

细针穿刺细胞学检查在乳腺肿块筛查及乳腺恶性肿瘤分型诊断中的意义

李向利¹ 蒋海辉² 阮英茆¹

【摘要】 目的 探讨细针穿刺细胞学(FNAC)检查对乳腺肿块良恶性筛查及其对乳腺癌分型诊断的准确性。**方法** 根据纳入、排除标准,选取2015年2月至2017年2月清华大学第一附属医院诊治的279例同时行FNAC和组织病理学检查的乳腺肿块患者进行回顾性研究。将患者的FNAC和病理组织学检查结果进行对照分析。采用一致性检验Kappa值评价FNAC与病理组织学检查在乳腺肿块筛查及分型中的一致性,并用受试者工作特征(ROC)曲线下面积评价FNAC的诊断准确性。**结果** 在279例患者中,FNAC诊断乳腺病变的准确率为90.3%(252/279)。FNAC诊断乳腺病变的敏感度为85.0%(125/147),特异度为96.2%(127/132),假阳性率为3.8%(5/132),假阴性率为15.0%(22/147),阳性似然比为22.4,阴性似然比为0.2。FNAC与组织病理学检查方法的一致性检验显示,Kappa值为0.81($P<0.001$)。FNAC的诊断性能评价指标ROC曲线下面积为0.95($P<0.001$)。在本组患者中,有125例患者FNAC与组织病理学均确诊为乳腺恶性肿瘤。而在125例乳腺癌患者中,2种方法进行分型诊断的一致性检验显示,Kappa值为0.68($P<0.001$)。**结论** FNAC可以作为一种很好的乳腺肿块良恶性筛查方法,在诊断为乳腺癌的患者中也有较好的术前分型价值,可以尝试进行临床分型,为临床的治疗提供依据。

【关键词】 乳腺肿瘤; 细胞诊断学; 活组织检查,针吸

【中图法分类号】 R737.9;R655.8

【文献标志码】 A

Fine needle aspiration cytology for breast mass screening and classification of breast malignancy

Li Xiangli¹, Jiang Haihui², Ruan Yingmao¹. ¹Department of Pathology, ²Department of Neurosurgery, First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Corresponding author: Li Xiangli, Email: lixiangli1816@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) in breast mass screening and breast cancer classification. **Methods** Based on the inclusion and exclusion criteria, 279 patients with breast mass undergoing FNAC and histopathological examination in the Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Tsinghua University from February 2015 to February 2017 were enrolled for a retrospective study. The results in FNAC and histopathological examination were compared. The Kappa value was used to evaluate the consistency of FNAC with histopathological examination in breast mass screening and classification. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic accuracy of FNAC. **Results** In 279 patients, the accuracy of FNAC was 90.3% (252/279) in breast lesions. For breast lesions, the diagnostic sensitivity of FNAC was 85.0% (125/147), specificity 96.2% (127/132), false positive rate 3.8% (5/132), false negative rate 15.0% (22/147), positive likelihood ratio 22.4, negative likelihood ratio 0.2. The consistency test of FNAC and histopathology showed that the Kappa value was 0.81 ($P<0.001$). The area under ROC curve was 0.95 ($P<0.001$) for FNAC diagnosis. Totally 125 patients were diagnosed as malignant breast tumor by FNAC and histopathology.

In those 125 breast cancer patients, the consistency test of the two methods for classification showed that the *Kappa* value was 0.68 ($P < 0.001$). **Conclusion** FNAC can be used as a good screening method for breast mass and it can provide guidance for preoperative classification of breast cancer and clinical treatment.

【Key words】 Breast neoplasms; Cytodiagnosis; Biopsy, needle

在乳腺疾病中,乳腺肿块是一种常见的疾病。乳腺肿块的初步筛查依靠症状、体征以及影像学检查来判断,确切的诊断还需要病理学检查。活组织检查(简称活检)方法对患者的创伤较大,而且发报告周期长、费用高,因此,找到快速、简便、相对准确、费用少、痛苦小的方法对乳腺肿块进行筛查,对患者疾病的诊断十分重要。乳腺肿块细针穿刺细胞学(fine needle aspiration cytology, FNAC)检查对乳腺疾病的诊断,尤其对乳腺癌的早期筛查具有较高的诊断价值^[1]。乳腺癌的分型诊断在组织病理学中有时也相当复杂,而细胞病理学只能对临床上相对常见且有典型细胞学图像的病例进行分型。本研究以乳腺肿块患者为研究对象,探讨 FNAC 在乳腺恶性肿瘤筛查及分型诊断中的重要意义。

