

• 临床研究 •

快速现场评价技术在肺癌诊断中的应用价值

福建省厦门市第五医院呼吸与危重症医学科 (厦门 361101) 冯爱然 洪苓苓 叶 玲 杨栋勇¹

【摘要】 目的 探讨快速现场评价 (rapid on-site evaluation, ROSE) 技术在肺癌诊断中的临床价值。**方法** 收集疑似肺癌病例 45 例, 活检标本后同时行 ROSE 技术及病理检查, 以病理学检查为金标准, 计算 ROSE 检查的符合率。记录两者出具报告所需的时间。**结果** 45 例患者中, 经支气管镜检查的病例有 29 例, CT 引导下经皮肺穿刺检查 12 例, 胸膜活检术及胸腔闭式引流术 4 例。病理标本中均可诊断肺癌, ROSE 标本 44 例可诊断肺癌, 1 例患者不能明确诊断, ROSE 技术的符合率达 97.78%。ROSE 报告取得标本后的 4~52 min 内出具, 平均时间 (13.58±8.67) min; 病理报告在 2 832~15 885 min 获得, 平均时间 (6 908.76±5 260.39) min, 两种诊断比较, 差异有统计学意义 ($t=8.79$, $P=0.001$)。**结论** ROSE 技术与病理学检查诊断符合率高, ROSE 技术较病理学检查具有诊断快速的优势。

【关键词】 快速现场评价; 活体组织检查; 病理; 肺癌

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0005-04

Application value of rapid on-site evaluation technology in diagnosis of lung cancer FENG Airan, HONG Lingling, YE Ling, YANG Dongyong. Department of Respiration and Critical Care Medicine, the Fifth Hospital of Xiamen, Xiamen, Fujian 361101, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of rapid on-site evaluation (ROSE) in the diagnosis of lung cancer. **Methods** A total of 45 cases of suspected lung cancer were collected, and ROSE technique and pathological examination were performed simultaneously after biopsy. The coincidence rate of ROSE examination was calculated by taking pathological examination as the gold standard. The time required for both to produce a report was recorded. **Results** Of the 45 biopsy specimens, there were 29 cases obtained with bronchoscopy, 12 cases obtained with CT-guided percutaneous lung puncture, and 4 cases obtained with pleural biopsy and closed thoracic drainage. All of lung cancer could be diagnosed in pathological specimens, 44 cases could be diagnosed in ROSE specimens, 1 case could not be clearly diagnosed. The coincidence rate of ROSE technique was 97.78%. The ROSE report was issued within 4~52 min after obtaining the specimen, with an average time of (13.58±8.67) min; the pathological report was obtained within 2 832~15 885 min, with an average time of (6 908.76±5 260.39) min. The difference between the two diagnoses was statistically significant ($t=8.79$, $P=0.001$). **Conclusion** ROSE technology has a high coincidence rate with pathological examination, and ROSE technology has the advantage of rapid diagnosis compared with pathological examination.

【Key words】 rapid on-site evaluation; biopsy; pathology; lung cancer

2015 年我国恶性肿瘤流行情况分析显示, 恶性肿瘤中肺癌占第一位, 其次是胃癌, 新发肺癌病例约为 78.7 万例, 远远超过胃癌^[1]; 且无论男女, 病死率也居恶性肿瘤之首, 5 年生存率仅为 19.7%^[2]。同样在欧洲, 肺癌为最常见的三大肿瘤疾病之一, 死亡率最高^[3]。肺癌极易发生转移使得患者预后效果较差, 自然平均生存时间仅 3~6 个月^[4]。病理诊断是肿瘤诊断的金标准。由于不同病理类型的肺癌, 治疗方法截然不同, 明确病理分型是治疗的首要前提。通过胸腔积液癌细胞学检查、

