

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.010

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*

王学敏^{1,2}, 施琳¹, 李时荣¹, 王静媛^{1△}

(1. 内蒙古医科大学病理教研室, 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古自治区第一女子监狱医院, 呼和浩特 010059)

[摘要] 目的 评估纤维支气管镜刷检液基细胞学检查在肺癌诊断及分型诊断中的价值。方法 回顾性分析肺癌患者 817 例, 所有患者进行纤维支气管镜刷检液基细胞学检查和组织病理学检查, 对二者结果进行比较分析。结果 纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断肺癌 368 例, 鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌分别 177 例、84 例和 68 例, 单独诊断肺癌 15 例, 灵敏度为 44.01%, 特异度为 94.40%, 阳性预测值为 95.92%, 阴性预测值为 36.04%, Kappa 值为 0.250, 与组织病理学比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 纤维支气管镜刷检液基细胞学检查是特异性较高的肺癌诊断方法。

[关键词] 纤维支气管镜; 刷检; 液基细胞学; 肺肿瘤

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)08-1040-04

Analysis on value of fiber bronchoscope brush liquid based cytology in diagnosing lung cancer*

WANG Xuemin^{1,2}, SHI Lin¹, LI Shirong¹, WANG Jingyuan^{1△}

(1. Department of Pathology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China;

2. Inner Mongolia Autonomous Region First Women's Prison Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of fiber bronchoscope brush liquid based cytology in diagnosis and classification diagnosis of lung cancer. **Methods** Eight hundreds and seventeen cases of lung cancer were retrospectively analyzed. All cases conducted the fiber bronchoscopy brush liquid based cytology examination and histopathological examination. Then their results were compared. **Results** Three hundreds and sixty-eight cases of lung cancer were diagnosed by fiber bronchoscopy brush liquid based cytology, including 177 cases of squamous cell carcinoma, 84 cases of adenocarcinoma and 68 cases of small cell carcinoma, and 15 cases were separately diagnosed as lung cancer. The sensitivity of was 44.01%, specificity rate was 94.40%, positive predictive value was 95.92%, negative predictive value was 36.04%, and the Kappa value was 0.250, there was statistically significant difference compared with the histopathological examination ($P < 0.01$). **Conclusion** Fiber bronchoscopy brush liquid based cytology examination is a high specificity method to diagnose lung cancer.

[Key words] fiberoptic bronchoscopy; brush inspection; liquid based cytology; lung neoplasms

目前肺癌的发病率和病死率已居所有癌症的首位^[1], 早期肺癌仅占 7%~15%, 若及早发现治疗, 则 5 年生存率可达 60%~90%^[2]。支气管镜检查因其简便、可靠、有针对性、实用性高的特性和有明确诊断 70% 肺癌患者的能力, 广泛应用于早期肺癌的筛查和诊治^[3]。本文回顾性研究 817 例肺癌患者, 将纤维支气管镜刷检液基细胞学检查与组织病理学检查进行一致性分析, 探究纤维支气管镜刷检液基细胞学检查在肺癌诊断与分型诊断方面的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 9 月内蒙古医科大学附属医院住院的可疑肺癌病例共 1 070 例(同一患者同一疾病多次住院按一次计算, 并以在研究期间内首次确诊的时间作为统计时间), 确诊肺癌 817 例。

1.2 方法 所有患者行病变部位或可疑病变部位的组织病理学检查和纤维支气管镜刷检液基细胞学检查, 分别进行组织学与细胞学制片, 由至少两名组织病理学专家及细胞病理学专家阅片分析, 患者诊断以组织病理学检查为主要依据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 诊断实验的统计学指标采用 χ^2 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Kappa > 0.80 一致性极好, $> 0.60 \sim 0.80$ 高度一致, $> 0.40 \sim 0.60$ 中度一致, Kappa ≤ 0.40 一致性较差^[4]。

2 结果

2.1 纤维支气管镜刷检液基细胞学在肺癌诊断中的价值分析

1 070 例患者分别行纤维支气管镜刷检液基细胞学检查和组织病理学检查。组织病理学诊断肺癌 802 例, 纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断肺癌 368 例, 敏感度 44.01%, 特异度 94.40%, 阳性预测值 95.92%, 阴性预测值 36.04%, Kappa 值为 0.250, 与组织病理学检查比较一致性较差, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。在液基细胞学中癌细胞的形态学特点: 体积增大, 大小不一, 细胞之间的黏附性差, 癌细胞核具有特征性, 表现为核增大, 核浆比增大, 核形态和轮廓不规则, 核染色变深, 染色质呈粗颗粒状, 核膜增厚或不规则, 核仁增大, 形态不规则, 数量可以增加。15 例组织病理学诊断为阴性, 纤

