

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.17.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200423.1457.029.html\(2020-04-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200423.1457.029.html(2020-04-24))

快速现场细胞学评价在 CT 引导下经皮肺穿刺活检中的应用研究^{*}

黄玉胜,夏 蕾,唐翠萍,易守会,杨镇洲[△]

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心 400010)

[摘要] **目的** 探讨 CT 引导下经皮肺穿刺活检结合快速现场细胞学评价(C-ROSE)在肺周围型肿物诊治中的临床价值。**方法** 选取 2018 年 8 月至 2019 年 11 月该院肿瘤中心收治的 107 例胸部 CT 检查提示周围型肺肿物的患者,随机分为试验组($n=53$)和对照组($n=54$),行 CT 引导下经皮肺肿物穿刺活检。试验组将穿刺组织行抹片后再行 C-ROSE,对照组穿刺组织不做任何处理。术后对两组组织均行常规组织学病理检测,必要时辅以免疫组织化学协助诊断。**结果** 试验组中 C-ROSE 灵敏度为 97.96%、特异度为 100%,与组织学诊断高度一致。试验组与对照组穿刺时间分别为 (18.79 ± 3.39) min, (18.09 ± 3.49) min;穿刺次数分别为 (3.15 ± 0.89) 次, (2.87 ± 0.75) 次;穿刺气胸发生率分别为 7.55%、5.56%,出血发生率分别为 1.89%、1.85%。试验组中无因诊断及基因检测需要二次取材患者。对照组中因诊断需重新取材 1 例,因基因检测需重新取材 3 例。**结论** C-ROSE 指导 CT 引导下经皮肺穿刺活检具有较高临床应用价值。

[关键词] CT 引导;活组织检查,针吸;快速现场评估;周围型肺肿物

[中图法分类号] R730.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)17-2885-04

Application research of cell rapid on-site evaluation in CT-guided percutaneous lung biopsy^{*}

HUANG Yusheng, XIA Lei, TANG Cuiping, YI Shouhui, YANG Zhenzhou[△]

(Cancer Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of CT-guided percutaneous lung biopsy combined with rapid on-site cytology evaluation (C-ROSE) in the diagnosis and treatment of peripulmonary tumors. **Methods** A total of 107 patients who diagnosed with peripulmonary tumors by chest CT examination in this hospital from August 2018 to November 2019, were randomly divided into the experimental group ($n=53$) and the control group ($n=54$). CT-guided percutaneous lung biopsy was performed. After biopsy, the experimental group received rapid on-site evaluation, while in the control group, the puncture tissue was not treated. Next, both groups of tissues underwent routine histological and pathological examinations after surgery, supplemented with immunohistochemistry to assist diagnosis if necessary. **Results** The sensitivity and specificity of C-ROSE in the experimental group were 97.96% and 100%, which were highly consistent with the histological diagnosis. The puncture time of the experimental group and the control group were (18.79 ± 3.39) min and (18.09 ± 3.49) min, respectively. The puncture times were 3.15 ± 0.89 and 2.87 ± 0.75 , respectively. The incidence of pneumothorax were 7.55%, 5.56%, and the incidence of bleeding were 1.89% and 1.85% respectively. In the control group, 1 person needed to be re-resourced for diagnosis, and 3 people needed to be re-resourced for gene testing, while no person needed in the experimental group. **Conclusion** CT-guided percutaneous lung biopsy combined with C-ROSE has application clinical value.

[Key words] CT-guided; biopsy, needle; rapid on-site evaluation; peripheral lung masse

肺癌是全球癌症死亡的首因^[1]。在我国根据 2019 年 1 月中国国家癌症中心发布的最新癌症数据显示,无论是从发病率还是病死率来看,肺癌都高居

榜首^[2]。约 70% 肺癌在确诊时已失去了手术机会^[3],因此 CT 引导下经皮肺穿刺活检对于不可手术的局部晚期或晚期肺癌是一项常用的获取病理学诊断的技

^{*} 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM024)。
[△] 通信作者, E-mail: yangzhenzhou@sohu.com。

作者简介:黄玉胜(1983—),主治医师,博士,主要从事肿瘤干细胞与凋

术。而对于是否成功穿刺取出病变组织,依靠的是穿刺者肉眼对于穿出组织的经验性判断,最终需要等待病理报告确认,而对于未开展快速石蜡切片的单位,等待时间少则 2~3 d,多则 1 周。如未成功穿刺到肿瘤组织,需要再次重复上述操作,既浪费成本,又浪费患者宝贵的时间。许多国家从入院到最终治疗平均需要 14 d^[4],而这 14 d 主要是花费在病理诊断及分子分型上。因此,如何早期、快速判断是否成功穿刺取出病变组织是迫切要解决的问题。同时,随着肿瘤精准治疗时代的到来,靶向治疗、免疫治疗在肺癌治疗中发挥着越来越重要的作用,获取足够的标本来评价患者的基因状况、免疫状态也是迫切需要解决的问题。

