

细针穿刺细胞学在乳腺肿块诊断中的临床应用

李 沛,杭国琴,许 云,杨荣生,彭 骏(湖北中医药大学附属医院/襄阳市中医医院 441000)

【摘要】 目的 探讨细针穿刺细胞学检查(FNAC)在乳腺肿块诊断中的应用价值及诊断体会。**方法** 回顾分析 554 例乳腺肿块患者的 FNAC,并对其 FNAC 进行做病理对照。**结果** FNAC 与病理组织学结果进行对比分析,总准确率 96.0%,敏感度 94.3%,特异度 96.8%,假阴性率 5.1%,潜在假阳性率 3.2%。**结论** FNAC 可以部分替代乳腺癌术中冰冻切片,对部分良性肿块确定组织学类型。

【关键词】 乳腺肿块; 细针吸取; 细胞学诊断; 病理对照
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.08.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)08-0944-02

Clinical application of fine needle aspiration cytology in the breast lumps diagnosis LI Pei, HANG Guo-qin, XU Yun, YANG Yong-sheng, PENG Jun (Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine/Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the application value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of breast lumps. **Methods** 554 patients with breast lumps doing fine needle aspiration needle aspiration biopsy were analyzed retrospectively with pathological control. **Results** By comparative analysis of fine needle aspiration cytology and histopathological results, the total accuracy rate was 96.0%, the sensitivity was 94.3%, the specificity was 96.8%, the false negative rate was 5.1% and the potential false positive rate was 3.2%. **Conclusion** FNAC diagnostic accuracy of breast lumps are high, especially important for breast cancer screening. It also can partially substitute frozen section in breast cancer surgery and determine the histological type of some benign tumors.

【Key words】 breast lumps; fine needle aspiration; cytological diagnosis; pathologic control

细针吸取细胞学检查(FNAC)是一种操作简单、创伤小、诊断迅速和准确率较高的诊断方法,已成为临床诊断乳腺疾病的重要检测手段^[1]。对本科 2007 年 1 月至 2011 年 12 月 554 例进行 FNAC 诊断的乳腺肿块患者资料进行分析,并与病理组织学结果进行对照,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2007 年 1 月至 2011 年 12 月共 554 例行乳腺肿块 FNAC 检查并行病理切片组织学分型诊断的患者,其中男 43 例,女 511 例,年龄 18~72 岁,平均 44 岁,乳腺肿物直径 1.1~5.6 cm,单发 478 例,多发 76 例,单侧 499 例,双侧 55 例。

1.2 方法

1.2.1 FNAC 检查方法 患者坐卧或仰卧位,充分暴露乳腺包块。5 mL 一次性注射器,7 号针头,局部消毒,绷紧皮肤,固定包块,非麻醉下将针头刺入包块,保持注射器内持续负压,可不同方向穿插轻轻抽吸数次,见针乳头有吸出物,将针退出。退针时可以保持低负压,对较大包块可取 2~3 个穿刺点穿刺。针头对准载玻片喷射数次,将吸出物制成薄片 3~6 张,晾干,瑞氏姬姆萨染液染色 10~15 min,镜检。

1.2.2 细胞学诊断标准 依据相关文献标准^[2-3],分 6 级统计:0 级为穿刺取材不满意,未见诊断性细胞。I 级为细胞学完全呈良性表现,导管上皮细胞分化良好,细胞排列规则。II

级为导管上皮细胞分化轻度异常,排列较规则,可见拥挤重叠,细胞核出现轻度异型性,仍属良性范畴。III 级为可疑恶性,导管上皮细胞分化轻-中度异常,细胞排列紊乱,核染色质增粗,出现小核仁,但不够诊断恶性,或诊断性细胞数量太少,不敢轻易诊断恶性。IV 级可考虑为恶性,但不敢肯定绝对为恶性,导管上皮细胞分化中或少数重度异常,细胞排列紊乱,核染色质明显增粗,出现核仁和坏死物。V 级为明确肯定绝对为恶性,导管上皮细胞具有明显恶性肿瘤细胞特征,细胞大小悬殊,排列紊乱,核仁明显,背景污秽见坏死、裸核等。

