

1 839 例宫颈非典型腺细胞的临床病理分析及诊断价值

季淑婷 张 浩 肖佳南 陶 祥 钟芳芳[△]

(复旦大学附属妇产科医院病理科 上海 200011)

【摘要】 目的 探讨宫颈液基细胞学不同非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)亚型与组织病理结果的关系,评估高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hrHPV)分型对 AGC 患者子宫腺上皮肿瘤的风险分层价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 12 月在复旦大学附属妇产科医院经宫颈细胞学检查诊断为 AGC 的 1 839 例患者的临床资料。收集患者的年龄、hrHPV 检测结果及 6 个月内的组织学病理结果,分析 AGC 亚型、年龄、hrHPV 与组织病理结果的关系,并通过多因素 Logistic 回归分析风险相关因素。**结果** AGC 诊断率为 0.19% (1 839/964 305),其中非典型宫内膜细胞(atypical endometrial cells, AEM)占比最高(45.5%)。1 023 例有组织学随访,其中 52.2% 组织病理阳性,包括 30.7% 宫颈病变、65.4% 子宫内膜病变。非典型宫颈腺细胞倾向肿瘤(atypical endocervical cells-favor neoplastic, AEC-FN)组对宫颈腺体病变的检出率最高(56.8%);AEM 组及非典型腺细胞倾向肿瘤(AGC-favor neoplastic, AGC-FN)组中均超半数组织病理结果为子宫内膜病变;非典型腺细胞无指定(AGC-not otherwise specified, AGC-NOS)组中宫颈腺/腺鳞病变检出率仅为 1.8%。hrHPV 整体阳性率为 23.0%,其中宫颈病变阳性率为 73.9%,子宫内膜病变阳性 12.3%。31.5% 的宫颈腺上皮病变呈 hrHPV 阴性,其中 70.6% 为胃型腺体病变。随年龄增长,组织病理学阳性率升高;35~49 岁组宫颈病变检出率最高(47.6%),≥50 岁组子宫内膜病变最高(64.5%)。多因素 Logistic 回归分析示:HPV16/18 阳性、AEC-FN 是宫颈腺上皮病变的高危因素;年龄≥50 岁、AEM 亚型及 AGC-FN 是子宫内膜病变的高危因素。**结论** AGC 亚型是评估子宫腺体病变的核心指标,结合 hrHPV 感染状态与年龄,可实现 AGC 患者的精准分流与个体化管理,为分级诊疗提供循证依据。

【关键词】 宫颈细胞学; 非典型腺细胞(AGC); 组织学; 人乳头瘤病毒(HPV)

【中图分类号】 R365 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.04.009

Clinicopathological analysis and diagnostic value of 1 839 cases with atypical glandular cells of the uterine cervix

Ji Shu-ting, ZHANG Hao, XIAO Jia-nan, TAO Xiang, ZHONG Fang-fang[△]

(Department of Pathology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 Objective To explore the association between different subtypes of atypical glandular cells (AGC) in cervical liquid-based cytology and histopathological results, and to evaluate the risk stratification value of high risk human papillomavirus (hrHPV) genotyping for uterine glandular epithelial tumors in AGC patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data of 1 839 patients diagnosed with AGC via cervical cytology examination in Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University from Jan 2017 to Dec 2021. We collected the data on age, hrHPV test results, and histopathologic findings within 6 months after cytology. Correlations of AGC subtypes, age and hrHPV status with histopathologic findings were analyzed, and multivariate Logistic regression was conducted to identify relevant risk factors. **Results** The diagnostic rate of AGC was 0.19% (1 839/964 305), among