* 基金项目: 内蒙古自然科学基金(2016MS0850)。 作者简介: 王学敏(1990—), 硕士, 主要从事肿瘤方面的研究。 △ 通信作者: E-mail: 1577078478@qq.com。

维支气管镜刷检液基细胞学诊断为阳性,鳞状细胞癌 8 例,腺癌 7 例,中央型肺癌 3 例,周围型肺癌占 12 例。

表 1 两种诊断肺癌方法比较(n)

组织病理学	纤维支气管镜刷检液基细胞学		
	+	-	合计
+	353	449	802
-	15	253	268
合计	368	702	1 070

2.2 纤维支气管镜刷检液基细胞学在肺癌分型诊断中的价值分析 根据 WHO 对肺小活检标本肺癌的分类:鳞状细胞癌、腺癌、非特指性非小细胞肺癌、小细胞癌、类癌、不典型类癌、涎腺癌 7 大类。由于非特指性非小细胞肺癌、类癌、不典型类癌、涎腺癌临床上较为少见,故未单独列出说明。3 种主要肺癌类型的镜下形态学特征如下(依据液基细胞学的特点把鳞癌又分为角化型和非角化型)。角化型鳞状细胞癌的液基细胞学制片镜下形态学特征:细胞多为单个散在分布,可呈圆形、多边形、棱形或蝌蚪形,核大深染,常呈固缩状。核质比大,巴氏染色呈橘红色,伴有坏死,常形成“鬼影细胞”,见图 1。本病例的组织病理学切片镜下形态学特征:呈高分化鳞癌,癌细胞呈卵圆形或多角形,细胞间可见细胞间桥。癌巢中可有角化珠形成,细胞异型性小,见图 2。

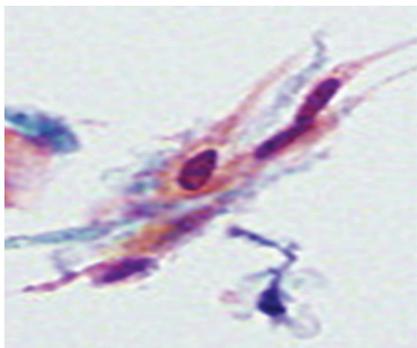


图 1 角化型鳞状细胞癌液基细胞学制片(Pap×400)

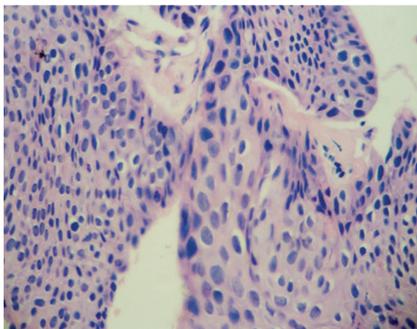


图 2 组织病理学切片(HE×400)

非角化型鳞状细胞癌的液基细胞学制片镜下形态学特征:细胞多堆积重叠,排列无极性,无核固缩,核染色质不透光,核质比高,染色质呈粗颗粒状,细胞质稠厚,角化现象少见,见图 3。本病例的组织病理学切片镜下形态学特征:呈中低分化鳞癌,细胞异型性大。无细胞内角化和角化珠,病理性核分裂多见,见图 4。

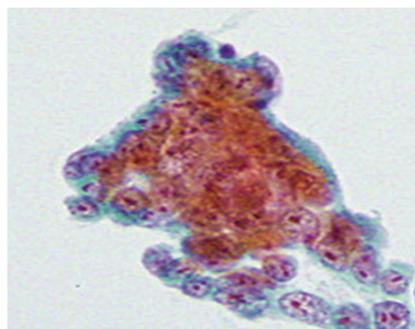


图 3 非角化型鳞状细胞癌液基细胞学制片(Pap×400)

