

• 论 著 •

支气管镜刷检标本液基细胞学联合细胞块技术对肺癌诊断及分型的价值分析

聂 进, 周 亮, 兰远波, 张建勇[△]

遵义医科大学附属医院呼吸与危重症医学科呼吸二病区, 贵州遵义 563000

摘要:目的 探讨支气管镜刷检标本液基细胞学与细胞块技术联合检测在肺癌诊断及分型中的应用价值。方法 选取 2017 年 6 月至 2019 年 11 月该院收治的可疑肺癌患者 185 例作为研究对象。所有患者均接受支气管镜下刷检标本液基细胞学和细胞块技术检查, 两者单独及联合诊断结果与组织病理学诊断结果进行比较。结果 185 例可疑肺癌患者经组织病理学诊断为肺癌 157 例, 良性病变 28 例。以组织病理学诊断结果为金标准, 液基细胞学、细胞块技术单项及两者联合诊断肺癌的灵敏度分别为 87.26%、89.81%、97.45%, 特异度分别为 53.57%、64.29%、96.43%, 诊断准确率分别为 82.16%、85.95%、97.30%。液基细胞学联合细胞块技术诊断肺癌的灵敏度、特异度及准确率均明显高于两者单独检测($P < 0.05$)。组织病理学诊断腺癌 70 例、鳞癌 56 例、小细胞癌 31 例。液基细胞学联合细胞块技术诊断腺癌、鳞癌、小细胞癌的准确率分别为 97.45%、91.72%、90.45%, 均明显高于两者单独检测($P < 0.05$)。结论 支气管镜刷检标本液基细胞学与细胞块技术检测相结合, 能有效提高诊断肺癌及其病理分型的准确率。

关键词:肺癌; 支气管镜; 液基细胞学; 细胞块技术; 病理分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.019

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)21-2640-05

文献标志码:A

Analysis on value of liquid based cytology by bronchoscopic brush samples combined with cell block technique in diagnosis and classification of lung cancer

NIE Jin, ZHOU Liang, LAN Yuanbo, ZHANG Jianyong[△]

Second Respiratory Ward Area, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: **Objective** To explore the application value of liquid based cytology by bronchoscopic brush samples combined with the cell block technique in lung cancer and its classification. **Methods** A total of 185 patients with suspected lung cancer admitted to this hospital from June 2017 to November 2019 were selected as the research subjects. All patients received the examinations of liquid based cytology by bronchoscopic brush samples combined with the cell block technique, and the results of single and combined diagnosis were compared with the histopathological diagnostic results. **Results** Among 185 suspected lung cancer patients, 157 cases were diagnosed as lung cancer and 28 cases were benign lesions according to histopathological diagnosis. Taking the histopathological diagnosis as the gold standard, the sensitivities of liquid based cytology, cell block technique and their combination in the diagnosis of lung cancer were 87.26%, 89.81% and 97.45%, respectively, the specificities were 53.57%, 64.29% and 96.43%, respectively, and the diagnostic accuracies were 82.16%, 85.95% and 97.30%, respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of liquid based cytology combined with cell block technique in the diagnosis of lung cancer were significantly higher than those of single detection of the two methods ($P < 0.05$). There were 70 cases of adenocarcinoma, 56 cases of squamous cell carcinoma and 31 cases of small cell carcinoma by histopathological diagnosis. The accuracies of liquid based cytology combined with cell block technique in the diagnosis of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma were 97.45%, 91.72% and 90.45%, respectively, which were significantly higher than those of single detection of the both ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of liquid based cytology by fibrobronchoscopic brush sample and cell block technique can effectively improve the accuracy of di-

作者简介:聂进,男,主治医师,主要从事肺癌基础与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: zjy9453@163.com。

本文引用格式:聂进,周亮,兰远波,等.支气管镜刷检标本液基细胞学联合细胞块技术对肺癌诊断及分型的价值分析[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2640-2643.

agnosis and pathological classification of lung cancer.

