(No. 2016CZYD0001)资助

据。英国国民医疗服务体系(National Health Service, NHS)在苏格兰从 2012 年开始全球第一个基于血清标志物肺癌自身抗体谱的大型肺癌筛查项目显示,其敏感性达 81%,特异性达 91%。中国国家食品药品监督管理局 2015 年 11 月批准上市七种自身抗体检测试剂,在肺癌诊断方面具有较好的敏感性与特异性。目前国内外正在广泛研究血清标志物联合 LDCT 的策略,通过生物学标志物筛查肺癌是现今研究的热点和方向。国内外已有许多关于生物学标志物的研究,如何朗等^[5]研究发现膜结合蛋白 CA9 能反映肿瘤内部乏氧状况和血管正常化时相,有望成为肿瘤的早期诊断指标。

2 肺结节的科学评估及处理

早期肺癌在影像学上主要表现为肺结节。肺结节的诊断和随访可参考 2015 年《肺部结节诊治专家共识》^[6]和《中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 年版)》^[7],主要是通过临床信息、影像学技术和临床肺癌概率模型等对肺结节进行评估。临床评估包括患者年龄、吸烟史、职业史、家族史、治疗经过等;影像学评估包括肺结节的直径、CT 征象(毛刺征、分叶征、胸膜凹陷征等)、部位及与历史影像学资料的对比等。

高分辨率薄层扫描 CT 能更清晰显示磨玻璃结节(ground-glass nodules, GGN)的影像特征。GGN 的恶性程度比纯实性结节更高,且恶性病变中病理类型以肺腺癌多见。混合性 GGN 与单纯性 GGN 相比,恶性程度更高,且实性成分的比例越高,肿瘤的恶性程度越高。而恶性 GGN 常表现出特有的影像学征象,如空泡征、分叶征等。韦诗友等^[8]回顾性分析了 663 例 GGN 患者,结果示手术病理证实为恶性病变者有 614 例,恶性比例为 92.6%。

对于高危的实性结节,建议由呼吸科、胸外科及肿瘤科医生共同会诊,恶性肿瘤可能性大又有手术指征的患者,首选手术治疗;可能性相对较小的,可抗炎治疗 1~2 周后复查胸部 CT,根据其变化情况进一步处理。对于中危的实性结节,可 3 个月后复查胸部 CT,之后 6~12 个月定期随诊;低危纯实性结节则可每年进行复查,随访过程中当结节出现变大或密度增高等情况时,就应纳入高危组处理。需要注意的是,直径>8 mm 的部分实性结节应视为高危结节,直径<8 mm 的部分实性结节和直径>5 mm 的纯磨玻璃结节属于中危组,而直径<5 mm 的纯磨玻璃结节则应纳入低危组处理。

3 液体活检技术在肺癌早期诊断中的应用

液体活检技术,是指对体液(外周血、痰液等)中的生物学标志物,如循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、循环肿瘤核酸、外泌体等进行检测。此检测方法简单快捷、创伤性小、可重复性好,是用于筛选和早期诊断肿瘤的首选方法。

3.1 循环肿瘤细胞

CTC 是指在各种内外因素作用下,从原始肿块或转移灶中脱落到外周血循环中的肿瘤细胞。CHEN 等^[9]纳入 227 例肺部良性疾病患者、473 例 NSCLC 患者和 56 例健康人,发现 CTC 诊断 NSCLC 的敏感性和特异性分别为 72.46% 和 88.56%,其诊断效能明显高于癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等传统的肿瘤标志物。有研究对 168 例胸部 CT 未发现异常结节的 COPD 患者的外周血进行 CTC 检测,结果有 5 例发现恶性 CTC(3%);而在之后的随访中,该 5 例患者均出现了肺癌(腺癌 4 例,鳞癌 1 例),且诊断时均为 I A 期^[10]。另一项研究对 169 例 NSCLC 患者进行检测,结果仅有 23.7% 患者(40 例)检出 CTC,而在 I 期患者中并没有测到 CTC^[11]。但 CHEN 等^[12]对不同分期的肺癌患者进行 CTC 检测,发现阳性率为 84%,对早期肺癌患者的诊断率可达 57.1%。鉴于不同研究对早期肺癌患者外周血中 CTC 检测阳性率的结果不一致,故其用于肺癌早期诊断的价值仍不明确,现阶段难以实现,需要更多研究证实。

