

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002521

宫颈细胞学低级别鳞状上皮内病变的形态特征及其临床意义探讨

郑安红,段赵宁,吴 瑾,李 玲,贾 英
(重庆医科大学附属第一医院妇科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨宫颈细胞学检查不同细胞形态学表现的低级别鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)的临床意义。**方法:**对 2017 年 7 月至 2018 年 6 月宫颈细胞学诊断为 LSIL 同时行宫颈人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)分型检测、阴道镜及宫颈活检的 153 例病例结果进行回顾性分析。**结果:**宫颈细胞学检查不同细胞形态的 LSIL 患者高危型 HPV(high risk human papilloma virus, HR-HPV)感染率均较高(81.0%),挖空细胞型 LSIL 为 77.0%,非挖空细胞型 LSIL 为 83.7%。其中异常细胞为非挖空细胞型 LSIL 患者的 HPV16/18 感染率为 18.5%(17/92),明显高于挖空细胞型 LSIL 患者的 6.6%(4/61)。非挖空细胞型 LSIL 患者的活检病理诊断 $\geq$ 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II 的检出率为 28.3%(26/92),明显高于挖空细胞型 LSIL 患者的 8.2%(5/61),差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**非挖空细胞型 LSIL 患者更可能存在或进展为 CIN II 及以上病变,更应该引起临床医生重视。

【关键词】宫颈细胞学;低级别鳞状上皮内病变;挖空细胞;人乳头瘤病毒

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-12-25

Study on morphological characteristics of low grade intraepithelial squamous lesions diagnosed by cervical cytology and their clinical significance

Zheng Anhong, Duan Zhaoning, Wu Jin, Li Ling, Jia Ying

(Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical significance of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) in different cell morphology by applying cervical cytology. **Methods:** Results of 153 patients diagnosed with LSIL by cervical cytology and underwent human papillomavirus (HPV) typing detection, colposcopy and cervical biopsy from July 2017 to June 2018 were retrospectively analyzed. **Results:** The LSIL patients with different cell morphology diagnosed by cervical cytology had high infection rates of high-risk HPV (HR-HPV) (81.0%); the infection rate of LSIL patients with koilocyte was 77.0%, while of LSIL patients with non-koilocytotic cell was 83.7%. Among them, the HPV16 and HPV18 infection rates of LSIL patients with abnormal cells being non-koilocytotic cell were 18.5% (17/92), significantly higher than those of koilocyte type LSIL patients (6.6%, 4/61). The detection rate of biopsy pathological diagnosis $\geq$ intraepithelial lesion of cervix (CIN) II among LSIL patients with non-koilocytotic cells was 28.3% (26/92), significantly higher than that among LSIL patients with koilocyte type (8.2%, 5/61), with were statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion:** The LSIL patients with non-koilocytotic cells are more likely to have or progress into CIN II and more severe lesions, therefore, clinicians should pay more attention to it.

【Key words】 cervical cytology; low grade squamous intraepithelial lesions; koilocyte; human papilloma virus

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,每年全球范围内约有 52.8 万新发病例和 26.6 万

死亡病例^[1]。细胞学检查是宫颈癌早期筛查的重要方法,尤其是近年来薄层液基细胞学技术及 TBS 报告系统的成熟及推广应用,对宫颈癌及癌前病变的早诊早治起到积极作用。参照 TBS 报告系统诊断为低级别鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)时,细胞表现为挖空细胞或轻度

作者介绍:郑安红, Email: 610190536@qq.com,

研究方向:妇科肿瘤病理。

通信作者:贾 英, Email: 617418550@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200610.1652.010.html>

(2020-06-11)

异型增生,提示宫颈人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染或组织病理宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I 级。挖空细胞常见于低危型 HPV (low risk human papilloma virus, LR-HPV)引起的湿疣病变中,那么挖空细胞和轻度非典型增生的非挖空细胞型 LSIL 的临床意义是否存在差异,从而影响进一步的临床处理? 现对重庆医科大学附属第一医院 2017 年 7 月至 2018 年 6 月间细胞学诊断为 LSIL 且同时行 HPV-DNA 检查和阴道镜下病理活检的病例进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 7 月至 2018 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院妇科就诊并行宫颈细胞学检查且细胞学涂片满意的患者共 24 482 例,其中细胞学结果为 LSIL,且行 HPV DNA 分型检测,同时行阴道镜检查 and 经阴道镜取宫颈病理活检的病例共 153 例,年龄 20~71 岁,平均年龄 42.8 岁。

1.2 方法

1.2.1 宫颈液基细胞学检查 采用利普宫颈液基薄层细胞学(liqui-PREPtm, LPT)系统进行检测,所有病例的细胞学标本均在本院妇科细胞学病理室进行制片,对制作满意的细胞学涂片由细胞病理学医生读片并按照 2001 年版 TBS 报告系统^[2]作出细胞学诊断。