快速现场细胞学评价(rapid on-site cytology evaluation,C-ROSE)是一项细胞形态学的诊断技术,是对收集获得的组织标本进行快速评价、分流及初步诊断,并指导下一步操作的技术^[5]。该技术主要运用在支气管镜检查过程中,现场对活检标本(气管刷片或细针穿刺组织)进行制片和染色,然后进行快速评价,判断活检取材是否成功^[6-7]。文献报道,C-ROSE 也应用于超声引导下经支气管镜针吸活检(EUS-FNA),可提高确诊率,减少穿刺次数,降低并发症发生率和成本^[8-9]。本研究旨在讨论 CT 引导下肺肿物穿刺活检结合 C-ROSE 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2018 年 8 月至 2019 年 11 月本院肿瘤中心收治并行 CT 引导下经皮肺穿刺活检患者 107 例。将 107 例患者分为试验组 53 例,对照组 54 例。试验组中男 30 例,女 23 例,年龄 40~85 岁,平均(64.45±10.14)岁。对照组中男 33 例,女 21 例,年龄 52~88 岁,平均(64.41±9.15)岁,两组的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。以穿刺术后组织学检查作为金标准,计算 C-ROSE 与组织学检查的一致性,以及比较两种方法穿刺时间、穿刺次数、术后并发症发生率、二次检查率的差异,并评估两种方法对肺部病变的诊断价值是否有差异。病例纳入标准:胸部 CT 或 PET-CT 提示周围型肺肿物,病变在亚段及段支气管以下水平,临床高度怀疑为肺恶性肿瘤;年龄在 18~90 岁。排除标准:严重心肺功能障碍者;凝血功能障碍者;一般情况不能耐受穿刺术者。本研究经本院伦理委员会审查通过且患者签署知情同意书。

1.2 检测方法

患者术前完善相关检查,排除手术禁忌证后 CT 引导下经皮穿刺活检。根据患者既往胸部 CT 结果选择合适的体位,将体表标志贴于相应的体表部位,CT 扫描定位,测量进针方向和深度。常规消毒、局部麻醉后穿刺病灶。试验组依据 C-ROSE 结果指导操作,

对 C-ROSE 结果提示病变部位多次取材,供术后免疫组织化学及基因检测。对照组根据穿刺者经验对穿刺组织进行判断。

1.3 标本处理及结果评价标准

试验组首先将穿刺组织在载玻片上进行抹片制作细胞涂片,然后对细胞涂片进行迪夫快速染色。染色方法:涂片在 diff 固定液中固定 20 s,轻轻甩干玻片后依次放在 diff-A、diff-B 染色液中浸泡 15~20 s,水洗、干燥、光学显微镜下诊断。判断穿刺标本中是否有肿瘤细胞及肿瘤细胞数量,评估是否需继续活检。

1.4 观察指标及相关判断方法

计算 C-ROSE 的灵敏度、特异度、假阴性率,阴性预测值、阳性预测值等指标。评估两组穿刺次数、穿刺时间及并发症的发生情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件分析数据,计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 C-ROSE 与组织学一致性

试验组中所有穿刺组织均行 C-ROSE 评估。C-ROSE 共评估 53 例,52 例与最终病理学结果一致。其中术后病理证实为肺恶性肿瘤 49 例,慢性炎症 4 例(表 1)。1 例 C-ROSE 未见肿瘤细胞的病理组织学证实为腺癌,细胞学 C-ROSE 确诊率为 98.11%。

表 1 试验组 C-ROSE 与组织学一致性比较(n)

C-ROSE	组织病理		合计
	阳性	阴性	
阳性	48	0	48
阴性	1	4	5

2.2 C-ROSE 的诊断效能

C-ROSE 的灵敏度为 97.96%、特异度为 100%,假阴性率为 2.04%,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 80%,与金标准高度一致。