3.2 循环肿瘤核酸

循环肿瘤核酸包括循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)和循环肿瘤 RNA(circulating tumor RNA, ctRNA)。ctDNA 是凋亡或坏死细胞释放到外周血或者体液中的游离 DNA,其数量较 CTC 多。BETTEGOWDA 等^[13]发现在小细胞肺癌中 I 期、II 期、III 期和 IV 期患者 ctDNA 的检出率分别是 47%、55%、69% 和 82%。而新型检测技术的应用,如 BEAMing、深度测序癌症个性化图谱(cancer personalized profiling by deep sequencing, CAPP-seq)等,可提高 ctDNA 在早期肿瘤的检出率^[14]。此外,报道指出血浆及痰液中的 DNA 甲基化检测在早期肺癌诊断中的敏感性分别是 65%~76% 和 63%~86%,特异性分别是 74%~84% 和 75%~92%;当同时联合 3 种以上 DNA 甲基化检测时,其血浆中敏感性和特异性可达 93% 和 62%,

痰液中敏感性和特异性可达98%和71%^[15]。

ctRNA是血液或体液中游离的RNA。miRNA是非编码小RNA,核苷酸长度大约19~24 AA。有研究发现NSCLC患者血液中miR-128b、miR-152、miR-125b等63种miRNA表达升高;进一步对差异最大的miR-25和miR-223在152例肺癌患者和75例健康人群中验证,发现这两种miRNA在肺癌患者血清中均明显高表达^[16]。此外,其他的一些miRNA,如miR-155、miR-1254、miR-574-5p等,也相继被报道有望成为肺癌早期诊断的生物学标志^[17]。但不同研究报道的敏感性和特异性结果不一,且仍缺乏针对不同肿瘤分期的miRNA表达质谱的研究。

3.3 外泌体

外泌体是参与细胞“内吞-融合-外排”过程所产生的囊泡,直径约30~90 nm,它可通过超速离心、免疫磁珠等方法从血浆、痰液、尿液等多种体液中检测到。外泌体内含有蛋白质、核酸及脂质等成分物质,对肿瘤的微环境调节、侵袭、转移、免疫逃逸及化疗耐药等有着重要的作用。外泌体miRNA不同于直接在血液中的miRNA,它们都是被封装在外泌体中发挥作用的。CAZZOLI等^[18]发现外泌体中有742个miRNA,其中miR-200b-5p、miR-139-5p、miR-379和miR-378a 4种外泌体miRNA可作为鉴别肺腺癌与健康吸烟人群的生物学标志物,而6种外泌体miRNA(miR-154-3p、miR-629、miR-200b-5p、miR-100、miR-30a-3p和miR-151a-5p)可鉴别肺腺癌和肺部肉芽肿患者。RABINOWITS等^[19]发现肿瘤细胞分泌的miRNA和循环系统中的外泌体miRNA两者表达并无明显差异,均可用于肺癌的诊断。然而,目前尚缺乏外泌体作为肺癌早期诊断标志物的研究。

4 支气管镜技术在肺癌早期诊断中的应用

纤维支气管镜检查是肺癌确诊的最主要手段。而传统的白光支气管镜(white light bronchoscopy, WLB)对于原位癌和微浸润癌的敏感性较低。因此,近年来新型支气管镜技术的兴起,如荧光支气管镜(autofluorescence bronchoscope, AFB)、窄波光成像(narrow band imaging, NBI)、电磁导航支气管镜(electromagnetic navigation bronchoscopy, ENB)等,扩大了诊断视野、提高了诊断率,尤其对早期肺癌的诊断发挥了重要作用。

4.1 AFB

AFB是利用正常组织里的色氨酸、胶原蛋白等内源性荧光物质能被紫光或蓝光照射发出绿色荧光,而异常区域则发出紫色或红色等其他荧光的原理,结合电脑成像分析系统的一种新型纤维支气管镜技术。既往研究结果显示AFB+WLB同单纯的WLB相比,诊断上皮内瘤变的敏感性是WLB的2.04倍,诊断侵袭性病变的敏感性是WLB的1.15倍,而对两种病变诊断的特异度均为WLB的0.65^[20]。PIEHLER等^[21]进行了一项为期十年的多中心临床试验,比较了激光介导荧光内镜(laser-induced fluorescence endoscopy, LIFE)与WLB的差异,结果表明LIFE+WLB诊断上皮内瘤变的敏感性是WLB的6.3倍,诊断侵袭性病灶敏感性是WLB的2.71倍。然而,有研究将AFB联合LDCT用于肺癌的筛查,在1300例人群中只筛查出2例,检出率仅为0.15%,表明AFB并不能明显提高检出率^[22]。因此,AFB在肺癌早期诊断中的价值还需进一步研究证实。