Key words:lung cancer; bronchoscopy; liquid based cytology; cell block technique; pathological classification

肺癌是发病率、病死率均较高的恶性肿瘤之一。临床发现肺癌早期患者多无症状或典型症状不明显,确诊时大多已发展至中、晚期,临床治疗相对较困难。因此,肺癌的早期诊断显得尤为重要。支气管镜下刷取脱落细胞检查是临床诊断肺癌的重要手段之一,主要包括传统细胞学涂片和液基细胞学检查^[1]。其中液基细胞学检查能清晰显示三维立体结构,且染色质量高,已逐渐取代传统细胞学涂片,在肺癌诊断中具有重要意义^[2]。但由于部分患者细胞分化差,仅通过液基细胞学形态可能不能进行准确的病理分型,尚需联合其他方法辅助诊断^[3]。而细胞块技术简便,离心后石蜡包埋制成的切片,可清晰展现细胞内部的细微结构,诊断准确性较高,且有利于病理分型^[4]。但单独应用支气管镜下刷检标本液基细胞学、细胞块技术诊断肺癌可能造成漏诊或误诊^[5]。因此,本研究联合使用支气管镜刷检标本液基细胞学和细胞块技术进行肺癌诊断及分型,为肺癌的早期诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2019 年 11 月本院收治的可疑肺癌患者 185 例作为研究对象,其中男 133 例,女 52 例;年龄 35~76 岁,中位年龄 62 岁。纳入标准:(1)均经胸部 CT 等影像学检查为可疑肺癌;(2)均接受组织病理学检查;(3)加入本研究前均未行放、化疗。排除标准:(1)临床资料缺失患者;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)拒绝支气管镜检查者;(4)有支气管镜检查禁忌证;(5)留取标本过少无法检测。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及其家属均知情同意,并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 支气管镜下液基细胞学检查 所有患者可疑病变部位均在支气管镜下刷取标本,并及时洗入液基保存液中,室温静置 10 min,经全自动液基薄层细胞制片仪(ThinPrep 5000 Processor)进行制片,每例患者 3 张。制成的液基薄片应以 95%乙醇固定 15 min,再行巴氏染色。液基保存液及巴氏染色液均购自麦克奥迪医疗诊断系统有限公司。

1.2.2 细胞块技术 将液基保存液中剩余的标本倒入离心管中,2 500 r/min 离心 10 min,离心后弃上清液。加入 10%中性甲醛固定液,2 500 r/min 再次离心 5 min,固定至少 3 h。待试管底部沉渣质地变硬,用小棉棒将沉淀物取出,并小心置于包埋盒中,经脱水、石蜡包埋制成细胞块切片,厚约 4 μm,采用苏木精-伊红(HE)染色。HE 染色液购自金华力升实验器材有限公司。

1.3 统计学处理 运用统计学软件 SPSS 20.0 处理数据。计数资料采用例数或百分率进行描述,组间数据比较行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 液基细胞学及细胞块技术对肺癌的诊断价值 185 例可疑肺癌患者经组织病理学诊断为肺癌 157 例,良性病变 28 例。液基细胞学联合细胞块技术诊断肺癌的灵敏度、特异度及准确率均明显高于液基细胞学、细胞块技术单项检测($P<0.05$)。见表 1、2。

表 1 液基细胞学及细胞块技术对肺癌的检测结果(n)

检测方法	组织病理学诊断		合计
	肺癌	良性病变	
液基细胞学			
肺癌	137	13	150
良性病变	20	15	35
合计	157	28	185
细胞块技术			
肺癌	141	10	151
良性病变	16	18	34
合计	157	28	185
两者联合			
肺癌	153	1	154
良性病变	4	27	31
合计	157	28	185

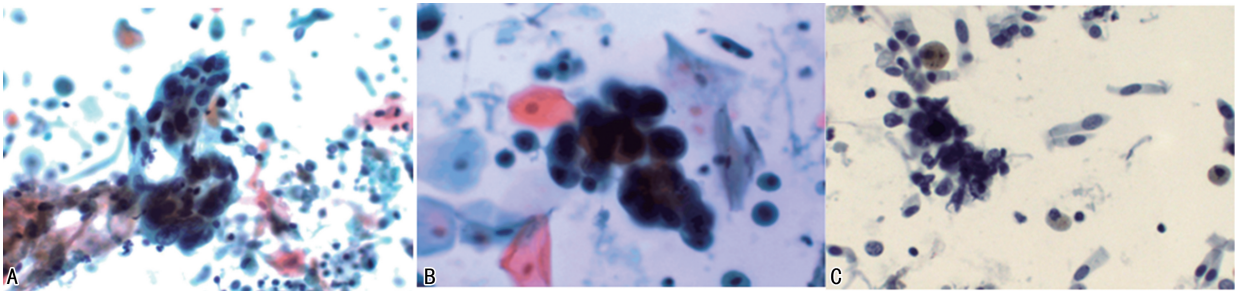
表 2 液基细胞学及细胞块技术对肺癌的诊断价值(%)

