

# Clinical Value of DNA Ploidy Analysis in the Diagnosis of Bronchial Malignancy

Weijun Liu, Chunmei Du, Xinyue Huang, Danping Lu

First People's Hospital of Jintang County, Department of Pathology, Jintang Hospital, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu Sichuan  
Email: 1686421134@qq.com

Received: Mar. 17<sup>th</sup>, 2020; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2020; published: Apr. 21<sup>st</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To explore the clinical value of DNA ploidy analysis combined with conventional exfoliation cytology in the diagnosis of bronchial malignant tumors, and find an ideal method for early diagnosis of bronchial malignant tumors. **Methods:** A total of 123 patients with bronchial malignant tumor confirmed by biopsy admitted to our hospital from January 2017~June 2018 were enrolled in the observation group, and 235 patients with non-malignant tumor and intraepithelial neoplasia were enrolled in the control group. Both groups received DNA ploidy and bronchofiberscope brush smear cytology analysis. **Results:** The specificity of bronchial exfoliation cytology was higher than DNA ploidy analysis, but the sensitivity was lower than DNA ploidy analysis. The overall sensitivity and specificity were 79.67% and 98.74%, respectively. The overall sensitivity and specificity of DNA ploidy analysis for the diagnosis of bronchial malignancy were 100% and 97.02% respectively. The sensitivity of DNA ploidy analysis was significantly higher than that of exfoliation cytology in bronchial malignancy and different grades of intraepithelial neoplasia, especially in bronchial malignancy and high-grade intraepithelial neoplasia, both of which were highly sensitive (>98.37%). **Conclusion:** DNA ploidy analysis showed good sensitivity and repeatability in the diagnosis of bronchial malignancy or intraepithelial neoplasia, but less specificity. If combined with exfoliation cytology, detection rate and accuracy of bronchial malignant tumor can be highly improved, especially in the early stage or high-grade intraepithelial neoplasia. Thus, DNA ploidy analysis is a good complement to the detection of bronchial exfoliation cytology to prevent misdiagnosis and missed diagnosis.

## Keywords

Bronchial Cells, DNA Ploidy Analysis, Exfoliated Cell Examination, Tumor Diagnosis

# DNA倍体分析在支气管恶性肿瘤中的诊断价值

柳维军, 杜春梅, 黄新悦, 鲁丹萍

金堂县第一人民医院 - 四川大学华西医院金堂医院病理科, 四川 成都  
Email: 1686421134@qq.com

收稿日期: 2020年3月17日; 录用日期: 2020年4月14日; 发布日期: 2020年4月21日

## 摘要

目的：探讨DNA倍体分析配合常规脱落细胞学在支气管恶性肿瘤诊断中的临床意义，寻找对支气管恶性肿瘤，特别是肿瘤早期诊断的理想方法。方法：收集2017年1月~2019年6月我院病理科经活检证实的123例支气管恶性肿瘤患者支气管脱落细胞合格标本作为实验组，235例非恶性肿瘤及上皮内瘤变患者支气管脱落细胞合格标本为对照组，分别进行DNA倍体分析及脱落细胞学检查。结果：支气管脱落细胞检查的特异性高于DNA倍体分析，敏感性低于DNA倍体分析。其总体敏感性为79.67%，总体特异性为98.74%，DNA倍体分析对支气管恶性肿瘤诊断的总体敏感性为100%，总体特异性为97.02%。在支气管恶性肿瘤及不同级别上皮内瘤变中，DNA倍体分析的敏感性明显高于支气管脱落细胞学检查，尤其是对支气管恶性肿瘤及高级别上皮内瘤变的敏感性极高，均大于98.37%。结论：DNA倍体分析对支气管恶性肿瘤或上皮内瘤变诊断的敏感性及重复性均较好，但特异性不足。如结合脱落细胞学检查，可提高支气管恶性肿瘤，特别是肿瘤早期或高级别上皮内瘤变的检出率或准确率，防止误诊及漏诊，是支气管脱落细胞学检测很好的补充。

## 关键词

支气管细胞，DNA倍体分析，脱落细胞检查，肿瘤诊断

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

支气管恶性肿瘤是支气管粘膜上皮细胞、神经内分泌细胞及间叶源性组织等发生的一类恶性肿瘤。自20世纪中期以来其发病率呈现明显上升，近年有逐渐增高的趋势，目前已成为全世界最常见、最致命的恶性肿瘤之一[1]。深入研究其诊断方法，对支气管恶性肿瘤的早诊断、早预防、提高治疗效果及患者的生活质量具有重要意义。本文回顾性分析了本院358例纤维支气管镜刷取细胞的DNA倍体分析检查及脱落细胞学检查结果。通过对比分析DNA倍体分析检查与脱落细胞学检查两种方法的敏感性和特异性，评估DNA倍体分析检查在支气管恶性肿瘤诊断中的临床意义及应用价值。

