

肺细胞病理学报告系统对肺肿瘤疾病的诊断价值

申会秀 孙涛^(通讯作者)

昭通市第一人民医院病理科, 云南 昭通 657000

摘要:目的: 评估《世界卫生组织肺细胞病理学报告系统》(World Health Organization Pulmonary Cytopathology Reporting System, WHO 系统) 在临床肺肿瘤中的应用价值。方法: 回顾接受呼吸道细胞病理学检查的 374 例患者样本, 通过对比细胞学与组织病理学诊断结果并依据 WHO 系统分类并分析, 结果: 374 例样本中, 不足/不充分/非诊断性 13 例 (3.5%), 良性 109 例 (29.1%), 非典型 35 例 (9.4%), 可疑恶性 13 例 (3.5%), 恶性 204 例 (54.5%)。各类别恶性风险 (ROM) 各异, 活检显示最高灵敏度和特异性 (均为 100%), 支气管刷检和痰液样本的诊断性能各异。结论: WHO 报告系统提升肺细胞病理学诊断一致性和准确性, 优化患者管理。

关键词: 肺细胞病理学; WHO 报告系统; 恶性风险; 液基细胞学

肺细胞病理学评估肺部疾病至关重要。但报告系统不统一制约沟通。2016 年, 巴氏细胞学会 (Papanicolaou Society of Cytopathology) 提出六级肺细胞病理学报告系统, 包含“非诊断性”“无恶性”“非典型”“肿瘤, 良性肿瘤, 低级别癌”“可疑恶性”和“恶性”六个分类^[1], 促进多学科协作。然而, 该系统中的某些分类, 如“肿瘤, 良性肿瘤, 低级别癌”和“非诊断性”, 存在诸多争议。2020 年, 日本肺癌学会和日本临床细胞学会提出了一个新的四级肺癌细胞病理学报告系统, 包括“无恶性”“非典型细胞”“可疑恶性”和“恶性”四个分类^[2]。尽管这些系统尝试通过标准化术语将分类与管理相结合来解决这些问题, 但它们尚未在全球范围内普及, 也不适用于所有细胞病理学环境。为此, 国际细胞学会与国际癌症研究机构 2022 年联合发布《世界卫生组织肺细胞病理学报告系统》。该系统旨在改进和标准化细胞病理学报告, 促进细胞病理学家与临床医生间的沟通, 整合证据并指出研究需求。WHO 系统尤其注重细胞制备技术, 以优化标本质量增强诊断准确性。这是首个适用于各种医疗基础设施环境的国际性系统, 并根据 ROM 将报告分为五类: “不足/不充分/非诊断性”“良性”“非典型”“可疑恶性”和“恶性”。五个描述性术语作为结构化报告的标题, 确保细胞病理学家能够统一使用专业术语, 并在报告中简明扼要地描述细胞病理学特征^[3]。本文旨在应用 WHO 系统对 374 例纤维支气管镜冲洗液液基细胞学样本进行分类, 并分析其敏感性和特异性, 以探讨该系统在临床实践中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2024 年 4 月昭通市第一人民医院接受呼吸道细胞病理学检查的患者样本。呼吸道细胞病理学样本根据 WHO 分类标准进行分类, 包括支气管刷检、超声引导支气管针吸活检 (EBUS-TBNA) 和痰液样本。排除标准包括胸腔积液和来自纵隔及支气管肺门淋巴结的活检样本^[4]。

1.2 方法

1.2.1 细胞学样本处理方法

所有样本均按照标准程序处理。支气管刷检及痰液样本采用安必平 (LBP) 沉降式液基细胞制片技术, 加入黏液稀释液震荡消化黏液过滤并离心两次, 弃上清液后震荡用于制片染色。EBUS-TBNA 样本则进行 HE 染色及必要辅助测试。