检测方法	灵敏度	特异度	准确率
液基细胞学	87.26	53.57	82.16
细胞块技术	89.81	64.29	85.95
两者联合	97.45 ^{ab}	96.43 ^{ab}	97.30 ^{ab}
χ^2	11.365	13.650	22.501
P	0.003	0.001	<0.001

注:与液基细胞学比较,^a $P<0.05$;与细胞块技术比较,^b $P<0.05$ 。

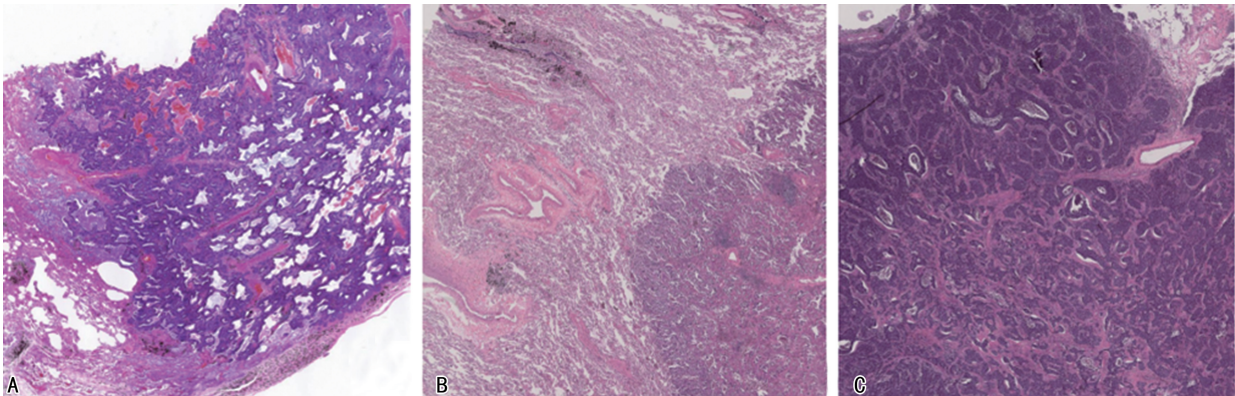
2.2 液基细胞学形态和细胞块切片分析 液基细胞学形态特征:鳞癌细胞多散在分布,细胞核大、深染,胞质角化;腺癌细胞成群排列,细胞核大、深染,可见腺腔样结构,且立体感突出;小细胞癌细胞拥挤成群,呈镶嵌状或桑葚状结构,核深染、染色质细腻,近似裸核。见图 1。

细胞块切片形态特征:鳞癌细胞呈多角形或卵圆形;腺癌细胞形状不一,大小不等,多呈乳头状或腺样结构;小细胞癌细胞片状分布,细胞间易受挤压,细胞质少,呈卵圆形、圆形或燕麦型。见图 2。



注：A 为鳞癌细胞(巴氏染色,×400);B 为腺癌细胞(巴氏染色,×400);C 为小细胞癌细胞(巴氏染色,×400)。

图 1 液基细胞学形态



注：A 为鳞癌细胞(HE 染色,×400);B 为腺癌细胞(HE 染色,×400);C 为小细胞癌细胞(HE 染色,×400)。

图 2 细胞块切片

2.3 液基细胞学及细胞块技术对肺癌分型的诊断价值 组织病理学诊断腺癌 70 例、鳞癌 56 例、小细胞癌 31 例。以组织病理学诊断为金标准,液基细胞学联合细胞块技术诊断腺癌的准确率为 97.45%,明显高于两者单独检测($\chi^2=39.348,31.774,P<0.001$);诊断鳞癌的准确率为 91.72%,明显高于两者单独检测($\chi^2=26.046,8.564,P<0.001$);诊断小细胞癌的准确率为 90.45%,明显高于两者单独检测($\chi^2=14.692,11.155,P<0.001$)。见表 3、4。