1.2.2 HPV-DNA 检测 对细胞学诊断为 LSIL 的患者行 HPV-DNA 检测,采用凯普生物科技有限公司生产的医用核酸分子快速杂交基因分型试剂盒对 HPV 进行分型检测,这种检测是基于 L1 配对引物为基础的 PCR 实验,能够检测 13 种高危亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68。

1.2.3 阴道镜检查和宫颈活检 对诊断为 LSIL 的患者,在阴道镜下对病变部位及可疑病变部位进行定点病理活检,若阴道镜检查不满意,则同时行宫颈管搔刮术,所有阴道镜检查和定点活检均由本院宫颈疾病中心阴道镜医生完成。

1.2.4 宫颈活检组织病理学诊断 所取活检组织的病理诊断均由 2 名病理医生共同阅片诊断,病理诊断以 2014 年 WHO 修订的女性生殖器官肿瘤分类系统为诊断标准^[3]。诊断包括:正常或炎症;低度鳞状上皮内病变包括 CIN I 和湿疣;高度鳞状上皮内病变包括 CIN II、CIN III 或原位癌。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件系统进行统计学分析,计数资料以构成比表示,变量之间的比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

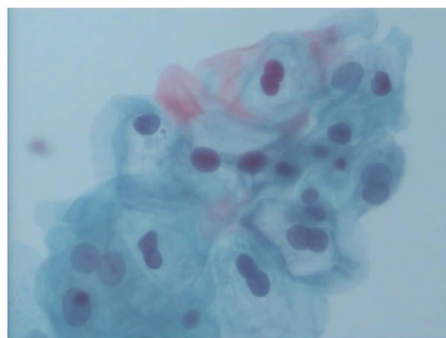
2 结果

2.1 细胞学结果

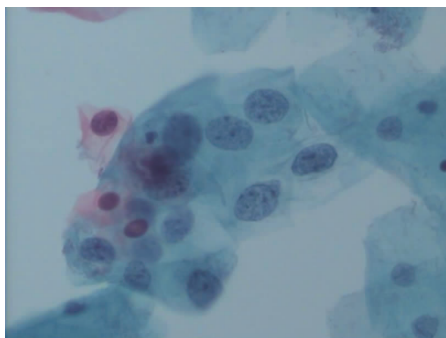
LSIL 的细胞形态包括挖空细胞和轻度异型增生的非挖空细胞 2 类。LSIL 诊断标准:①细胞单个或成片排列,细胞浆多而成熟,边界清楚;②细胞核增大,面积大于正常中层细胞核的 3 倍(有时挖空细胞型 LSIL 的细胞核较小),核浆比轻度增加;③细胞核不同程度深染,染色质均匀分布但常呈粗颗粒状,无明显核仁;④细胞核形状不规则,核膜轻度不光滑,也可光滑,有时呈双核或多核表现。除以上核的异形表现,挖空细胞还可见边界清楚的核周透亮区及浓染的边缘胞浆形成的核周空腔(图 1)。

2.2 不同细胞形态 LSIL 患者 HPV-DNA 结果

HPV 分型检测结果显示,挖空细胞型 LSIL 患者和非挖空细胞型 LSIL 患者均以 HR-HPV 感染为主,无明显统计学差异 ($\chi^2=1.06, P=0.304$)。其中异常细胞为非挖空细胞型 LSIL 患者的 HPV16/18 型感染率明显高于挖空细胞型 LSIL 患者的 HPV16/18 型感染率,差异存在统计学意义 ($\chi^2=4.402, P=0.036$)。同时,挖空细胞型 LSIL 患者中 LR-HPV 感染者 21 例,包括 8 例单独 LR-HPV 感染者和 13 例 HR-HPV 和 LR-HPV 混合感染者,非挖空细胞型 LSIL 患者中 LR-HPV 感染者 14 例,其中单独 LR-HPV 感染者 6 例,其 LR-HPV 感染率明显低于挖空细胞型 LSIL 患者 LR-HPV 感染率 ($\chi^2=7.67, P=0.006$)。见表 1。



A. 挖空细胞



B. 轻度异型增生细胞

图 1 宫颈液基细胞学检查的 LSIL 细胞 (巴氏染色涂片, 200 ×)

表 1 不同细胞形态 LSIL 患者的 HPV-DNA 结果 (n, %)

细胞形态	HR-HPV	HPV16/18	LR-HPV
	阳性	型阳性	阳性
挖空细胞型 LSIL (n=61)	47(77.0)	4(6.6)	21(34.4)
非挖空细胞型 LSIL (n=92)	77(83.7)	17(18.5)	14(15.2)
合计 (n=153)	124(81.0)	21(13.7)	35(22.9)

