

· 经验交流 ·

海岛妇女宫颈非典型腺细胞 151 例的临床分析

顾海娜 於军 何丛飞

宫颈腺癌发病率近年来有上升趋势,且预后更差^[1]。子宫颈液基细胞学(cytologydiagnostic principles, TCT)筛查中非典型腺细胞(atypical glandular cell, AGC)检出率为 0.18% ~ 0.74%^[2], 因为 AGC 的判读结果难以掌握, 诊断结果一致性较差。

目前, 临床上将 AGC 分为非典型腺细胞-非特指型(atypical glandular cell, not otherwise specified, AGC-NOS)、非典型子宫颈管细胞(atypical endocervical cell, AEC)、非典型子宫内膜细胞(atypical endometrial cell, AMC)、非典型腺细胞-倾向肿瘤(atypical glandular cell, favor neoplastic, AGC-FN)^[3]。本次研究对我院 TCT 诊断为 AGC 患者的临床资料进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 11 月浙江省舟山市妇幼保健院妇科门诊进行检查的海岛妇女 79 473 例, 经细胞学诊断为 AGC 的 151 例, 占比 0.19%, 其中 142 例有明确病理组织学随访诊断结果者纳入本次研究。2018 年 Bethesda 系统^[4]将 AGC 分为 AGC-NOS、AEC、AMC、AGC-FN、非典型鳞状细胞-不能排除高级别鳞状上皮内病变(atypical squamous cell-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, AGC/ASC-H)、AGC/低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)及 AGC/高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 主要为 AGC-NOS、AGC-FN、AGC/LSIL 及 AGC/HSIL 病变。

1.2 方法

1.2.1 TCT 检查方法 制备液基涂片, 将标本制成薄层细胞涂片, 应用 95% 乙醇固定, 标本的采集严

格依据试剂盒说明书进行, 标本采用巴氏染色。剩余标本用于 HPV E6/E7 mRNA 的检测。

1.2.2 病理组织学检查 AGC-NOS 患者进行宫颈、颈管活检, 年龄 > 35 岁或有子宫内膜肿瘤风险患者同时接受子宫内膜活检, AGC-FN 患者行子宫内膜及宫颈管活检, 活检标本经 4% 甲醛固定, 采用石蜡包埋, 苏木精-伊红染色制成病理切片进行组织学检查。所有病理切片均由 2 名高年资病理医师采用双盲法复阅。本次研究将无肿瘤或癌前病变定义为阴性(无异常), LSIL、HSIL、宫颈原位腺癌、腺癌等定义为阳性(异常), 其中 HSIL 及以上病变定义为有临床意义病变。

1.2.3 人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV) E6/E7 mRNA 检测 取宫颈剩余标本, 采用 Branch-DNA 法测定 HPV E6/E7 mRNA, 经 3 000 r/min 速率离心 5 min, 弃去上清, 蒸馏水清洗, 后再次离心弃上清, 加蛋白酶 K 3 μ l + 裂解液 300 μ l, 吹打、混合均匀, 65 $^{\circ}$ C 恒温箱中孵育 30 min, 终止反应。应用宫颈稳态试剂(由郑州科蒂亚生物技术有限公司进行)进行检测, 严格依据试剂盒说明书进行操作, 将反应板放入冷光仪, 自动计算 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数值(copies), 重复测量 3 次后取平均值, 平均拷贝数 > 1.0 视为阳性。

1.3 观察指标 分析其宫颈、子宫内膜组织学及 HPV E6/E7 mRNA 检测结果, 分析病变与患者年龄、HPV E6/E7 mRNA 的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCT 结果 142 例 AGC 中 AGC-NOS 115 例, 占 80.99%, AGC-FN 27 例, 占 19.01%。AGC-NOS 组织

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.017

作者单位: 316000 浙江舟山, 舟山市妇幼保健院妇科

学异常率41.74%(48/115)低于AGC-FN患者85.19%(23/27),差异有统计学意义($\chi^2=16.50, P<0.05$)。

2.2 病理组织学结果见表1

表1 病理组织学结果

病理组织学结果	AGC-NOS(n=48)	AGC-FN(n=23)
LSIL	15(31.25)	2(8.70)
HSIL	21(43.75)	8(34.76)
低级别腺上皮内瘤变	3(6.24)	2(8.70)
宫颈原位腺癌	2(4.17)	2(8.70)
宫颈浸润性鳞癌	2(4.17)	2(8.70)
宫颈腺癌	2(4.17)	2(8.70)
子宫内膜腺癌	2(4.17)	4(17.39)
子宫内膜非典型性增生	1(2.08)	1(4.35)
HSIL及以上病变	33(68.75)	21(91.30)*