表 3 液基细胞学及细胞块技术对肺癌分型的检测结果(n)

检测方法	组织病理学诊断			合计
	腺癌	鳞癌	小细胞癌	
液基细胞学				
腺癌	37	6	5	48
鳞癌	20	33	6	59
小细胞癌	13	17	20	50
合计	70	56	31	157
细胞块技术				
腺癌	42	4	6	52
鳞癌	12	39	2	53
小细胞癌	16	13	23	52
合计	70	56	31	157
两者联合				
腺癌	68	0	2	70

续表 3 液基细胞学及细胞块技术对肺癌分型的检测结果(n)

检测方法	组织病理学诊断			合计
	腺癌	鳞癌	小细胞癌	
鳞癌	1	54	10	65
小细胞癌	1	2	19	22
合计	70	56	31	157

表 4 液基细胞学及细胞块技术对肺癌分型的诊断价值(%)

检测方法	灵敏度	特异度	准确率
液基细胞学			
腺癌	52.86	87.36	71.97
鳞癌	58.93	74.26	68.79
小细胞癌	64.52	76.19	73.89
细胞块技术			
腺癌	60.00	88.51	75.80
鳞癌	69.64	86.14	80.25
小细胞癌	74.19	76.98	76.43
两者联合			
腺癌	97.14	97.70	97.45
鳞癌	96.43	89.11	91.72
小细胞癌	61.29	97.62	90.45

3 讨论

近年来,随着临床肿瘤诊疗技术的快速发展,肺

癌的治疗越来越规范化和精细化,因此肺癌确诊后明确病理分型至关重要。有研究报道,因在支气管镜检查黏膜容易出血或见不到肿物等原因而无法刮取活检组织的患者,支气管镜下刷检细胞学检查可取代活检用于诊断肺癌,且与其他检查方法联合,对判断肺癌的病理分型具有很大帮助^[6-7]。

支气管镜下液基细胞学制片技术是广泛应用于细胞学诊断的一项新技术,临床应用具有如下优势:(1)可直接窥见病灶,取的材料大多可制片观察;(2)细胞形态保存完好,细胞分布均匀且背景干净,细胞结构清晰、立体,能够有效剔除异常细胞;(3)制片过程中可除去过多的血液和黏液,使涂片细胞单层平铺,避免细胞重叠,便于观察细胞形态;(4)涂片范围小,可明显缩短细胞学医师阅片时间;(5)剩余标本可继续保存,用于免疫组化等其他生化检查^[8-11]。林静等^[12]在肺肿瘤诊断研究中发现,纤支镜下液基细胞学检测在肺肿瘤中的诊断价值高于传统涂片检测。而王学敏等^[13]研究发现,纤支镜下刷检标本液基细胞学检查在肺癌诊断及其病理分型中的特异度相对较高,具有一定临床应用价值。赵琳琳等^[14]研究报道,细胞形态学检查可用于肺癌病理分型诊断,包括鳞癌、腺癌和小细胞癌,但分型诊断符合率低于细胞形态学联合免疫细胞化学诊断。本研究中,支气管镜刷检标本液基细胞学诊断肺癌的准确率为 82.16%,诊断肺癌分型腺癌、鳞癌、小细胞癌的准确率分别为 71.97%、68.79%、73.89%,灵敏度、特异度均不高。考虑原因可能是腺癌、鳞癌、小细胞肺癌部分细胞均出现细胞核型不规则、排列平铺等现象,在细胞形态学上难以区分。因此,临床应用支气管镜下刷检液基细胞学判断肺癌分型时应联合其他检测技术。