资料与方法

一、一般资料

选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月清华大学第一附属医院诊治的 279 例同时行 FNAC 和组织病理学检查的乳腺肿块患者进行回顾性研究。纳入标准:(1)患者因乳腺肿块就诊,且均通过影像学及触诊确定有肿块存在;(2)术前行 FNAC 检查;(3)术后均有组织病理学检查结果(病理学报告均由高年资病理医师完成);(4)患者无严重的心、肺、肝、肾疾病。排除标准:(1)就诊于本院之前患者已经于外院进行过乳腺肿块的放射治疗、化疗和手术治疗;(2)未保留完整的细胞学涂片及病理组织切片。本组患者均为女性,年龄为 39.4 ± 5.0 岁,年龄范围为 16.0 ~ 82.0 岁,肿块直径为 (2.3 ± 0.7) cm (1.5 ~ 5.5 cm)。患者在术前均签署知情同意书,并且,本研究也经过本院医学伦理委员会批准。

二、取材与方法

先详细了解患者的病史,明确针吸肿块的部位、大小、硬度、深度等。取材工具为 10 ml 一次性注射器配 7 号针头。患者取坐位或仰卧位,消毒皮肤后,操作者用左手固定肿块,以便引导针头刺入皮肤。在确定针头抵达肿块后,向后拉针栓 1 ~ 2 ml 造成

负压。在保持负压下进行针吸取样,每个方向进退二三次,可变换方向三四次以针吸不同部位,要尽可能地吸取不同部位的细胞。取出穿刺针前应松开拉栓去除负压,然后取出穿刺针,将吸出物涂于 1 ~ 3 张载玻片上,于 95% 乙醇中固定至少 15 min,行 HE 染色后镜检。

三、乳腺肿块 FNAC 的诊断标准

导管上皮的病变参照 Koss 诊断标准进行分类^[2]。Ⅰ级:良性病变。导管上皮细胞分化较好,核无异型性,上皮细胞排列呈规则平铺的单层蜂窝状、腺管状,周边整齐,一般无松解、离散的上皮细胞,双极裸核数量较多,一般无坏死。Ⅱ级:非典型增生病变。导管上皮细胞分化轻度异常,核具有轻度异型性,染色质轻度增多、变粗,可见小核仁,导管上皮细胞排列由规则平铺向拥挤重叠片块过度,周边尚整齐,双极裸核数量减少,一般无坏死。Ⅲ级:可疑恶性病变。导管上皮细胞轻、中度异型,染色质轻、中度增加。导管上皮细胞拥挤重叠,团块周边呈毛刺状改变,偶见双极裸核及少量坏死物。Ⅳ级:恶性病变。上皮细胞异型性明显,染色质明显增多,可见大核仁及核分裂象,上皮细胞拥挤重叠,呈不规则团块,周边可见异型导管上皮细胞呈弥散分布,可见坏死。

叶状肿瘤的诊断标准:良性者,纤维间质不具有异型性,数量也不多,可有黏液背景出现;而恶性者,往往以间质成分为主,具有异型性,没有双极裸核^[3],可见大量梭形或多角形间质细胞,核大小不一,染色质粗大,甚至可见大量核分裂象,可出现较明显的恶性特征^[4-5]。

临床常见几种乳腺癌的分型诊断标准^[3-6]:浸润性导管癌,为最常见的乳腺恶性肿瘤,导管上皮细胞数目较多,具有明显异型性,可见核分裂及坏死,细胞排列拥挤重叠,排列紊乱、无极性,并且可见纤维间质中有明显的上皮细胞浸润,而非重叠;导管内癌(诊断标准要严格掌握),细胞成分不定,通常较少,细胞体积较小,恶性特征常不明显。细胞学涂片上往往有组织细胞、泡沫细胞及坏死物残留,诊断时要

特别注意;小叶癌,诊断往往较困难,细胞体积较小,形成小团或者单层排列,有时可见串珠样排列,染色深,异型性常不明显。

四、诊断效能评价

找到癌细胞及可疑癌细胞为真阳性,查见不典型增生细胞、未见癌细胞以及诊断为其他良性病变者为阴性。对各类乳腺恶性肿瘤的分型诊断,按照乳腺肿块 FNAC 的分型诊断标准进行分型。

