

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.024

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.024>

宫颈液基细胞学涂片筛查子宫内膜癌的诊断线索

许淑霞¹, 林建松¹, 马宏¹, 罗莹¹, 吴荔香¹, 祝建芳¹, 许春伟²

(1. 福建省妇幼保健院病理科, 福州 350001; 2. 福建医科大学附属肿瘤医院病理科, 福州 350014)

[摘要] 目的: 探讨宫颈液基细胞学对子宫内膜癌的诊断线索。方法: 回顾性收集287例2013年7月至2015年9月组织病理诊断为子宫内膜腺癌患者的术前宫颈液基细胞涂片, 对这些涂片中存在的诊断子宫内膜癌的线索进行分析。结果: 287例中阴性86例, 非典型腺细胞无具体指定(atypical glandular cells-not otherwise specified, AGC-NOS)55例, 非典型腺细胞倾向瘤变(atypical glandular cells-favor neoplastic, AGC-FN)109例, 宫内膜腺癌29例, 阳性诊断占70%。结论: 宫颈液基细胞学正确诊断子宫内膜癌时细胞的形态改变与组织碎片的异常形态并重, 宫颈细胞学是筛查子宫内膜腺癌重要方法。

[关键词] 宫颈; 液基细胞学; 子宫内膜癌; 细胞形态; 组织碎片

Diagnosis clues for liquid-based cytology test of cervical to endometrial cancer

XU Shuxia¹, LIN Jiansong¹, MA Hong¹, LUO Ying¹, WU Lixiang¹, ZHU Jianfang¹, XU Chunwei²

(1. Department of Pathology, Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Fuzhou 350001;

2. Department of Pathology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China)

Abstract **Objective:** To investigate the diagnosis clues for liquid-based cytology test of cervical to endometrial cancer. **Methods:** The retrospective analysis on the diagnosis clues were performed in 287 patients from July 2013 to September 2015 with endometrial adenocarcinoma who had the liquid-based cytology test of cervical. **Results:** Among 287 cases, pathological diagnoses as negative were 86 cases; diagnosed as atypical glandular cells-not otherwise specified (AGC-NOS) were 55 cases; 109 cases were atypical glandular cells-favor neoplastic (AGC-N); 37 cases were endometrial adenocarcinoma, diagnosed as positive was 70%. **Conclusion:** The key features of endometrial cancer in cervical liquid-based preparations were the abnormal of endometrial cells and tissue fragments, cervical cytology is an important way to screening for endometrial adenocarcinoma.

Keywords cervical; liquid-based cytology; endometrial carcinoma; cell morphology; tissue fragment

收稿日期 (Date of reception): 2017-06-15

通信作者 (Corresponding author): 许淑霞, Email: 710221408@qq.com

从上世纪90年代液基细胞学制片和TBS诊断法在我国开始使用以来, 宫颈细胞学结合阴道镜检查逐步普及, 宫颈癌前病变的检出率明显提高。但子宫内膜癌的发生率也在产生变化, 在美国、欧洲等发达地区发生率已接近新发妇科恶性肿瘤的50%, 2015年美国子宫内膜癌的新发病例54 870例, 死亡病例10 170例^[1], 发展中国家子宫内膜癌发病率低于发达国家, 但其病死率却高于发达国家^[2]。宫颈液基细胞学涂片对检出子宫内膜癌是否有帮助意义一直没有达成共识, 一般认为其敏感性低。本文通过回顾的方法分析总结内膜腺癌细胞在宫颈液基细胞涂片中的形态特点及特征性变化, 希望通过这种无创的方法提高子宫内膜肿瘤的检出率。

1 对象与方法

1.1 对象

入组条件: 2013年7月至2015年9月, 福建医科大学附属福建省妇幼保健院病理科组织病理报告诊断为子宫内膜腺癌的病例, 患者术前所取宫颈液基细胞涂片, 共287例, 两位副主任医师重新阅片并结合组织学形态与临床资料分析总结诊断子宫内膜腺癌的细胞学线索。

1.2 方法

1.2.1 液基细胞学制片

细胞学取样采用凸型宫颈刷, ThipPrep保存液保存, ThipPrep2000制片机制片, 涂片均采用巴氏染色。复阅时由两位副主任医师阅片, 依据2001版TBS描述性诊断系统, 将腺上皮细胞学诊断分为正常(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、非典型腺细胞(atypical glandular cell, AGC)、腺癌。非典型腺细胞再细分为: 非典型腺细胞无具体指定(atypical glandular cells-not otherwise specified, AGC-NOS)与非典型腺细胞倾向瘤变(atypical glandular cells-favor neoplastic, AGC-FN)。

