

出國報告（出國類別：考察）

肺癌治療研究暨 介入性支氣管鏡進修

服務機關：衛生福利部桃園醫院

姓名職稱：邱昱棋/主治醫師

派赴國家/地區：日本東京

出國期間：113/5/1-5/16

報告日期：113/6/11

摘要

介入性支氣管鏡在現今肺癌的診斷及治療上，扮演著不可或缺的角色，除了傳統的軟式支氣管鏡可直接肉眼下辨識並進行夾子(forceps)切片外，其餘較為周邊的病兆，病人則需要接受電腦斷層導引下切片(CT-guide biopsy)甚至胸腔外科手術切除(surgical biopsy)診斷，會讓病患承受不必要的風險及增加住院天數。近幾年發展出氣管內視鏡超音波(Real-time endobronchial ultrasound，簡稱 EBUS)和淋巴結切片(Transbronchial Needle Aspiration，簡稱 TBNA)，藉由氣管內超音波引導下取得淋巴結組織切片進行病理學診斷，以確定淋巴結是否存在異常或轉移，幫助臨床上肺癌的診斷及分期，並輔助 X 光攝影導引 (Fluoroscopy guide)及快速細胞病理判讀(Rapid on-site evaluation，簡稱 ROSE)來判定是否確實抓到病兆，大幅提高診斷的準確度。支氣管鏡切片時也可運用氣球充氣堵住(balloon occlusion)支氣管止血或運用同時兩位胸腔醫師使用兩支氣管鏡(two-scope technique)的方式來止血，大幅提高支氣管鏡檢的安全性。

目次

本文-----	4
目的-----	4
過程-----	4
支氣管內視鏡超音波(Endobronchial Ultrasonography; EBUS)-----	6
支氣管鏡冷凍切片(cryobiopsy)-----	6
X光攝影導引 (Fluoroscopy guide)-----	6
經支氣管胸腔縱隔腔超音波術合併縱膈腔的淋巴結細針抽取術(Endobronchial ultrasound and transbronchoscopic needle aspiration-, EBUS-TBNA)-----	6
Modified balloon occlusion 和 two-scope technique 止血-----	8
Rapid on-site evaluation(ROSE) Touch Imprint Cytology-----	9
心得建議-----	10
參考資料-----	10

本文

目的

近年來國人十大死因第一名為惡性腫瘤，而肺癌又為惡性腫瘤死因之首，台大醫院林吉崇教授1968年從日本引進軟式內視鏡後，開啟台灣胸腔科醫師進行肺部疾病診斷的新里程碑。然而介入性支氣管內視鏡則是胸腔醫學近20年來的新領域，經由內視鏡超音波、支氣管內治療、燒灼與支架置放術等，開放了以低侵犯性、高準確度進行呼吸道與肺部疾病診療的領域。利用介入性支氣管鏡，提供氣管及支氣管內腫瘤之切片診斷及積極治療，可幫助肺癌病患爭取時間，緩解症狀，改善生活品質，是肺癌治療除了藥物以外不可或缺的一環。