五、统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。FNAC 的诊断准确率(%)=真阳性与真阴性例数之和/被检测的总例数 $\times 100\%$;敏感度(%)=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$;特异度(%)=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100\%$;假阳性率(%)=假阳性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100\%$;假阴性率(%)=假阴性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$;阴性似然比=(1-敏感度)/特异度;阳性似然比=敏感度/(1-特异度)。FNAC 诊断与金标准组织病理检查的一致性,以及细胞学分型与组织病理学分型对照均采用 Kappa 检验。Kappa 值 ≤ 0.40 ,表明一致性较差;Kappa 值 $> 0.40 \sim 0.60$,表明中度一致;Kappa 值 $> 0.60 \sim 0.80$,表明有较高的一致性;Kappa 值 > 0.80 ,表明有极好的一致性^[7]。FNAC 筛查的诊断性能评价采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)能够反映 FNAC 的筛查诊断性能。AUC 值为 0.50~0.70,表示诊断准确性较低;AUC 值 $> 0.70 \sim 0.90$,表示诊断准确性中等;AUC 值 > 0.90 ,表示诊断准确性较高^[7]。以 $P < 0.050$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、FNAC 评价的基本指标

在 279 例患者中, FNAC 诊断乳腺病变的准确率为 90.3% (252/279) (表 1)。48 例患者经 FNAC 检查被判断为可疑恶性,经过组织学检查,有 43 例被确诊为恶性,5 例为良性。52 例细胞学报告查到非典型细胞的病变中,组织学检查确认其中 35 例为良性病变,17 例为恶性病变。FNAC 诊断乳腺病变的敏感度为 85.0% (125/147),特异度 96.2% (127/132),假阳性率为 3.8% (5/132),假阴性率为

15.0% (22/147),阳性似然比为 22.4,阴性似然比为 0.2 (表 1)。FNAC 与组织病理学检查均确诊为恶性肿瘤的患者有 125 例。

表 1 279 例乳腺肿块穿刺标本的细胞学与组织学检查结果(例)

细针穿刺细胞学检查	组织病理学诊断		合计
	恶性肿瘤	良性病变	
阳性(可疑恶性+恶性)	125(43+82)	5(5+0)	130
阴性(良性+非典型细胞)	22(5+17)	127(92+35)	149
合计	147	132	279

二、FNAC 的诊断性能评价

FNAC 对 279 例患者的筛查诊断性能评价显示, AUC 值为 0.95 (95% CI: 0.93 ~ 0.98), $P < 0.001$ 。FNAC 的诊断准确性较高(图 1)。

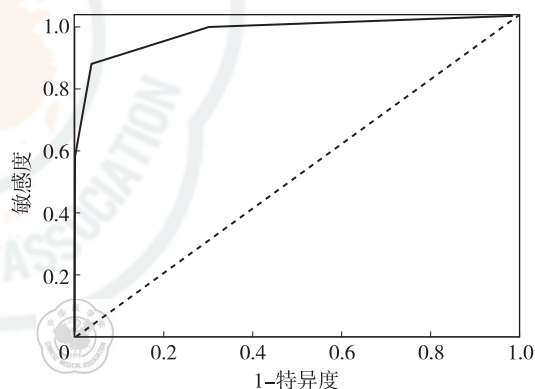


图 1 279 例乳腺肿块细针穿刺细胞学检查的受试者工作特征曲线

三、FNAC 与组织病理学检查结果的一致性

将 279 例患者的 FNAC 检查结果与组织病理学检查结果进行一致性检验, Kappa 值为 0.81, $P < 0.001$ (表 1),两者具有极好的一致性。

四、FNAC 与组织病理学分型诊断的一致性

在 125 例 2 种检查方法均确诊为恶性肿瘤的患者中,对 2 种方法进行一致性检验,结果显示, Kappa 值为 0.68, $P < 0.001$ (表 2)。FNAC 检查在乳腺癌的分型中也与组织病理学检查具有较好的一致性。

讨 论

乳腺癌是危害女性健康的常见恶性肿瘤之一,在中国占全身恶性肿瘤的 7%~10%,发病率呈上升

表 2 125 例乳腺恶性肿瘤 FNAC 与组织病理学分型结果(例)

FNAC	组织病理学诊断				合计
	浸润性导管癌	导管内癌	小叶癌	叶状肿瘤	
浸润性导管癌	74	3	4	0	81
导管内癌	13	10	0	0	23
小叶癌	0	0	18	0	18
叶状肿瘤	0	0	0	3	3
合计	87	13	22	3	125

