

• 短篇论著 •

细针穿刺细胞学检查结合 DNA 倍体分析在乳腺肿块诊断中的应用

戴一菲 张平安

【摘要】 目的 探讨细针穿刺细胞学检查(FNAC)结合 DNA 倍体分析在乳腺肿块性质诊断中的应用价值。**方法** 选取乳腺肿块患者 76 例,病理医生进行细针穿刺,制成薄片 2 张。1 张经瑞氏染色,用于细胞学检查;另 1 张经 Feulgen 染色行细胞 DNA 倍体检测。每例均进行术后组织病理学检查。**结果** 76 例乳腺肿块经组织病理学诊断证实,34 例为良性病变,42 例为乳腺癌。FNAC 的敏感度为 92.9%、特异度为 82.4%、准确率为 88.2%、阳性预测值为 86.7%、阴性预测值为 90.3%。DNA 倍体分析检测的敏感度为 90.5%、特异度为 94.1%、准确率为 92.1%、阳性预测值为 95%、阴性预测值为 88.9%。二者联合后的敏感度为 95.2%、特异度为 79.4%、准确率为 88.2%、阳性预测值为 85.1%、阴性预测值为 93.1%。**结论** 穿刺细胞学检查结合 DNA 倍体分析能为乳腺肿块患者和临床争取早期确定肿块性质提供更可靠的依据。

【关键词】 乳腺肿瘤; 活组织检查,细针; DNA

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,据研究预测到 2030 年,乳腺癌的发病人数和死亡人数将分别达到 264 万和 170 万^[1]。我国乳腺癌发病率仅次于宫颈癌,居女性恶性肿瘤的第二位,且近 20 年来我国乳腺癌的发病率逐渐升高,且与西方发达国家相比发病年龄呈年轻化趋向^[2]。早期发现、早期诊断、早期治疗是降低乳腺癌发病率和提高乳腺癌患者成活率的关键。因此,对广大妇女进行乳腺普查及健康教育宣传,加强她们的乳腺自检意识,是发现和防治乳腺疾病非常必要的第一步^[3]。然而,寻找简便、快速、有效的确定乳腺肿块性质的检查方法更是帮助患者争取早期治疗,降低乳腺癌发生的关键。目前早期诊断的方法较多。其中细针穿刺细胞学检查是一种简便、安全、快速、经济、准确率较高的诊断乳腺疾病的有效方法。近年来,采用 ICM-DNA 技术检测 DNA 倍体已应用于临床,根据 DNA 倍体异常情况对肿物的良恶性进行判断。本文就细针穿刺细胞学检查(FNAC)以及 DNA 倍体分析在乳腺肿块诊断中的应用价值进行探讨。

一、资料与方法

1. 一般资料:收集孝感市中心医院病理科 2012 年 1 月至 2012 年 10 月首诊为乳腺肿块患者 76 例。患者均为女性,年龄 27~68 岁,中位年龄 46 岁。所选患者均进行了细针穿刺细胞学、细胞 DNA 倍体及组织病理学检查。

2. 方法:细针穿刺细胞学检查方法:用 5 ml 针管 7.0 针头一次性注射器对经消毒后肿块中央位置(避开血管)经消毒后抽取细胞少许,涂片 2 张。干燥后 1 张经瑞氏染色行细胞学检查,另 1 张经 Feulgen 染色行细胞 DNA 倍体检测。由 2 位具有高级职称及丰富的细胞诊断经验的病理医生在显微镜下进行观察诊断。结果判定:(1)良性病变,包括增生的乳腺上皮细胞;(2)重度增生的乳腺上皮细胞,可疑恶性;(3)乳腺癌。

细胞 DNA 倍体检测方法:将抽取物经 Feulgen 染色后经 DNA 图像分析术(DNA image cytometry, ICM-DNA)进行扫描分

析。该系统已达到欧洲定量细胞病理学会所制定的有关 DNA 定量分析图像系统的各项标准。结果判定:(1)只见正常 2 倍体(DNA 定量为 2c)细胞,未见异倍体细胞及异倍体细胞峰值为阴性病例;(2)当 4c 细胞数大于被测细胞总数的 5%,但未见异倍体细胞,或出现异倍体细胞数 1~3 个为可疑病例;(3)出现 3 个或 3 个以上大于 5c 的细胞,或出现异倍体细胞峰值为阳性病例。对于 DNA 指数(DI) > 2.5 细胞(5c 细胞)的玻片,诊断医师要在显微镜下对 DI > 2.5 细胞的细胞进行核实,以排除 ICM-DNA 细胞自动检测系统将垃圾及重叠的细胞核误认为癌细胞或异常细胞。

