

T₁/T₂ 期胃神经内分泌肿瘤淋巴结转移 相关因素分析及术式选择

赖琪琪 危 潇 谭诗云

摘 要 **目的** 分析 T₁/T₂ 期胃神经内分泌肿瘤 (gastric neuroendocrine neoplasm, G - NEN) 淋巴结转移规律及其相关因素, 并比较不同术式患者的总生存率 (overall survival, OS)。**方法** 收集 SEER 数据库中 T₁/T₂ 期 G - NEC 患者的临床信息。将患者按有无淋巴结转移分组, 采用多因素 Logistic 回归分析确定淋巴结转移的独立危险因素。将淋巴结阴性的患者按照内镜治疗和外科手术分组进行生存分析。**结果** 824 例患者中有 45 例 (5.5%) 患者发生淋巴结转移, 其中 T₁ 期淋巴转移率为 2.8% (15/539), T₂ 期淋巴结转移率为 10.5% (30/285)。多因素分析显示, 性别、诊断年份、分化程度和肿瘤直径均为淋巴结转移的独立影响因素 (P 均 <0.05)。未发生淋巴结转移的 675 例患者中, 432 例 (64%) 接受内镜治疗, 243 例 (36%) 行外科手术。T₁ 期肿瘤, 内镜治疗组和外科手术组的 10 年 OS 分别为 76.8% 和 84.5%。T₂ 期肿瘤两组 10 年 OS 分别为 72.1% 和 72.7%。T₁/T₂ 期患者不同术式的生存比较, 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。**结论** 男性、诊断年份 (2004 ~ 2007 年)、低/未分化和肿瘤直径 $>20\text{mm}$ 是淋巴结转移的独立危险因素。对于淋巴结阴性的 T₁/T₂ 期患者, 内镜治疗和外科手术的长期生存率相当。

关键词 胃神经内分泌肿瘤 淋巴结转移 危险因素 内镜治疗

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.10.031

Analysis of Factors Related to Lymph Node Metastasis in T₁/T₂ Gastric Neuroendocrine Neoplasm and Selection of Surgical Methods. LAI Qiqi, WEI Xiao, TAN Shiyun. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To analyze the lymph node metastasis of gastric neuroendocrine neoplasm (G - NEN) in T₁/T₂ stage and its related factors, and compare the overall survival (OS) of patients with different surgical methods. **Methods** The clinical information of T₁/T₂ G - NEC patients in SEER database was collected. The patients were divided into groups according to whether they had lymph node metastasis or not, and the independent risk factors of lymph node metastasis were determined by multivariate Logistic regression analysis. The patients with negative lymph nodes were divided into two groups according to endoscopic therapy and surgery for survival analysis. **Results** Among 824 patients, 45 patients (5.5%) had lymph node metastasis. The lymph node metastasis rate in T₁ was 2.8% (15/539), and in T₂ was 10.5% (30/285). Multivariate analysis showed that gender, diagnosis year, differentiation degree and tumor diameter were independent influencing factors of lymph node metastasis ($P < 0.05$). Among 675 patients without lymph node metastasis, 432 (64%) received endoscopic therapy and 243 (36%) underwent surgery. The 10 - year OS of T₁, endoscopic therapy group and surgical operation group were 76.8% and 84.5% respectively. The 10 - year OS of T₂ was 72.1% and 72.7% respectively. There was no significant difference in the survival of T₁/T₂ patients with different surgical methods (all $P > 0.05$). **Conclusion** Male, year of diagnosis (2004 - 2007), poorly differentiated/undifferentiated and tumor diameter $>20\text{mm}$ are independent risk factors for lymph node metastasis. For T₁/T₂ patients with negative lymph nodes, the long - term survival rates of endoscopic therapy and surgery are similar.