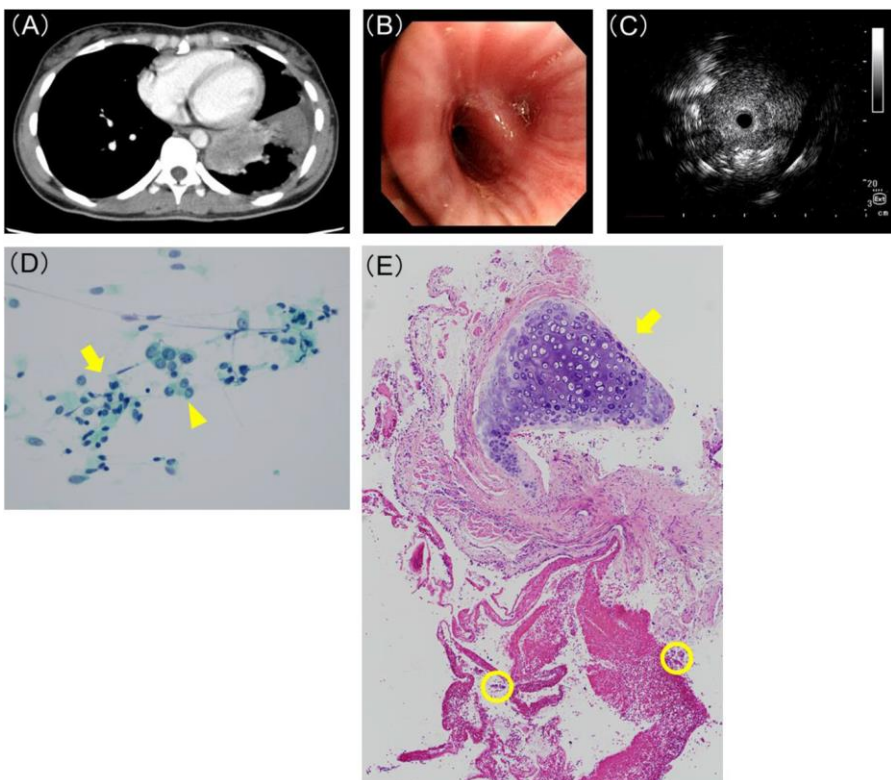
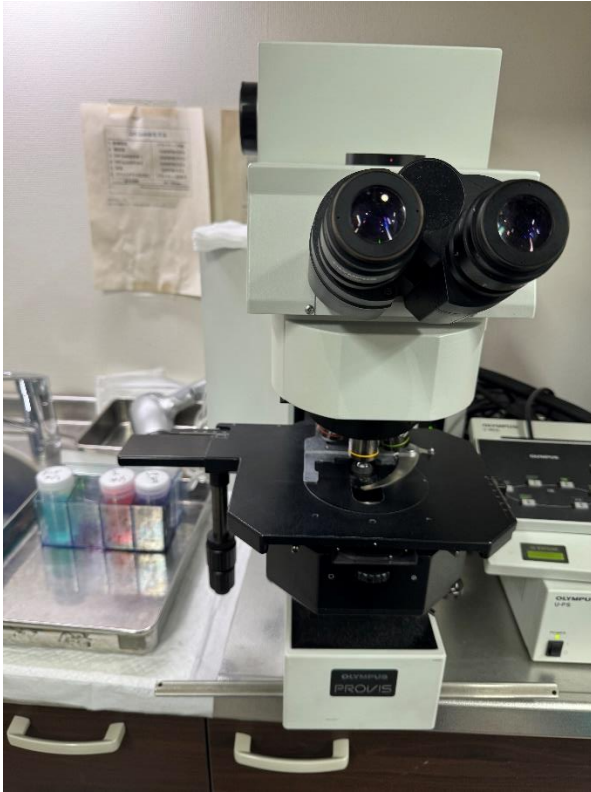
過程

於今年五月一日搭乘長榮航空至東京羽田機場後，至位於築地的日本國家癌症中心附近的飯店入住，於五月二日一早八點半即到該醫院的三樓內視鏡中心開始見習，由該內視鏡科呼吸器內科的主任松元祐司博士(Yuji Matsumoto)介紹每位病患的腫瘤特性及該如何採取的術式，並進行相關的討論及交流。