1.2.2 组织学

标本包括诊断性刮宫标本、子宫全切标本与子宫双附件及盆腔清扫标本, 均及时行中性福尔马林固定, 莱卡ASP300S脱水机脱水, 石蜡包埋, HE染色。报告由副主任及以上医师复阅并签发。诊断依据2014版WHO女性生殖系统肿瘤中子宫内膜腺癌的诊断标准。

2 结果

2.1 细胞学诊断结果

287例病例中阴性86例, AGC-NOS 55例, AGC-N 109例, 子宫内膜腺癌37例(表1)。诊断阳性病例占70%, 其中AGC-N和腺癌两个预示肿瘤性病变的诊断占50.9%。

2.2 细胞学诊断与病理分型对照

287例子宫内膜腺癌病例中I型癌238例, 其中组织学分级1级113例, 2级86例, 3级39例。1, 2, 3级病例的细胞学诊断结果: 阴性者分别为248, 39, 19例; AGC-NOS者分别为25, 18, 6例; AGC-N者分别为50, 16, 12例; 腺癌者14, 13, 2例。I型癌中病理1级组细胞学诊断阳性率最高, 约78.8%(89/113), 且高于总阳性率(70%)。II型癌共49例, 细胞学诊断阴性仅4例, AGC-NOS 6例, AGC-N 31例, 腺癌8例。阴性病例仅占此型的约8%(4/49), 阳性率极高(45/49), 可能与II型癌的癌细胞异型性大, 核分级高有关(表2)。

表1 287例子宫内膜腺癌病例术前宫颈TCT复阅结果

Table 1 Results of the cervical TCT scan in 287 cases of intrauterine adenocarcinoma

细胞学诊断	结果/[例(%)]
阴性	86 (30.0)
AGC-NOS	55 (19.1)
AGC-N	109 (38.0)
腺癌	37 (12.9)

表2 287例子宫内膜腺癌的细胞学与组织学检查结果的比较

Table 2 Comparison of the results of the cytology of endometrial adenocarcinoma and histological examination

细胞学诊断	内膜腺癌I型			内膜腺癌II型	合计
	1级	2级	3级		
阴性	24	39	19	4	86
AGC-NOS	25	18	6	6	55
AGC-N	50	16	12	31	109
腺癌	14	13	2	8	37
合计	113	86	39	49	287

2.3 子宫内膜癌的细胞学形态观察

TBS诊断标准中对子宫内膜腺癌细胞的描述^[3]: 细胞单个散在或呈小的紧密的团。分化好的肿瘤细胞核可以轻度增大, 随恶性程度增加核增大程度明显、大小不同和极性明显丧失。染色质增加、分布不均匀, 在高度恶性肿瘤可见透亮核。核仁可以小或显著增大, 随恶性程度增加核仁变大。胞质少、嗜碱性、常有空泡, 胞质内白细胞常见。细颗粒状或渗出液样肿瘤素质可以不同程度存在。子宫内膜腺癌细胞的形态学改变范围很大, 很大程度上取决于肿瘤的组织学类型。高分化子宫内膜样腺癌, 细胞异型性小, 不容易被发现或容易诊断为AGC-NOS。高度恶性的子宫内膜浆液性癌形态学上相似于发生于卵巢的同种类型癌, 细胞异型性很大, 有乳头状碎片, 核仁显著, 并伴有明显的胞质内白细胞浸润, 容易检出并诊断为腺癌。在液基标本中, 腺癌的三维结构细胞团及单个散在的不正常细胞较显著。

本研究经过反复的细胞学与组织学对照阅片发现: 涂片中的组织碎片所展现出的组织结构异常是子宫内膜腺癌诊断的巨大补充, 常常是发现肿瘤的起点。这些异常包括: 肿瘤细胞排列拥挤, 核质比增大, 核明显突出, 超出于胞质之外(图1); 细胞排列失去正常极性, 即细胞长轴不是平行于腺体长轴, 而是垂直(图2); 单个细胞突起、指状突起(图3)或乳头状突起(图4), 失去正常边界圆滑的腺体结构; 细胞出现复层、假复层或多层排列(图5), 正常为单层; 腺体结构复杂, 内生乳头、筛状或背靠背现象(图6)。II型癌则可能出现具有不同特点的细胞团块。如浆液性腺癌出现伴明显异型的乳头状碎片(图7)或单个异形明显的腺细胞; 透明细胞癌异型细胞具有透明胞质或单个核深染且增大的靴钉状细胞(图8), 分泌型腺癌胞质丰富, 异型性小, 排列异常(图9)。

