

宫颈液基细胞学与组织病理学诊断结果不一致性研究

李肖甫 沈勇 巩姣梅 李雁青 智艳芳 荣守华 雷冬梅 张展

作者单位:450052 郑州大学第三附属医院细胞室(李肖甫 沈勇 巩姣梅 李雁青 智艳芳 荣守华 张展)

450052 郑州大学第三附属医院病理科(雷冬梅)

通讯作者:李肖甫, E-mail: sy8701@126.com

【摘要】 目的 探讨宫颈液基细胞学与组织病理学诊断结果的一致性,寻找和分析引起不一致的原因。方法 将我院 2011 年 1 月至 2011 年 12 月间行液基细胞学检查与组织病理学结果进行比对,以组织病理结果为金标准,分析两者的符合率及不一致原因。结果 19 832 例液基细胞学检查结果中有 898 例进行病理活检。在细胞学明确诊断病例中,正常范围或良性反应性改变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 和宫颈癌 (squamous cells cancer, SCC) 与组织病理学诊断结果的符合率分别为 96.65%(462/478)、64.44%(87/135)、68.67%(57/83) 和 100.00%(10/10),总符合率为 87.25%(616/706)。在细胞学未明确诊断病例中,非典型鳞状上皮细胞意义不明确 144 例,活检阳性率 22.92%;不能除外高级别鳞状上皮内病变 54 例,活检阳性率 71.05%。NILM、LSIL、HSIL 和 SCC 不一致率分别为 3.35%(16/478)、35.56%(48/135)、31.33%(26/83) 和 0.00%(0/10)。不一致原因包括标本错误(42.22%)、判读错误(18.89%)、标本与判读均错误(38.89%)。结论 随着病变程度的增高,细胞学诊断分级也随着上升,标本质量是影响细胞学发挥最佳诊断的主要原因。

【关键词】 宫颈细胞学;细胞学/组织学不一致性;宫颈上皮内瘤变;标本错误

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.008

Study of diagnosis results discrepancy between cervical liquid-based cytology and histopathology

LI Xiao-fu, SHEN Yong, GONG Jiao-mei, et al. Department of Cytopathology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 Objective To evaluate the coincidence rate between cervical liquid-based cytological and histopathologic diagnosis and to analyze the noncoincidence reasons. **Methods** A review of all patients between January and December 2011 diagnosed with a discrepancy that was compared cytological diagnosis with histopathologic diagnosis was performed. Histopathologic diagnosis was used as the gold standard, and the coincidence rate and noncoincidence reasons were analyzed. **Results** 898 cases were carried out by biopsy in 19 832 of cervical liquid-based cytology. Compared with the histopathological diagnosis, the coincidence rate of negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and squamous cells cancer (SCC) were respectively 96.65% (462/478), 64.44% (87/135), 68.67% (57/83) and 100.00% (10/10), and the total coincidence rate was 87.25% (616/706) in the patients diagnosed definitely by cytological method. In the patients diagnosed indefinitely by cytological method, there were 144 cases in atypical squamous cells of undetermined significance and the positive rate was 22.92% by biopsy. There were 54 cases in atypical squamous cells cannot exclude HSIL and the positive rate was 71.05% by biopsy. The inconsistent rate of NILM, LSIL, HSIL and SCC was 3.35% (16/478), 35.56% (48/135), 31.33% (26/83) and 0.00% (0/10), respectively. The noncoincidence reasons were including specimen errors (42.22%), interpretation errors (18.89%) and the both (38.89%). **Conclusion** As the lesions increasing, the degree of cytology classification is rising. The specimen errors are responsible for the majority of cytology/histology discrepancies.

【Key words】 Cervical cytology; Cytology/histology discrepancy; Cervical intraepithelial neoplasia; Sampling error

宫颈癌是全球妇女中仅次于乳腺癌的第二常见 的恶性肿瘤, 在一些发展中国家妇女中其发病率仍

居第一位^[1]。据统计全世界每年新发病例 45 万左右,其中 1/3 发生在我国,而早期宫颈癌手术治疗患者 5 年生存率达 80%~90%。因此,早期宫颈癌和癌前病变的及时高效筛查是预防与消除宫颈癌的关键。而宫颈细胞学诊断作为宫颈癌筛查的首要环节,其检测结果影响临床进一步的观察和处理。为了保证细胞学检查的准确性和有效性,美国病理学会已将细胞病理与组织病理诊断结果符合率的研究作为美国细胞病理实验室质量控制和质量保证一个重要组成部分^[2]。本文研究主要对宫颈液基细胞学诊断结果与其组织病理学诊断结果进行对比分析,旨在寻找引起两者不一致的主要原因,为进一步提高细胞学诊断在宫颈癌筛查中的作用打下基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析我院 2011 年 1 月至 2011 年 12 月间行 ThinPrep 液基细胞学检查患者共计 19 832 例,病理活检 898 例,标本全部来自患者检查后归档标本。年龄 16~77 岁,平均年龄(38.45±10.60)岁。