1.3 统计学处理 细胞学诊断准确性统计方法采用国际通用准确性统计方法(Frable,1989)^[3]。

2 结 果

2.1 176 例乳腺恶性肿瘤病理学与细胞学诊断结果 176 例乳腺组织病理学诊断为恶性肿瘤患者,针吸细胞学诊断良性病变者共 10 例,其中 6 例为浸润性导管癌,2 例为小叶癌,1 例为原位癌,假阴性率 5.1%,敏感度 94.3%。此外,176 例乳腺恶性病变者中 131 例被 FNAC 明确诊断为 V 级,明确诊断率 74.4%,见表 1。

2.2 378 例乳腺良性肿块病理学与细胞学诊断结果 378 例病理学诊断明确为良性肿块患者中 FNAC 诊断准确率达 96.8%,其中对于乳腺炎、乳腺囊肿、乳汁潴留囊肿、男性乳腺发育等的诊断与组织病理学诊断结果完全一致,见表 2。

表 1 176 例乳腺恶性肿瘤病理学与细胞学诊断结果对照分析

病理学诊断	n	细胞学诊断(n)						假阴性(n)	假阴性率(%)	敏感度(%)
		0	I	II	III	IV	V			
浸润性导管癌	143	1	0	5	7	12	118	6	4.2	95.8
浸润性小叶癌	19	1	0	1	3	9	5	2	10.5	89.5

续表 1 176 例乳腺恶性肿瘤病理学与细胞学诊断结果对照分析

病理学诊断	n	细胞学诊断(n)						假阴性(n)	假阴性率(%)	敏感度(%)
		0	I	II	III	IV	V			
髓样癌	4	0	0	0	0	0	4	0	0.0	100.0
导管内癌	2	0	0	1	0	1	0	1	50.0	50.0
浸润性乳头状癌	2	0	0	0	1	0	1	0	0.0	100.0
小叶原位癌	1	0	0	1	0	0	0	1	100.0	0.0
炎性乳癌	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0	100.0
黏液腺癌	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0	100.0
派杰病	1	0	0	0	0	0	1	0	0.0	100.0
恶性叶状肿瘤	2	0	0	0	1	1	0	0	0.0	100.0
合计	176	2	0	8	12	23	131	10	5.1	94.3

表 2 378 例乳腺良性肿块病理学与细胞学诊断结果对照分析

病理学诊断	n	细胞学诊断(n)						假阳性(n)	假阳性率(%)	可疑阳性(n)	潜在假阳性率(%)	特异度(%)
		0	I	II	III	IV	V					
乳腺增生症	173	1	142	23	7	0	0	0	0	7	4.0	96.0
乳腺纤维腺瘤	87	0	81	2	4	0	0	0	0	4	4.6	93.4
导管内乳头状瘤	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
乳腺炎	22	0	19	3	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
乳腺囊肿	24	0	22	2	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
乳汁潴留囊肿	17	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
哺乳期乳腺增生	4	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
乳腺结核	3	0	0	2	1	0	0	0	0	1	33.3	66.7
男性乳腺发育	44	0	42	2	0	0	0	0	0	0	0.0	100.0
合计	378	2	329	35	12	0	0	0	0	12	3.2	96.8

3 讨 论

3.1 乳腺肿块 FNAC 的临床应用 本组 554 例乳腺肿块 FNAC 诊断的总准确率 96.0%，敏感度 94.3%，特异度 96.8%，假阴性率 5.1%，潜在假阳性率 3.2%，穿刺取材成功率 99.28%，与文献[4-6]报道相近，说明本院细针穿刺技术等方面已达到一定水平。本组 176 例乳腺癌 131 例被 FNAC 明确诊断为Ⅴ级，明确诊断率 74.4%，该明确诊断部分可直接手术，免去术中冰冻切片环节；而对于细胞学诊断Ⅲ～Ⅳ级的病例则采取术中冰冻切片进一步确诊，以避免漏诊。本组 378 例良性肿块中 FNAC 总诊断准确率达 96.8%，其中对于乳腺炎、乳腺囊肿、乳汁潴留囊肿、男性乳腺发育等的诊断与组织病理学诊断结果完全一致。由此可见，FNAC 对乳腺肿块的鉴别有独特价值。通过 FNAC 确定乳腺肿块的性质决定了临床的治疗方案、手术切除方式及患者预后情况，使一部分良性病变的患者免去不必要的手术，可替代部分乳腺癌术中冰冻切片检查，对乳腺肿块有很高的诊断价值，值得临床大力推广^[7]。