1.2.2 细胞学评估

所有样本由两名细胞病理学家独立评估, 按 WHO 肺细胞病理学报告系统规范报告进行细胞学肺癌分类。细胞学诊断类别包括不足/不充分/非诊断性、良性、非典型、可疑恶性和恶性。结果记录在案, 并与组织病理学诊断对比, 以评估 ROM。

1.2.3 样本充足性标准

样本充足性根据以下标准进行评估: 支气管刷检样本中, 支气管上皮细胞数量不超过巨噬细胞数量, 样本须包含 ≥ 500 个的上皮细胞和炎症细胞以确保有效评估, 且细胞应具备良好的形态学特征, 无明显破碎或退变现象, 同时要求样本背景清晰, 不应有过量血液、黏液或碎屑干扰观察^[5]; 样本经巴氏染色后, 细胞形态清晰可辨。EBUS-TBNA 样本应含有足够的肿瘤细胞或其他诊断性细

胞。对于痰液样本，离心后形成的细胞块应 ≥ 1000 个上皮细胞和炎症细胞以增加细胞密度，且尽可能保持细胞完整性，减少退变细胞的数量^[6]。所有样本均需满足上述标准，以便于后续的细胞学分析与诊断。

1.3 数据处理

本研究根据病理活检诊断结果计算液基细胞学技术（LCT）诊断的敏感性、特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）。使用 SPSS29.0 软件进行数据分析。通过对比细胞学诊断和组织病理学诊断，计算每个诊断类别的 ROM。通过 κ 系数估计各组细胞学诊断与病理活检的符合性， κ 系数的解释标准为： $\kappa \geq 0.75$ 为优良符合性， $0.4 \leq \kappa < 0.75$ 为符合性好， $\kappa < 0.4$ 提示符合性差。采用方差分析比较四组间的发病率，事后检验使用 Dunnett's 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料

在 2021 年 1 月至 2024 年 4 月期间，共分析了 1059 例行纤维支气管冲洗液检查的患者，其中包含咯血、胸痛和肺部肿块的病例。1059 例患者中，男性 730 例，女性 329 例。其中 374 例患者均行纤维支气管镜检查及组织活检，男性 306 例，平均年龄（ 62.51 ± 10.55 ）岁；女性 68 例，平均年龄（ 63.78 ± 8.93 ）岁。

2.2 细胞学评估和 WHO 报告系统的应用

根据 WHO 报告系统分类，374 例患者的细胞学样本有可用的组织病理学标本。大多数组织学样本是活检，主要来源于肺部。本研究共收集了多种类型的肺癌病例，总计 178 例。其中，腺癌 36 例（18.2%），鳞状细胞癌 62 例（31.3%），非小细胞肺癌 26 例（13.1%），小细胞癌 39 例（19.7%），复合型小细胞癌 1 例（0.5%），腺鳞癌 5 例（2.5%），神经内分泌肿瘤 1 例（0.5%），黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 1 例（0.5%），恶性不能确定类型 5 例（2.5%），唾液腺肿瘤 2 例（1.0%）。

2.2.1 纤维支气管镜联合 LCT 检查结果及细胞学病理分析

根据 WHO 报告系统分类，374 例患者的细胞学样本包括以下五个类别：

（1）不足/不充分/非诊断性：13 例（3.5%），由于材料稀少、质量差、有干燥伪影或被血液和黏液遮蔽而被分类为非诊断性。ROM 约 43%~53%，因此约 5.59 至 6.89 例为恶性。

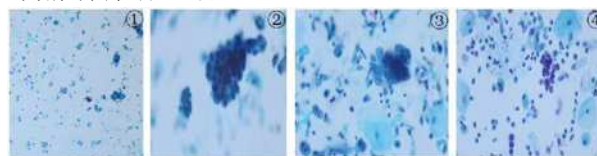
（2）良性：109 例（29.1%），细胞学诊断主要是描述性的，显示正常的肺组织成分。ROM 约 19%~64%，