4.2 NBI

NBI支气管镜可以使支气管黏膜内各层血管网络可视化,能够区分新生血管的鳞状上皮不典型增生、原位癌及微浸润癌,有效指导刷片和活检的位置,同时也能通过血管的形态学鉴别腺癌和鳞癌。SHIBUYA等^[23]研究显示NBI支气管镜对早期肺癌诊断的敏感性是93%、特异性是95%。另一研究结果表明NBI支气管镜能发现WLB漏诊的不典型增生和原位癌,对早期肺癌诊断的敏感性是100%、特异性是43%^[24]。IFTIKHAR等^[25]研究了单纯NBI、自体荧光图像(autofluorescence imaging, AFI)和NBI+AFI对气道癌前病变的诊断作用,荟萃分析结果表明NBI对诊断早期病变的敏感性、特异性和确诊率分别为80%、84%和31.49%,明显优于AFI;联合使用NBI和AFI可使敏感性提高到86%,但不能提高诊断气道癌前病变的特异性和确诊率。

4.3 ENB

ENB是一种利用电磁进行导航的新型支气管镜技术,可以较为准确的到达常规支气管镜不能到达的周围性病灶。RIVERA等^[26]荟萃分析结果表明,ENB对周围性肺癌的确诊率为71%。另一项研究纳入1033例平均直径为25 mm的肺部结节病灶,结果显示诊断肺癌的敏感性为64.9%^[27]。EBERHARDT等^[28]采用ENB对92例周围性肺部病变行活检,发现肺癌确诊率达67%,且与病灶大

小无关,平均导航误差为 9 mm,平均操作时间为 26.9 min。EBERHARDT 等^[29]进一步对 120 例周围性肺结节患者进行随机对照研究,将其分成 3 组: ENB 组、支气管内超声波检查(endobroncheal ultrasonography, EBUS)组、联合使用 EBUS 和 ENB 组,发现各组肺癌确诊率分别是 59%、69% 和 88%,EBUS 与 ENB 联合使用可以提高周围性肺部疾病的确诊率。然而,ENB 作为肺癌早期诊断技术的研究尚缺乏,故其用于肺癌早期诊断的价值仍不明确。

5 肺癌小样本取材

临床中最为常见的肺癌小样本取材方法有支气管肺泡灌洗术(bronchoalveolar lavage, BAL)、经支气管针吸活检(transbronchial needle aspiration, TBNA)、经皮穿刺活检(percutaneous needle biopsy, PTNB)、支气管内超声引导针吸活检术(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)等。李镭等^[30]研究结果发现,目前肺癌的诊断多依赖于纤维支气管镜、手术等传统手段,而 EBUS、PTNB 等新技术的应用仍较局限。文献报道,BAL 对肺癌的确诊率约 80%左右, TBNA 对肺癌的确诊率约 45%左右, PTNB 对于肺部结节的确诊率为 82%~95%^[31-33]。而王业等^[34]研究表明 EBUS-TBNA 诊断肺门、纵隔淋巴结恶性肿瘤的确诊率为 94.1%。对支气管腔内可视化病灶进行 3~4 次活检可显著提高诊断的阳性率。对获取的细胞学样本,常用方法是液基细胞学检测。对组织学样本,首先要在形态学上鉴别肿瘤类型;当形态学无法认定时,需行免疫组化,余何等^[35]研究显示天冬氨酸蛋白酶 A(Napsin A)阳性可独立诊断肺腺癌(偏回归系数=2.826, $P=0.022$),而联合甲状腺转录因子(thyroid transcription factor-1, TTF-1)、Napsin A、转录因子 P63(P63)和细胞角蛋白 CK5/6(CK5/6)四项指标可用于区分肺腺癌和肺鳞癌。最后,当肿瘤病理类型确定后,还需要行分子学检测。

综上所述,肺癌的早期诊断是目前肺癌领域面临的主要挑战之一,而肺癌筛查是发现早期肺癌的重要手段,对筛查发现的肺部结节进行科学的评估及处理,深入研究高特异性、高敏感性的液体活检技术,优化新型纤维支气管镜技术及肺癌小样本取材技术是提高肺癌早期诊断率的重要手段和研究方向。