3.2 乳腺肿块 FNAC 诊断假阴性及假阳性原因分析 FNAC 具有一定局限性，可出现假阴性结果。其假阴性率较高，文献报道为 2%～20%，本组资料假阴性 10 例(5.1%)，其中 6 例为浸润性导管癌，2 例为小叶癌，1 例为原位癌，1 例为导管内癌。6 例浸润性导管癌中，有 1 例肿块直径小于 2 cm，针吸不理想，诊断性细胞过少而误诊；1 例穿刺时出血，标本凝固导致

涂片不清晰而误诊；2 例肿块过大，只有部分发生癌变，而针吸部位恰好不在此位而误诊；2 例妊娠期乳腺肿块，涂片内细胞具有轻度大小不等，核仁明显，当时考虑可能受妊娠期内分泌影响而未作出恶性诊断。小叶癌因小叶癌实质细胞较少，针吸取取细胞数量少，且肿瘤细胞异型性较小而误诊。原位癌因有纤维囊性变化误导而出现假阴性诊断。导管内癌涂片内细胞数量虽然较多，但细胞大小较一致，异型性不显而误诊。分析原因造成假阴性诊断主要有两方面因素：一是取材方面的因素：(1)肿块太小且位置深，细针未能准确刺入肿块内。(2)恶性肿瘤多血供丰富，针吸时易出血导致有效细胞收集不足。(3)误刺入大肿块未发生病变部位或中心坏死及炎症区域导致涂片诊断性细胞很少或没有。二是诊断方面的因素：细胞异型性不显，诊断者由于经验不足而对细胞学异型性不明显或少见的恶性肿块误诊为良性；或诊断比较保守，担心过诊造成医疗事故。

乳腺肿块 FNAC 诊断恶性趋向于谨慎，均严格按照恶性诊断标准执行，所以一般不会出现真正的假阳性，所谓容易出现假阳性，大多是可疑阳性，即潜在假阳性。分析本组 12 例潜在假阳性及结合文献，乳腺肿块 FNAC 诊断潜在假阳性的原因主要见于：(1)制片过程中人为造成细胞形态的改变，呈现一定异型性。(2)乳腺纤维腺瘤生长活跃时涂片中导管上皮细胞轻度增大，细胞核轻至中度异型性，染色质(下转第 948 页)

色后可看到与预期大小一致的条带,见图 4。

2.5 人群血清抗体检测 用原核表达的 hMPV-N 蛋白对小于 2 岁患儿血清标本及健康儿童血清 53 份进行 IgG 检测,结果见图 5;患儿血清阳性率为 53.9%(55/102),健康儿童的阳性率为 23.8%。

3 讨论

hMPV 生长缓慢,在宿主细胞复制十分困难,因此,要得到大量的目的蛋白,必须利用基因工程方法对目的蛋白进行表达。目前,大肠埃希菌的遗传背景及基因表达规律的研究较为清楚,并且有大量可供选择利用的克隆和高效表达的载体和宿主菌,因此大肠埃希菌表达系统是目前最常用的原核表达系统^[3]。外源基因在大肠埃希菌中的正确表达受多种因素的影响,载体的选择至关重要。本研究根据目的基因和候选载体的酶切位点及序列,将目的基因克隆入含有 T7 启动子带有 His 标签的融合表达载体 RSETA 中,并用 IPTG 诱导其表达。

基因变异对病毒在人群中的传播很重要,又给疫苗的研发带来了困难。hMPV 的 N 基因相对保守,而 G 蛋白基因变异较大,其结果是致核苷酸替换、插入和转录终止密码的改变^[4-6]。因此,作者选用 N 蛋白为靶基因,发现 N 蛋白的表达及 Western blot 检测比较稳定,为下一步实验改进打下基础。

文献报道儿童 5 岁时多数已经感染过 hMPV,大于 5 岁儿童的抗 hMPV IgG 抗体水平大于 90%。多数 hMPV 的感染发生在小于 5 岁的儿童,严重感染则发生在 2 岁以下儿童^[7-8]。利用本研究表达的 N 蛋白检测 2 岁以下儿童血清抗 hMPV IgG 抗体,结果显示阳性率为 53.9%,低于文献^[7-8]所测值,提示 2 岁以下儿童是易感人群,亦不排除抗体间交叉反应的存在。健康对照组为 23.8%,说明有部分感染者可能无临床症状或症状较轻。

综上所述,本研究利用原核表达系统成功获得了目的蛋白的表达,并初步应用于人群血清抗体检测,为今后的相关研究奠定了基础。

(上接第 945 页)