Key words Gastric neuroendocrine neoplasm; Lymph node metastasis; Risk factors; Endoscopic therapy

胃神经内分泌肿瘤 (gastric neuroendocrine neoplasm, G - NEN) 是一类起源于胃神经内分泌细胞的异质性肿瘤。G - NEN 较为罕见, 发生率仅占消化系统神经内分泌肿瘤的 6.0% ~ 9.2%^[1, 2]。近年来, 随着疾病诊断水平的提升和胃镜检查的普及, 其发生率

逐年上升^[3]。根据美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果 (surveillance epidemiology and end results, SEER) 数据库显示, G - NEN 发生率从 1975 年的 0.031/10 万上升至 2016 年的 0.615/10 万^[4]。根治性手术切除是 G - NEN 的首选治疗方案, 手术方式包括外科切除和内镜治疗。内镜治疗前需考虑有无淋巴结转移。

研究显示, G - NEN 淋巴结转移的发生率甚至高

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 谭诗云, 教授、主任医师、博士生导师, 电子信箱: tan-

shiyun@medmail.com.cn

于胃腺癌^[5]。当高度怀疑淋巴结转移时,应进行外科根治性手术加淋巴结清扫。淋巴结转移是影响G-NEN预后的独立危险因素^[6]。评估淋巴结转移风险有助于确定手术方式。我国专家共识推荐较小的(直径 ≤ 1 cm)、低级别、无转移且浸润深度不超过黏膜下层的病灶可行内镜下切除^[7]。对于浸润深度达肌层的I型G-NEN同样可以考虑内镜治疗^[8]。当前比较内镜和外科手术方式疗效的研究较少。本研究基于SEER数据库登记的T₁/T₂G-NEN患者的临床信息,分析淋巴结转移率及其相关因素,并进一步比较内镜治疗和外科手术的长期总生存率(overall survival, OS),帮助临床医生快速识别淋巴结转移高危患者并制定最佳手术策略。

资料与方法

1. 研究对象:使用SEER * Stat软件(8.4.0版本)提取SEER数据库中符合以下纳排标准的病例。纳入标准:①诊断年份为2004~2015年;②原发肿瘤部位为胃(ICD-O-3解剖学编码:C16.0~C16.9);③组织学活检确诊为G-NEN患者(ICD-O-3形态学编码:8013、8041、8153、8154、8240、8241、8244、8245、8246和8249);④T分期为T₁和T₂期。排除标准:①多源性肿瘤;②病例来源于死亡或尸检报告;③随访信息不完整且随访1个月内死亡;④发生远处转移;⑤肿瘤分化程度,肿瘤直径,T、N分期,原发灶手术等数据空白或未知。

2. 纳入变量:收集SEER数据库中年龄、性别、种族、肿瘤部位、肿瘤直径、分化程度、T及N分期、原发灶手术、生存时间、生存状态等信息。根据SEER数据库中“RX Summ - Surg Prim Site(1998+)”变量和相关代码定义:①“0”为原发灶未手术;②“20~27”为原发灶行内镜治疗(包括电灼、冷冻、激光、息肉切除等);③“30~80”为原发灶行外科手术。T分期按照美国癌症联合委员会第8版TNM分期系统,T₁期指肿瘤侵犯固有肌层或黏膜下层,且直径 ≤ 10 mm,T₂期指肿瘤侵犯固有肌层或直径 > 10 mm^[9]。种族分为白色人种、黑色人种、其他人种(包括印第安人/阿拉斯加人、亚裔/太平洋岛屿原住民)。分化程度分为高分化、中分化和低/未分化,未分化例数仅为10例,故将其与低分化合并讨论。原发肿瘤部位分为胃近端(贲门、胃底)、中部(胃体、胃大弯、胃小弯)、远端(幽门、胃窦)、其他(重叠部分和具体部位未细分)。生存时间定义为从肿瘤确诊日期至死亡或末次随访日期间隔。