2.3 不同细胞形态的 LSIL 患者活检病理诊断结果

细胞学检查诊断 LSIL 患者活检结果为 $\geq$ CIN II 的病例共 38 例 (20.3%), CIN I 和湿疣病例共 96 例 (62.7%), 炎症反应或正常病例共 26 例 (17.0%)。其中异常细胞表现为轻度异型增生的非挖空细胞型 LSIL 患者活检结果为 $\geq$ CIN II 的病例比例明显高于挖空细胞型 LSIL 患者的活检结果 ($\chi^2=9.140, P=0.003$)。见表 2。

表 2 不同细胞形态的 LSIL 患者活检病理诊断结果 (n, %)

细胞形态	$\geq$ CIN II	CIN I 和 湿疣	炎症或 正常
挖空细胞型 LSIL (n=61)	5(8.2)	42(68.9)	14(23.0)
非挖空细胞型 LSIL (n=92)	26(28.3)	54(58.7)	12(13.0)
合计 (n=153)	31(20.3)	96(62.7)	26(17.0)

3 讨 论

宫颈癌的发生发展需要较为漫长的时间,因此早期发现和治疗癌前病变可以有效降低宫颈癌的发病率和死亡率。近年来,宫颈细胞学检查因为取材方便及较高的特异性,已成为宫颈癌早期筛查的重要手段。宫颈细胞学检查大幅提高了宫颈癌及 CIN 病变的检出率^[4],但是由于宫颈细胞学诊断容易受临床取材、患者宫颈炎症、制片条件及阅片医生主观因素等条件的影响,一方面可能导致低估宫颈上皮内瘤变,另一方面可能对宫颈反应性改变和上皮内病变作出过度诊断。

HPV 的持续感染是宫颈癌发生的主要因素。研究发现,99.8%的宫颈癌患者中发现有 HPV 感染^[5]。目前发现,HPV 有 200 多个型,根据引发宫颈癌的可能性,将其分为高危型和低危型^[6]。按照 TBS 报告系统,LSIL 包括挖空细胞和轻度异型增生的非挖空细胞 2 类,LSIL 是由各种高危型和低危型 HPV 感染引起的病变。其中挖空细胞常常被认为与 LR-HPV 感染引起的宫颈尖锐湿疣病变相关,这种观点是片面的。本研究显示,与非挖空细胞型 LSIL 患者相比,挖空细胞型 LSIL 患者具有更高的 LR-HPV 感染

率,由此可见 LR-HPV 更容易引起挖空细胞型 LSIL,但无论是非挖空细胞型 LSIL 患者还是挖空细胞型 LSIL 患者,LR-HPV 的感染率均较低,总感染率只达 22.9%。有关研究证明,宫颈细胞学检查为 LSIL 的患者中,58%~85%的女性呈 Hr-HPV 阳性^[7-8]。本研究发现,153 例 LSIL 病例中共 124 例患者检查呈 HR-HPV 阳性,感染率为 81%,与之相符,其中挖空细胞型 LSIL 患者和非挖空细胞型 LSIL 患者均以 HR-HPV 感染为主。HPV16 和 18 型是导致宫颈癌及癌前病变危险性最强的 2 种 HR-HPV 型别。相关研究显示,HPV16/18 DNA 阳性者和 CIN II、III 更相关,且具有较高的宫颈癌患病风险^[9-10]。本研究中的 153 例宫颈细胞型 LSIL 患者中,21 例患者感染 HPV16/18 型,其中 17 例为非挖空细胞型 LSIL。由此可推测,非挖空细胞型 LSIL 患者的宫颈病变可能更容易进一步发展。

研究发现,有经验的细胞病理医生严格按照 TBS 诊断标准,细胞学诊断为 LSIL 的患者中,仍有 10%~25%的病例活检组织病理学诊断存在 $\geq$ CIN II 病变^[2]。本次研究显示,细胞学诊断为 LSIL 的病例中,有 20.3%的病例活检组织病理诊断 $\geq$ CIN II,与文献报道相符合。其中,挖空细胞型 LSIL 患者仅有 8.2%的病例活检组织病理诊断 $\geq$ CIN II,明显低于非挖空细胞型 LSIL 患者的 28.3%。初步分析原因可能与以下几点有关:①挖空细胞型 LSIL 细胞形态更典型,更容易准确诊断;HR-HPV 感染引起的宫颈病变的发生是一个渐变过程,而轻度异型增生的非挖空细胞型 LSIL 有时与 CIN II 的细胞形态界限不够明显,不容易准确鉴别。②当 LSIL 与 HSIL 病变共同存在时,以及对于不能明确分级的鳞状上皮内病变,即病变细胞有明确的 LSIL 病变,同时存在少量的 HSIL 细胞或 ASC-H 细胞,这时容易忽视少数 HSIL 及可疑 HSIL 病变。③宫颈细胞学是宫颈癌的初筛手段,细胞病理医生在诊断过程中存在一定主观性,在 LSIL 和 HSIL 很难鉴别时,为了避免过度诊断可能更容易诊断为 LSIL。因此,由于不同细胞形态和诊断标准,挖空细胞型 LSIL 和组织病理符合率更高,而对于非挖空细胞型 LSIL 患者可能更容易存在 CIN II 及以上病变,因此更应该引起临床医生的重视。