## 2. 材料与方

### 2.1. 材料

收集本院2017年1月~2019年6月呼吸内科支气管细胞标本358例，所有病例均进行了DNA倍体分析及脱落细胞检查。其中经组织活检证实支气管恶性肿瘤患者123例，上皮内瘤变患者10例，细胞DNA倍体分析阳性病例130例，阴性病例228例，脱落细胞阳性病例98例，上皮内瘤变病例10例。支气管恶性肿瘤中男性93例，平均年龄65.9岁；女性30例，平均年龄61.5岁。全部研究对象均自愿参加本研究，经本院医学伦理委员会审核通过，签署知情同意书。

### 2.2. 方法

所有病例均按照DNA倍体分析及支气管脱落细胞涂片规范采集标本。DNA倍体分析采用沉降式液基薄层制片，进行DNA-Feulgen染色，由DNA倍体分析仪自动扫描切片诊断，人工复诊。支气管脱落细胞采用常规制片，HE染色后常规诊断。

DNA 倍体分析自动诊断技术原理[2]: 1 个 C (倍体)为正常 G0/G1 细胞 DNA 含量的一半, 故 G0/G1 细胞为 2C 细胞(2 倍体细胞), 而 G2/M 细胞为 4C 细胞(4 倍体细胞)。当被测细胞处于 G0/G1 期时, 其 IOD 量与正常细胞 IOD 平均值很接近, 故 DNA 指数为 1, 即 2C; 当细胞处于 G2/M 期时, 其 IOD 量正好为正常细胞 IOD 平均值的 2 倍, 故 DNA 指数为 2, 即 4C; 处于 S 期的细胞, DI 指数在 1~2 之间, 即 2C~4C 之间; 正常细胞静止期核内有 23 (2C)对染色体, 分裂期核内有 46 对(4C)染色体, 故当细胞癌变时, 细胞核内染色体异常增生, DNA 含量多超过 5C。

判读标准[2]: DNA 倍体分析标本片 IOD 值控制在 100~140 之间, 扫描细胞数  $\geq 2000$  为合格标本。扫描细胞 DI 值  $\geq 2.5$  时, 判定为阳性, 提示可能存在恶性肿瘤细胞或高级别上皮内瘤变细胞。如扫描细胞 DI 值  $\leq 2.5$ , 判定为阴性, 提示未查见恶性肿瘤细胞。

### 2.3. 统计学处理

所有结果均采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析处理, 采用 *t* 检验。

## 3. 结果

### 3.1. DNA 倍体分析及脱落细胞检查在支气管恶性肿瘤的敏感性和特异性比较

统计结果显示, 支气管脱落细胞检查的特异性高于 DNA 倍体分析检查, 但敏感性低于 DNA 倍体分析。支气管脱落细胞检查的总体敏感性为 79.67%, 总体特异性为 98.74%; DNA 倍体分析对支气管恶性肿瘤诊断的总体敏感性为 100%, 总体特异性为 97.02% (见表 1)。

**Table 1.** Sensitivity and specificity of DNA ploidy analysis and exfoliated cell examination in the detection of bronchial malignancy

**表 1.** DNA 倍体分析和脱落细胞检查在支气管恶性肿瘤检测中的敏感性和特异性分析

诊断结果	DNA 倍体分析			支气管脱落细胞检查		
	支气管恶性肿瘤	对照组	合计	支气管恶性肿瘤	对照组	合计
阳性	123	7	130	98	10	108
阴性	0	228	228	25	225	250
合计	123	235	358	123	235	358

### 3.2. DNA 倍体分析及脱落细胞检查在支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变的敏感性分析

对于支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变, 两种检查方法的敏感性存在差异。就支气管恶性肿瘤而言, 其 DNA 倍体分析的敏感性明显高于支气管脱落细胞检查, 且在不同级别上皮内瘤中的敏感性也高于支气管脱落细胞学检查。同时 DNA 倍体分析在支气管恶性肿瘤及高级别上皮内瘤变中具有极好的敏感性, 均 $>98.37\%$  (见表 2)。