3. 统计学方法:应用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分数)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用多因素Logistic回归分析确定淋巴结转移的独立危险因素。采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验)进行生存分析,生存曲线由GraphPad Prism 9.0绘制,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本特征及淋巴结转移率:本研究共纳入824例T₁/T₂期G-NEN患者,其中45例(5.5%)发生淋巴结转移,779例(94.5%)未发生淋巴结转移。T₁期淋巴结转移率为2.8%(15/539),T₂期淋巴结转移率为10.5%(30/285)。随着肿瘤直径增大,淋巴结转移率增加,直径 ≤ 10 mm、11~20 mm、 > 20 mm的淋巴结转移率分别为2.1%(11/527)、5.9%(11/186)、20.7%(23/111)。高分化、中分化、低/未分化的淋巴结转移率分别为4.2%(27/645)、4.9%(7/143)、30.6%(11/36)。T₁期直径 < 10 mm、11~20 mm、 > 20 mm的淋巴结转移率分别为2.2%(11/504)、0(0/28)、57.1%(4/7)。T₂期直径 < 10 mm、11~20 mm、 > 20 mm的淋巴结转移率分别为0(0/23)、7.0%(11/158)、18.3%(19/104)。单因素分析显示,淋巴结转移组和未转移组患者的性别、诊断年份、分化程度、肿瘤直径、T分期等比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组患者在年龄、种族、肿瘤部位等方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表1。

2. 淋巴结转移的多因素分析:纳入上述单因素分析有统计学意义的变量进行多因素分析。Logistic回归分析显示,性别(OR = 0.504, 95% CI: 0.259 ~ 0.982, $P = 0.044$)、诊断年份(OR = 0.267, 95% CI: 0.074 ~ 0.960, $P = 0.043$)、分化程度(OR = 3.142, 95% CI: 1.187 ~ 8.321, $P = 0.021$)、肿瘤直径(OR = 7.35, 95% CI: 2.093 ~ 25.816, $P = 0.002$)均为淋巴结转移的独立影响因素,详见表2。

3. 不同手术方式的生存分析:为了比较内镜治疗和外科手术的长期预后,本研究将675例未发生淋巴结转移的患者按照手术方式分组,其中432例(64%)接受内镜治疗,243例(36%)行外科手术。675例患者中有110例(1.6%)在随访期间死亡,中位随访时间为72个月。内镜治疗组10年OS为75.8%,外科手术组10年OS为76.4%,两组间生存差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,根据T分期

表 1 G - NEN 淋巴结转移和未转移组临床病理特征[*n*(%)]

项目	总人群 (<i>n</i> = 824)	淋巴结未转移组 (<i>n</i> = 779)	淋巴结转移组 (<i>n</i> = 45)	<i>P</i>
性别				0.001
男性	310(37.6)	283(36.3)	27(60.0)	
女性	514(62.4)	496(63.7)	18(40.0)	
年龄(岁)				0.357
<60	366(44.4)	349(44.8)	17(37.8)	
≥60	458(55.6)	430(55.2)	28(62.2)	
诊断年份(年)				0.001
2004 ~ 2007	24(2.9)	19(2.4)	5(11.1)	
2008 ~ 2011	179(21.7)	165(21.2)	14(31.1)	
2012 ~ 2015	621(75.4)	595(76.4)	26(57.8)	
种族				0.158
白色人种	644(78.2)	612(78.6)	32(71.1)	
黑色人种	114(13.8)	108(13.9)	6(13.3)	
其他人种	66(8.0)	59(7.6)	7(15.6)	
肿瘤部位				0.516
近端	132(16.0)	124(15.9)	8(17.8)	
中部	384(46.6)	367(47.1)	17(37.8)	
远端	70(8.5)	64(8.2)	6(13.3)	
其他	238(28.9)	224(28.8)	14(31.1)	
分化程度				<0.001
高分化	645(78.3)	618(79.3)	27(60.0)	
中分化	143(17.4)	136(17.5)	7(15.6)	
低/未分化	36(4.4)	25(3.2)	11(24.4)	
肿瘤直径(mm)				<0.001
≤10	527(64.0)	516(66.2)	11(24.4)	
11 ~ 20	186(22.6)	175(22.5)	11(24.4)	
>20	111(13.5)	88(11.3)	23(53.1)	
T 分期				<0.001
T ₁ 期	539(65.4)	524(67.3)	15(33.3)	
T ₂ 期	285(34.6)	255(32.7)	30(66.7)	

进行亚组分析,生存曲线如图 1 所示。对于 T₁ 期肿瘤,内镜治疗组和外科手术组的 10 年生存率分别为 76.8%、84.5%。T₂ 期肿瘤两组 10 年 OS 为 72.1% 和 72.7%。Log - rank 检验结果表明,T₁ 或 T₂ 期患者接受内镜治疗和外科手术的生存分析比较,差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。