注:*,与AGC-NOS比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,AGC-FN患者有HSIL及以上病变比例高于AGC-NOS患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.34, P<0.05$)。

2.3 HPV E6/E7 mRNA检测结果 142例AGC中有73例HPV E6/E7 mRNA阳性(51.41%)。AGC-NOS

患者HPV E6/E7 mRNA阳性率42.61%(49/115)低于AGC-FN患者88.89%(24/27)($\chi^2=18.74, P<0.05$),组织学异常的AGC-NOS者中有临床意义病变者的HPV E6/E7 mRNA阳性率57.57%(19/33)高于无临床意义病变者20.00%(3/15)($\chi^2=5.86, P<0.05$),组织学异常的AGC-FN者中有、无临床意义病变者分别21例、2例,其中有临床意义病变者中16例HPV E6/E7 mRNA阳性(76.19%),无临床意义病变者HPV E6/E7 mRNA均阴性。

2.4 不同年龄患者的临床特征比较见表2

由表2可见,不同年龄段患者中AGC-FN占比、组织学异常率、有临床意义病变、HPV E6/E7 mRNA阳性率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=8.44、7.49、8.04、10.66, P 均 <0.05);年龄在51~68岁者AGC-FN、组织学异常率、有临床意义病变率、HPV E6/E7 mRNA阳性率高于35~50岁者,差异均有统计学意义(χ^2 分别=7.55、6.43、6.95、10.59, P 均 <0.05);与25~34岁患者比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.26、2.28、2.12、0.14, P 均 >0.05);25~34岁与35~50岁者间比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.08、0.03、0.02、1.72, P 均 >0.05)。

表2 不同年龄患者的临床特征比较/例(%)

年龄	n	AGC-FN	组织学异常率	有临床意义病变	HPV E6/E7 mRNA阳性率
25~34岁	9	1(11.11)	3(33.33)	2(22.22)	5(55.55)
35~50岁	49	4(8.16)	18(36.73)	12(24.49)	16(32.65)
51~68岁	84	24(28.57)*	50(59.52)*	40(47.62)*	52(61.90)*

注:*,与35~50岁比较, $P<0.05$ 。

2.5 HPV E6/E7 mRNA对AGC有临床意义病变的预测价值 在组织病理学结果异常者中,以组织病理学结果为准,HPV E6/E7 mRNA诊断AGC患者有临床意义病变的灵敏度、特异度、准确度分别为83.33%(45/54)、94.12%(16/17)、85.91%(61/71),误诊率为5.88%(1/17),漏诊率为16.67%(9/54)。

3 讨论

宫颈/阴道细胞学诊断的Bethesda报告系统将AGC命名为AGC-FN,而无法确定来源的命名为AGC-NOS。目前,TCT与HPV联合检测为筛查宫颈癌主流方式。在HPV基因组早期编码区中E6、E7基因为关键致癌基因^[5]。AGC为腺上皮细胞的改变超过良性上皮,但不足以诊断为腺癌。研究发现,宫颈AGC检出率在0.07%~5.96%,检出率一般集中于0.2%~0.7%^[6]。AGC表现形式多样且缺乏特异性,加

上阅片的主观影响,给判读细胞来源带来较大困难,因而提高细胞病理医师对AGC的认识十分有必要。

本次151例AGC患者中142例有明确病理组织学随访诊断结果,各病理类型比例与既往李琦等^[7]的报道相近,提示TCT诊断为AGC-FN的病变有更高的组织学诊断阳性率,包括HSIL及腺癌,对临床有更高的阳性提示作用。本次研究AGC中HSIL级以上病变达35.76%(54/151),与Jang等^[8]报道的AGC伴严重组织学病变比例为16.7%~40.7%的结果相符,同时本次AGC-FN患者有临床意义病变比例91.30%高于AGC-NOS患者68.75%,表明在AGC-FN者中有临床意义病变检出率更高,因此,本次研究支持对细胞学诊断为AGC的患者,均需进一步进行阴道镜检查或子宫颈活检的建议。

HPV E6/E7 mRNA是宫颈癌病毒癌基因关键成

分,宫颈细胞内检出 HPV E6/E7 mRNA 提示病毒处于活动状态,可翻译为 E6/E7 蛋白,影响染色体稳定性,抑制蛋白降解,导致组织细胞凋亡,促进癌细胞转化。本次结果也表明 HPV E6/E7 mRNA 阳性和细胞学诊断为 AGC 可显著增加子宫颈病变检出率,与 Patadji 等^[9]国外学者报道相符。