1.2 方法 细胞学采用 ThinPrep(美国 Cytyc 公司)细胞保存液,制片采用 ThinPrep 2000 液基薄层细胞自动制片机制片,巴氏染色。对于细胞学诊断与组织病理学诊断不一致的病例进行回顾性诊断分析,细胞学回顾分析原始标本来自于标本档案库,经两名高年资的细胞病理医师采用双盲法诊断,两者诊断结果一致方可入选统计分析。

组织病理采集标本后置入 10%福尔马林中,经过脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烤片、HE 染色。对于细胞学与组织病理学结果不一致的病例进行回顾性诊断分析,回顾分析原始标本来自于病理标本档案库,经两名高年资的组织病理医师采用双盲法诊断,两者诊断结果一致方可入选统计分析。最后对结果不一致的原因进行分析。

1.3 宫颈细胞学与组织病理学诊断标准 宫颈细胞学诊断标准:根据子宫颈细胞学 TBS2001 分级报告系统,将细胞学检查结果分为:正常范围或良性反应性改变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM);低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL);高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL);鳞状细胞癌(squamous cells cancer, SCC);非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells, ASC):意义不明确(of undetermined significance, ASC-US),不能除外高级别鳞状上皮内病变(cannot ex-

clude HSIL, ASC-H);非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)和非典型子宫内膜细胞(atypical endometrial cells, AEC)等。组织病理诊断结果分为正常或炎症、宫颈上皮内瘤变 I 级(cervical intraepithelial neoplasia, CIN I)、CIN II、CIN III、子宫颈癌(包括鳞癌和腺癌)。

1.4 不一致结果诊断标准 根据 TBS2001 分级系统细胞病理与组织病理诊断对应关系如下:LSIL 对应 CIN I 和湿疣样改变,HSIL 包括 CIN II 和 CIN III 及原位癌,细胞学诊断鳞癌和腺癌分别对应组织学鳞癌和腺癌。ASC-US、ASC-H 和 AGC 是对宫颈病变潜在危险程度的估计,是一类不能准确确定鳞状上皮内病变具体级别的改变,不纳入一致性分析。将组织病理学诊断作为诊断的金标准。活检阳性结果(\geq CIN I 为阳性)。病例入选条件:细胞病理和组织病理两项检查时间间隔 1 个月之内。

1.5 统计学处理 运用 Microsoft Excel 2007 统计各项数据,并计算宫颈细胞学与组织病理学诊断结果的符合率和不一致率。

2 结果

2.1 细胞学与组织病理学诊断结果符合率比较 在 19 250 例经细胞学明确诊断的患者中,有 706 例进行了组织病理学检查,两种诊断方法的符合率为 87.25%(616/706)。其中,NILM 患者为 462 例,占 96.65%(462/478);LSIL 患者为 87 例,占 64.44%(87/135);HSIL 患者为 57 例,占 68.67%(57/83);SCC 患者为 10 例,占 100.00%(10/10)。在 582 例不能经细胞学明确诊断的患者中,两种方法诊断结果的对应情况为:ASC-US 患者活检 144 例,活检证实阳性 33 例(22.92%),其中 CIN I 改变 25 例(17.36%),CIN II 以上改变 8 例(5.56%);ASC-H 患者活检 38 例,活检证实阳性 27 例(71.05%),其中 CIN I 改变 13 例(34.21%),CIN II 以上改变 14 例(36.84%);AGC 患者活检 2 例,活检证实阳性 1 例(50.00%);AEC 患者活检 8 例,活检证实阳性 1 例(12.5%)。见表 1、表 2。

2.2 细胞学与组织病理学诊断结果不一致率比较 在 19 250 例经细胞学明确诊断的患者中,两种方法诊断结果的不一致率为:NILM 患者为 16 例,占 3.35%(16/478);LSIL 患者为 48 例,占 35.56%(48/135);HSIL 患者为 26 例,占 31.33%(26/83);SCC 患者为 0 例,占 0.00%(0/10)。见表 1。