[△]Corresponding author E-mail: ffzhong0802@163.com

which atypical endometrial cells (AEM) accounted for the highest proportion (45.5%). Histological follow-up was available for 1 023 patients, among whom 52.2% had positive histopathological results, including 30.7% cervical lesions and 65.4% endometrial lesions. The atypical endocervical cells favor neoplasia (AEC-FN) group presented the highest detection rate of cervical glandular lesions, accounting for 56.8%. Endometrial lesions were detected in more than half of the cases in both the atypical endometrial cells (AEM) group and the atypical glandular cells favor neoplasia (AGC-FN) group. Notably, the detection rate of cervical glandular/glandular squamous lesions was only 1.8% in the atypical glandular cells not otherwise specified (AGC-NOS) group. The overall positive rate of hrHPV was 23.0%, with 73.9% positivity in cervical lesions and 12.3% in endometrial lesions. 31.5% of the cervical glandular epithelial lesions were hrHPV-negative, and 70.6% were gastric-type glandular lesions. Histological positivity rates rose progressively with age. The 35–49 y cohort demonstrated the highest detection rate for cervical lesions (47.6%), whereas the cohort aged ≥ 50 y presented with the highest detection rate for endometrial lesions (64.5%). Multivariate analysis showed that HPV16/18 positivity and cytologic AEC-FN were high-risk factors for cervical glandular epithelial lesions; age ≥ 50 y, cytologic AEM and AGC-FN were high-risk factors for endometrial lesions. **Conclusion** AGC subtype is a core indicator for evaluating uterine glandular lesions. Combining with hrHPV infection status and age, it can realize precise triage and individualized management of AGC patients, providing an evidence-based basis for hierarchical diagnosis and treatment.

【Key words】 cervical cytology; atypical glandular cells (AGC); histology; human papillomavirus (HPV)

宫颈癌是女性生殖道最常见恶性肿瘤之一,其中鳞癌占绝大多数,腺癌占10%~25%。随着宫颈细胞学筛查、高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hrHPV)检测及HPV疫苗的普及,宫颈鳞癌发病率显著下降,但腺癌发病率呈上升趋势^[1]。这一现象可能与以下因素相关:非HPV感染相关的宫颈腺上皮病变发病率显著高于鳞状上皮病变^[2];细胞学筛查及阴道镜检查对宫颈腺体病变的敏感性较低,且病理判读一致性差^[3]。非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)是宫颈细胞学中最常见的腺体病变质控指标(美国病理医师协会数据中位数约0.2%),提示腺细胞异常但不足以诊断原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS)或更高级别病变,其对应的组织学可能涉及宫颈、子宫内膜、卵巢等多部位病变,且约3/4为组织学阴性。根据最新美国阴道镜和宫颈病理学学会管理指南^[4],所有非妊娠的AGC患者无论HPV检测结果如何,都建议进行阴道镜检查 and 宫颈内取样。此外,35岁及以上患者或临床指征提示有发生子宫内膜肿瘤风险的35岁以下患者(如异常子宫出血、慢性无排卵或肥胖等),也建议进行子宫内膜取样;非典型宫内膜

细胞(atypical endometrial cells, AEM)患者首次评估建议仅限于子宫内膜和宫颈内取样^[4]。若能找到合适的分流手段以明确可疑病变的具体来源,则可减少不必要的侵入性检查,避免医疗资源的浪费。为此,我们回顾性分析1 839例细胞学诊断为AGC患者的临床病理资料,旨在探索AGC患者的科学分流手段,为临床管理提供参考依据。

资 料 和 方 法

临床资料 回顾性收集复旦大学附属妇产科医院2017年1月至2021年12月宫颈液基细胞学病例共964 305例,其中诊断为AGC的病例1 839例。记录其年龄、hrHPV检测结果及6个月内的组织学病理诊断。纳入标准:(1)接受宫颈液基细胞学检查;(2)细胞学检查结果为AGC。排除标准:既往有生殖系统恶性肿瘤史。本研究获复旦大学附属妇产科医院伦理委员会批准(批准号:kyy2024-151)。

宫颈细胞学制片及判读 宫颈液基细胞学标本采用SurePath(美国BD Diagnosticss公司)沉降式方法制片及全自动巴氏染色。细胞学诊断标准和

术语采用2014年宫颈或阴道细胞学诊断 Bethesda 系统^[5],将非典型腺细胞分为5类:(1)非典型腺细胞,宫颈管来源(atypical endocervical cells, AEC);(2)非典型腺细胞,宫内膜来源(atypical endometrial cells, AEM);(3)非典型腺细胞,无指定(atypical glandular cells-not otherwise specified, AGC-NOS);(4)非典型宫颈管腺细胞,倾向于肿瘤(AEC-favor neoplastic, AEC-FN);(5)非典型腺细胞,倾向于肿瘤(AGC-favor neoplastic, AGC-FN)。同时包含非典型腺细胞和鳞状细胞异常(非典型鳞状上皮细胞-不明确意义及以上)者,单独归为一类:AGC合并鳞状上皮内病变(atypical glandular cells concurrent with squamous cells abnormality, AGC-Sq)。