本次研究结果显示,HPV E6/E7 mRNA 诊断 AGC 患者有临床意义病变的灵敏度、特异度、准确度分别为 83.33%、94.12%、85.91%,与王金华等^[10]的报道结果相近,表明 HPV E6/E7 mRNA 阳性与细胞学诊断可增加病变检出率,对于 HPV E6/E7 mRNA 检测阳性者应采取积极治疗,严格参照指南进行干预,尽早发现病变。本次研究结果显示,HPV E6/E7 mRNA 误诊率为 5.88%,漏诊率为 16.67%,分析误诊原因可能是部分患者虽然受外界或其他因素刺激产生反应性与修复性改变,从而出现细胞形态学上改变,达到 AGC 标准,但与 HPV 感染无关,这部分癌变风险极低。而漏诊可能是因为涂片上病变细胞数量较少,在组织学病变局限且位置隐蔽,因不易获得病变样本、样本量不足而导致 HPV E6/E7 mRNA 假阴性^[11]。因此,建议对细胞学涂片上病变细胞少的宫颈 AGC 患者细胞学诊断医生应予以注明,如涂片仅见少量 AGC,临床医生对于这部分患者即使 HPV E6/E7 mRNA 阴性也需予以足够重视,此外也应提高对 AGC 患者 HPV E6/E7 mRNA 检测意义的认识,减少误诊率。

AGC 进行随访时需考虑年龄因素对预估潜在病变的范围与临床诊断意义。汪勤等^[12]研究发现,子宫内膜病变者年龄 ≥ 40 岁比例高于宫颈鳞状上皮病变,AGC 亚型、年龄与组织学诊断有差异。本次研究结果显示,随年龄增加,发生 AGC 及有临床意义病变的概率增加,对于 ≥ 50 岁者建议进行全面处理,包括行阴道镜检查、宫颈活检与分段刮诊,避免漏诊,对于 < 50 岁者首先建议行阴道镜检查与宫颈管搔刮。

综上所述,AGC 可作为预测子宫颈病变与子宫内膜癌的高危诊断指标,TCT、HPV E6/E7 mRNA 检测结果与患者年龄相结合可帮助临床医师对其进行诊疗。

参考文献

- 1 戈文舜,钱洁芳,任丽芳,等.不同年龄 HR-HPV 病检结果在宫颈癌筛查中的价值[J].中国妇幼保健研究,2019,30(11):1368-1373.
- 2 Vicari M, Guidobaldi L, Perrella E, et al. Morphometric analysis of atypical glandular cells correctly classifies normal, reactive, and atypical cells in cervical smears[J]. Diagn Cytopathol, 2020, 48(1):10-16.
- 3 熊林,王焱,何凤霞,等.非典型宫颈腺细胞在宫颈细胞学中的应用[J].中国医药导报,2020,17(9):8-10.
- 4 Solomon D, Nayar R. 子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统:定义、标准和注释[M]. 陈小槐,译.北京:科学出版社,2018:178-178.
- 5 雷春梅,于璐,邓菊庆,等.非典型腺细胞在宫颈细胞学筛查中的临床意义[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2018,27(4):350-353.
- 6 Kim MK, Lee YK, Hong SR, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on cervicovaginal Pap smears[J]. Diagn Cytopathol, 2017, 45(10):867-872.
- 7 李琦,于晓红,杨亮亮,等.子宫颈液基细胞学诊断非典型腺细胞的临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(11):1281-1285.
- 8 Jang TK, Park JY, Kim DY, et al. Histologic correlation and clinical significance of atypical glandular cells on cervical pap tests: Analysis of 540 cases at a single institution[J]. Cancer Inves, 2019, 37(1):8-15.
- 9 Patadji S, Li Z, Pradhan D, Zhao C. Significance of high-risk HPV detection in women with atypical glandular cells on pap testing: Analysis of 1857 cases from an academic institution[J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(3):205-211.
- 10 王金华,宋光耀.人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈非典型腺细胞中的应用及临床意义[J].中国医师进修杂志,2019,42(7):653-657.
- 11 Al-Rayyan E, Rashed M, Maaita M, et al. The incidence and clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical pap smears[J]. Gulf J Oncolog, 2019, 1(30):52-56.
- 12 汪勤,陈勇,张和平.非典型腺细胞在子宫颈液基细胞学筛查中的临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(9):1089-1092.

(收稿日期 2021-02-09)

(本文编辑 蔡华波)