胸膜活检、CT 或彩超引导下经皮肺穿刺活检、支气管镜活检等技术提供病理标本, 能够为肺癌患者确诊提供依据, 有助于尽快制定下一步诊疗方案。国内大多数医院采用的传统病理学方法, 从获得标本至组织学结果的时间大约 2~5 天, 不仅延长了患者住院时间, 而且增加了住院费用, 加重了患者的经济负担。快速现场评价 (rapid on-site evaluation, ROSE) 技术是指靶部位取材时, 在基本不损失组织标本的前提下, 将部分取材印涂于玻片, 制成细胞学片基, 迅速染色并以免油显微镜综合临

基金项目: 福建省科技计划引导性项目 (2020D024)

1 通信作者, 福建医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科

床信息立即判读,可向操作者实时反馈取材是否成功、提供初步诊断,结合临床,进一步指导后续诊疗^[5-6]。ROSE 可分为快速现场细胞学评价(C-ROSE)和快速现场微生物学评价(M-ROSE),其中 C-ROSE 指导活检技术可以提高肺活检阳性率及快速明确病理类型^[7]。现今在国内外开展 C-ROSE 日益增多,但是将其与传统病理方法从实时性和准确性进行数据对比,目前鲜有报道,本文旨在对此进行阐述。

1 资料与方法

1.1 一般资料:纳入 2019 年 8 月至 2020 年 9 月在厦门市第五医院就诊的肺部占位病变患者。纳入标准:1)术前已行胸部 CT 平扫+增强显示肺部单发或多发的结节团块影、胸腔积液,但经正规抗感染治疗无效;2)综合分析患者的病史、辅助检查结果后高度怀疑肺恶性肿瘤;3)术前完善检查排除肺活检相关禁忌证;4)术前告知患者及家属操作过程及相关风险并签署知情同意书。共收集 45 例病例资料,其中男 33 例,女 12 例;年龄 43~89 (67.4±11.6) 岁。

1.2 检测方法:

1.2.1 获取标本:累及气道或靠近大气道的病变,可行支气管镜检查。根据胸部 CT 显示的病灶部位及气管镜下气道内病灶情况,利用支气管镜行黏膜活检或肺活检术。取材后用一次性 5 mL 无菌注射器针头将组织从活检钳中挑起,在基本不损失组织标本的前提下,于无菌细胞学专用玻片染色端 1/3 处,自内向外涂抹出 1 cm 的圆形制作组织块滚片(印片)用于现场快速评估(ROSE)^[8-9],将剩余标本固定在 10% 甲醛液中送病理科检查。对于肺外周病变或者气管镜不易达到的病灶,则行 CT 引导下经皮肺活检术。CT 定位穿刺点,穿刺针进针切割取得组织标本。同法制作滚片行 ROSE 检查,剩余组织块送检病理科。中等量及大量胸腔积液患者首选胸膜活检及胸腔闭式引流术。应用胸膜活检针钩取的胸膜组织制作滚片,剩余标本送病理科常规检查;将经胸腔闭式引流的部分胸水离心取细胞制作滚片,另一部分送病理科检查。

1.2.2 ROSE 技术:ROSE 操作由制片、染色和观察 3 部分构成。制作滚片后立即行极快速改良迪夫染色,由 A 液浸泡、磷酸盐缓冲液清洗 A 液、B 液浸泡和清水清洗 B 液,然后立即用吸水纸吸干,整个染色过程在 1~2 min 内即可完成,后在显微镜立即进行综合分析(判读)^[8-9]。ROSE 滚片中可

见细胞结构,则判断为取得了合格的标本,若滚片中未见细胞结构,则认为标本不合格,需要重新制作标本。ROSE 报告由经过细胞病理学知识培训后的呼吸专科医师及病理专家阅片后出具^[10]。

1.2.3 ROSE 报告与病理报告判读:

1.2.3.1 肺腺癌细胞 ROSE 镜下特征:1)癌细胞较大,类圆形,成堆、成团分布;2)核大,胞浆丰富、有空泡;3)呈腺泡样、乳头样、桑葚样排列;4)也有核呈小圆形,胞浆较多;5)染色质呈粗颗粒状;6)核仁大而清楚,可多个。

