

# 子宫内膜活检在子宫内膜癌诊断中的性能评估

Catalin Taraboanta, M.Sc., M.D., F.R.C.P.C., Heidi Britton, B.Sc., Anna Plotkin, M.D., F.R.C.P.C.,  
Nazila Azordegan, M.D., F.R.C.P.C., Philip B. Clement, M.D., F.R.C.P.C., and C. Blake Gilks, M.D., F.R.C.P.C.

**摘要:** 门诊患者的子宫内膜活检可出现假阴性, 据报道, 阴性子宫内膜活检后续诊断为子宫内膜癌 (EC) 的概率为 0.9%。本研究旨在分析近 15 年来子宫内膜活检的性能特征是否有所改进。收集 2011 年 5 月-2015 年 5 月间所有诊断为 EC 或不典型增生 (AH) 的子宫切除术标本, 并查找子宫切除术前 5 年内子宫内膜活检为阴性结果的病例。阴性子宫内膜活检标本的定义是诊断为良性或样本不足/不具诊断性, 排除那些诊断为 AH 或 EC 的样本以及由于 AH 建议随访活检的样本。1677 例诊断为 AH 或 EC 的子宫切除术标本中, 子宫切除术前 5 年内子宫内膜活检阴性的样本有 172 例。其中 116 例被诊断为良性, 56 例样本不足/不具诊断性。本区域同一时间段内阴性子宫内膜活检的总例数为 22875 例。阴性子宫内膜活检结果后续子宫切除标本诊断为 EC 或 AH 的概率为 0.74%。对 90 例子宫内膜活检阴性但后续子宫切除标本诊断为 AH 或 EC 的病例的活检切片进行独立复核, 未发现应诊断子宫内膜癌的病例被遗漏。有 12 例病例复核为 AH 或可能为 AH。总体来说, 复核结果与原始诊断一致性非常好 ( $\kappa=0.83 \pm 0.05$ )。前瞻性评估 319 例样本, 每个蜡块进行 3 个层面的切片与 1 个层面的切片进行比较, 结果显示常规进行额外层面的切片并不能提供更有意义的临床信息。虽然对 AH 的诊断标准以及对少见 AH 或 EC 形态学亚型的认识有了进步, 但本研究显示对门诊患者进行子

宫内膜活检诊断子宫内膜恶性病变/癌前病变的灵敏度不佳。未取到异常的子宫内膜是灵敏度欠佳的主要原因。对病理切片进行独立复核或增加切片的层数对于提高诊断效率作用甚微。

**关键词:** 子宫内膜, 活检, 癌, 不典型增生, 假阴性  
(*Int J Gynecol Pathol.* 2020; 39:19–25)

在发达国家, 子宫内膜癌 (EC) 是女性中第四位最常见的恶性肿瘤, 仅次于乳腺癌, 肺癌和结直肠癌。自 2005–2010 年, EC 的发病率以每年 2.5% 的速率递增<sup>[1]</sup>。EC 最主要的症状是异常阴道流血。大部分 EC 患者为绝经后, 诊断时平均年龄为 61 岁。3%~14% 的病例发生于绝经前<sup>[2-5]</sup>。据报道, 约 30% 的女性会在生育期内因异常阴道流血而就医<sup>[6]</sup>。由于绝经后的子宫内膜肿瘤患者常早期出现阴道流血, 且子宫腔的样本比较容易获取, 因此大部分子宫内膜癌诊断时处于早期, 病变局限于子宫, 且预后好。

门诊患者一般通过 Pipelle 活检取样器从子宫腔中获取标本, 这种取样方法在 EC 的诊断中具有高度准确性, 且由于其便利性, 可及性, 安全性和低价格, 因此已成为目前最常用的初始诊断方法。1/3 活检时诊断为不典型增生 (AH) 的患者在后续的子宫切除标本中被诊断为 EC<sup>[7-10]</sup>。67%【95% 可信区间 (CI), 60%~75%】活检时诊断为 EC 者在后续子宫切除标本中会发生组织学级别的改变, 这些都表明活检标本并不能代表病变的全貌<sup>[11]</sup>。在目前最大的一组荟萃分析中, Clark 等<sup>[12]</sup>报道子宫内膜活检结果为阴性者, 随后诊断为 EC 的概率约为 0.9%【95% 可信区间 (CI), 0.4%~2.4%】。导致子宫内膜活检假阴性的主要原因包括: 活检技术, 活检标本不具代表性, 病理诊断的意见分歧等<sup>[13]</sup>。

2014 版 WHO 分类重新界定了子宫内膜癌前病变的诊断标准, 包括设立了 AH/子宫内膜上皮内瘤变这一类型。这也反映了近年来子宫内膜上皮恶性转化的分子事件和形态学特征的进展<sup>[12-17]</sup>。本项研究的目的在于确认子宫内膜活检是否较十年前大规模评估的结果有所改进, 并确定能够提高诊断能力的方法。

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital and University of British Columbia, Vancouver, British Columbia (C.T., H.B., P.B.C., C.B.G.); Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto (A.P.); Department of Laboratory Medicine Trillium Health Partners (A.P.); and Department of Pathology, Health Sciences Center and University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba (N.A.), Canada.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence and reprint requests to C. Blake Gilks, MD, FRCPC, Department of Pathology, Vancouver General Hospital, Rm 1503, 1st Floor JPPN, 855 West 12th Ave., Vancouver, BC, Canada V5Z 1M9. E-mail: blake.gilks@vch.ca.