临床医生引起重视的同时,细胞病理医生应该

吸取经验教训,从以下几个方面进一步提高宫颈细胞学诊断的准确率。在保证取材、制片和染色满意的前提下,首先,细胞诊断医生需要不断积累和总结经验,准确掌握病变细胞常见的细胞形态特征,同时还应注意少见的细胞形态特征,遇到病变细胞能够准确识别。其次,细胞诊断医生需要足够仔细地阅览整张涂片的所有细胞,当涂片中既有明确的 LSIL 细胞,同时存在少量的 ASC-H 细胞,或很难鉴别的上皮内病变细胞(LSIL 和 HSIL 的过度病变形态细胞)时,细胞诊断医生不仅需要综合分析作出最合适的诊断,还应该在报告中对临床医生给予提示,以免漏掉更严重的病变。最后,细胞病理室严格按照相关质量控制标准对宫颈细胞学加强质量控制,使报告的阳性率和准确率保持在正常范围内。对于不符合的报告及时查找原因,不断发现问题、解决问题和预防问题。目前仍然面临细胞学诊断医生数量不足、经验有限等问题,基层医院尤为明显,严重影响宫颈细胞学诊断的准确率。因此,需要对基层医院细胞病理医生定期培训和考核,同时严格保持上级医院对基层医院细胞学诊断医生的长期帮扶关系,提高基层医院细胞病理诊断水平。

对于宫颈细胞学异常的患者,阴道镜检查 and 宫颈活检是宫颈癌及癌前病变筛查三阶梯的重要过程,能够有效提高准确率和降低漏诊率。本研究结果显示,细胞学 LSIL 患者通过阴道镜检查 and 镜下活检,活检病理诊断结果发现 20.3% 的病例活检组织病理诊断 $\geq$ CIN II,很好地补充细胞学诊断的不足,避免宫颈 CIN II 及以上病变的漏诊。因此,对于细胞学诊断为 LSIL 的患者,除少部分病例(≤ 20 岁的年轻女性、妊娠期及绝经后女性等)均应进一步行阴道镜检查,减少高度病变的漏诊。

综上所述,宫颈细胞学诊断结果和活检组织病理诊断结果存在一定的不一致性。由于各方面因素的影响,目前细胞学结果对临床更多的是提示作用,需要不断提高宫颈细胞学诊断水平,增加报告的符

合率。同时,本研究显示 2 种细胞形态的 LSIL 患者均以 HR-HPV 感染为主,但是其临床意义有一定差别,非挖空细胞型 LSIL 患者更可能存在或更容易发展为宫颈癌和癌前病变,因此更应该提示临床医生重视。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.
- [2] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology[J]. *JAMA*, 2002, 287(16): 2114-2119.
- [3] Kurman RJ. World Health Organization classification of tumours of female reproductive organs[M]. World Health Organization IARC Press, 2014.
- [4] 张 浩, 肖佳南, 陶 祥, 等. 宫颈细胞学与阴道镜活检组织学诊断一致性分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 47(6): 444-448.
- [5] Castellsague X, Diaz M, De Sanjose S, et al. Worldwide human papilloma virus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 303-315.
- [6] Chan PK, Ho WC, Wong MC, et al. Epidemiologic risk profile of infection with different groups of human papilloma viruses[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(9): 1635-1644.
- [7] Thrall MJ, Smith DA, Mody DR. Women ≥ 30 years of age with low grade squamous intraepithelial lesion(LSIL) have low positivity rates when contested for high-risk human papilloma virus: should we reconsider HPV triage for LSIL in older women?[J]. *Diagn Cytopathol*, 2010, 38(6): 407-412.
- [8] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses[J]. *Vaccine*, 2006, 24(S3): 78-89.
- [9] 耿 力, 李 莉. 高危型人乳头瘤病毒 HPV16、18 检测在宫颈病变诊断中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2005, 21(11): 681-682.
- [10] 周大兵, 刘绍忠. 子宫颈鳞状上皮内病变感染高危型人乳头瘤病毒型别分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(4): 465-467.

(责任编辑: 唐秋姗)