注:FNAC 为细针穿刺细胞学检查

趋势^[8]。乳腺癌在近几年的发病率有明显提高,并且年龄呈年轻化趋势^[9-10]。随着医疗技术的发展,乳腺癌患者 5 年甚至 10 年生存率也不断提高,有一部分原因在于乳腺肿块的早期发现与治疗;乳腺位于体表,发生病变时常常出现肿块,所以患者能早期发现^[11-12],因此,早期对乳腺肿块进行明确诊断具有十分重要的意义。临床上普遍开展了超声、X 线摄影等检查方法,但这些方法对乳腺肿块性质的判定缺乏可靠性^[13]。而组织活检具有创伤大、费用高、周期长等缺点,作为筛查不太适合。而 FNAC 检查创伤较小,快速、简便、费用较低,与组织病理学检查的一致性较好。

本研究中, FNAC 诊断乳腺病变的准确率为 90.3% (252/279),敏感度和特异度分别为 85.0% (125/147) 和 96.2% (127/132)。而文献报道, FNAC 诊断乳腺病变的准确率基本都在 81.0% ~ 98.5% 之间^[14-16]。本研究结果与文献报道一致。本研究还对 2 种方法进行了一致性检验, *Kappa* 值为 0.81 ($P < 0.001$),并且, FNAC 的筛查诊断性能指标 AUC 值为 0.95 ($P < 0.001$),说明 FNAC 检查与组织病理学检查的一致性较好,具有较高的筛查诊断价值,可以作为一种较好的筛查方法。本研究将 FNAC 检查结果与组织病理学分型进行一致性比较, *Kappa* 值为 0.68 ($P < 0.001$),说明在组织病理学分型方面, FNAC 检查也具有较好的一致性,可以尝试将其用于临床病理分型,可对临床治疗有一定的提示作用,具有一定的临床指导意义。

至于 FNAC 检查出现假阴性的原因,通过仔细复习细胞学涂片及对照组织病理切片分析后,大致归纳如下:(1) 针吸涂片技术及染色的原因。因抽吸物少,或血液过多致细胞量过少,或涂片厚薄不均、挤压或染色模糊等因素导致涂片质量欠佳,以致于病理医师难以判断。这类涂片多出现在报告为查

见少量不典型增生细胞的患者。(2) 肿块大小。肿块太小,针吸技术不易掌握,针吸不容易到达准确位置。有研究表明,直径 < 1 cm 的肿块阳性率较低;随着肿块体积增大,阳性率明显升高;最佳肿块直径为 2 ~ 5 cm, > 5 cm 者阳性率不再提高^[17-18]。可能肿块过大,坏死较多,也可能是肿块部分癌变,因而穿刺针没有到达阳性位置。(3) 病理医师经验不足,特别是对分化好的癌细胞或小细胞型癌细胞容易漏诊。(4) 肿块呈囊实性,穿刺时仅抽出液体而实性部分癌变。本研究中有 2 例因肿块实性部分较小没有取到细胞,仅抽出液体,以至于漏诊。(5) 恶性肿瘤血供特别丰富,导致吸出有效细胞不足。本研究中,有 1 例患者 FNAC 检查见有大量血细胞及少许导管上皮细胞,估计是穿刺时针尖刺破血管造成出血,导致细胞量减少。

FNAC 检查的假阳性率较低。本研究中,有 5 例 FNAC 诊断为假阳性的细胞学报告,均为可疑恶性肿瘤细胞,建议行手术冰冻病理检查。这与许多研究是一致的,假阳性率一般在 0.5% 以下^[15]。对于造成假阳性的原因,笔者认为:(1) 乳腺炎症性病变,如乳腺结核及乳腺脂肪坏死,大量炎细胞背景中可以看到许多异型细胞,核比较大,染色质比较粗。因此,在炎症较重时诊断恶性肿瘤应当特别小心。(2) 小导管及导管上皮不典型增生,可以看到体积较大、染色较深的细胞核,易误诊为癌细胞。(3) 哺乳后乳腺的腺瘤增生,穿刺涂片中可以看到细胞核较大,可能导致错误诊断。

FNAC 检查对乳腺恶性肿瘤进行分型诊断时,导管内癌诊断正确率较低,分析原因:一方面肿块本身可能部分为浸润癌,部分为导管内癌,而穿刺不全面,不能对肿块进行全面分析;另一方面乳腺导管内癌细胞分化较好,细胞较一致,恶性特征不明显,容易漏诊。因此,要提高恶性肿瘤的分型诊断率,就必须十分清楚其组织病理学分型;穿刺时尽量转换针头方向数次,争取对肿块进行全面分析,并应熟练掌握 FNAC 图像。

对于 FNAC 检查造成癌转移的问题, Taxin 等^[19]总结分析了 1 500 例乳腺癌根治术患者临床资料,比较 FNAC 与只进行手术冰冻活检对患者生存率及生存时间的影响,随访 15 年后发现,2 组患者生存率和生存时间的差异均无统计学意义。无论 FNAC 检查还是组织病理学活检,理论上都有造成血管破