1.2.3.2 肺鳞状细胞癌 ROSE 镜下特征:1)癌细胞不规则形,“不圆、多角、梭形”,畸形明显,边缘相对清楚;2)胞浆呈“角化”的“均匀石膏样”,红染为主,部分少浆甚至裸核;3)胞核染色质浓集深染,核大小不规则、成角度,畸形明显;4)“阳性背景”明显。

1.2.3.3 肺小细胞肺癌 ROSE 镜下特征:1)癌细胞较小,胞浆少或裸核无浆,核仁模糊不清或缺如,核染色质呈颗粒块状,不均匀“鬼脸”样分布,癌细胞可呈队列或镶嵌样排列,常密集成团;2)常见坏死、核丝。

1.2.3.4 黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 ROSE 镜下特征:以小淋巴样瘤细胞为主,较多细胞分散分布于淋巴细胞中。

1.2.4 病理学技术:送检组织进行固定、脱水、透明、浸蜡、包埋处理,石蜡组织切片染色,病理医师阅片,必要时免疫组化,最终确诊并报告。

1.3 观察指标:以病理学检查为金标准,计算 ROSE 检查的符合率。记录两者出具报告所需的时间。

1.4 数据处理:以 SPSS 22.0 软件进行统计分析,ROSE 技术与病理诊断时间的差异比较采用两样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROSE 检查的符合率:45 例患者中,病理诊断结果包括腺癌患者 24 例,肺腺癌 ROSE 表现及病理表现见图 1 (见封三);鳞状细胞癌 14 例,其 ROSE 表现及病理表现见图 2 (见封三);小细胞肺癌 6 例,其 ROSE 表现及病理表现见图 3 (见封三);黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 1 例,其 ROSE 表现及病理表现见图 4 (见封三)。ROSE 报告中,滚片中可见肿瘤细胞有 44 例,仅 1 例滚片中未见肿瘤细胞,ROSE 技术的符合率达 97.78%。

2.2 ROSE 诊断与病理诊断时间对比：采集标本后收集 ROSE 报告与病理报告时间，ROSE 报告取得标本后的 4~52 min 内出具，平均时间 (13.58 ± 8.67) min；病理报告在 2 832~15 885 min 获得，平均时间 ($6\,908.76 \pm 5\,260.39$) min。两种诊断比较，差异有统计学意义 ($t=8.79$, $P=0.001$)。

3 讨论

ROSE 技术联合活检技术，不仅可以减少穿刺次数^[11-12]，还可以提高诊断阳性率，减轻对患者创伤，降低活检风险。取材后立即涂片，行 ROSE 检查，判断标本量是否足够及是否取到病变组织，甚至可以立即获得初步诊断^[5]：一旦取得足量合格标本，可立即终止操作，降低穿刺风险，相反，若未能取得合格标本，可调整取材部位及方法，确保得到理想标本，避免取得阴性标本，出现二次操作。本文结果中，以病理结果为金标准，ROSE 技术的符合率可高达 97.78%，说明 ROSE 技术肺癌准确率高。本文结果中 29 例患者通过支气管镜检查取材，取材后 ROSE 解读专员立即制片、染色、镜下观察，若镜下见到恶性细胞，超过 3 张片，则停止操作；12 例患者行 CT 引导下经皮肺穿刺活检术，穿刺过程中行 ROSE 检查，以提高获取标本的阳性率^[13-14]，检出恶性细胞后停止操作；另外 4 例患者大量胸腔积液进行胸膜活检术及胸腔闭式引流术，病理均可诊断肺癌，但 ROSE 技术中，其中 3 例患者胸膜组织滚片可见恶性细胞，1 例检测阴性。气管镜检查及 CT 引导下肺穿刺活检术联合 ROSE 技术后，41 例患者均在首次操作即取得阳性标本，且 ROSE 结果与病理结果符合率为 100%；而胸膜活检及胸腔闭式引流患者中，1 例患者病理结果与 ROSE 结果不相符，提示我们，当胸腔积液肿瘤细胞较少时，ROSE 阳性率可能较病理低，但仍需大量的数据进一步证实。