hrHPV 检测 本研究包括2种基于PCR的HPV检测方法:(1)Cobas HPV定性检测(美国Roche Diagnostics公司),检测范围包括14种hrHPV,其中HPV16、18单独报告定性结果,其他12型(包括HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)合并报告。(2)BioPerfectus多重实时荧光定量PCR分型定量检测(江苏硕世生物科技股份有限公司),已获中国食品药品监督管理总局批准,可检测21种最常见的人乳头瘤病毒类型,包括13种hrHPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)、5种潜在风险HPV(HPV26、53、66、73、82)和3种低风险HPV(HPV6、11、81),定性并定量。为保持数据的完整性,本研究我们统一采用与Cobas一致的三分类定性结果,即分为HPV16、18及其他12型3类。

组织学诊断 组织学随访时间为细胞学和/或hrHPV检测后的6个月以内。诊断标准及诊断术语采用2020年WHO女性生殖系统肿瘤分类,所有组织学诊断均由本科室2位病理医师独立诊断。对于诊断不一致者,则由第3位高年资病理医师复核,必要时结合免疫组织化学检测进一步明确。对于有2次及以上组织学随访的病例,仅记录最严重的病变结果。

统计学方法 使用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。对符合正态分布的连续型变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示。分类变量用率或构成比进行描述,采用 χ^2 或Fisher精确概率检验比较组间差别。采用多因素Logistic回归法分析腺体病变的相关风险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者基本特征及AGC亚型分布 AGC患者的年龄为19~90岁,平均(45.2 ± 11.3)岁。AGC诊断率0.19%(1 839/964 305),其中AEC 463例(25.2%)、AEM 836例(45.5%)、AGC-NOS 211例(11.5%)、AEC-FN 67例(3.6%)、AGC-FN 140例(7.6%)、AGC-Sq 122例(6.6%)。

组织学结果及与AGC亚型的关联 组织学随访率为55.6%(1 023/1 839)。组织病理阳性检出率为52.2%(534/1 023),其中30.7%为宫颈病变、65.4%为子宫内膜病变、3.9%为其他来源肿瘤。具体如下:宫颈鳞状上皮内病变72例(7.0%),其中低级别鳞状上皮内病变38例、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)33例、鳞状细胞癌1例;宫颈腺上皮病变70例(6.8%),其中原位腺癌24例、浸润性腺癌46例;宫颈腺鳞病变22例(2.2%),其中原位腺鳞癌及HSIL合并AIS共10例、腺鳞癌12例;子宫内膜病变349例(34.1%),包括不典型增生29例、子宫内膜癌320例;其他恶性上皮肿瘤21例(2.1%),包括卵巢癌16例、生殖道外转移性癌5例,详见表1。单纯腺体病变检出率为41.0%(419/1 023),占阳性组织病理诊断的78.5%(419/534);而其中子宫内膜病变占34.1%(349/1 023),显著高于宫颈腺上皮病变(6.8%, 70/1 023)。

不同类型的宫颈腺体病变检出率分别为:AEC 5.7%、AEM 0.4%、AGC-NOS 0.9%、AEC-FN 56.8%、AGC-FN 18.6%、AGC-Sq 18.2%。AEC-FN组的宫颈腺体病变检出率最高,达56.8%(21/37)。细胞学诊断为AEM、AGC-FN的病例中,均有超过半数的病例最终组织病理学确诊为子宫内膜病变(53.1%及53.6%)。细胞学诊断为AGC-NOS者,仅1.8%最终组织学诊断为宫颈腺上皮或腺鳞病变,而有25.2%为子宫内膜病变(表1)。

不同年龄组AGC亚型及组织学结果分布 AGC患者在<35岁、35~49岁及≥50岁3个年龄组中的占比依次为15.7%(161/1 023)、44.5%(455/1 023)及39.8%(407/1 023),不同年龄组间AGC亚型的分布差异有统计学意义($\chi^2=74.692, P < 0.001$)。AEC及AEC-FN亚型均以35~49岁组为高发人群,占比分别达53.0%(131/247)、56.8%(21/37),而AGC-FN则集中分布于≥50岁组(占比为

表 1 不同 AGC 类型对应的组织学随访结果
Tab 1 Histological follow-up results corresponding to different AGC types [n(%)]