2.3 两组穿刺相关指标的比较

试验组共穿刺(3.15 ± 0.89)次,平均耗时(18.79 ± 3.39)min,对照组共穿刺(2.87 ± 0.75)次,平均耗时(18.09 ± 3.49)min,两组穿刺次数及穿刺时间差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组咯血发生率 1.89%,对照组 1.85%,均为少量咯血。试验组气胸发生率 7.55%,对照组为 5.56%,均为少量气胸,无须处理,均自行吸收。试验组中行基因检测 23 例,无因诊断需要及基因检测需要二次取材患者。对照组中基因检测 17 例,因诊断需重新取材 1 例,因基因检测需重新取材 3 例,见表 2。

表 2 两组穿刺相关指标的比较

组别	<i>n</i>	穿刺次数($\bar{x}\pm s$,次)	穿刺时间($\bar{x}\pm s$,min)	气胸[<i>n</i> (%)]	咯血[<i>n</i> (%)]	二次活检[<i>n</i> (%)]
试验组	53	3.15±0.89	18.79±3.39	4(7.55)	1(1.89)	0
对照组	54	2.87±0.75	18.09±3.49	3(5.56)	1(1.85)	4(7.41)
<i>P</i>		0.081	0.295	0.677	0.989	0.118

3 讨 论

C-ROSE 是在利用穿刺、活检、刷片等方法收集标本时,对所取得的标本进行快速制片、染色和判读的快速现场评估技术。运用该技术能对本标本满意度进行快速评价,指导标本流向;形成初步诊断,指导进一步诊疗^[10]。C-ROSE 技术可以分为指导感染性疾病诊疗的微生物快速现场评价(M-ROSE)和指导肺部良性及恶性病变诊疗的 C-ROSE^[11]。C-ROSE 技术最早应用于经支气管针吸活检(transbronchial needle aspiration, TBNA)取得的标本的现场评估。C-ROSE 阴性患者, TBNA 穿刺数会增加;而阳性患者,可能有助于减少穿刺数,并引导选择阳性部位采取更多标本进行分子生物学检测,减少不必要的进一步检查。在肺部中央型肿物诊疗中, C-ROSE 技术能缩短操作时间,并可获取更多组织用于术后免疫组织化学及基因检测^[12]。而对于 C-ROSE 在 CT 引导下经皮肺肿物穿刺活检术中的应用尚少见报道。

本研究发现, C-ROSE 具有较高的灵敏度和特异性,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 80%,确诊率为 98.11%,与组织病理学结果高度一致。C-ROSE 为细胞涂片快速染色,因此在诊断上也存在不足。C-ROSE 缺乏组织学形态,不能有效区分肺癌的病理类型,仅能初步判断良恶性。

在 C-ROSE 技术指导下,穿刺次数与对照组无明显差异,但数字上有增多的趋势。可能是由于 C-ROSE 技术为取材提供了指导,对于影像学高度考虑肿瘤的患者,经 C-ROSE 评估,如未取得满意的标本,会继续穿刺以确保获取足够的组织进行诊断。两组穿刺时间无明显差异,虽然 C-ROSE 可能由于染色、制片、阅片花费一定的时间,但是随着操作者熟练程度的增加,可极大地缩短这一部分时间,因而穿刺时间差异无统计学意义。随着该技术的成熟,穿刺次数进一步控制,穿刺时间会进一步缩短。

随着肿瘤精准治疗时代的到来,获取足够的标本来评价患者的病理类型、分子分型、基因状况、免疫状态也是医学迫切需要解决的问题。传统 CT 引导下的肺肿物穿刺无法保证每次操作都取到有效标本,少数患者甚至需要二次穿刺,增加了患者的费用及风险,甚至增加了患者等待治疗的时间。本研究中,在 C-ROSE 技术指导下无因诊断及基因检测需要二次取材的患者,而对照组中出现了少数因标本不足而需重新取材的病例,差异虽然无统计学意义,但相信随着

标本量的增加,会出现统计学上的差异。因此, C-ROSE 在标本预判及指导进一步诊断具有重要的意义。在临床实践中笔者也在探讨,如果 C-ROSE 发现了肿瘤细胞,因其阳性预测值高,是否能够留取组织直接送检基因检测,以节省等待组织病理检查的时间,同时又能避免因诊断需要进行免疫组织化学所致的组织消耗。在不良反应方面,气胸和咯血是肺穿刺活检术最常见的不良反应。试验组和对照组气胸和咯血不良反应发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$),说明 C-ROSE 并不增加不良反应的发生率。