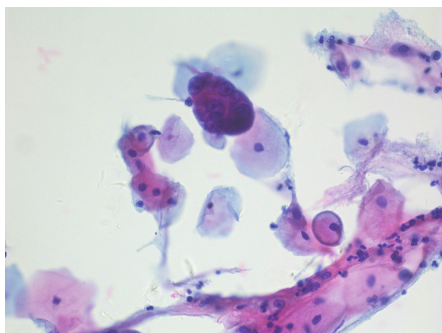


图1 肿瘤细胞排列拥挤, 核浆比增大, 核突出(HE, × 400)
Figure 1 Tumor cell is crowded, nuclear to cytoplasmic ratio is high, nuclear is prominent (HE, × 400)

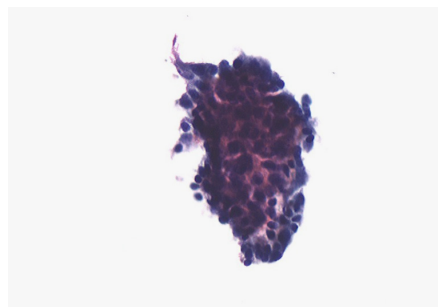


图2 细胞排列失去正常极性(HE, × 400)
Figure 2 Cells lose normal polarity (HE, × 400)

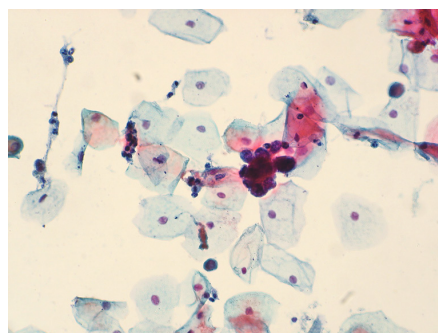


图3 单个细胞突起、指状突起(HE, × 200)
Figure 3 Individual cell with protrusion, finger-like protrusion (HE, × 200)

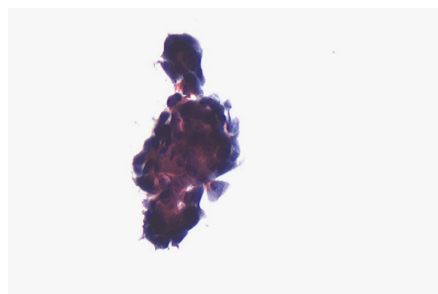


图4 细胞团出现乳头状突起(HE, × 400)
Figure 4 Cell clusters with papillary protrusion (HE, × 400)

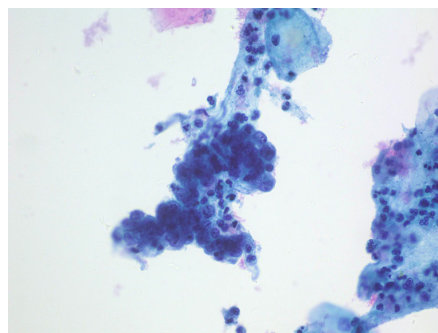


图5 细胞出现复层排列(HE, × 200)
Figure 5 Cells are stratified (HE, × 200)

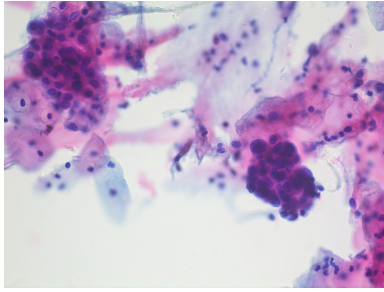


图6 腺体结构复杂, 出现内生乳头、筛状结构(HE, ×200)
Figure 6 Glands demonstrate structural complexity with inverted papilla and cribriform arrangement (HE, ×200)