近年来,细胞块技术诊断肺癌及其分型的符合率明显提高,已得到广泛认可,更重要的是可进一步使用细胞块切片进行免疫细胞化学染色,在肺癌诊断及评估中具有重要意义^[15]。细胞蜡块切片经 HE 染色后,核质结构更加清晰,可有效识别异型细胞^[16]。陈一峰等^[17]研究发现,胸腔积液细胞蜡块可有助于明确诊断肿瘤的类型,且在肺癌 EGFR 基因突变检测中发挥重要作用。赵业等^[18]研究报道,细胞块切片诊断恶性肿瘤的符合率明显高于常规细胞学涂片,且可用于诊断肿瘤的具体类型。本研究结果发现,细胞块技术诊断肺癌的准确率为 85.95%,诊断肺癌分型腺癌、鳞癌、小细胞癌的准确率分别为 75.80%、80.25%、76.43%,在肺癌及其分型中具有一定诊断价值,但诊断灵敏度较低,临床应用易导致漏诊。因此,本研究将液基细胞学和细胞块技术联合用于诊断肺癌及其分型,结果发现诊断肺癌的准确率高达 97.30%,诊断腺癌、鳞癌、小细胞癌的准确率分别为 97.45%、91.72%、90.45%,两者联合诊断肺癌及其分型腺癌、

鳞癌、小细胞癌的准确率均明显高于两者单独诊断,临床应用价值可能更高。

综上所述,支气管镜下刷检标本液基细胞学联合细胞块技术能明显提高肺癌的诊断准确率,且有较高的分型准确率,可能为肺癌及其分型提供更加客观的诊断结果。但本研究样本量相对较少,且未在细胞块技术基础上加做免疫组织化学检测,下一步应扩大样本量进行更深入的研究。

参考文献

- [1] NALWA A, WALIA R, SINGH V, et al. Comparison of conventional smear and liquid-based cytology preparation in diagnosis of lung cancer by bronchial wash and trans-bronchial needle aspiration[J]. J Cytol, 2018, 35(2): 94-98.
- [2] TANAKA R, OHTSUKA K, OGURA W, et al. Subtyping and EGFR mutation testing from blocks of cytological materials, based on liquid-based cytology for lung cancer at bronchoscopic examinations [J]. Diagn Cytopathol, 2020, 48(6): 516-523.
- [3] HAN S Y, YANG W H, LI H W. A study of the application of fiberoptic bronchoscopy combined with liquid-based cytology test in the early diagnosis of lung cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 5807-5812.
- [4] YAMAKAWA H, OBA T, OHTA H, et al. A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung cancer diagnosed by cell-block immunohistochemistry of pulmonary microvascular cytology[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 28(1): 956-960.
- [5] SADULLAHOGLU C, YAMAN B, VERAL A, et al. The diagnostic value of cell blocks in liquid-based cytology of bronchial aspiration and bronchial brushing materials[J]. Cytopathology, 2018, 29(2): 156-162.
- [6] 李美琼, 林静, 王善欢, 等. 纤维支气管镜下液基细胞学检测技术在肺癌诊断及分型中的应用价值[J]. 广西医学, 2020, 42(3): 264-266.
- [7] 邹萍, 胡怀远, 宋瑞, 等. 液基薄层细胞学检测技术在肺癌诊断中的作用[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 105-108.
- [8] MATSUO Y, YOSHIDA T, YAMASHITA K, et al. Reducing DNA damage by formaldehyde in liquid-based cytology preservation solutions to enable the molecular testing of lung cancer specimens [J]. Cancer Cytopathol, 2018, 126(12): 1011-1021.
- [9] 于健健, 王珺, 陈玉娟, 等. 肺癌高危患者不同标本液基细胞学检查的临床意义[J]. 科学技术与工程, 2018, 18(26): 171-175.
- [10] 吴伟, 曹紫阳, 侯立坤, 等. 非小细胞肺癌液基细胞学标本用于分子检测前的评估体系及表皮生长因子受体突变状态检测[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(12): 955-958.
- [11] ZHAO H, QIU T, GUO H Q, et al. Detection of EGFR and KRAS gene mutations using suspension liquid-based cytology specimens in metastatic lung (下转第 2649 页)

力。通过数据库验证,miR-122-5p 作用的关键靶基因 VAMP3、ADAM10 在胰腺癌组织中差异表达,可能与胰腺癌的侵袭与转移相关。但上述 miRNA 及其靶基因与胰腺癌的相关性还需要进一步的大量临床样本和随访数据验证。