2.3 细胞学与组织病理学诊断结果不一致原因分析 回顾 90 例细胞学阳性标本结果显示(详见表

表 1 细胞学明确诊断病例与组织病理学诊断的对照结果

宫颈细胞学 诊断	组织病理学诊断						
	炎症	CIN I	CIN II/CIN III	宫颈癌	活检总数	未活检数	合计
NILM	462	12	4	0	478	18428	18906
LSIL	24	87	22	2	135	91	226
HSIL	11	10	57	5	83	19	102
SCC	0	0	0	10	10	6	16
合计	497	109	83	17	706	18544	19250

表 2 细胞学未明确诊断病例与组织病理学诊断的对照结果

宫颈细胞学 诊断	组织病理学诊断							
	炎症	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌	活检总数	未活检数	合计
ASC-US	111	25	6	1	1	144	358	502
ASC-H	11	13	9	3	2	38	16	54
AGC	1	0	0	0	1	2	16	18
AEC	7	0	0	0	1	8	0	8
合计	130	38	15	4	5	192	390	582

表 3 细胞学与组织病理学诊断不一致原因分析[n(%)]

宫颈细胞学诊断	不一致原因分析			
	细胞学标本错误	细胞学判读错误	细胞学标本与判读均错误	合计
假阳性	17(48.57)	8(22.86)	10(28.57)	35(38.89)
诊断不足	16(35.56)	8(17.78)	21(46.66)	45(50.00)
诊断过度	5(50.00)	1(10.00)	4(40.00)	10(11.11)
合计	38(42.22)	17(18.89)	35(38.89)	90(100.00)

3): 假阳性 35 例 (35/90, 38.89%), 诊断不足 45 例 (45/90, 50.00%), 过度诊断 10 例 (10/90, 11.11%)。标本错误 38 例 (42.22%)、判读错误 17 例 (18.89%)、标本与判读均错误 35 例 (38.89%)。

3 讨论

细胞学检查作为一种早期发现宫颈癌前病变和降低宫颈癌病死率的筛查手段, 已经取得巨大成功, 尤其是近 10 年来宫颈细胞学新技术的发展和應用以及宫颈细胞学诊断报告、诊断系统的标准化应用, 这些改进对于提高细胞学诊断准确率和宫颈上皮内病变的管理起到了积极的推动作用^[3]。

宫颈细胞学诊断结果的准确性受多因素影响, 因为相对于组织病理学而言, 细胞学诊断仅仅通过脱落细胞形态特征进行诊断, 缺少了极为重要的组织结构特征参数, 因此诊断难度增大。有报道^[4,5]显示, ASC-US 分级可检出 10%~79% 的上皮内病变; LSIL 经组织学活检证实 9%~50% 为阴性结果、2%~40% 为 CIN II~III; HSIL 可见 6%~43% 为阴性结果、29%~72% 为 CIN II~III、出现宫颈癌的几率 0%~2%。这也进一步说明诊断结果受细胞学医生主观因素和技术水平影响较大。而细胞学诊断的正确与否

可直接影响到临床医生进一步后续检查和治疗。目前评价细胞学和组织病理学的一致性作为细胞学实验室的质量保证已经被普遍采用^[6], 1988 年的临床实验室改进法案和美国病理协会要求对所有妇科细胞学诊断的阳性报告进行组织学比对, 以便查找引起两者不一致的原因。本文研究数据显示, NILM 和 SCC 两级别诊断符合率较高, 分别是 96.65% 和 100.00%, 原因可能与 NILM 和 SCC 形态特征较为典型, 判断难度相对较小有关。细胞学诊断阳性标本中与组织病理学诊断总符合率为 87.25%, 而不一致率为 12.75%, 与报道^[7,8]的不一致率结果 11%~28% 相近。进一步观察数据发现, LSIL 和 HSIL 和组织病理学诊断结果一致率相差较大, 不一致率分别是 35.56% 和 31.33%, 说明形态学在这两个级别的诊断难度较大。

ASC-US 的诊断意义在于提示该患者细胞形态改变具有上皮内病变的潜在危险性, 包括潜在 CIN 可能的细胞学改变, 但无论是细胞形态改变的数量还是质量都不足以明确诊断为上皮内病变。由于 TBS 分级对于 ASC-US 的诊断在关于病变细胞数量改变上没有明确的界定标准, 而且 ASC-US 的

判读不仅依靠清晰的形态学标准,而且还考虑了炎性改变、萎缩改变等其他影响因素^[9]。因此,各实验室对该级别的诊断存在较大差异,甚至有些细胞学医生将该级别作一个“垃圾桶”使用。所以 ASC-US 的诊断是细胞学医生较为棘手的事情。