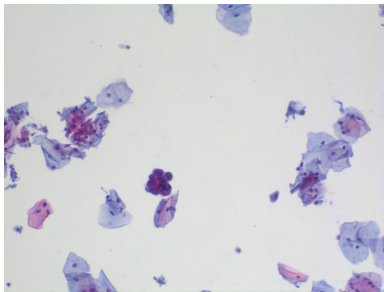


图7 浆液性腺癌伴明显异型的乳头状碎片(HE, ×100)
Figure 7 Serous adenocarcinoma with marked atypical papillary debris (HE, ×100)

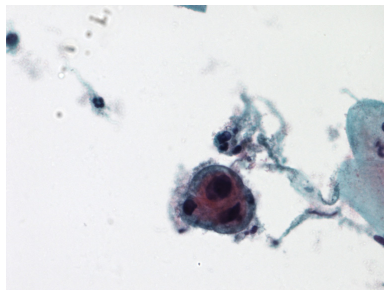


图8 透明细胞癌具有透明胞浆与核增大细胞(HE, ×400)
Figure 8 Clear cell carcinoma with clear cytoplasm and enlarged nuclear (HE, ×400)

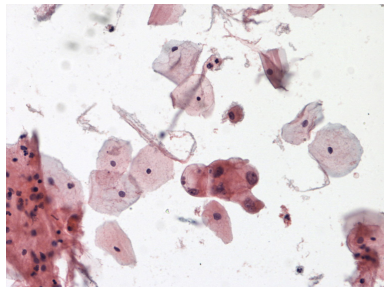


图9 分泌型腺癌细胞胞质丰富, 异型性小, 排列异常(HE, ×400)
Figure 9 Secretory adenocarcinoma with abundant cytoplasm, minimal cellular atypia, abnormal cell arrangement (HE, ×400)

3 讨论

宫颈涂片诊断子宫内膜腺癌是间接取材, 肿瘤细胞在宫颈涂片中出现是依靠细胞脱落到宫颈口, 量少且经常存在退变, 严重影响形态学观察。采集鳞状细胞是直接取样, 细胞保存好, 量多, 因此宫颈涂片细胞学检查是筛查子宫颈鳞状细胞病变的有效方法, 但不是筛查腺细胞病变的最好工具^[4]。文献[5-7]报道的宫颈细胞学对女性生殖系统腺癌诊断的敏感性也会因其所报道的病例组成不同而不同。有报道^[8]阴道后穹窿是发现子宫内膜细胞的主要部位, 比常规宫颈涂片多发现1/3的隐性子宫内膜癌。对怀疑子宫内膜癌的患者做宫颈涂片的同时可加做后穹窿涂片。由于高分化子宫内膜腺癌细胞与正常或增生的子宫内膜细胞难以区别, 故TBS诊断标准中要求: 45岁以上人群宫颈涂片中出现子宫内膜细胞即需报告, 以便根据不同情况进一步检查, 以防漏诊。

有数种方法可提高子宫内膜癌细胞学检查的阳性率: 内膜吸取法、拭子涂片法、内膜刷片法、内膜灌洗法、内膜吸引刮取术等等, 但均需要进宫腔操作, 对阴道清洁度要求高, 受检者的心理压力相应增大, 不适合于大规模普查。子宫内膜癌最常见的临床症状是阴道出血, 由于肿瘤性病变细胞之间黏附性减弱, 脱落概率增加, 宫颈是这些细胞排出的必经通道, 肿瘤细胞或多或少应出现在宫颈涂片中。液基细胞学技术使用凸形宫颈刷, 可以取得更多脱落细胞, 湿固定方法减少细胞退变, 增加细胞尤其是细胞核结构的清晰度, 可以提高内膜癌的检出率。已有研究^[9]证实ThinPrep LBC方法筛查子宫内膜腺癌的检出率(0.05%)较常规巴氏涂片的检出率(0.01%)高。

本文回顾病理诊断为子宫内膜腺癌患者术前所取宫颈液基细胞涂片287例, 发现腺细胞异常阳性率达到70%, 高于文献报道的内膜癌约30%能在宫颈涂片中发现癌细胞。其中倾向瘤变与腺癌病例更达到50.9%, 提示细胞学诊断对诊断子宫内膜癌具有重要作用。本研究发现在阳性诊断病例中I型癌1级组细胞学诊断阳性率最高, 约78.8%(89/113), 大于总阳性率(70%), 说明早期内膜癌肿瘤细胞容易出现在宫颈涂片中^[10]。而提高I型癌的检出率, 对组织碎片的认识很重要, 如结果中所述, 高分化的子宫内膜腺癌细胞学形态改变小, 细胞学筛查时易漏诊, 从组织碎片中可辨识的组织形态改变着手, 重点观察伴组织结构异