组织病理学检查方法:术后标本经常规固定、取材、脱水、包埋、切片、HE 染色后,由高级职称的病理医师做出病理诊断。

3. 统计学处理:按照 Fomage 的统计方法计算^[4]:敏感度 = 真阳性数 / (真阳性数 + 假阴性数) × 100%;特异度 = 真阴性数 / (真阴性数 + 假阳性数) × 100%;阳性准确率 = (真阳性数 + 真阴性数) / (真阳性数 + 真阴性数 + 假阳性数 + 假阴性数) × 100%;阳性预测值 = 真阳性数 / (真阳性数 + 假阳性数) × 100%;阴性预测值 = 真阴性数 / (真阴性数 + 假阴性数) × 100%。

二、结果

1. FNAC 结果:76 例病例中组织病理学检查良性病变 34 例,其中 20 例乳腺腺病,5 例乳腺腺病伴普通型导管上皮增生,6 例乳腺纤维腺瘤,2 例良性叶状肿瘤,1 例乳腺腺病伴重度非典型性导管增生;恶性肿瘤 42 例,其中 30 例乳腺浸润性导管癌,4 例浸润性小叶癌,6 例高级别乳腺导管原位癌,1 例低级别乳腺导管原位癌,1 例髓样癌。FNAC 检测结果见表 1,其敏感度为 92.9%,特异度为 82.4%,准确率为 88.2%,阳性预测值为 86.7%,阴性预测值为 90.3%。

表 1 FNAC 检测与组织病理诊断结果的比较(例)

FNAC 结果	病理结果		合计
	恶性	良性	
恶性	39	6	45
良性	3	28	31
合计	42	34	76

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.055

作者单位:430060 武汉大学人民医院检验科(戴一菲、张平安);孝感市中心医院病理科(戴一菲)