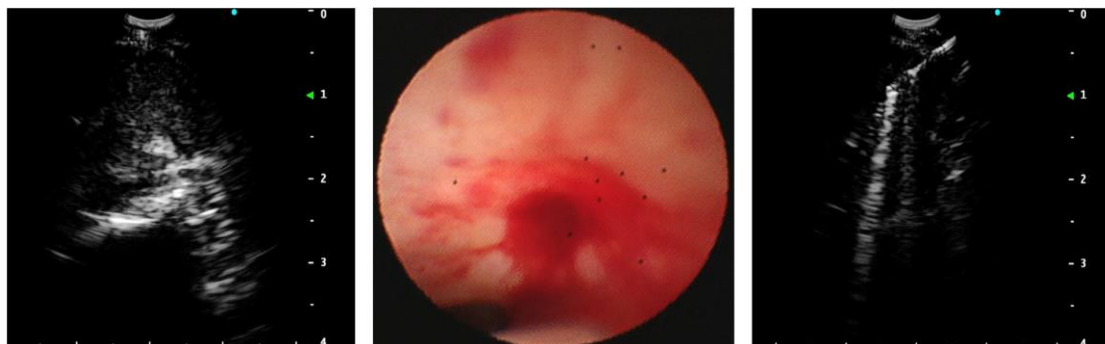


1. 支氣管內視鏡超音波(Endobronchial Ultrasonography; EBUS):
發展始於 1980 至 1990 年代，將超音波探頭置於內視鏡前端在內視鏡檢查時，利用不同之超音波射頻，來達到病灶內部結構之探索。目的在觀察氣道旁的小淋巴結病變、惡性腫瘤對氣管壁侵襲的程度以及及肺部周邊的小病灶的精確定位。經由支氣管內視鏡超音波檢查不但在檢查時可以提供醫師更多的資訊同時更能大幅提高檢查的診斷率（包括切片以及沖洗）。除了將超音波探頭結合在氣管鏡之氣管鏡超音波(EBUS)外，將消化道內視鏡結合之胃鏡超音波(EUS)，兩者皆可用於胸腔及縱膈腔疾病之探索。檢查進行時，是將超音波探頭穿過內視鏡之工作通道，在內視鏡導引下，將探頭伸至病灶所在之細支氣管部位，進行觀察及切片採檢，也可使用在縱膈腔及肺門之腫瘤或淋巴結檢查。傳統探頭則提供扇形之掃瞄影像，因管徑較大，只能用於氣管及主支氣管週邊病灶觀察。它能提供即時影像及同步進行組織採檢，藉著 Doppler 超音波之即時監測，清楚透出腫瘤及血管相關部位，增加組織採檢過程之安全。氣管鏡超音波(EBUS)於胸腔腫瘤之應用有(1)肺癌診斷分期、(2)週邊肺部腫瘤、(3)縱膈腫瘤切片、(4)介入性治療指引之角色。因具有低侵入性及高診斷率之優點，為目前胸部疾病診斷及治療之趨勢。在松元祐司博士(Yuji Matsumoto)的研究團隊發表若肺部腫瘤超過二公分，偏肺部中心非周邊位置、在 X 光下可看見腫瘤，有支氣管徵象(positive bronchus sign)等因素會提高診斷率[1]。
2. 支氣管鏡冷凍切片(cryobiopsy):
藉由二氧化碳冷卻系統移除氣管內腫瘤，安全有效並同時切片診斷氣管內腫瘤，二代的 Erbe 冷凍主機需要購買兩百多萬台幣以外，冷凍探頭耗材價格不高，且可取得體積較大的檢體，對診斷較有利。在松元祐司博士(Yuji Matsumoto)的研究團隊發表冷凍切片在中下肺葉，X 光上看不到的毛玻璃狀周邊肺部腫瘤，較傳統支氣管鏡夾有診斷上的優勢，雖然出血的風險較高 [2]，冷凍切片不影響後續 immunohistochemistry (IHC)結果分析免疫檢查點 PD-L1[3]。近年也發展出 Novel Ultrathin Cryoprobe(1.1 mm)，對於周邊的肺部腫瘤也提供較佳的診斷工具[4]。
3. X 光攝影導引 (Fluoroscopy guide):對於周邊肺部結節，且光學氣管鏡無法到達支氣管病變位置，將組織切片夾子伸至病變處進行切片準備，同時藉由 X 光攝影定位，可有效提升診斷率。
4. 經支氣管胸腔縱膈腔超音波術合併縱膈腔的淋巴結細針抽取術(Endobronchial ultrasound and transbronchoscopic needle aspiration-, EBUS-TBNA)與即時細胞學檢驗(rapid on-site evaluation, 簡稱 ROSE)- 藉此針對縱膈腔淋巴結正確分期，給與早期可切除之肺癌，最佳之術前淋巴結分期評估，由於縱膈淋巴結是否