型性的这部分细胞, 可以发现微小的核型改变与核仁出现, 减少漏诊。对于恶性度高的II型癌(浆液性癌与透明细胞癌), 细胞异型性大, 胞质透亮或嗜伊红等特点明显, 特定的组织学形态下细胞脱落易见, 宫颈细胞学检出率明显高, 只有8%的阴性率, 说明对于子宫内膜II型癌宫颈细胞学检查是非常好的方法。

子宫内膜细胞出现在宫颈涂片中有多种情况: 卵泡期即排卵前子宫内膜处于增殖状态尤其是月经刚结束时、行经期、功血患者不规则出血状态、宫颈病变患者治疗后恢复期、内膜息肉、黏膜下肌瘤、慢性子宫内膜炎、宫内节育器、宫颈子宫内膜异位、内膜各种增生病变及内膜肿瘤等。内膜癌时肿瘤细胞常常是小团块状, 单个细胞可见, 但肿瘤细胞量比较少, 细胞胞质少、较深染、核可呈空泡状, 成熟或萎缩性背景, 可见渗出液样坏死。非肿瘤性的内膜组织碎片团块大, 细胞排列有极性, 胞质较多, 黏膜下肌瘤或内膜息肉时可见炎细胞, 但常在细胞外间质中。但是某些情况如宫体下段取材、A-S反应, 宫内膜息肉、慢性子宫内膜炎、放置宫内节育器(intrauterine device, IUD)后改变、子宫内膜增生等产生的细胞学改变可能造成AGC-NOS的诊断, 所以细胞学诊断后的组织学诊断才是最终诊断, 不能单纯依据细胞学诊断做出手术方式的判定。

有专家^[11]提出应高度关注绝经后妇女的宫颈细胞学检查, 如果发现不典型细胞, 甚至子宫内膜细胞, 均提示有可能存在子宫内膜癌, 但由于其阳性率不高, 敏感度很低, 尽管临床上还在应用, 但未将其作为子宫内膜癌筛查的必要手段。大规模宫颈普查及两癌筛查工作为宫颈癌的防治做出巨大贡献, 如果同时能最大程度的检出子宫内膜肿瘤, 则是提高女性健康水平的又一幸事。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
2. Tangjitgamol S, Anderson BO, See HT, et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1119-1127.

3. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes[M]. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 2004: 125-133.
4. 赵焕, 王乃鹏, 赵琳琳, 等. 宫颈液基细胞学诊断女性生殖系统腺癌的准确性分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35(8): 515-517.
ZHAO Huan, WANG Naipeng, ZHAO Linlin, et al. Analysis of diagnostic accuracy for adenocarcinoma of female genital system by cervical liquid-based cytology[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2008, 35(8): 515-517.
5. Geldenhuys L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the papsmearf or glandular lesions of the cervix and endometrium[J]. *Acta Cytol*, 2007, 51(1): 47-50.
6. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, et al. Thinprep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Cancer*, 2002, 96(6): 338-343.
7. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma[J]. *Acta Cytol*, 2001, 45(4): 555-560.
8. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Paptest test[J]. *Diagn Cytolpathol*, 2000, 23(4): 260-265.
9. Stephen S. Invasive glandular malignancies of the gynecologist tract[A]. Kim R, Micheal W. *Modern cytopathology*[M]. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003:167-190.
10. Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(4): 105-109.
11. 王建六. 客观评价子宫内膜癌筛查方法[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(5): 402-405.
WANG Jianliu. Scientific evaluation of methods for endometrial cancer screening[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2016, 32(5): 402-405.

本文引用: 许淑霞, 林建松, 马宏, 罗莹, 吴荔香, 祝建芳, 许春伟. 宫颈液基细胞学涂片筛查子宫内膜癌的诊断线索[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1911-1915. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.024
Cite this article as: XU Shuxia, LIN Jiansong, MA Hong, LUO Ying, WU Lixiang, ZHU Jianfang, XU Chunwei. Diagnosis clues for liquid-based cytology test of cervical to endometrial cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(9): 1911-1915. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.024