讨 论

G - NEN 作为一类罕见肿瘤,其发病数量仅占我国同期收治胃肿瘤患者的 1.24%^[6]。根据发病机制的不同,G - NEN 可分为以下 3 型:I 型:通常与自身免疫性萎缩性胃炎相关;II 型:主要与胃泌素瘤相关;III 型:为散发肿瘤,具体发病机制不明^[7]。相较于其他消化系统神经内分泌肿瘤,G - NEN 转移率高、进展速度快,预后最差^[1]。近年来,由于胃镜检查适应证的扩大,越来越多的无症状 G - NEN 被早期发现和治疗。内镜治疗因具有较高的病灶切除率和较低的不良事件发生率,目前已广泛应用于早期局限性 G - NEN 患者。对于已发生淋巴结转移患者,指南推荐根治性手术切除加区域淋巴结清扫术^[10]。因此,评估淋巴结转移风险对于手术方式的选择有重要价值。少数研究探讨了 G - NEN 淋巴结转移相关因素,但其样本量有限^[11,12]。本研究基于 SEER 数据库分析 T₁/T₂ 期 G - NEN 患者淋巴结转移高危因素,并进一步探讨其术式选择。

本研究中 824 例患者共有 45 例发生淋巴结转移,总体淋巴结转移率为 5.5%,这与既往研究报道

表 2 G - NEN 患者淋巴结转移的多因素分析

项目	β	SE	Wald	OR(95% CI)	<i>P</i>
性别					
男性				1	
女性	-0.684	0.340	4.051	0.504(0.259 ~ 0.982)	0.044
诊断年份(年)					
2004 ~ 2007				1	
2008 ~ 2011	-0.933	0.687	1.844	0.393(0.102 ~ 1.513)	0.175
2012 ~ 2015	-1.321	0.653	4.089	0.267(0.074 ~ 0.960)	0.043
分化程度					
高分化				1	
中分化	0.053	0.452	0.014	1.055(0.435 ~ 2.559)	0.906
低/未分化	1.145	0.497	5.311	3.142(1.187 ~ 8.321)	0.021
肿瘤直径(mm)					
≤10				1	
11 ~ 20	0.663	0.573	1.339	1.940(0.631 ~ 5.963)	0.247
>20	1.995	0.641	9.685	7.350(2.093 ~ 25.816)	0.002
T 分期					
T ₁ 期				1	
T ₂ 期	0.077	0.528	0.021	1.080(0.384 ~ 3.036)	0.885