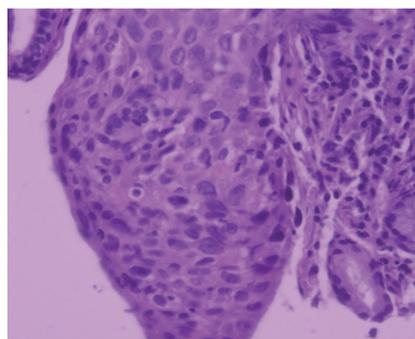


图 4 组织病理学切片(HE×400)

腺癌的液基细胞学制片镜下形态学特征:细胞胞体大多呈立体的桑葚状、腺泡状、乳头状排列,少数或单个散在分布,细胞质丰富,含空泡,核大透明,单个细胞核位偏心,核仁明显,异型性大,见图 5。本病例的组织病理学切片镜下形态学特征:腺癌细胞大小不等,形状不一,呈腺样结构或乳头状结构。高分化癌细胞有腺管和乳头及黏液分泌。低分化癌细胞呈实线条索状,无腺样结构,分泌现象少见,细胞异型性大,见图 6。

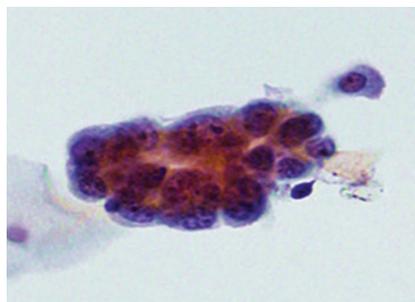


图 5 腺癌的液基细胞学制片(Pap×400)

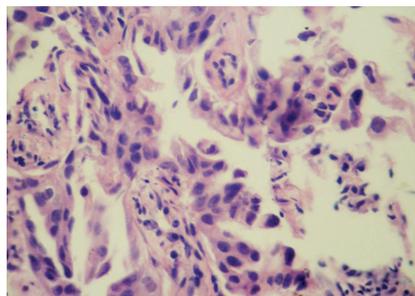


图 6 组织病理学切片(HE×400)

小细胞癌的液基细胞学制片镜下形态学特征:细胞胞体小,呈镶嵌状排列,小簇样或分散分布,细胞质稀少,核质比高,染色质呈椒盐状,核深染不透光,似裸核,呈圆形、三角形或不

规则形分布,核仁不明显,见图 7。本病例的组织病理学切片镜下形态学特征:癌细胞呈圆形、卵圆形或梭形、燕麦型,细胞间易受挤压,细胞质少,形似裸核,弥漫、片状或条索状分布,见图 8。

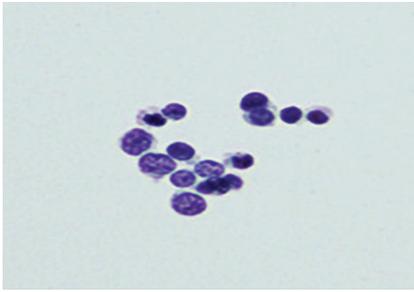


图 7 小细胞癌的液基细胞学制片 (Pap×400)

进一步研究显示,组织病理学诊断出鳞状细胞癌 299 例,纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断出 177 例,敏感度为 43.48%,特异度为 93.90%,阳性预测值为 73.45%,阴性预测值为 81.08%,Kappa 值为 0.427,与组织病理学检查比较中度一致,差异有统计学意义($P < 0.01$)。组织病理学诊断出腺癌

253 例,纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断出 84 例,敏感度为 20.16%,特异度为 95.96%,阳性预测值为 60.71%,阴性预测值为 79.51%,Kappa 值为 0.209,与组织病理学检查比较一致性较差,差异有统计学意义($P < 0.01$)。而小细胞癌患者,组织病理学诊断出 165 例,纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断出 68 例,敏感度为 40.00%,特异度为 99.78%,阳性预测值为 97.06%,阴性预测值为 90.12%,Kappa 值为 0.524,与组织病理学检查比较中度一致,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

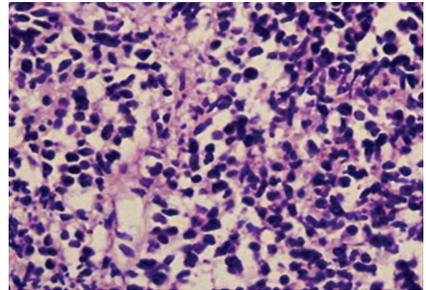


图 8 组织病理学切片 (HE×400)