轻度增多,有可能误认为分化好的癌;部分乳腺增生症和导管内乳头状瘤伴上皮不典型增生的病例细胞具有一定的异形性,容易导致误诊。(3)诊断仅仅局限于细胞学表现,没有结合肿块大体特点、穿刺表现和临床病史。

3.3 FNAC 的诊断体会 (1)严格执行 FNAC“一体化”工作程序,针吸、制片、诊断均由专人独立完成^[8]。(2)详细询问病史,仔细触摸乳腺肿块及腋下,对高危患者要高度重视;观察乳房皮肤及乳头状况,认真触诊。(3)针吸时要注意体会针吸感觉,观察针吸物的性状,肿块大时可多方向穿刺,以获取不同部位足量的材料。(4)采集最佳针吸材料均匀涂片,避开坏死部位,血液或黏液多时应取灰白色颗粒状物涂片,弹击出针头内积存的抽吸材料尤其重要。(5)涂片厚薄应适当而均匀,减少人为的细胞变形,尽量要多涂片,以免遗漏掉有意义的细胞。(6)阅片要仔细观察和比较,严格掌握诊断标准,避免单纯依照上皮细胞分化进行诊断分级的片面性^[9]。(7)所有细胞学检查及时与组织活检对照、随访患者、与临床医生沟通,及时分析漏误诊原因,复阅细胞学涂片,总结经验,做好质量控制。

参考文献

[1] 任美英,王翠峰,徐军. 细针穿刺细胞学在乳腺肿块诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2011,08(7):849-850.

参考文献

[1] van den Hoogen BG,de Jong JC,Groen J,et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease[J]. Nat Med,2001,7(6):719-724.

[2] Gray GC,Capupano AW,Setterquist SF,et al. Human metapneumovirus,Peru[J]. Emerg Infect Dis,2006,12(2):347-350.

[3] Ito W,Kurosawa Y. Development of a prokaryotic expression vector that exploits dicistronic gene organization[J]. Gene,1992,118(1):87-91.

[4] van den Hoogen BG,Herfst S,Sprong L,et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses[J]. Emerg Infect Dis,2004,10(4):658-666.

[5] Bastien N,Liu L,Ward D,et al. Genetic variability of the G glycoprotein gene of human metapneumovirus [J]. J Clin Microbiol,2004,42(8):3532-3537.

[6] Peret TC,Abed Y,Anderson LJ,et al. Sequence polymorphism of the predicted human metapneumovirus G glycoprotein[J]. J Gen Virol,2004,85(Pt 3):679-686.

[7] Esper F,Martinello RA,Boucher D,et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years[J]. J Infect Dis,2004,189(8):1388-1396.

[8] Aberle JH,Aberle SW,Redlberger-Fritz M,et al. Human metapneumovirus subgroup changes and seasonality during epidemics[J]. Pediatr Infect Dis J,2010,29(11):1016-1018.

(收稿日期:2012-11-18 修回日期:2012-12-28)

[2] 舒仪经,阚秀. 癌症早期诊断现代技术细针吸取细胞病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:146-220.

[3] 马正中,阚秀,刘树范,等. 诊断细胞病理学[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2000:471.

[4] 王永才,钟寸获,王寰,等. 乳腺针吸细胞病理学对乳腺癌早期诊断研究应用[J]. 医学研究杂志,2007,36(2):85-87.

[5] 高志奇,刘锦程,付小伟,等. 乳腺实质性肿块针吸细胞学的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(7):839-840.

[6] 孙新平,孙华,温鸿清. 细针吸取细胞学检查乳腺肿块 91 例临床分析[J]. 现代肿瘤医学,2006,14(4):415-416.

[7] Dutta SA,Chattopadhyaya A,Roy S. Evaluation of fine needle aspiration and imprint cytology in the early diagnosis of breast lesions with histopathological correlation [J]. J Indian Med Assoc,2001,99(8):421-423.

[8] 张春雨,闫云珍,赵鹏飞. 78 例乳腺肿块细针吸取细胞学检查分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15(12):2101-2102.

[9] 余小蒙,王卫东,张长淮,等. 对乳腺肿物针吸细胞学诊断标准的探讨[J]. 中华病理学杂志,2002,31(1):26-28.

(收稿日期:2012-10-09 修回日期:2012-12-28)