在获取活检组织的同时，往常规进行 ROSE 检查，结合临床，快速获得初步诊断，指导下一步诊疗，相比组织病理学检查，更加快捷、方便。ROSE 技术出具报告的平均时间远远小于病理报告时间，可帮助患者早期诊断，早期安排下一步诊疗计划，有望减少住院时间，从而减少住院费用。本文结果中平均在取得标本后 (13.58 ± 8.67) min 可出具 ROSE 报告，而出具病理报告的时间在获得标本后 ($6\,908.76 \pm 5\,260.39$) min，明显迟于 ROSE 报告时间。

综上所述，在肺癌的诊断过程中，结合 ROSE

技术可以弥补穿刺或活检组织量不足、病理出结果延迟等弱点，ROSE 的优势在于可快速取得较准确的诊断，也可为取得满意病理标本提供指导。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Zeng H M, Chen W Q, Zheng R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Global Health, 2018, 6 (5): e555-e567.
- [3] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 [J]. European Journal of Cancer, 2018, 103: 356-387.
- [4] 王霞, 杨宇飞. 肿瘤康复的研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17 (12): 86-92.
- [5] Wohlschlagel J, Darwiche K, Ting S, et al. Rapid on-site evaluation (ROSE) in cytological diagnostics of pulmonary and mediastinal diseases [J]. Pathologie, 2012, 33 (4): 308-315.
- [6] 张红. 快速现场评价的作用与局限性 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41 (6): 509-510.
- [7] Wang J, Zhao Y P, Chen Q Q, et al. Diagnostic value of rapid on-site evaluation during transbronchial biopsy for peripheral lung cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49 (6): 501-505.
- [8] Collins B T, Chen A C, Wang J F, et al. Improved laboratory resource utilization and patient care with the use of rapid on-site evaluation for endobronchial ultrasound fine-needle aspiration biopsy [J]. Cancer Cytopathol, 2013, 121 (10): 544-551.
- [9] Guo H, Liu S, Guo J, et al. Rapid on-site evaluation during endo-bronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer [J]. Cancer Lett, 2016, 371 (2): 182-186.
- [10] Hopkins E, Moffat D, Smith C, et al. Accuracy of rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspirates by respiratory registrars in training and medical scientists compared to specialist pathologists-an initial pilot study [J]. J Thorac Dis, 2018, 10 (7): 3922-3927.
- [11] Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: a randomized study [J]. Respiration, 2013, 85 (6): 486-492.
- [12] Madan N K, Madan K, Jain D, et al. Utility of conventional transbronchial needle aspiration with rapid on-site evaluation (c-TBNA-ROSE) at a tertiary care center with endobronchial ultrasound (EBUS) facility [J]. Cytol, 2016, 33 (1): 22-26.
- [13] Saha K, Sengupta M. Computed tomography guided fine needle aspiration cytology of pulmonary mass lesions in a tertiary care hospital: A two-year prospective study [J]. med-

know publications & media pvt ltd, 2014, 7 (2): 177.

[14] Nandwani R, Krishnan M G, Chandrakar S K, et al. Role and accuracy of rapid on-site evaluation of ct: guided fine needle

aspiration cytology of thoracic lesions [J]. Journal of Evolution of Medical & Dental Sciences, 2014, 3 (23): 6526-6538.