参考文献

- [1] ZHAO X,REN Y,CUI N,et al. Identification of key microRNAs and their targets in exosomes of pancreatic cancer using bioinformatics analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(39):e12632.
- [2] MIZRAHI J D,SURANA R,VALLE J W,et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020,395(10242):2008-2020.
- [3] GAIDA M M,HAAG N,GUNTHER F,et al. Expression of a disintegrin and metalloprotease 10 in pancreatic carcinoma[J]. *Int J Mol Med*, 2010,26(2):281-288.
- [4] KOJMA M,SUDO H,KAWAUCHI J,et al. MicroRNA markers for the diagnosis of pancreatic and biliary-tract cancers[J]. *PLoS One*, 2015,10(2):e0118220.
- [5] BUSCAIL L,BOURNET B,CORDELIER P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020,17(3):153-168.
- [6] ASANO N,MATSUZAKI J,ICHIKAWA M,et al. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):1299-1302.
- [7] YOKIO A,MATSUZAKI J,YAMAMOTO Y,et al. Integrated extracellular microRNA profiling for ovarian cancer screening[J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):4319-4322.
- [8] FRANCINE B,LIU X Y,GREGORY J T,et al. MiRNA

analysis in pancreatic cancer: the dartmouth experience [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017,55(5):755-762.

- [9] SINGHI A D,KOAY E J,CHARI S T,et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges[J]. *Gastroenterology*, 2019,156(7):2024-2040.
- [10] WANG J,CHEN J,CHANG P,et al. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease[J]. *Cancer Prev Res*, 2009,2(9):807-813.
- [11] SUN C,WANG P,DONG W,et al. LncRNA PVT1 promotes exosome secretion through YKT6, RAB7, and VAMP3 in pancreatic cancer[J]. *Aging*, 2020,12(11):10427-10440.
- [12] SINGHI A D,KOAY E J,CHARI S T,et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges [J]. *Gastroenterology*, 2019,156(7):2024-2040.
- [10] YU Y,TONG Y,ZHONG A,et al. Identification of Serum microRNA-25 as a novel biomarker for pancreatic cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(52):e23863.
- [13] MAZZA T,GIOFFREDA D,FONTANA A,et al. Clinical significance of circulating miR-1273g-3p and miR-122-5p in pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2020,10:44-48.
- [14] DAI C,ZHANG Y,XU Z,et al. MicroRNA-122-5p inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting CCNG1 in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020,20:98-103.
- [15] ZHOU X,LU Z,WANG T,et al. Plasma miRNAs in diagnosis and prognosis of pancreatic cancer: a miRNA expression analysis[J]. *Gene*, 2018,673:181-193.

(收稿日期:2021-02-11 修回日期:2021-08-09)

(上接第 2643 页)

- adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017,8(63):106685-106692.
- [12] 林静,王善欢,李美琼,等. 纤支镜联合细胞学检测在肺肿瘤诊断中的应用[J]. *中国内镜杂志*, 2019,25(7):7-11.
- [13] 王学敏,施琳,李时荣,等. 纤维支气管镜刷检液基细胞学检查在肺癌诊断中的价值分析[J]. *重庆医学*, 2018,47(8):1040-1043.
- [14] 赵琳琳,孙悦,王聪,等. 纤维支气管镜刷检液基薄片细胞学联合免疫细胞化学在肺癌病理分型诊断中的临床价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019,41(5):326-330.
- [15] LOU S K,KO H M,KINOSHITA T,et al. Implementation of PD-L1 22C3 IHC pharmDx™ in cell block preparations of lung cancer: concordance with surgical resec-

tions and technical validation of cytolyt prefixation [J]. *Acta Cytol*, 2020,64(6):577-587.

- [16] 张功学,丁凯,齐峰,等. 胸腔积液细胞块免疫组织化学检测对疑似肺癌患者的诊断价值[J]. *新乡医学院学报*, 2018,35(2):129-132.
- [17] 陈一峰,陈婷,陈玮珊,等. 胸水细胞蜡块在肺癌诊断和 EGFR 基因检测中的应用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018,28(29):43-46.
- [18] 赵业,张继新,梁丽,等. 细胞块技术在胸腔积液病理诊断评估中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2018,22(12):1934-1938.

(收稿日期:2020-12-21 修回日期:2021-08-16)