本文研究把 ASC-US、ASC-H、AGC、AEC 细胞学不确定诊断归为一组和组织病理学结果进行比对研究。结果显示,ASC-US 经组织病理学活检证实为阳性率占 22.92%,其中 CIN I 17.36%,CIN II 以上病变 5.56%,和 Barcelos 等^[10]报道的 30%的阳性率较接近。ASC-H 活检阳性率 71.05%,CIN I 34.21%,CIN II 以上病变 36.84%,CIN II 以上病变检出率低于 Gupta 等^[11]报道的 50.3%。在 2001TBS 系统尚未使用之前,经大量组织学证实有很严重的上皮内瘤变被细胞学诊断为 ASC-US 或者 LSIL,Lonky 等^[12]建议对于 ASC-US 和 LSIL 全部行阴道镜检查。2001 年对 TBS 系统重新进行修订,增加了 ASC-H 这一分类级别,把可疑高级别病变的病例分类为 ASC-H,美国阴道镜推荐指南将该级别列入阴道镜检查范围,避免了临床漏诊。

对数据进一步分析显示虽然细胞学对上皮内病变整体诊断评价随着上皮内病变级别的增高,细胞学与组织病理学诊断结果符合率越来越好,但是对于不一致原因进行细分发现:诊断假阳性率占 38.89%,诊断不足占 50.00%,诊断过度占 11.11%,诊断不足是造成不一致的主要原因。对诊断不足进一步分析发现主要是由标本因素引起的,其中包括标本采集不满意,粘液、血液和炎症细胞影响,人乳头瘤样病毒感染影响等。

采集具有代表性的病变标本和制备高质量涂片是做出正确诊断的基础,关于传统巴氏涂片细胞学诊断准确性的研究报道^[13]已经很多,其问题主要集中在标本采集和制片技术欠佳而引起细胞形态辨别困难,最终造成诊断误判,这些缺陷削弱了其作为宫颈病变筛查工具的价值。自从上世纪 90 年代末薄层液基细胞学制片技术应用于临床,取材和制片质量得到了极大提高,标本因素造成细胞学诊断灵敏度和特异性低的现象得到了改善。但是据研究^[14]报道,在导致细胞学和组织病理学诊断不一致原因中无论是误诊还是过度诊断以及诊断不足中标本因素仍然位列第一,本文研究结果也证实了这一论点。因此,努力提高标本采集水平和制片技术是降低细胞学诊断固有误差的关键。

过度血液、黏液成分以及过多的炎性细胞都是

造成标本质量下降的因素。标本的采集是由临床医生在诊室完成,采集过程中除疾病本身因素外,比如高级别病变和宫颈癌容易接触性出血,另一个主要原因就是妇科医生的操作熟练程度的影响。因此,培训和指导下级医生规范、正确的取材方法就显得尤为重要。

总之,细胞学用于宫颈癌的筛查是一有效的预防措施,随着病变程度的增高,细胞学分级诊断提示的危险程度也随着上升,影响其发挥最佳效果的因素很多,标本质量是其主要原因,加强临床医生和实验室之间的配合,强化细胞学质量控制,努力提升细胞学医生的诊断水平、最大限度降低假阴性及假阳性率的发生是质量保证的关键。

4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006, 24: 11-25.
- 2 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55: 74-108.
- 3 Carns B, Fadare O. Papanicolaou test in the detection of high-grade cervical lesions: a re-evaluation based on cytohistologic non-correlation rates in 356 concurrently obtained samples. *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1: 285-290.
- 4 Bal MS, Goyal R, Suri AK, et al. Detection of abnormal cervical cytology in Papanicolaou smears. *J Cytol*, 2012, 29: 45-47.
- 5 Wang J, Wu M, Zhang S, et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in patients with atypical squamous cells of undetermined significance from cervical pap smears in Beijing. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32: 411-414.
- 6 Cocchi V, Carretti D, Fanti S, et al. Intralaboratory quality assurance in cervical/vaginal cytology: evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. *Diagn Cytopathol*, 1997, 16: 87-92.
- 7 Bewtra C, Pathan M, Hashish H. Abnormal Pap smears with negative follow-up biopsies: improving cytohistologic correlations. *Diagn Cytopathol*, 2003, 29: 200-202.
- 8 Cioc AM, Julius CJ, Proca DM, et al. Cervical biopsy/cytology correlation data can be collected prospectively and shared clinically. *Diagn Cytopathol*, 2002, 26: 49-52.
- 9 Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol*, 2005, 48: 160-177.
- 10 Barcelos AC, Michelin MA, Adad SJ, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011, 2011: 904674.
- 11 Gupta N, Crossley J, Dudding N, et al. Atypical squamous cells,

cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic features in surepath™ cervical samples. *Diagn Cytopathol*, 2012; doi: 10.1002/dc.22885.