开展 C-ROSE 技术准入要求相对较低,所需设备简单,仅需一台显微镜、迪夫试剂和经过短期培训的医务人员,可以是临床医生、技师,甚至是护士^[13]。有研究表明,普通医师在经过 3 个月 C-ROSE 诊断系统培训后,其准确率可达 80%,而专科细胞病理学家准确率为 92%,两者差异无统计学意义^[14]。因此,在亚洲约 55%、美国几乎所有(98%)开展超声内镜引导下细针穿刺活检的中心都开展了 C-ROSE^[15]。

综上所述,在 CT 引导下肺穿刺活检诊疗活动中,应用 C-ROSE,提高了诊断效率,在不增加并发症前提下,可预判标本的流向,安全有效,值得临床推广。

参考文献

[1]

FREDDIE B,JACQUES F,ISABELLE S,et al. Global cancer statistics 2018;GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin,2018,68;394-424.

[2]

郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[3]

CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China[J]. CA-Cancer J Clin, 2015,66;115-132.

[4]

JIANG T,REN S,LI X,et al. The changing diagnostic pathway for lung cancer patients in Shanghai, China [J]. Eur J Cancer, 2017, 84: 168-172.

[5]

JAIN D,ALLEN T,AISNER D,et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the

- diagnosis of lung cancer: a perspective from members of the pulmonary pathology society [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(2): 253-262.
- [6] YANG F, LIU E, SUN S. Rapid on-site evaluation (ROSE) with EUS-FNA: the ROSE looks beautiful[J]. *Endosc Ultrasound*, 2019, 8(5): 283-287.
- [7] MINAMI D, TAKIGAWA N, INOUE H, et al. Rapid on-site evaluation with BIOEVALUATOR ((R)) during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing pulmonary and mediastinal diseases[J]. *Ann Thorac Med*, 2014, 9(1): 14-17.
- [8] PORFYRIDIS I, GEORGIADIS G, MICHAEL M, et al. Rapid on-site evaluation with the hemacolor rapid staining method of medical thoracoscopy biopsy specimens for the management of pleural disease[J]. *Respirology*, 2016, 21: 1106-1112.
- [9] NORGE V, ROSEANN W, STUTI S, et al. Cytology and histology: Complementary diagnostic modalities during endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition[J]. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 2018, 20(1): 10-14.
- [10] 冯靖. 介入呼吸病学的快速现场评价[J]. 现代实用医学, 2016, 29(1): 5-7.
- [11] 王伟, 于力克, 徐春华. C-ROSE 技术在诊断性介入呼吸病学中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2294-2298.
- [12] CAUPENA C, ESTEBAN L, JAEN A, et al. Concordance between rapid on-site evaluation and final cytologic diagnosis in patients undergoing endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(2): 190-197.
- [13] 冯靖, 沈华浩, 李雯, 等. 诊断性介入肺脏病学快速现场评价临床实施指南[J]. 天津医药, 2017, 45(4): 337-344.
- [14] BONIFAZI M, SEDIARI M, FERRETTI M, et al. The role of the pulmonologist in rapid on-site cytologic evaluation of trans bronchial needle aspiration: a prospective study[J]. *Chest J*, 2014, 145(1): 60-65.
- [15] VAN P, CAHEN L, POLEY J, et al. Mapping international practice patterns in EUS-guided tissue sampling: outcome of a global survey [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(3): E360-370.
- (收稿日期: 2020-04-03 修回日期: 2020-05-13)
-
- (上接第 2884 页)
- survival signals mediated by inhibition of GSK3 β activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(1): 112-118.
- [11] TONG X, ZHAO J, ZHANG Y, et al. Expression levels of MRP1, GST- π , and GSK3 β in ovarian cancer and the relationship with drug resistance and prognosis of patients [J]. *Oncology letters*, 2019, 18(1): 22-28.
- [12] LI Y, XIN L, HAIBIN L, et al. Rab11a sustains GSK3 β /Wnt/ β -catenin signaling to enhance cancer progression in pancreatic cancer [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(10): 13821-13829.
- [13] HAO X, WEN J, YA D, et al. Glycogen synthase kinase-3 β regulates Snail and β -catenin expression during Fas-induced epithelial-mesenchymal transition in gastrointestinal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(12): 2734-2746.
- [14] EICHENAUER T, HUSSEIN M, HUBE-MAGG C, et al. A nuclear shift of GSK3 β protein is an independent prognostic factor in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(18): 1729-1744.
- [15] MARTÍNEZ-M, MARTÍN-R, MARTÍN P, et al. CB2 cannabinoid receptor activation promotes colon cancer progression via AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68781-68791.
- (收稿日期: 2020-04-05 修回日期: 2020-05-27)