参 考 文 献

- [1] WOODARD GA, JONES KD, JABLONS DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*, 2016, 170: 47-75. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_3.
- [2] National Lung Screening Trial Research Team, ABERLE DR, ADAMS AM, *et al*. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395-409.
- [3] SMITH RA, BROOKS D, COKKINIDES V, *et al*. Cancer screening in the United States, 2013. A review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 87-105.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 172-176.
- [5] 何朗, 孙永红, 刘康, 等. Rh-Endostatin 作用肺癌血管正常化时相与 CA9 表达的关系初探. *四川大学报(医学版)*, 2017, 48(3): 342-346.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺部结节诊治中国专家共识. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(4): 249-254.
- [7] 周清华, 范亚光, 王颖, 等. 中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016 年版). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(12): 793-798.
- [8] 韦诗友, 赵珂嘉, 郭成林, 等. 肺磨玻璃结节的外科诊断和治疗分析——附 663 例报告. *四川大学报(医学版)*, 2017, 48(3): 359-362.
- [9] CHEN X, ZHOU F, LI X, *et al*. Folate Receptor-Positive Circulating Tumor Cell Detected by LT-PCR-Based Method as a Diagnostic Biomarker for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(8): 1163-1171.
- [10] ILIE M, HOFMAN V, LONG-MIRA E, *et al*. "Sentinel" circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2014, 9(10): e111597 [2017-01-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111597>.
- [11] CHEN X, WANG X, HE H, *et al*. Combination of circulating tumor cells with serum carcinoembryonic antigen enhances clinical prediction of non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126276 [2017-1-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126276>.
- [12] CHEN YY, XU GB. Effect of circulating tumor cells combined with negative enrichment and CD45-FISH identification in diagnosis, therapy monitoring and prognosis of primary lung cancer. *Med Oncol*, 2014, 31(12): 240.
- [13] BETTEGOWDA C, SAUSEN M, LEARY RJ, *et al*. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra24.
- [14] CHENG F, SU L, QIAN C. Circulating tumor DNA: a

- promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(30):48832-48841.
- [15] HULBERT A, JUSUE-TORRES I, STARK A, *et al.* Early Detection of Lung Cancer Using DNA Promoter Hypermethylation in Plasma and Sputum. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8):1998-2005.
- [16] CHEN X, BA Y, MA L, *et al.* Characterization of micrRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18(10):997-1006.
- [17] ROTH C, KASIMIR-BAUER S, PANTEL K, *et al.* Screening for circulating nucleic acids and caspase activity in the peripheral blood as potential diagnostic tools in lung cancer. *Mol Oncol*, 2011, 5(3):281-291.
- [18] CAZZOLI R, BUTTITTA F, DI NICOLA M, *et al.* MicroRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9):1156-1162.
- [19] RABINOWITS G, GERÇEL-TAYLOR C, DAY JM, *et al.* Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10(1):42-46.
- [20] SUN J, GARFELD DH, LAM B, *et al.* The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(8):1336-1344.
- [21] PIEHLER JM, TAYLOR WF. Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59(7):453-466.
- [22] TREMBLAY A, TAGHIZADEH N, MCWILLIAMS AM, *et al.* Low prevalence of high-grade lesions detected with autofluorescence bronchoscopy in the setting of lung cancer screening in the pan-canadian lung cancer screening study. *Chest*, 2016, 150(5):1015-1022.
- [23] SHIBUYA K, NAKAJIMA T, FUJIWARA T, *et al.* Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 2010, 69(2):194-202.
- [24] VINCENT BD, FRAIG M, SILVESTRI GA. A pilot study of narrow-band imaging compared to white light bronchoscopy for evaluation of normal airways and premalignant and malignant airways disease. *Chest*, 2007, 131(6):1794-1799.
- [25] IFTIKHAR IH, MUSANI AI. Narrow-band imaging bronchoscopy in the detection of premalignant airway lesions: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9(5):207-216.
- [26] RIVERA MP, MEHTA AC, WAHIDI MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl):e142S-e165S.
- [27] GEX G, PRALONG JA, COMBESCURE C, *et al.* Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*, 2014, 87(2):165-176.
- [28] EBERHARDT R, ANANTHAM D, ERNST A, *et al.* Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(1):36-41.
- [29] EERHARDT R, ANANTHAM D, HERTH F, *et al.* Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. *Chest*, 2007, 131(6):1800-1805.
- [30] 李 镭, 刘 丹, 张 立, 等. 6 458 例肺癌患者临床特征及诊疗现状分析. *四川大学报(医学版)*, 2017, 48(3):352-357.
- [31] POLETTI V, POLETTI G, MURER B, *et al.* Bronchoalveolar lavage in malignancy. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007, 28(5):534-545.
- [32] SCHWARZ C, SCHONFELD N, BITTNER RC, *et al.* Value of flexible bronchoscopy in the pre-operative work-up of solitary pulmonary nodules. *Eur Respir J*, 2013, 41(1):177-182.
- [33] DIBARDINO DM, YARMUS LB, SEMAAN RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis*, 2015, 7(Suppl 4):S304-S316.
- [34] 王 业, 朱 辉, 杨 赛, 等. 支气管内超声引导针吸活检术对肺门、纵隔淋巴结肿瘤和结核的诊断价值. *四川大学报(医学版)*, 2017, 48(3):347-351.
- [35] 余 何, 李 镭, 刘 丹, 等. TTF-1、NapsinA、P63 和 CK5/6 在肺癌组织的表达与分型诊断的价值. *四川大学报(医学版)*, 2017, 48(3):336-341.

(2017-02-26 收稿, 2017-04-05 修回)

编辑 余 琳