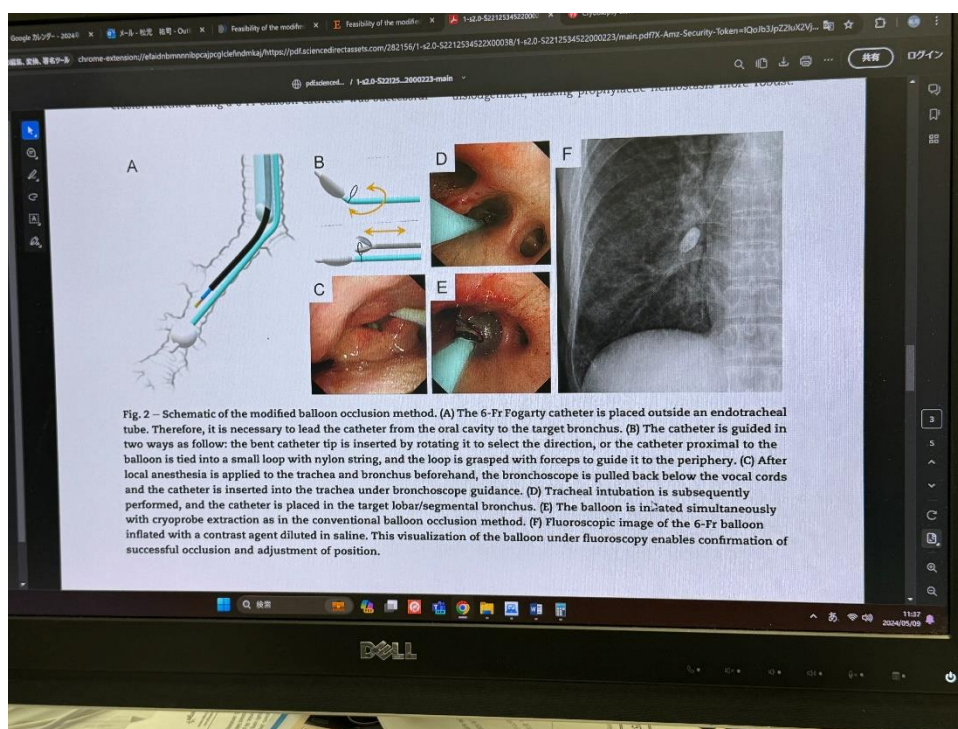
被腫瘤侵犯，關乎肺癌之分期與後續治療甚鉅。在偏中心位置氣管狹窄的情況下，可以使用 Olympus 新一代的穿刺針或是極細切片夾(ultrathin forceps)。松元祐司博士(Yuji Matsumoto)的研究團隊發表 transbronchial biopsy (TBB) 或是 endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS TBNA) 在有 ROSE 下，可以取的足夠的檢體已提供後續的基因分析[5]。



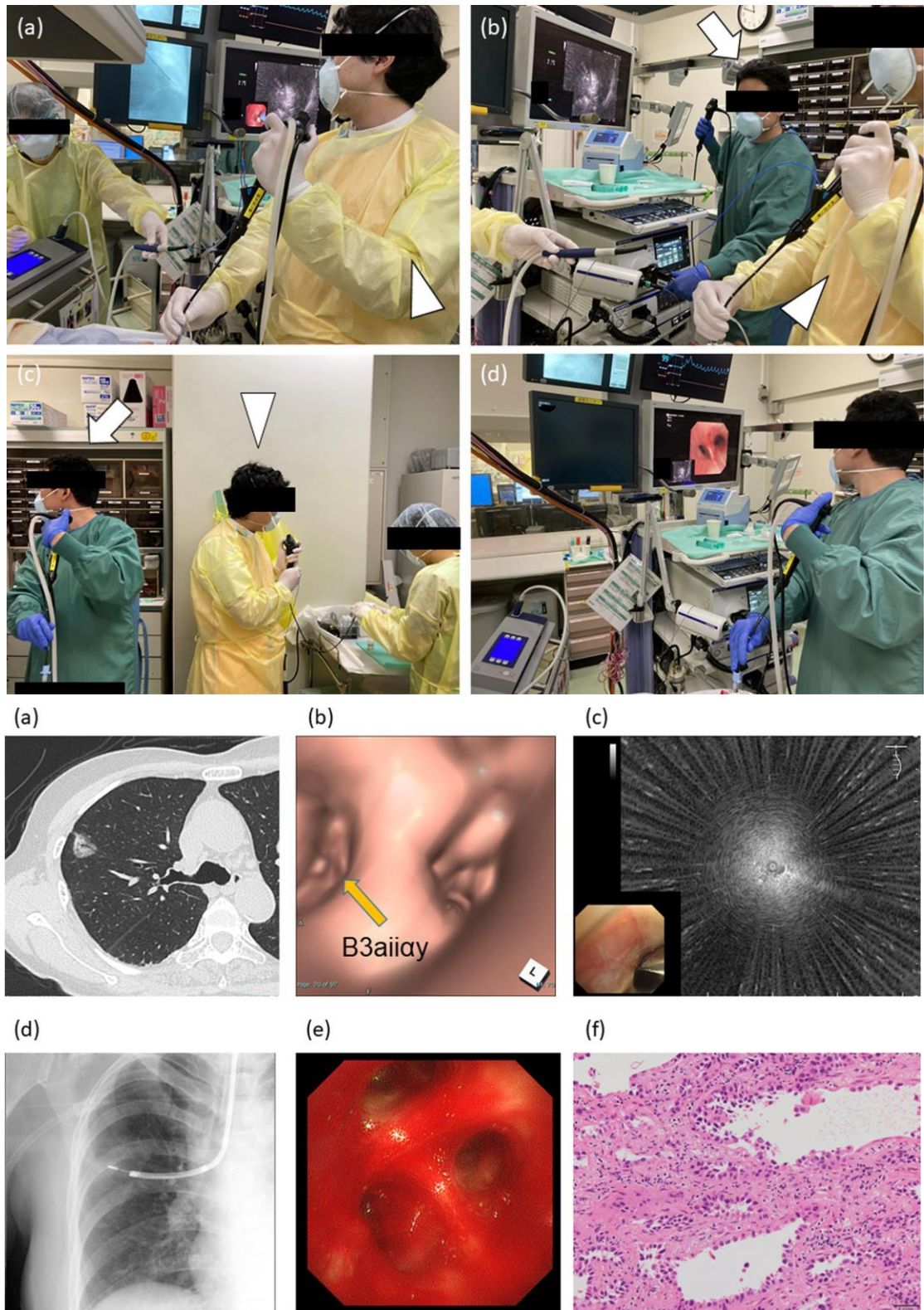
然而因為容易有血液汙染，導致檢體不足或不易判讀，松元祐司博士 (Yuji Matsumoto)的研究團隊發表使用 TBNA 22-gauge needle 穿刺目標淋巴結後，造成一個. 1.9-mm standard-sized forceps biopsy (SFB)可穿進的通道，可大幅提高準確度[6]。