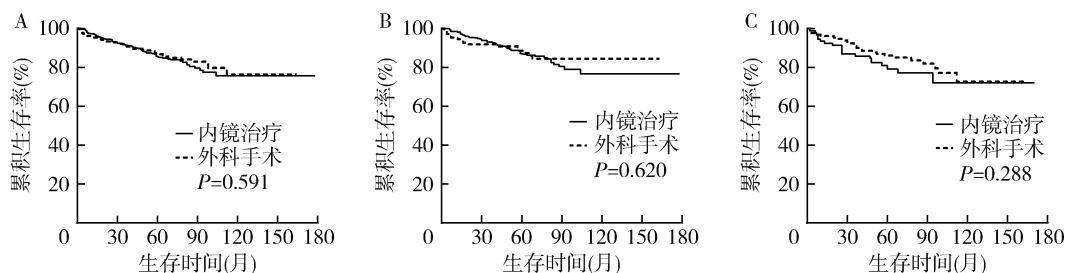


图1 淋巴结未转移患者不同手术方式生存曲线

A. 总人群; B. T₁ 期; C. T₂ 期

的淋巴结转移率相近^[13]。研究显示,肿瘤浸润达肌层后更易发生淋巴结转移。本研究得出相似结论,T₂期淋巴结转移率高于T₁期,差异有统计学意义($P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,性别、诊断年份、分化程度和肿瘤直径均为淋巴结转移的独立影响因素,与之前研究结论基本一致^[13-16]。在不同的诊断年份中,2012~2015年确诊G-NEN患者最多,但其淋巴结转移率最低。这可能与当前内镜技术发展,G-NEN的早期诊断率高密切相关。肿瘤分化程度差,侵袭性高,容易发生转移。本研究发现,低/未分化患者淋巴结转移率为30.6%,远高于高、中分化的4.2%和4.9%。高、中分化肿瘤淋巴结转移率相近,而低/未分化肿瘤因恶性程度高,淋巴结转移风险增加。此外,多数研究证实肿瘤直径与淋巴结转移高度相关^[12,15]。本研究中直径 ≤ 10 、11~20、 > 20 mm的淋巴结转移率分别为2.1%、5.9%和20.7%,表明肿瘤直径越大,淋巴结转移风险越高。多因素分析显示,肿瘤直径 > 20 mm是淋巴结转移的主要危险因素(OR = 7.35, 95% CI: 2.093 ~ 25.816, $P = 0.002$)。因此,对于肿瘤直径 > 20 mm的患者应高度警惕淋巴结转移。

肿瘤直径也是术式选择的重要参考依据。对于直径 ≤ 20 mm的I型和II型G-NEN患者可考虑行内镜治疗^[10]。III型G-NEN的处理目前仍有争议。部分研究认为较小的(直径 < 10 mm)、低级别III型G-NEN,无论有无淋巴结转移,预后均良好,内镜下切除可作为替代治疗^[14,17]。我国研究者建议对直径10~20mm、无转移且经内镜下评估能整体切除的肿瘤,可采取内镜治疗^[18]。欧洲神经内分泌肿瘤学会和美国国立综合癌症网络指南则更推荐外科根治性手术,即使是早期III型G-NEN也不建议内镜治疗^[19]。相较于外科手术,内镜治疗具有微创的显著优势,可以提高患者术后生活质量。有研究比较了淋

巴结转移低风险患者接受内镜治疗和外科手术的长期预后,结果显示,两种术式预后相当^[13]。本研究得出了相似结论,且不同浸润深度下两种术式的10年OS相近。随着内镜技术不断改进,内镜治疗在早期局限性G-NEN中可能具有更好应用前景。

本研究具有一定局限性。首先,这是一项回顾性研究,选择偏倚不可避免。其次,SEER数据库中缺乏ki-67指数、核分裂象计数等信息。因此不能根据世界卫生组织最新发布的分级标准对G-NEN进行分类分级^[20]。再者,此数据库未对G-NEN临床分型,因此未能进一步分析不同亚型转移和预后的差异。此外,SEER数据库中无法获取手术具体过程,术后并发症、疾病复发等信息,这可能会对比较内镜治疗和外科手术的预后有一定影响。

综上所述,男性、诊断年份(2004~2007年)、低/未分化和肿瘤直径 > 20 mm均为淋巴结转移的独立危险因素。直径 > 20 mm的病灶由于淋巴结转移风险高,不建议内镜治疗。直径 ≤ 20 mm的病灶淋巴结转移风险较低,可经超声内镜检查排除后行内镜治疗。对于淋巴结阴性的T₁/T₂期患者,内镜治疗和外科手术的生存差异无统计学意义。未来仍需开展大样本量、多中心、前瞻性研究进一步分析比较淋巴结转移风险和不同术式的预后。

参考文献

- Xu Z, Wang L, Dai S, et al. Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(9): e2124750
- Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23(4): 43
- Cao LL, Lu J, Lin JX, et al. Incidence and survival trends for gastric neuroendocrine neoplasms: an analysis of 3523 patients in the SEER database [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(10): 1628 - 1633
- Hu P, Bai J, Liu M, et al. Trends of incidence and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a study based on SEER and our multi-