12 Lonky NM, Felix JC, Naidu YM, et al. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol*, 2003, 101:481-489.

13 Confortini M, Bergeron C, Desai M, et al. Accuracy of liquid-based

cytology: comparison of the results obtained within a randomized controlled trial (the New Technologies for Cervical Cancer Screening Study) and an external group of experts. *Cancer Cytopathol*, 2010, 118:203-208.

14 Karawagh AM, Abdullah LS, Gasim AM, et al. Noninsulinoma pancreaticogenous hypoglycemia syndrome in a Saudi male. *Saudi Med J*, 2008, 29:1654-1657.

(收稿日期:2012-06-12)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

第一届血液病理诊断高峰论坛

由中国医学科学院血液病医院血液学研究所主办的第一届血液病理诊断高峰论坛定于 2012 年 11 月 16 日-18 日在美丽的滨海之城天津举办。

本届高峰论坛将特邀国际著名血液病理学教授、骨髓病理学专家 Dr. LoAnn Peterson 和《造血与淋巴瘤组织肿瘤 WHO 分类》主编 Dr. Steven Swerdlow 分别进行骨髓病理和淋巴瘤分类及诊断的专题报告。届时也将邀请国内血液病理专业领域的专家:上海复旦大学肿瘤医院朱雄增教授,中国医学科学院北京协和医院陈杰教授,北京大学医学部病理学高子芬教授,北京友谊医院周小鸽教授,四川大学华西医院李甘地教授,天津肿瘤医院孙保存教授,山西肿瘤医院王晋芬教授,中国医学科学院血液学研究所血液病医院汝昆、张培红、王建祥、邱录贵教授等担任会议主席并进行专题讲座。会议内容以血液病理诊断为主线,涵盖临床、病理、形态、流式、分子生物学及细胞遗传学等相关诊断和检测领域,并结合 2008 年 WHO 新分类及最新进展和临床工作中的实际问题加以讨论,与会代表将通过精彩的专题讲座及发言进行学术交流和学习。

1 会议费用

会议注册费:1000 元/人(含会务费、资料费及餐费),住宿及交通费用自理。为鼓励年轻医生更多参与学术交流,组委会将以免注册费的方式赞助前 20 名报名的中级职称以下的学员参会(住宿及交通费用仍需自理)。转账时请务必注明“血液病理诊断会议注册费”。

2 会议地点及时间

会议地点:血液学重点实验室会议大厅
地 址:天津市和平区南京路 288 号
会议时间:2012 年 11 月 16 日-18 日

报到时间:11 月 15 日全天报到

报到地点:中国医科院血液学重点实验室会议大厅

3 会议日程

11 月 16 日(星期五) 8:00-18:00

Current Perspectives in Malignant Lymphomas, moving beyond the 2008 WHO classification. Dr. Steven Swerdlow; 皮肤淋巴瘤 朱雄增(教授);骨髓病理的诊断模式 汝昆(教授);霍奇金淋巴瘤 孙保存(教授);侵袭性 B 细胞淋巴瘤 汝昆(教授);淋巴瘤在骨髓中的侵犯 张培红副(教授);MDS 和 MPN 的病理诊断 汝昆(教授)。

11 月 17 日(星期六) 8:00-18:00

PDGFR related neoplasm. Dr. LoAnn Peterson;急性髓系白血病治疗的进展 王建祥(教授);急性白血病 汝昆(教授);外周性 T/NK 细胞淋巴瘤 周小鸽(教授);小 B 细胞淋巴瘤 高子芬(教授);淋巴瘤治疗的进展 邱录贵(教授);MALT 淋巴瘤 王晋芬(教授)。

11 月 18 日(星期日) 8:00-11:30

组织细胞和树突细胞肿瘤 李甘地(教授);流式细胞在血液病理诊断中的应用 汝昆(教授);疑难病例的流式细胞分析 王慧君(医生)。

4 联系方式

天津市和平区南京路 288 号中国医学科学院血液病医院病理科 邮编 300020

医务处:毛源,022-2390-9014

病理科:孙琦,022-2390-9031、13821556995

Email:qi_sun508@sina.com

病理科:刘斌,13821825960

Email:binliuwcums@163.com