5. 支氣管鏡切片仍然會有出血的風險，導致出血及呼吸衰竭甚至死亡，雖然比例很低，但常會造持醫療糾紛，有鑑於此，松元祐司博士(Yuji Matsumoto)的研究團隊發表使用 modified balloon occlusion method using a 6-Fr balloon catheter in transbronchial lung cryo-biopsy 來避免大出血[7]。也可以兩位胸腔內科醫師



同時使用氣管鏡(two-scope technique)，當一位切片完周邊肺部毛玻璃狀的腫瘤後，另一位隨即置入氣管鏡確定位置堵住止血[8]。



6. 快速現場細胞學評估（rapid on-site evaluation Touch Imprint Cytology）能即時提供 EBUS-TBNA 結果，判斷有確實抓到病兆，協助病變診斷、分期，還可為癌症患者個體化治療提供分子免疫學依據。松元祐司博士(Yuji Matsumoto)

的研究團隊發表快速現場細胞學評估結果對對應標本組織學結果的敏感度、特異度以及陽性及陰性預測值分別為69.8%、90.0%、93.8%及58.1%，一致率為76.2%[9]。

心得建議

回顧氣管鏡超音波 (EBUS-TBNA) 問世雖已超過十年，僅有少數台灣醫學中心具有此設備，在臨床上卻並不廣泛被使用，不為廣泛使用原因不外乎器材昂貴、耗材花費不貲、健保給付過低、操作需重新學習等。但肺癌正確分期及後續治療的策略方針、肺部及縱膈疾病、或肺內感染性疾病的正確診斷、疾病治療完整性，需要高度謹慎考量。EBUS-TBNA 具有安全性高、診斷性強之特性、縮短診治時間，且能節省病人等待、住院時間，及治療效果快速評估，減少健康保險之支出與耗費，勢必會造成未來醫學領域中對於診斷肺部疾病之策略思考改變。另外在檢查過程不會產生外部新傷口，短暫檢查術後不會有巨大疼痛與不適，更使得傳統內視鏡技術(縱膈鏡、胸腔鏡)難望其項背，故 EBUS-TBNA 將逐漸取代傳統內視鏡術在胸腔疾病之診斷角色。儘管如此，EBUS-TBNA 之診斷率未達 100%，對於無法確定診斷之病灶，傳統內視鏡(縱膈鏡、胸腔鏡) 仍能有效獲得正確診斷，故仍然有其存在之臨床必要角色。EBUS-TBNA 的較少侵犯性篩檢方式已大大地將傳統侵犯性內視鏡術的應用範圍大大限縮至少數淋巴結群。