Histological results	AGC type						Total
	AEC	AEM	AGC-NOS	AEC-FN	AGC-FN	AGC-Sq	
Cervical lesions							
Squamous lesions	26 (10.5)	10 (2.2)	10 (9.0)	2 (5.4)	2 (2.1)	22 (28.6)	72 (7.0)
Glandular lesions	14 (5.7)	2 (0.4)	1 (0.9)	21 (56.8)	18 (18.6)	14 (18.2)	70 (6.8)
Adenosquamous lesions	5 (2.0)	1 (0.2)	1 (0.9)	2 (5.4)	6 (6.2)	7 (9.1)	22 (2.2)
Endometrial lesions	8 (3.2)	241 (53.1)	28 (25.2)	5 (13.5)	52 (53.6)	15 (19.5)	349 (34.1)
Other Neoplasm	0	5 (1.1)	5 (4.5)	0	9 (9.3)	2 (2.6)	21 (2.1)
Negative	194 (78.5)	195 (43.0)	66 (59.5)	7 (18.9)	10 (10.3)	17 (22.1)	489 (47.8)
Total	247	454	111	37	97	77	1 023

Except for low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), other benign and reactive lesions were counted as negative results. AEC: Atypical endocervical cells; AEM: Atypical endometrial cells; AGC-NOS: Atypical glandular cells, not otherwise specified; AEC-FN: Atypical endocervical cells, favor neoplastic; AGC-FN: Atypical glandular cells, favor neoplastic; AGC-Sq: Atypical glandular cells concurrent with squamous cells abnormality.

58.8%, 57/97)。在<35岁组中以 AEC 亚型为主, 均以 AEM 亚型占比最高, 分别为 42.2% (192/455) 占 37.9% (61/161); 而在 35~49 岁组及 ≥50 岁组中 及 53.3% (217/407) (表 2)。

表 2 不同 AGC 类型及组织学结果的年龄分布情况
Tab 2 Age distribution of different AGC types and glandular lesions [n(%)]

	Age (y)			Total
	<35	35-49	≥50	
AGC type				
AEC	61 (24.7)	131 (53.0)	55 (22.3)	247
AEM	45 (9.9)	192 (42.3)	217 (47.8)	454
AGC-NOS	22 (19.8)	51 (45.9)	38 (34.2)	111
AEC-FN	5 (13.5)	21 (56.8)	11 (29.7)	37
AGC-FN	11 (11.3)	29 (29.9)	57 (58.8)	97
AGC-Sq	17 (22.1)	31 (40.3)	29 (37.7)	77
Total	161 (15.7)	455 (44.5)	407 (39.8)	1023
Histological results				
Cervical lesions				
Squamous lesions	20 (27.8)	36 (50.0)	16 (22.2)	72
Glandular lesions	11 (15.7)	33 (47.1)	26 (37.1)	70
Adenosquamous lesions	1 (4.5)	9 (40.9)	12 (54.5)	22
Endometrial lesions	18 (5.2)	106 (30.4)	225 (64.5)	349
Other Neoplasm	0	7 (33.3)	14 (66.7)	21
Negative	111 (22.7)	264 (54.0)	114 (23.3)	489
Total	161 (15.7)	455 (44.5)	407 (39.8)	1023

Abbreviations refer to Tab 1.

在<35岁、35~49岁及≥50岁3个年龄组中,组织学阳性率分别为31.1%(50/161)、42.0%(191/455)及72.0%(293/407)。随着年龄增长,组织学阳性率逐步升高,差异有统计学意义($\chi^2=111.786, P<0.001$)。宫颈病变在35~49岁组中检出率最高(47.6%, 78/164),而子宫内膜病变在≥50岁组中最高(64.5%, 225/349)(表2)。

组织学对应的 hrHPV 感染情况 在 1 023 例随访患者中 729 例(71.3%)有 hrHPV 检测结果, hrHPV 阳性率为 23.0% (168/729), 其中 HPV16、HPV18 分别占 hrHPV 的 27.4% (46/168) 和 25.0% (42/168)。宫颈病变组 hrHPV 阳性率为 73.9% (85/115), 子宫内膜病变组 hrHPV 阳性率为 12.3% (29/235), 差异有统计学意义($\chi^2=133.288, P<0.001$)。宫颈腺上