因此约 20.71 至 69.76 例为恶性。

（3）非典型：35 例（9.4%），细胞学检查发现低细胞性、干燥伪影和保存不良的非典型细胞。ROM 约 46%~55%，因此约 16.10 至 19.25 例为恶性。

（4）可疑恶性：13 例（3.5%），病例表现出显著的细胞形态学非典型性，但由于标本质量差且数量不足，被重新分类为可疑恶性。ROM 约 75%~88%，因此约 9.75 至 11.44 例为恶性。

（5）恶性：204 例（54.5%），根据 WHO 报告系统明确恶性细胞病理特征，ROM 约 87%~100%，因此约 177.48 至 204.00 例为恶性，非小细胞肺癌（NSCLC）占 52 例（13.9%），小细胞癌（SCLC）占 39 例（10.4%），腺癌和鳞状细胞癌各占 36 例（9.6%）和 62 例（16.6%）。52 例 NSCLC 中，在湿固定涂片上进行了 TTF-1 和 p40 的 ICC 检测，以进一步分类为倾向腺癌的 NSCLC、倾向鳞状细胞癌的 NSCLC 和 NSCLC，分别占 16 例（4.3%）、10 例（2.7%）和 26 例（7%）。其余 5 例被分类为 NSCLC，考虑为腺鳞癌（图 1）。



图注①：正常肺液基细胞学（巴氏染色 100 \times ）②：腺癌 ③：鳞癌 ④：小细胞癌（巴氏染色 400 \times ）

图 1 肺细胞病理学

2.2.2 WHO 报告系统分类

表 1 WHO 报告系统分类

诊断类别	支气管刷检 (n)	痰液 (n)	活检 (n)
不足/不充分/非诊断性	13	10	2
良性	109	333	26
非典型	35	5	16
可疑恶性	13	1	2
恶性	204	25	328
总病例数	374	374	374

2.2.3 各诊断类别的恶性风险（ROM%）

在所有细胞学样本和各个亚型中，恶性和可疑恶性的 ROM 分别为 93% 和 81%。表 2 数据显示，不同诊断类别的 ROM 显著差异。其中，“不足/不充分/非诊断性”类别 ROM 为 48%，提示即使样本不足，仍有恶性可能；“良性”类别的 ROM 为 30%，存在潜在恶性风险；“非典型”类别 ROM 为 51%，恶性可能性升高；“可疑恶性”类别 ROM 达到 81%，恶性病变概率较高；“恶性”类别的 ROM 为 93%，高度恶性倾向明确。这些数据进一步支持了 WHO

报告系统在指导临床决策中的重要性,并为后续研究提供了有价值的信息。

表 2 各诊断类别的恶性风险 (ROM%)

诊断类别	总体 ROM% (n/N)	支气管刷检%(n/N)	活检%(n/N)	痰液%(n/N)
不足/不充分/非诊断性	48	75	40	83.3
良性	30	25	20	33.3
非典型	51	50	50	46.7
可疑恶性	81	100	75	88
恶性	93	87.5	90	93

2.3 不同诊断细胞学样本的灵敏度、特异性、PPV、NPV 和诊断准确性

表 3 总结支气管刷检、活检和痰液的灵敏度、特异性、PPV、NPV 和诊断准确率 (DA)。在各种检测方式中活检高灵敏度和特异性以及高诊断准确率(两者均为 100%)。相比之下,支气管刷检显示相对较低的灵敏度(66.3%)和 NPV(25.0%),但具有高特异性(90%)和 PPV(87.5%)。

表 3 不同诊断细胞学样本的灵敏度、特异性、PPV、NPV 和诊断准确性

细胞学样本	和诊断准确性				
	灵敏度 (n/N)	特异性 (n/N)	阳性预测值 (PPV) (n/N)	阴性预测值 (NPV) (n/N)	诊断准确性 (DA) (n/N)
支气管刷检	66.3%	90.0%	87.5%	25.0%	77.8%
活检	100%	100%	100%	100%	100%
痰液	70.1%	85.0%	92.5%	55.0%	80.0%