• 临床研究 •

慢性乙型肝炎病毒感染患者血清 sPD-1 检测的临床意义

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内科 (福州 350001) 黄雪平 王明霞 江丽凤¹ 陆玉萍 林志辉²

【摘要】目的 探讨血清中可溶性程序性死亡因子-1 (sPD-1) 在慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染患者中检测的临床意义。**方法** 选择我院就诊的慢性 HBV 感染非肝癌患者 41 例 (慢性 HBV 感染组) 和乙型肝炎性肝癌 (HCC) 患者 59 例 (HCC 组), 采用 ELISA 技术检测两组血清 sPD-1 的水平。比较 sPD-1 在慢性 HBV 感染组和 HCC 组之间及 HCC 组肝癌手术前后差异, 分析慢性 HBV 感染患者 sPD-1 水平与性别、年龄、抗病毒治疗等因素的关系。**结果** 慢性 HBV 感染患者血清 sPD-1 为 94.0 (85.0, 128.0) pg/mL, 而乙型肝炎性肝癌患者血清 sPD-1 为 28 (9.0, 44.5) pg/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。sPD-1 在肝癌与 HBV 感染非肝癌患者之间具有明显鉴别作用, 其截断值为 63 pg/mL (AUC: 0.916, $P < 0.001$)。肝癌患者 sPD-1 水平从切除前的 106 (43, 120) pg/mL 下降至切除后 2 天的 91 (34, 100) pg/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。慢性 HBV 感染抗病毒组 sPD-1 水平 [(111.37 ± 59.13) pg/mL] 明显低于未抗病毒组 [(306.09 ± 59.13) pg/mL], 差异有统计学意义 ($P = 0.025$)。慢性 HBV 感染 sPD-1 水平与年龄呈负相关 ($r = -0.82$, $P < 0.05$), 与性别等其他因素无明显关联 ($P > 0.05$)。**结论** sPD-1 在慢性 HBV 感染和肝癌的发生中可能发挥了一定的作用; 监测血清 sPD-1 值, 可能有助于预测乙型肝炎性肝癌的发生, 对肝癌有鉴别诊断的价值。

【关键词】 可溶性程序性死亡因子-1; 乙型肝炎; 肝癌; 抗病毒

【中图分类号】 R512.6⁺2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0008-04

Detection and clinical significance of soluble programmed death factor-1 in patients with chronic viral hepatitis

B HUANG Xueping, WANG Mingxia, JIANG Lifeng, LU Yuping, LIN Zhihui. Department of digestive internal medicine, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

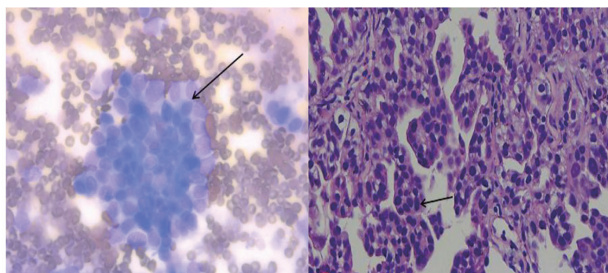
【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of serum soluble programmed death-1 (sPD-1) detection in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A total of 41 patients with chronic HBV infection without liver cancer (chronic HBV infection group) and 59 patients with HBV-induced hepatic carcinoma (HCC group) who were treated in our hospital were selected, and the serum sPD-1 levels in the two groups were detected by ELISA. sPD-1 of chronic HBV infection group and HCC group, as well as that before and after surgery in HCC group were compared, and the relationship between sPD-1 level and gender, age, antiviral therapy and other factors in patients with chronic HBV infection was analyzed. **Results** The serum sPD-1 of patients with chronic HBV infection was 94.0 (85.0, 128.0) pg/mL, while the serum sPD-1 of patients with HCC was 28 (9.0, 44.5) pg/mL, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). sPD-1 has a distinct role in discriminating between HCC and HBV-infected non-HCC patients, with a cut-off value of 63 pg/mL (AUC: 0.916, $P < 0.001$). The level of sPD-1 in patients with HCC decreased from 106 (43, 120) pg/mL before resection to 91 (34, 100) pg/mL two days after resection, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The level of sPD-1 in the antiviral group of chronic HBV infection (111.37 ± 59.13) pg/mL was significantly lower than that in the non-antiviral group (306.09 ± 59.13) pg/mL, and the difference was statistically significant ($P = 0.025$). The level of sPD-1 in chronic HBV infection was negatively correlated with age ($r = -0.82$, $P < 0.05$), and had no significant correlation with other factors such as gender ($P > 0.05$). **Conclusion** sPD-1 may play a certain role in the occurrence of chronic HBV infection and HCC. Monitoring serum sPD-1