通讯作者:张平安,Email:zhangpingan@yahoo.com.cn

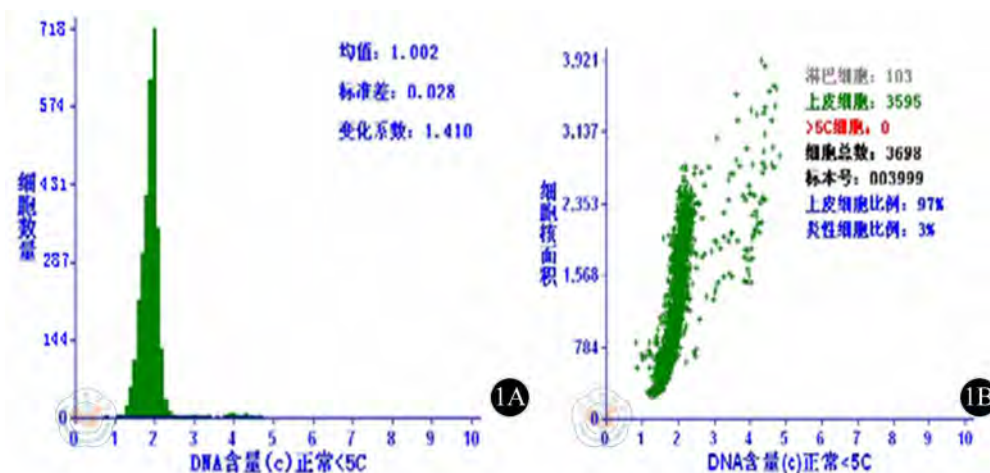


图1 在诊断为阴性的病例直方图和面积分布图

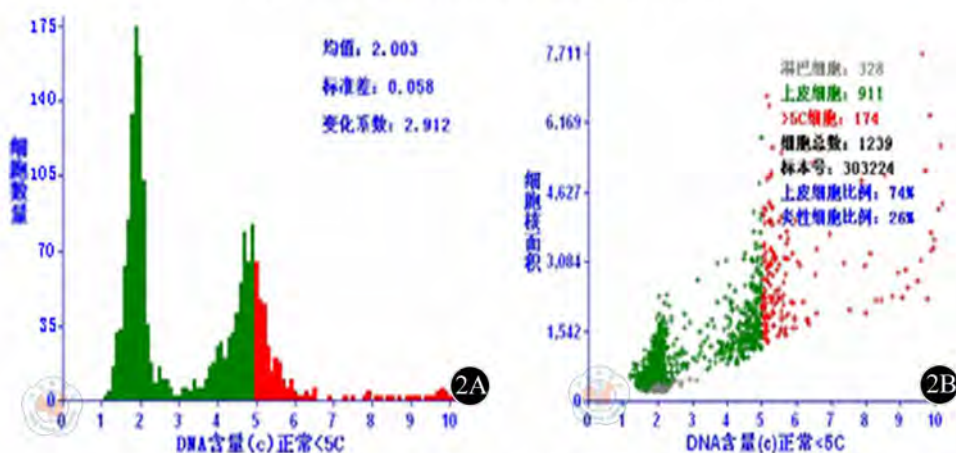


图2 在诊断为阳性的病例直方图和面积分布图

2. ICM-DNA 结果:ICM-DNA 倍体分析系统扫描图形为点阵分布图,每个点代表 1 个细胞。每组分析包括直方图和面积分布图,直方图的 Y 轴代表细胞数量,X 轴代表 DNA 含量;DNA 含量与细胞核面积分布图的 Y 轴代表细胞核面积大小,X 轴代表 DNA 含量。正常二倍体细胞峰,处于 G0/G1 期细胞 DNA 含量为 2c,DI=1,处于 G2/M 期细胞 DNA 含量为 4c,DI=2,DNA 含量=DI×2。在诊断为阴性的病例中,直方图中见大多数细胞分布在 DI=1 的部位,散在细胞在 DI=2 处,没有超过 5c 的细胞(图 1)。在诊断为阳性的病例中,直方图出现双峰、多峰、异常峰,细胞在 DI=2.5~5 之间形成异常峰,并可见大于 9c 的细胞(图 2)。ICM-DNA 对 76 例病例的检测结果见表 2,其敏感度为 90.5%,特异度为 94.1%,准确率为 92.1%,阳性预测值为 95%,阴性预测值为 88.9%。

表 2 ICM-DNA 检测与组织病理诊断结果的比较(例)

ICM-DNA 结果	病理结果		合计
	恶性	良性	
恶性	38	2	40
良性	4	32	36
合计	42	34	76

对乳腺肿块临床诊断效率,将两者各自检测 76 例病例的结果进行联合分析,只要一种方法出现异常即判定为恶性,两者均为无异常时即判定为良性,结果见表 3。二者联合后的敏感度为 95.2%,特异度为 79.4%,准确率为 88.2%,阳性预测值为 85.1%,阴性预测值为 93.1%。

表 3 FNAC 和 ICM-DNA 联合检测与组织病理诊断结果的比较(例)

二者联合后的结果	病理结果		合计
	恶性	良性	
恶性	40	7	47
良性	2	27	29
合计	42	34	76

三、讨论

随着乳腺疾病的发病率越来越高,尤其是乳腺癌的发病年龄趋于年轻化,早期诊断的方法也越来越多。细针穿刺细胞学检查是一种简便、安全、快速、经济、准确率较高的诊断乳腺疾病的有效方法^[5-6]。我们在研究中得出 FNAC 的敏感度为 92.9%、特异度为 82.4%、阳性预测值为 86.7%。与国外文献报道的乳腺 FNAC 的敏感度为 75.8%~98.7%、特异度为 60%~100%、阳性预测值为 93.5%~100% 相一致。我们发现 FNAC 假阳性

3. 二者联合后的结果:为了探讨 FNAC 和 ICM-DNA 联合后

较高,其中5例为乳腺腺病伴普通型导管上皮增生与1例乳腺腺病伴重度非典型性导管增生,这是因为当上皮细胞增生活跃时很容易误诊为恶性。而存在一定的假阴性76例中1例低级别导管原位癌是因为肿块太小,2例浸润性小叶癌均是因为肿瘤细胞偏小,异型性不明显。这与国内文献^[6-8]报道的乳腺肿物局限,或肿物过小不易穿到,诊断人员水平不齐等原因使FNAC存在假阴性或假阳性问题相一致。