3 讨论

WHO 报告系统作为肺部细胞学标本报告的标准化框架,采用统一的术语和命名体系。其引入显著提高了病理学家与临床医生间的沟通效率,提供了诊断精确度,并优化了患者管理流程。本研究所得不足/不充分/非诊断性类别的整体 ROM 为 48%,与 O'Connor 等人^[7]的研究 (37.7%)、

2016 年发布的 PSC 指南 (40%) 及 Canberk 等人^[8]的研究 (64.01%) 结果相类似。相对较高 ROM 值提示,当临床怀疑恶性病变时,此类别样本需要进行重复取样。WHO 建议该类别的估计 ROM 范围为 40%~60%。值得注意的是,不同检测方法的充分性标准会影响 ROM 的评估。本研究中,支气管刷检和痰液样本表现出较高的 ROM 值(分别为 75.0%和 83.3%),而活检的 ROM 值较低。

本研究中良性类别的 ROM 为 30%,高于 O'Connor 等人 (18.1%)、Hiroshima 等人^[9] (19.3%) 和 Layfield 等人^[10] (20%) 的研究结果。WHO 基于回顾性研究估计的 ROM 范围为 20%~40%。本研究中较低的 ROM 可能与组织病理学相关样本数量有限和痰液样本占比较大,缺乏相应的组织学样本有关。

非典型类别的 ROM 为 51%,与 WHO 系统报告的 ROM 范围 50%~60%相符,约占所有案例的 3%~5%。本研究中的 ROM 百分比高于其他研究 (54%、59.1%、46.7%、42.8%)^[11]。在 35 个院内不确定类别中,所有案例被重新分类为非典型类别。这些案例中的“非典型”诊断是由于细胞学材料不足,不足以明确归类为良性或恶性,并且受限于临床和影像学发现。活检和支气管刷检的 ROM 分别为 50%和 100%,与其他研究结果一致。

本研究中,可疑恶性和恶性的 ROM 分别为 81%和 93%,与 WHO 系统基于已发表研究报告的 ROM (分别为 82%和 90%) 一致。案例比例分别为 3.5%和 54.5%,而 WHO 系统分别为 5%和 20%^[12]。与其他研究相似,ROM 随良性至恶性递增,证实了细胞学分类在估计 ROM 方面的有效性。恶性类别中,活检、支气管刷检 ROM 较高,表明肺部标本在检测恶性肿瘤的可靠性及准确性。

本研究计算了不同细胞学检测方法的灵敏度、特异性等指标。非典型、可疑恶性和恶性类别被视为阳性病例,活检显示 100%的灵敏度和特异性,而支气管刷检灵敏度为 66.3%。之前研究显示活检报道了其高灵敏度 (69%~97%) 和特异性 (96%~100%)。痰液标本因恶性组织病理学诊断数量有限,灵敏度无法计算。不同细胞学检测方法的诊断准确性各异,活检的准确性最高为 100%,而支气管的准确性为 77.8%,这与王静^[13]、郭会芹等人^[14]、晋萍等人^[15]和 O'Connor 等人^[7]的研究一致。脱落细胞学标本显示了良好的检测效果。

尽管本研究证实了 WHO 系统在肺细胞病理学诊断中的有效性,但仍需要进一步探讨和改进。鉴于本研究样本数量有限,未来研究应扩大样本规模,纳入痰液、支气管

肺泡灌洗液等多种类型样本,增强统计意义,确保结果可靠且普遍适用。此外,本研究仅在单一医疗机构进行,结果可能受地区和机构特异性影响。随着WHO系统的普及,细胞病理学诊断能为临床提供更全面精准的建议,辅助临床医生做出最优决策。未来研究还应当包括长期随访,评估不同诊断类别的预后,验证WHO系统的临床应用价值,并为患者管理提供数据支持。