皮病变组 hrHPV 阳性率最高的型别为 HPV18 (33.3%, 18/54), 其次为 HPV16 (27.8%, 15/54), 而其他 12 型仅占 7.4% (4/54); 宫颈腺上皮病变中 HPV18/16 占有 HPV 阳性的 89.2% (33/37)。

17 例 HPV 阴性的宫颈腺上皮病变中, 12 例为宫颈胃型腺体病变、3 例非特异性黏液腺癌、1 例透明细胞癌、1 例普通型腺癌。13 例子宫外肿瘤中有 3 例宫颈 hrHPV 阳性(表 3)。

表 3 组织学结果及对应的 HPV 感染情况

Tab 3 Histological results and corresponding HPV infection status [n(%)]

Histological results	HPV type				Total
	HPV 16	HPV 18	Other types	Negative	
Cervical lesions					
Squamous lesions	10 (22.7)	8 (18.2)	16 (36.4)	10 (22.7)	44
Glandular lesions	15 (27.8)	18 (33.3)	4 (7.4)	17 (31.5)	54
Adenosquamous lesions	4 (23.5)	9 (52.9)	1 (5.9)	3 (17.6)	17
Endometrial lesions	5 (2.1)	2 (0.9)	22 (9.4)	206 (87.7)	235
Other Neoplasm	0	1 (7.7)	2 (15.4)	10 (76.9)	13
Negative	12 (3.3)	4 (1.1)	35 (9.6)	315 (86.1)	366
Total	46 (6.3)	42 (5.8)	80 (11.0)	561 (77.0)	729

Except for low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), other benign and reactive lesions were counted as negative results.

多因素 Logistic 回归分析子宫腺上皮病变相关危险因素 纳入年龄、HPV 结果、细胞学结果构建多因素 Logistic 回归方程。

宫颈腺上皮病变 相对于 HPV 阴性结果, HPV16 型阳性、18 型阳性及其他 12 型阳性宫颈腺上皮病变的 OR 值分别为 7.394、8.033 及 1.078; 细胞学结果为 AEM、AGC-NOS、AEC-FN、AGC-FN 及 AGC-Sq 相对于 AEC 的 OR 值分别为 0.081、0.469、14.870、4.056 及 1.953。HPV16 型阳性、18 型阳性及 AEC-FN 亚型是宫颈腺上皮病变的高危因素。经多因素 Logistic 回归分析后可见, 年龄并非宫颈腺上皮病变的独立危险因素(表 4)。

表 4 宫颈腺上皮病变的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab 4 Multivariate Logistic regression analysis results of cervical glandular epithelial lesions

Variable	Case	OR	95% CI	P
HPV type				
Negative	17			
HPV16	15	7.394	2.956–18.493	<0.001
HPV18	18	8.033	3.221–20.031	<0.001
Other types	4	1.078	0.323–3.600	0.902
AGC type				
AEC	10			
AEM	1	0.081	0.010–0.655	0.018
AGC-NOS	2	0.469	0.097–2.261	0.346
AEC-FN	20	14.870	5.380–41.100	<0.001
AGC-FN	13	4.056	1.541–10.676	0.005
AGC-Sq	8	1.953	0.669–5.703	0.221

Abbreviations refer to Tab 1.

子宫内膜病变 相对于<35 岁组, 35~49 岁及 ≥50 岁组子宫内膜病变的 OR 值分别为 2.027 和 5.900; 细胞学结果为 AEM、AGC-NOS、AEC-FN、AGC-FN 及 AGC-Sq 相对于 AEC 的 OR 值分别为 18.242、5.552、5.385、19.156 及 6.579。年龄 ≥50 岁、AEM 亚型及 AGC-FN 亚型是子宫内膜病变的高危因素。hrHPV 结果阳性, 检出子宫内膜病变的风险越小(表 5)。

表 5 子宫内膜病变的多因素 Logistic 回归分析结果

Tab 5 Multivariate Logistic regression analysis results of endometrial lesions

Variable	Case	OR	95% CI	P
HPV type				
Negative	206			
HPV16	5	0.282	0.099–0.808	0.018
HPV18	2	0.146	0.032–0.671	0.013
Other types	22	0.889	0.479–1.648	0.708
Age (y)				
<35	14			
35–49	81	2.027	1.056–3.892	0.034
≥50	140	5.900	3.084–11.285	<0.001
AGC type				
AEC	7			
AEM	161	18.242	8.192–40.622	<0.001
AGC-NOS	21	5.552	2.212–13.938	<0.001
AEC-FN	5	5.385	1.496–19.384	0.010
AGC-FN	31	19.156	7.442–49.312	<0.001
AGC-Sq	10	6.579	2.191–19.753	0.001

Abbreviations refer to Tab 1.