**Table 2.** Sensitivity analysis of DNA ploidy analysis and exfoliated cell examination in the detection of bronchial malignancy and intraepithelial neoplasia

**表 2.** DNA 倍体分析和脱落细胞检查在支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变检测中的敏感性分析

	数目	DNA 倍体分析	支气管脱落细胞检查
支气管恶性肿瘤	123	121 (98.37%)	98 (79.67%)
高级别上皮内瘤变	7	7 (100%)	7 (70%)
低级别上皮内瘤变	3	2 (66.67%)	1 (33.33%)

## 4. 讨论

支气管恶性肿瘤主要发生于气管、主支气管及肺内各级支气管，是呼吸系统中常见的恶性肿瘤。肿瘤组织学类型以鳞状细胞癌多见，约占肺癌的 40% [3]，也可发生基底细胞癌、腺癌、腺鳞癌、淋巴上皮癌、神经内分泌癌以及其它少见恶性肿瘤。

支气管恶性肿瘤的诊断方法较多，如纤维支气管镜检查，经皮肺穿活检，影像学检查，支气管脱落细胞学检查等方法。其最可靠的是纤支镜活检，是目前认为支气管恶性肿瘤诊断的金标准[4]，可对绝大多数支气管恶性肿瘤作出准确诊断。但对未形成新生物或占位以及支气管上皮内瘤变的病例有一定的局限性，由于准确取样困难，常易出现漏诊；经皮肺穿活检对肺周围型肺癌效果较好，对一些影像学检查难以发现的支气管早期肿瘤或上皮内瘤变的诊断作用有限；影像学诊断对肿瘤的性质及组织学类型常难以作出判断，仅对评估肿瘤的分级，检测淋巴结转移和远处转移有较好的作用，对支气管早期恶性肿瘤或上皮内瘤变无法检测。痰脱落细胞学及支气管刷片检查常因支气管炎、支气管扩张、病毒性肺炎、霉菌病及放射性病变时，肺泡内的巨噬细胞和增生的肺泡上皮细胞可误为癌细胞，作出假阳性诊断[1]。部分支气管上皮内瘤变病例，也常因细胞异型性相对较小，涂片较厚影响观察出现漏诊。

DNA 倍体分析现已用于肿瘤的早期诊断，目前在宫颈癌、泌尿系统肿瘤、鼻咽部癌及身体其它很多重要脏器恶性肿瘤的早期诊断有一定应用[5] [6] [7]，也有在各种体液诊断中的应用报道[8]。应用 DNA 倍体分析配合常规脱落细胞在支气管恶性肿瘤或上皮内瘤变诊断的应用未见研究报道，仅有毛志远等学者对支气管灌洗液细胞的诊断作过研究报道[9]。由于 DNA 倍体分析是基于肿瘤细胞 DNA 的非整倍性，当组织发生恶性变时，其肿瘤细胞常有着异常的 DNA 含量，通过对 DNA 倍体检测，即可知道标本中是否存在突变的细胞以及突变细胞的数量，且可重复性强。有文献报道，其是一个可靠的肿瘤检测方法，可用于检测大多数恶性肿瘤[10]。由于支气管肿瘤的发生是在各种致癌因子的刺激下，支气管细胞发生上皮内瘤变及癌变。在发生癌变的过程中，病变细胞 DNA 含量也要发生相应的变化，为 DNA 倍体分析应用于支气管肿瘤诊断提供了理论依据。纤支镜检查是收集支气管粘膜细胞理想方法，可为 DNA 倍体分析检查提供合格样本。我们通过对 358 例支气管细胞进行 DNA 倍体分析配合常规支气管脱落细胞检查的研究发现，其在支气管恶性肿瘤或上皮内瘤变诊断中的敏感性和特异性方面，高级别恶性肿瘤的敏感性及其特异性均明显高于低级别恶性肿瘤，与文献报道类似[11]。支气管脱落细胞的敏感性低于细胞 DNA 倍体分析检查，但特异性高于 DNA 倍体分析。其总体敏感性为 79.67%，总体特异性为 98.74%。DNA 倍体分析对肺恶性肿瘤诊断的总体敏感性为 100%，总体特异性为 97.02%。由此可见，DNA 倍体分析的敏感性要优于支气管脱落细胞，其特异不及支气管脱落细胞。在支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变中，两种检查方法的敏感性也存在差异。支气管恶性肿瘤 DNA 倍体分析的敏感性明显高于支气管脱落细胞检查，且在不同级别上皮内瘤变中的敏感性也高于支气管脱落细胞学检查。研究同时发现 DNA 倍体分析在支气管恶性肿瘤及高级别上皮内瘤变中均具有极好的敏感性，均>98.3%。通过分析，其原因主要是由于 DNA 倍体分析检测的是细胞内 DNA 含量的变化，检测指标较为客观，可重复性好，检测结果稳定可靠。而脱落细胞观察的是细胞的异型性，在面对早期支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变时，不同经验的病理医生常可能作出不同的判断，或过诊或诊断不足。因此 DNA 倍体分析在对支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变的诊断中具有明显优势。