表 2 纤维支气管镜刷检液基细胞学检查在肺癌分型诊断中的价值

组织病理学	纤维支气管镜刷检液基细胞学								
	鳞状细胞癌			腺癌			小细胞癌		
	+	-	合计	+	-	合计	+	-	合计
+	130	169	299	51	202	253	66	99	165
-	47	724	771	33	784	817	2	903	905
合计	177	893	1 070	84	986	1 070	68	1 002	1 070

3 讨 论

肺癌缺乏特异性的临床表现和体征,因而行之有效的诊断方法是提高患者生存率,降低病死率的关键因素之一。纤维支气管镜刷检液基细胞学检查和组织病理学检查作为肺癌诊断的重要手段,有着广阔的应用前景。本研究发现,纤维支气管镜刷检液基细胞学检查特异度较高,误诊率较低,与组织病理学比较差异有统计学意义($P < 0.01$),可以作为肺癌有效的诊断方法。特别是 15 例组织病理学未诊断为肺癌的患者,经纤维支气管镜刷检液基细胞学检查发现了癌细胞,诊断为肺癌。这从另一方面弥补了组织病理学检查的漏诊病例,将肺癌诊断的阳性率发挥到最大化。纤维支气管镜刷检方法取材对于组织的损伤小,单位面积下取到的癌细胞更多,发现癌细胞的概率较大;另一方面,液基细胞学制片技术区别于传统意义上的制片术,此方法固定及时、细胞结构清晰、制片层薄而均匀、背景清晰而干净、细胞采集量大、自动化程度高,可重复制片,为精确诊断打下良好基础。但是,纤维支气管镜刷检液基细胞学诊断肺癌的敏感度较低,漏诊率较高,与组织病理学检查比较一致性较差。笔者进一步分析假阴性的原因:(1)未取到病变细胞^[5-6],特别是周围型肺癌的取材困难,仅 22.7%~36.0% 的周围型肺癌可以得到确诊^[7]。(2)肿瘤坏死物形成假膜、支气管腔内黏液、痰液分泌物过多、黏膜充血等因素影响取材。(3)刷检次数过多,用力过大,出血过多,影响液基细胞学制片

效果。(4)未分化的呈固缩分散分布的小细胞癌因胞体较小,易误诊为淋巴细胞。故临床中的假阴性率可以通过多次取样和提高取样质量而降低,对于取材困难的周围性病变,辅助影像学胸部 CT 等检查准确定位反复刷检或者结合气管镜灌洗等取材技术联合取材。对于镜下呈块状的患者可在活检之后吸引,而呈弥漫浸润的患者可先吸引后活检,这对肺癌诊断阳性率的提高非常有利^[8]。

本研究显示,纤维支气管镜刷检液基细胞学几乎可以做到对小细胞癌零误诊率的特异性诊断。同时,此法诊断小细胞癌的 Kappa 值为 0.524,与组织学分型诊断比较一致性较好($P < 0.01$),临床上可以作为诊断小细胞癌的依据。分析原因发现小细胞癌细胞形态特征显著,癌细胞胞体小,小簇样或分散分布,无相互挤压现象,呈镶嵌状排列,细胞质稀少,核质比高,染色质呈椒盐状,核深染不透光,似裸核,呈圆形、三角形或不规则形分布,核仁不明显,故易与其他类型的癌细胞进行区分。而鳞状细胞癌和腺癌可能是液基细胞学制片中无组织结构,只有通过细胞学形态进行分型诊断,如果细胞分化较差,则无典型的细胞形态来支持诊断。进一步研究发现,纤维支气管镜刷检液基细胞学检查对鳞状细胞癌阳性诊断率较高。分析主要有以下几个方面原因:鳞状细胞癌是肺癌最常见的病理类型,易在肺门处形成肿物,肿物组织质韧不易出血,刷检更易获取癌细胞^[9]。特别是角化型鳞状细胞癌细胞质可发生角化,细胞