讨 论

据文献报道,AGC的检出率差异较大,从0.1%到2.1%不等^[6]。一项针对国内多中心的宫颈细胞学调查研究显示,国内实验室AGC整体报告率较低^[7]。本研究中AGC的检出率为0.19%,与美国病理医师协会提供的美国大多数实验室数据的中位数相近^[8]。与一些研究^[3,9-10]报道的AGC-NOS为AGC最常见的类别不同,本研究中AEM是AGC最常见的亚型(占45.5%),其次为AEC(25.2%),AGC-NOS仅为11.5%。分析其原因,一方面本院子宫内膜病变就诊患者基数较大;另一方面本科室在宫颈液基细胞学阅片工作中对腺上皮病变来源的精准判读,为临床诊疗提供可靠的病理学参考。

AGC整体随访率为55.6%,低于国外^[9,11-13]报道的随访率(76.3%~84.0%),推测与国内患者依从性不佳及随访管理体系差异相关,提示我们应加强AGC患者的随访管理。近一半(47.8%)的AGC病例经组织学随访为正常或良性反应性改变,主要的亚型为AEM(39.9%)和AEC(39.7%),其中76.7%(375/489)的患者年龄<50岁。腺体病变检出率为41.0%(419/1 023),其中子宫内膜病变占34.1%(349/1 023),显著高于宫颈腺上皮病变(6.8%,70/1 023),这一结果与Pradhan等^[11]和Kuhn等^[3]研究较为一致。AEC-FN组对宫颈腺体病变检出率最高,达56.8%(21/37)。AEM及AGC-FN中,均有超过半数的病例最终组织病理学确诊为子宫内膜病变(53.1%及53.6%)。多因素Logistic回归提示细胞学结果为AEC-FN时宫颈腺上皮病变的风险值较高;而细胞学结果为AEM或AGC-FN时子宫内膜病变的风险值较高。该数据表明AEC-FN对宫颈腺体病变的预测价值最高,而AEM及AGC-FN对子宫内膜病变的预测值最高,提示此类患者需优先进行针对性活检。细胞学诊断为AGC-NOS者,仅1.8%最终组织学诊断为宫颈腺上皮或腺鳞病变,大多数为阴性结果,提示对于此类患者无需激进处理。以上结果表明,AGC亚型是判断病变来源的核心指标。

本研究有组织学随访的AGC患者hrHPV阳性率为23.0%(168/729),低于国外相关数据(24.3%~56.0%)^[10,12,14-15],原因在于本研究中AEM占比较

高,且绝大多数病例经组织学随访为子宫内膜病变。研究证实^[16],hrHPV阳性的AGC患者发生宫颈病变的风险显著升高。细胞学筛查联合hrHPV检测有助于增加宫颈癌及癌前病变的阳性预测值^[16-17]。大量研究^[18-19]表明,HPV16型和18型是AGC中最常见的亚型。本研究有组织学随访的所有AGC患者中HPV16/18占hrHPV阳性的52.4%,在HPV阳性的宫颈腺上皮病变中HPV16/18占比达89.2%,与我们前期研究一致^[19]。多因素Logistic回归结果显示HPV16、HPV18阳性时宫颈腺上皮病变的风险值明显高于HPV阴性者,提示hrHPV检测对AGC患者起到潜在的分流作用。值得注意的是,本研究组织学随访为宫颈腺上皮病变的患者中,31.5%(17/54)的患者HPV检测呈阴性(70.6%为胃型腺体病变、6%为透明细胞癌),表明对于HPV阴性的AGC患者,仍需要结合临床症状及影像学结果进一步判断。另外,本研究队列子宫内膜病变组hrHPV感染率为12.3%(29/235),且3%为HPV16/18感染,表明hrHPV阳性的AGC患者并不一定存在宫颈病变,需结合AGC亚型及临床表现和影像学检查,排除子宫内膜病变。