在研究中还发现，两种检测方法均存在一定的不足。DNA 倍体分析虽对癌变或上皮内瘤变的支气管细胞较为敏感，但难对肿瘤的组织学类型作出判断，在支气管病毒感染或其它感染性炎症时，也可使支气管上皮细胞 DNA 含量可出现一定的增高而导致 DNA 倍体异常而引起过度诊断或误诊[12]。而脱落细胞学检查虽特异性较好，但其常因标本采集不理想，涂片较厚，染色不佳及人为因素等而影响诊断，导

致检出率较低,可重复性差等不足。因此,在临床工作中病理医生应充分认识和利用 DNA 倍体分析与支气管脱落细胞检查两种诊断的优缺点,用好 DNA 倍体分析对肿瘤较好的敏感性及脱落细胞学检查的特异性。防止单凭某一种检查而草率作出病理定性诊断,给患者带来损害。我们倡导二者联合检查,可有效提高支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变诊断的准确性及阳性率,使其成为支气管恶性肿瘤及上皮内瘤变诊断的金标准[13]。

本实验结果的评价说明 DNA 倍体分析技术与常规脱落细胞学结合检查对支气管恶性肿瘤的诊断,特别是早期恶性肿瘤或上皮内瘤变的发现具有较好的临床诊断意义,值得临床普及推广应用。

## 致 谢

本文得到四川大学华西医院病理科张尚福教授指导,在此表示感谢!

## 参考文献

- [1] 刘彤华,李维华,等. 诊断病理学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2012:121-131.
- [2] 夏朝涌. 图像分析仪在测定肿瘤细胞 DNA 含量、倍体分析中的若干问题[J]. 中华病理学杂志,1999,28(4):307-308.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南:病理学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:595.
- [4] 刘彤华,刘复生,等. 疑难外科病理诊断与鉴别诊断[M]. 北京:科学技术文献出版社,2006:67.
- [5] 李苗,刘芳芳,邸媛,等. DNA 定量分析联合阴道镜在诊断宫颈癌及高级别宫颈上皮内瘤变中的价值[J]. 中国妇幼保健杂志,2012(18):2841-2844.
- [6] 唐燕,余龙. 尿路上皮癌诊断中 DNA 倍体分析和尿脱落细胞学检查的临床价值[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(6):636-639.
- [7] 张林重,任力,李炜,等. 术中组织印片细胞 DNA 倍体分析在甲状腺疾病中的诊断意义[J]. 诊断病理学杂志,2016,23(8):593-596.
- [8] 何秋阳,钟国梁,杨国顺,等. DNA 倍体分析与细胞学检测对良恶性浆膜腔积液诊断的比较[J]. 实验与检验医学,2018,36(3):317-319.
- [9] 毛志远,熊梅,任力,等. DNA 倍体分析在良恶性支气管刷片或支气管灌洗液中的诊断价值[J]. 华西医学,2014,29(12):2226-2229.
- [10] Brun, S., Torrissi, R., Costantini, M., *et al.* (2000) Assessment of DNA Flow Cytometry as a Surrogate End Point Biomarker in a Bladder Cancer Chemoprevention Trial. *Journal of Cellular Biochemistry*, **76**, 311-321. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(20000201\)76:2<311::AID-JCB14>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(20000201)76:2<311::AID-JCB14>3.0.CO;2-A)
- [11] 吴康,满艳茹,唐文潇,等. 自动尿液细胞 DNA 定量分析对泌尿系统炎症与膀胱癌的鉴别诊断价值[J]. 中国临床医学,2016,23(5):629-632.
- [12] 仲娣,李彬,付芸,等. 三种常用宫颈癌检查方法比较[J]. 中国组织化学与细胞化学志,2018,27(5):476-480+486.
- [13] 郭光云,张立波,陈功,等. DNA 倍体分析系统鉴别良恶性胸腔积液的价值[J]. 中国现代医学杂志,2008(2):183-185.