- center research[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(4): 591–599
- 5 Tang X, Chen Y, Guo L, *et al.* Prognostic significance of metastatic lymph node number, ratio and station in gastric neuroendocrine carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(2): 234–241
- 6 梁文全, 张旺, 乔岫, 等. 240 例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 1: 38–39
- 7 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2): 76–87
- 8 Chen X, Li B, Wang S, *et al.* Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neuroendocrine tumors: a 10-year data analysis of northern China[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(3): 384–389
- 9 Lu J, Zhao YJ, Zhou Y, *et al.* Modified staging system for gastric neuroendocrine carcinoma based on American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(3): 248–257
- 10 Shah MH, Goldner WS, Benson AB, *et al.* Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 839–868
- 11 Li X, Shao L, Lu X, *et al.* Risk factors for lymph node metastasis in gastric neuroendocrine tumor: a retrospective study[J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1): 174
- 12 李远良, 苏雯婷, 史艳芬, 等. 3 型胃神经内分泌肿瘤临床病理特征及淋巴结转移风险分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(7): 347–350
- 13 Zhou YJ, Wang QW, Zhang QW, *et al.* Patterns of lymph node metastasis in patients with T1/T2gastroduodenal neuroendocrine neoplasms: implications for endoscopic treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 658392
- 14 Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study[J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(3): 408–417
- 15 Ye H, Yuan Y, Chen P, *et al.* Risk factors for metastasis and survival of patients with T1gastric neuroendocrine carcinoma treated with endoscopic therapy versus surgical resection[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(8): 6162–6169
- 16 Cai Y, Liu Z, Jiang L, *et al.* Patterns of lymph node metastasis and optimal surgical strategy in small ($\leq 20\text{mm}$) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 871–830
- 17 Scherubl H, Cadot G. Early gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: endoscopic therapy and surveillance[J]. *Visc Med*, 2017, 33(5): 332–338
- 18 薛冰艳, 柏建安, 朱国琴, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(7): 522–526
- 19 Kaltsas G, Caplin M, Davies P, *et al.* ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3): 245–254
- 20 Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, *et al.* The 2019WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–188

(收稿日期: 2022-09-27)

(修回日期: 2022-10-30)

(上接第 145 页)

- 8 单鑫华, 姚其能, 王春婷. 支气管超声导向鞘技术联合 Directpath 虚拟导航及冷冻肺活检在肺外周结节诊断中的应用分析[J]. *中国医学装备*, 2020, 17(8): 100–103
- 9 陈众博, 金燕平, 虞亦鸣, 等. 虚拟导航联合支气管超声在肺外周结节诊断中的价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(7): 509–513
- 10 经支气管冷冻活检技术临床应用专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 6: 405–412
- 11 Sryma PB, Mittal S, Madan NK, *et al.* Efficacy of radial endobronchial ultrasound (R-EBUS) guided transbronchial cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions (PPL's): a systematic review and Meta-analysis[J]. *Pulmonology*, 2023, 29(1): 50–64
- 12 Nishida T, Matsumoto Y, Sasada S, *et al.* Feasibility study of cryobiopsy for practical pathological diagnosis of primary lung cancer including immunohistochemical assessment[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(2): 271–278
- 13 Asano F, Ishida T, Shinagawa N, *et al.* Virtual bronchoscopic navigation without X-ray fluoroscopy to diagnose peripheral pulmonary lesions: a randomized trial[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 184
- 14 Ishida T, Asano F, Yamazaki K, *et al.* Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial[J]. *Thorax*, 2011, 66(12): 1072–1077
- 15 孙建, 李小燕, 任召强, 等. 虚拟导航技术引导经支气管肺活检对肺外周结节的诊断价值[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2019, 12(1): 49–52
- 16 Nasu S, Okamoto N, Suzuki H, *et al.* Comparison of the utilities of cryobiopsy and forceps biopsy for peripheral lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(10): 5683–5688
- 17 周晓宇, 郇霞, 武静, 等. 径向超声引导下钳夹肺活检与冷冻肺活检对外周型肺病变的诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(7): 1075–1077, 1111
- 18 Piro R, Fontana M, Casalini E, *et al.* Cone beam CT augmented fluoroscopy allows safe and efficient diagnosis of a difficult lung nodule[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 327
- 19 Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, *et al.* Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multicentre cross-over trial[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 140
- 20 Hong KS, Ahn H, Lee KH, *et al.* Radial probe endobronchial ultrasound using guide sheath – guided transbronchial lung biopsy in peripheral pulmonary lesions without fluoroscopy[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2021, 84(4): 282–290
- 21 LeMense GP, Waller EA, Campbell C, *et al.* Development and outcomes of a comprehensive multidisciplinary incidental lung nodule and lung cancer screening program[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 115

(收稿日期: 2022-08-11)

(修回日期: 2022-10-08)