我们对患者进行了年龄分层分析,随年龄增长组织学阳性率逐步升高,同时宫颈病变在35~49岁组中检出率最高,而子宫内膜病变在≥50岁组中最高。这一结果为临床取样策略提供了依据:对≥50岁AGC患者应常规进行子宫内膜取样,对35~49岁患者需重点关注宫颈评估。

本研究是关于AGC的大样本量回顾性分析,存在一定的局限。(1)单中心数据可能存在地域偏倚;(2)人工阅片可能影响AGC检出率,与采用计算机辅助诊断的研究存在差异^[20];(3)随访率(55.6%)较低,宫颈腺上皮病变例数较少(70例),可能对分析结果产生一定影响,导致部分病变被低估。

综上所述,AGC亚型、hrHPV状态及年龄是评估子宫腺体病变的关键指标。临床可通过三者协同分析实现精准分流:对AEC-FN且HPV16/18阳性者重点排查宫颈腺上皮病变;对AEM、AGC-FN及≥50岁者加强子宫内膜评估,为分级诊疗提供循证依据。

作者贡献声明 季淑婷 数据分析,论文构思

和撰写。张浩,肖佳南 数据收集和统计。陶祥数据收集,论文修订。钟芳芳 研究设计,论文指导与修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 135: 103-114.
- [2] Tao X, Griffith CC, Zhou X, *et al*. History of high-risk HPV and pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in china [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(7): 421-427.
- [3] Kuhn T, Finneran C, Kohut A, *et al*. Do high rates of atypical glandular cells correlate with higher incidence of disease in a large safety net hospital [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(4): 353-357.
- [4] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, *et al*. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(2): 102-131.
- [5] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective [J]. *Acta Cytol*, 2017, 61(4-5): 359-372.
- [6] Marques JP, Costa LB, Pinto AP, *et al*. Atypical glandular cells and cervical cancer: systematic review [J]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2011, 57(2): 234-238.
- [7] Tao X, Austin RM, Kong L, *et al*. Nationwide survey of cervical cytology laboratory practices in china [J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2019, 8(5): 250-257.
- [8] Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, *et al*. Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006 [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(3): 331-335.
- [9] Zuo T, Levi AW, Lin Q, *et al*. High-risk human papillomavirus testing, genotyping, and histopathologic follow-up in women with abnormal glandular cells on papanicolaou tests [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(4): 569-576.
- [10] Patadji S, Li Z, Pradhan D, *et al*. 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.
- [11] Pradhan D, Li Z, Ocque R, *et al*. Clinical significance of atypical glandular cells in pap tests: an analysis of more than 3000 cases at a large academic women's center [J]. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(8): 589-595.
- [12] Norman I, Hjerpe A, Dillner J. Risk of high-grade lesions after atypical glandular cells in cervical screening: a population-based cohort study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): e017070.
- [13] Castle PE, Fetterman B, Poitras N, *et al*. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(2 Pt 1): 243-248.
- [14] Zhao C, Florea A, Austin RM. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with papanicolaou test findings of atypical glandular cells [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(1): 103-108.
- [15] Jang TK, Park JY, Kim DY, *et al*. The clinical significance and utility of hpv-DNA testing in korean women with atypical glandular cells in cervical pap tests: an analysis of 311 cases at a single institution [J]. *Cancer Invest*, 2021, 39(10): 885-892.
- [16] Verdoodt F, Jiang X, Williams M, *et al*. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2): 303-310.
- [17] Komatsu H, Oishi T, Osaku D, *et al*. Significance of high-risk human papillomavirus testing for atypical glandular cells on cervical cytology [J]. *Acta Cytol*, 2018, 62(5-6): 405-410.
- [18] Namugenyi SB, Balsan MJ, Glick SN, *et al*. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in cytology specimens containing atypical glandular cells: a case-control study [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(2): 432-436.
- [19] Zhong F, Zilla ML, Sun Y, *et al*. The significance of extended HPV genotyping for detecting endocervical glandular neoplasia for atypical glandular cells [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2025, 29(3): 223-228.
- [20] Khan M, Bandyopadhyay S, Alrajjal A, *et al*. Atypical glandular cells (age): cytology of glandular lesions of the uterine cervix [J]. *Cytojournal*, 2022, 19: 31.

(收稿日期:2025-08-17; 编辑:王蔚)