基金项目: 福建医科大学启航基金 (2016QH108)

1 中山大学附属第五医院医保科; 2 通信作者, Email: 491589958@qq.com

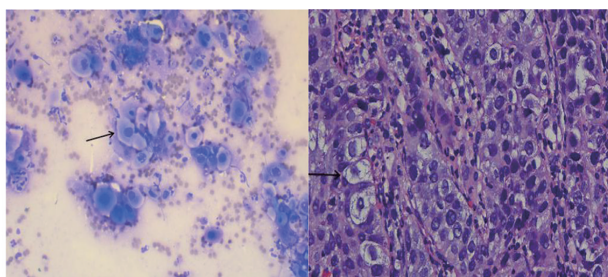
快速现场评价技术在肺癌诊断中的应用价值

(见正文第 5 页)



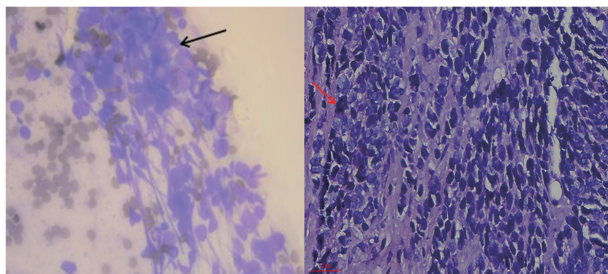
注：左图为 ROSE 表现，显微镜下见腺癌细胞（ $\times 200$ ）结果，镜下可见成团分布的癌细胞，细胞核大，胞浆丰富部分可见空泡；右图为其病理表现（HE $\times 400$ ），可见紊乱增生的腺癌细胞。

图 1 1 例腺癌患者的 ROSE 及病理表现



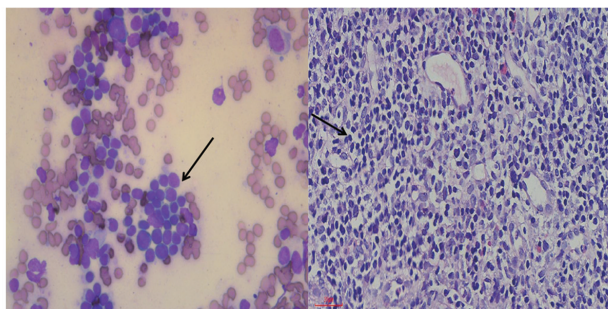
注：左图为 ROSE 技术显微镜下肺鳞癌细胞（ $\times 200$ ）结果，镜下可见不规则形癌细胞，胞浆呈“角化”的“均匀石膏样”；右图为其病理学表现（HE $\times 400$ ）。

图 2 1 例肺鳞癌患者的 ROSE 及其病理表现



注：左图为 ROSE 技术显微镜下小细胞肺癌（ $\times 200$ ）结果，镜下可见胞浆少，核仁缺如，可见坏死及核丝；右图为其病理表现（HE $\times 400$ ）。

图 3 1 例小细胞肺癌患者的 ROSE 及病理表现



注：左图为 ROSE 技术显微镜下黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤（ $\times 200$ ）结果，图中见大量淋巴细胞浸润；右图为其病理表现（HE $\times 400$ ），后期免疫组化 CD20 弥漫强阳性。

图 4 1 例黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤的 ROSE 及病理表现