但在目前國內的醫學中心內，除了台北榮總胸腔部以及台大癌症醫院以外，目前皆無負壓的 X 光攝影室(Fluoroscopy room)，目前國內大多採取 EBUS 先行量測單一結節病灶至 bronchus orifice 距離，之後再執行採檢。此方法取代傳統標準方式以 fluoroscopy with guide sheath 採檢方法，此方式可增加單純 EBUS 之診斷率，但仍無法盡善盡美。對於無法確立周邊腫瘤病灶特性者，有些專家建議採用胸腔鏡將肺部周邊結節直接切除效果更佳，合併症也較少。同時卻有持反對意見專家學者認為，切除肺部結節之良性比率過高。排除使用電腦斷層導引切片(CT-guide biopsy)的個案外，若能同時合併使用 EBUS 加上 X 光攝影導引(Fluoroscopy guide)，輔助快速現場細胞學評估 (rapid on-site evaluation Touch Imprint Cytology) 則診斷率超過 90%，可大幅避免不必要的手術或是採用昂貴的支氣管鏡導航切片。

目前日本針對這整套技術的給付是六十多萬日圓，約為目前台灣健保給付的九倍，期待健保點值能夠調整，增加各大醫學中心甚至區域教學醫院採購使用的誘因，以大幅提升胸腔疾病病患的醫療品質，及改善現今年輕醫師不願加入胸腔內科專科醫師訓練的窘境。

參考資料:

1. Tsujimoto Y, Matsumoto Y, Tanaka M, Imabayashi T, Uchimura K, Tsuchida T. Diagnostic Value of Bronchoscopy for Peripheral Metastatic Lung Tumors. *Cancers*

- (Basel). 2022 Jan 13;14(2):375.
2. Furuse H, Matsumoto Y, Nakai T, Tanaka M, Nishimatsu K, Uchimura K, Imabayashi T, Tsuchida T, Ohe Y. Diagnostic efficacy of cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions: A propensity score analysis. *Lung Cancer*. 2023 Apr;178:220-228.
 3. Nishimatsu K, Matsumoto Y, Kashima J, Imabayashi T, Uchimura K, Furuse H, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Yoshida T, Goto Y, Horinouchi H, Yamamoto N, Tsuchida T, Ohe Y, Yatabe Y. Concordance between cryobiopsy and forceps biopsy specimens in assessment of immunohistochemistry staining for non-small cell lung carcinoma. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Jun 30;12(6):1245-1255.
 4. Nakai T, Watanabe T, Kaimi Y, Shiomi K, Ando K, Miyamoto A, Ogawa K, Matsumoto Y, Sawa K, Sato K, Asai K, Matsumoto Y, Mikami Y, Ohsawa M, Kawaguchi T. Diagnostic Utility and Safety of Non-Intubated Cryobiopsy Technique Using a Novel Ultrathin Cryoprobe in Addition to Conventional Biopsy Techniques for Peripheral Pulmonary Lesions. *Respiration*. 2023;102(7):503-514.
 5. Kunimasa K, Matsumoto S, Honma K, Tamiya M, Inoue T, Kawamura T, Tanada S, Miyazaki A, Kanzaki R, Maniwa T, Okami J, Matsumoto Y, Goto K, Nishino K. Utility of needle biopsy in centrally located lung cancer for genome analysis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1):484.
 6. Nakai T, Matsumoto Y, Ueda T, Kuwae Y, Tanaka S, Miyamoto A, Matsumoto Y, Sawa K, Sato K, Yamada K, Watanabe T, Asai K, Furuse H, Uchimura K, Imabayashi T, Uenishi R, Fukui M, Tanaka H, Ohsawa M, Kawaguchi T, Tsuchida T. Comparison of the specimen quality of endobronchial ultrasound-guided intranodal forceps biopsy using standard-sized forceps versus mini forceps for lung cancer: A prospective study. *Respirology*. 2024 May;29(5):396-404.
 7. Takada K, Imabayashi T, Matsumoto Y, Uchimura K, Furuse H, Nishimatsu K, Tsuchida T. Feasibility of the modified balloon occlusion method using a 6-Fr balloon catheter in transbronchial lung cryobiopsy. *Respir Investig*. 2022 May;60(3):425-429.
 8. Nakai T, Watanabe T, Kaimi Y, Ogawa K, Matsumoto Y, Sawa K, Okamoto A, Sato K, Asai K, Matsumoto Y, Ohsawa M, Kawaguchi T. Safety profile and risk factors for bleeding in transbronchial cryobiopsy using a two-scope technique for peripheral pulmonary lesions. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 10;22(1):20.
 9. Muto Y, Uchimura K, Imabayashi T, Matsumoto Y, Furuse H, Tsuchida T. Clinical Utility of Rapid On-Site Evaluation of Touch Imprint Cytology during Cryobiopsy for Peripheral Pulmonary Lesions. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 16;14(18):4493.