WHO系统为肺细胞病理学提供了标准化、可重复的诊断框架,促进了病理学家与临床医生的沟通并优化患者管理。未来将推广该系统,提升诊断质量和效率,改善患者诊疗效果。

参考文献:

- [1] Reetu K ,Arpitha K ,Nalini G , et al.The WHO system versus the Papanicolaou society of cytopathology system for reporting pancreaticobiliary cytology for risk stratification—which is better?[J].Diagnostic cytopathology,2023,
- [2] Gajdzis P ,Brise J H ,Klijanienko J .Diagnostic performance of fine-needle aspiration in soft tissue tumors: Application of the World Health Organization System for Reporting Soft Tissue Cytopathology and risk of malignancy assessment.[J].Cancer cytopathology,2024,
- [3] Hsiao Y W ,Wang Q .Risk of malignancy and overall survival associated with the diagnostic categories in the World Health Organization Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology.[J].Cancer cytopathology,2024,
- [4] Selvaraj S ,Dharmalingam P ,Alashetty S , et al.Reproducibility assessment of WHO reporting system for pancreaticobiliary cytopathology: A single institution experience.[J].Diagnostic cytopathology,2024,
- [5] Layfield J L ,Dodd L ,Esehua M .World Health Organization Reporting System for Soft Tissue Cytopathology: Risk of malignancy and reproducibility of categories among observers.[J].Diagnostic cytopathology,2024,52(9):480-484.
- [6] Centeno A B ,Saieg M ,Siddiqui T M , et al.The World Health Organization Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology: Overview and Summary.[J].Cancer cytopathology,2024,132(7):396-418.
- [7] O'Connor ,R. ,Mitchell , et al. Focused review of investigation, management and outcomes of salivary gland disease in specialty-specific journals [J]. British journal of oral and maxillofacial surgery, 2014, 52 (6): 483-490.
- [8] C D M ,S C ,N D P , et al. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results. [J]. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology, 2018, 29 (5): 407-417.
- [9] Hiroshima Y ,Fukumitsu N ,Saito T , et al.Concurrent chemoradiotherapy using proton beams for unresectable locally advanced pancreatic cancer[J].Radiotherapy and Oncology,2019,136:37-43.
- [10] J L L ,Tao Z ,Magda E .PD-L1 immunohistochemical testing: A review with reference to cytology specimens. [J].Diagnostic cytopathology,2022,51(1):51-58.
- [11] Meena R ,Nambirajan A ,Mohan A , et al.Retrospective application of WHO reporting system for lung cytopathology with assessment of risk of malignancy.[J].Journal of the American Society of Cytopathology,2024,13(3):183-193.
- [12] C F S ,Lukas B ,Sule C ,et al.The World Health Organization Reporting System for Lung Cytopathology.[J].Acta cytologica,2022,67(1):80-91.
- [13] 王静.痰和纤维支气管镜刷片细胞学检查在肺癌诊断中的应用[J].淮海医药,2013,31(04):297-299.
- [14] 郭会芹,张智慧,曹箭,等.痰和纤维支气管镜刷片细胞学检查在肺癌诊断中的意义[J].实用癌症杂志,2009,24(01):57-59.
- [15] 晋萍,魏永丽,李明发,等.纤维支气管镜刷片细胞学检查在临床肺癌诊断中的应用[J].昆明医学院学报,2011,32(03):63-65+75.

作者简介: 申会秀,女,汉族,云南省昭通市人,本科,单位:云南省昭通市第一人民医院,研究方向:细胞病理学及消化组织病理学。通讯作者:孙涛,男,汉族,云南省昭通市人,本科,单位:云南省昭通市第一人民医院,研究方向:细胞病理学、头颈组织病理、骨肉瘤及人工智能。