DNA是细胞的遗传物质,决定着细胞的生长、分化、分裂以及其他改变。细胞遗传学研究发现恶性肿瘤形成的过程中染色体的结构和数量会发生改变。1987年Kiss首次提出在显微镜下通过细胞核光密度的测量来判断细胞DNA的含量,对DNA的测量能反应染色体的变化,为患者肿块性质判定提供依据。国外运用ICM-DNA检测系统研究的报道认为DNA倍体异常对判断肿物恶性程度有帮助,且与肿瘤预后有相关性^[9]。乳腺癌的发生要经历乳腺导管正常上皮→导管上皮普通型增生→非典型增生→原位癌→浸润癌^[3],在此过程中乳腺上皮细胞核内基因也在发生改变:正常→基因改变→染色体二倍体肿瘤细胞→染色体异倍体肿瘤细胞。我们通过研究得出ICM-DNA检测乳腺肿块的敏感度为90.5%、特异度为94.1%、准确率为92.1%、阳性预测值为95%、阴性预测值为88.9%。其准确率及阳性预测值均比FNAC高,这恰好弥补了FNAC假阳性高的不足。但在乳腺浸润性小叶癌方面,ICM-DNA仍存在困难,4例中3例为可疑,1例为阳性,这可能与小叶癌异型性不明显,细胞核面积增大不明显有关。另外,ICM-DNA检测系统假阴性率高于FNAC,42例中有4例未诊断出来,原因一方面是肿块过小不易抽取,另一方面可能与细胞堆积成团,ICM-DNA系统图像分割技术的限制,不易识别有关。

但是,我们研究统计发现两者联合使用其诊断的敏感度和阴性预测值得到了提高,这与国内外既往研究^[10-12]报道相一致,

这说明FNAC和ICM-DNA联合使用能提高诊断的准确性。

综上所述,穿刺细胞学检查结合DNA倍体分析能为乳腺肿块患者和临床争取早期确定肿块性质提供更可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Sally NA, Temidayo O, Clement A. Emerging breast cancer epidemic: evidence from Africa. *Breast Cancer Res*, 2010, 12: 8.
- [2] 臧丹丹, 崔颖, 师建国, 等. 中国西部地区乳腺癌诊断年龄的抽样分析及中美对比研究. *现代肿瘤医学*, 2010, 18: 571-573.
- [3] 王跃峰, 刘鹏, 王淑梅, 等. 社区开展女性乳腺疾病防治可行性探讨. *中华全科医学*, 2010, 8: 751-752.
- [4] Fornage BD. Guided fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions: calculation of accuracy values. *Radiology*, 1990, 177: 884-885.
- [5] 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. *检验医学与临床*, 2011, 8: 849-850.
- [6] 徐传和, 金美善, 李琳, 等. 乳腺肿物针吸细胞学检查八例误诊原因辨析. *临床误诊误治*, 2009, 22: 39-40.
- [7] 周斌. 细针穿刺细胞学诊断乳腺肿块516例分析. *中外医学研究*, 2011, 9: 45-46.
- [8] 刘艳玲, 刘家余, 刘志毅. 彩色超声引导下乳腺肿物细针穿刺的临床应用. *中国妇幼保健*, 2011, 26: 1600.
- [9] van der Avoort IA, van de Nieuwenhof HP, Otte-Höller I, et al. High levels of p53 expression correlate with DNA aneuploidy in (pre) malignancies of the vulva. *Hum Pathol*, 2010, 41: 1475-1485.
- [10] 袁凤霞, 任力, 李炜, 等. 印片细胞学及DNA倍体分析对乳腺疾病的诊断价值. *中国老年学杂志*, 2011(3): 419-421.
- [11] 王蕊. 全自动DNA图像分析(DNA-ICM)在乳腺细针穿刺细胞学(FNAC)诊断中的应用. 河北医科大学.
- [12] 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. *检验医学与临床*, 2011, 8: 849-850.

(收稿日期:2013-05-24)

(本文编辑:戚红丹)

戴一菲, 张平安. 细针穿刺细胞学检查结合DNA倍体分析在乳腺肿块诊断中的应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(12): 5587-5589.

中 华 临 床 医 学 会