裂、恶性肿瘤细胞入血引起扩散的可能性,为此,有些学者进行了详尽的随访研究,结果发现恶性肿瘤细胞入血也不一定造成肿瘤的转移,FNAC 检查并不影响患者的生存率及生存期^[20]。

随着医学的不断发展,FNAC 技术也在逐渐完善,其对乳腺恶性肿瘤分型诊断的准确性也在不断提高。本研究也得到了较好的一致性结果。FNAC 的正确分型,能够帮助临床医师进行充分的术前准备,而通过 FNAC 检查与其他新技术结合,其诊断价值会有所提高,比如液基细胞学的应用可以很好地保存穿刺标本。近些年免疫细胞化学、激素受体及癌基因检查等应用于细胞学的标本,使得 FNAC 有了更广泛的应用,更受临床的欢迎。对于一些晚期乳腺癌患者,利用 FNAC 检查能够指导其进行有效的放化疗。但是,FNAC 也有一定的局限性,比如在筛查过程中有一定的漏诊率,要结合其他实验室检查结果进行分析。另一方面,穿刺细胞量较少,对后续一系列实验室检查比如免疫细胞化学的应用也有一定的限制。

参 考 文 献

- [1] 金玲,狄军艳,宋福林,等. 乳腺肿物 415 例细针吸取细胞学诊断与病理组织学诊断对照分析[J]. 沈阳部队医药,2008,21(2):98-99.
- [2] Koss LG, Melamed MR. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases[M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 43-72.
- [3] 马正中, 阚秀, 刘树范. 诊断细胞病理学[M]. 河南科学技术出版社, 2000:503-504.
- [4] 吕淑华, 牛昀. 乳腺叶状肿瘤[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(3): 175-178.
- [5] 舒仪经, 阚秀. 细针吸取细胞病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 216-217.
- [6] 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——951 例细胞学与组织学的对照分析[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(1): 26-29.
- [7] 马斌荣, 陈卉. 医学科研中的统计学方法[M]. 科学出版社, 2005: 156-159.
- [8] 于泽平, 李幼生, 王少华, 等. 细针穿刺吸取细胞学检查对乳腺癌的诊断价值[J]. 医学研究生学报, 2006, 19(5): 474-475.
- [9] 郑艳敏, 沈月平, 刘银梅, 等. 中国女性乳腺癌危险因素 Meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(12): 1645-1648.
- [10] 周灿, 王珂, 何建军, 等. 不同年龄段女性乳腺癌患者临床病理特征的回顾性分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(1): 133-137.
- [11] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569.
- [12] 罗燕, 张晓耀, 益建疆. 1473 例乳腺肿块临床病理分析[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(5): 569-570.
- [13] 赵红, 郑穗生, 金晶, 等. 钼靶 X 线影像对乳腺疾病的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(7): 511-514.
- [14] 周淑敏. 细针穿刺细胞学在乳腺肿块诊断中的应用分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(27): 116-117.
- [15] 赵润珍, 赵宏耀, 田金红. 乳腺癌 110 例针吸细胞学检查与病理组织学检查对比分析[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(14): 1295.
- [16] 孔白泉, 张勇, 罗树其, 等. 湿细针穿刺细胞学检查对乳腺癌的诊断意义[J]. 中国微创外科杂志, 2004, 4(4): 288-289.
- [17] 祁晓莉, 秦云, 王春艳, 等. 乳腺肿物针吸细胞学 2624 例病例统计分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(20): 1724-1726.
- [18] Dong J, Ly A, Arpin R, et al. Breast fine needle aspiration continues to be relevant in a large academic medical center: experience from Massachusetts General Hospital[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(2): 297-305.
- [19] Taxin A, Tartter PI, Zappetti D. Breast cancer diagnosis by fine needle aspiration and excisional biopsy. Recurrence and survival[J]. Acta Cytol, 1997, 41(2): 302-306.
- [20] Sauer T, Myrvold K, Lomo J, et al. Fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammographic abnormalities in breast cancer screening: results from the breast cancer screening programme in Oslo 1996-2001[J]. Breast, 2003, 12(5): 314-319.

(收稿日期: 2017-07-12)

(本文编辑: 罗承丽)

李向利, 蒋海辉, 阮英茆. 细针穿刺细胞学检查在乳腺肿块筛查及乳腺恶性肿瘤分型诊断中的意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3): 150-154.