质染成橘红色,更有利于检出。而腺癌多发生于肺段或其远端小支气管,肿瘤组织柔软易出血,常有黏液分泌,血细胞和黏液细胞对取材影响较大,细胞异型性不明显的高分化腺癌,易误诊为增生活跃的腺细胞团,而分化差的腺癌,其腺样乳头状三维立体结构不明显,不利于腺癌的分型诊断,故腺癌的阳性诊断率较低。纤维支气管镜刷检液基细胞学检查与组织病理学分型诊断未达到高度一致,提示低分化的肿瘤、污染的细胞学标本等多因素均可导致刷检液基细胞学分型诊断准确性不高。故考虑多种诊断方法和实验技术联合应用,借助分型诊断抗体,通过免疫细胞化学与刷检液基细胞学相结合,进一步提高肺癌分型诊断的准确性^[10-12],从而达到细胞学检查与组织学样本相似的分型诊断的目的。

本研究发现,周围型肺癌影像学特点表现为起自三级支气管以下,呼吸性细支气管以上的肺癌,由于位置隐蔽导致组织学取材困难,易出现假阴性的结果,部分肿瘤坏死物形成假膜,黏膜充血等因素也影响组织学取材,而液基细胞学一定程度上弥补了这些方面的不足,通过支气管灌洗和刷检的方法取到了癌细胞,为临床下一步治疗提供了依据。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.

[2] HUMPHREY L L. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(9): 740-753.

[3] 朱建勇, 曾玉琴, 邝军, 等. 支气管肺泡灌洗液液基细胞学检查在周围型肺癌诊断中的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(5): 829-831.

[4] 颜虹, 徐勇勇, 赵耐青. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 233.

[5] 曹箭, 潘秦镜, 李中林, 等. 纤维支气管镜 ThinPrep 技术刷片细胞病理检查的诊断价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(7): 536-538.

[6] SAKR L, ROLL P, PAYAN M J, et al. Cytology-based treatment decision in primary lung cancer: Is it accurate enough? [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(3): 293-299.

[7] LIAM C K, PANG Y K, POOSPARAJAH S. Diagnostic yield of flexible bronchoscopic procedures in lung cancer patients according to tumour location[J]. *Singapore Med J*, 2007, 48(7): 625-631.

[8] 刘卫庭, 李再清, 肖进国. 支气管镜下活检前后吸引对肺癌诊断阳性率的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21(8): 887-889.

[9] 王彬阶, 胡丽, 崔天盆, 等. 不同来源标本细胞病理学联合检查在肺癌诊断中的价值[J]. *检验医学*, 2016, 31(1): 13-16.

[10] 杨艳, 潘秦镜, 腾茂芳, 等. 相关蛋白标记物辅助液基薄层细胞检测纤维支气管镜刷片细胞学肺癌分型诊断的探讨[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(8): 616-619.

[11] 罗巧明, 邵少慰, 梁少姬. 细胞块辅助支气管刷检液基细胞学在肺癌分型诊断的应用[J]. *诊断病理学杂志*, 2015, 22(11): 665-668.

[12] PROIETTI A, BOLDRINI L, ALÍ G, et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer[J]. *Cytopathology*, 2014, 25(6): 404-411.

(收稿日期: 2017-10-16 修回日期: 2017-12-08)

(上接第 1039 页)

[14] 夏雪, 陈有斌, 刘东昕. 一期前路病灶清除、钛网植骨内固定联合中药结核丸治疗胸腰椎结核的临床疗效[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(9): 80-81, 89.

[15] LIZIO G, CORINALDESI G, MARCHETTI C. Alveolar ridge Reconstruction with Titanium mesh: a three-dimensional evaluation of factors affecting bone augmentation [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2014, 29(6): 1354-1363.

[16] BUTURA C C, GALINDO D. Implant placement in alveolar composite defects regenerated with rhBMP-2, anorganic bovine bone, and Titanium mesh: a report of eight reconstructed sites[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2014, 29(1): e139-146.

[17] 肖骁, 王锡阳, 罗承科. 脊柱结核的外科治疗进展[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(6): 703-704.

[18] RAKHMATIA Y D, AYUKAWA Y, FURUHASHI A, et al. Microcomputed tomographic and histomorphometric analyses of novel Titanium mesh membranes for guided bone regeneration: a study in rat calvarial defects[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2014, 29(4): 826-835.

[19] HIROTA M, IKEDA T, TABUCHI M, et al. Effects of ultraviolet photofunctionalization on bone augmentation and integration capabilities of Titanium mesh and implants[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2017, 32(1): 52-62.

(收稿日期: 2017-08-22 修回日期: 2017-10-29)