## 方法学

本项研究得到不列颠哥伦比亚大学临床伦理审查机构的批准。研究设计为回顾性横断面研究，收集 2011年5月至 2015年5月间实验室信息系统内所有诊断为“不典型增生”，“癌”，或“腺癌”的子宫切除标本。查找这些病例诊断前 5年内是否存在阴性的子宫内膜活检结果（包括样本不足/无子宫内膜组织，或其他良性诊断）。我们排除了以下病例：(1)会诊或诊断结果来源于本地区以外；(2)因为 AH 或 EC 之外的原因行子宫切除术，或“怀疑”AH 或 EC 而行手术；(3)在子宫切除术前 5年内没有子宫内膜活检记录者。我们也排除了在阴性子宫内膜活检前已有阳性活检结果的病例（AH 或 EC）。我们评估了 EC 诊断时的分期和组织学分级，以及活检和子宫切除术之间的间隔时间。子宫内膜活检的假阴性率以子宫切除标本诊断为 AH 或 EC 的数量为分母进行计算。为了计算阴性活检标本后续诊断为 AH 或 EC 的事后概率（漏报率），我们用不列颠哥伦比亚 45 岁以上因异常阴道流血而行子宫内膜活检的例数为分母。尽管我们称这些标本为“子宫内膜活检”样本，但我们并没有试图区分是来源于活检还是诊刮。尽管大部分门诊患者的子宫内膜活检标本是来源于 Pipelle 活检，但也有很多门诊患者的样本获取方法并没有注明。由于本研究的目的并不是比较不同的子宫内膜活检取样技术的诊断能力，因此我们没有进一步确认其样本获取方法，而将所有标本都归为“子宫内膜活检”。我们承认有少部分标本并非通过 Pipelle 活检而获得。

所有子宫内膜活检为阴性而又有病理切片的（N=90）病例均由两位病理学家 C.T. 或 N.A. 和 C.B.G 进行了诊断复核，并最终达成一致性的诊断意见。只要复核切片的病理学家的诊断与原诊断报告不一致，将由第三位病理学家（P.B.C.，其与研究目的和设计均不知情）独立阅片并进行最后裁决。我们采用  $\kappa$  统计评估原诊断和复核诊断的一致性。

对安大略省 Trillium Health Partners Credit Valley Site 2015年1月1日到 2015年6月30日之间连续的子宫内膜活检和/或诊刮病例进行评估，比较进行 3 个层面的切片与 1 个层面的切片相比是否能提供更多的诊断信息。具体方法是先根据 3 个层面切片中当中层的那张切片进行诊断，然后进行第 1 个层面切片和第 3 个层面切片的复核，以确定后者是否能显著增加诊断的信息。

研究队列的特征用平均值和标准差来表示，而时间间隔用中位值和四分位距来表示。对各指标进行单因素分析和 Pearson 相关检验。所有分析均采用双侧检验和 95% 可信区间。灵敏度、假阴性率、漏报率用 2x2 列表来计算<sup>[18]</sup>。

## 结果

我们共查阅了 2334 份病理报告，发现 1677 例诊断为 AH 或 EC 的子宫切除术标本。其中 172 例符合本项研究的入组标准：即在子宫切除术前 5年内做过子宫内膜活检，且没有被诊断为 EC 或 AH。其中 116 例（67.4%）被诊断为良性，56 例（32.5%）样本不足/不具诊断性（图1）。研究人群的平均年龄为  $60 \pm 11$  岁。这 172 例的子宫切除标本中 132 例（77%）诊断为子宫内膜样腺癌，11 例（6%）为浆液性癌，25 例（15%）为 AH。阴性子宫内膜活检和阳性诊断活检之间的中位时间为 206 天（四分位范围：57~806），阴性子宫内膜活检与子宫切除术之间的中位时间为 240 天（四分位范围：114~749）。子宫内膜癌的 FIGO 分级 67% 为 I 级，19% 为 II 级，14% 为 III 级。大部分（68%）在子宫切除术前只有一次阴性活检，8.8% 有 3 次或 3 次以上阴性活检。阴性活检的次数与年龄、组织学分级、分期、与明确诊断的间隔时间、与子宫切除术的间隔时间均无显著相关性。本区域 2011年5月至 2015年5月间阴性子宫内膜活检的总例数为 22875 例。最终诊断为 AH 或 EC 者的活检假阴性率（漏诊）为 10.2%（95%可信区间：88.1~91.15）。灵敏度是 89.3%，阴性子宫内膜活检而后诊断为 AH 或 EC 的概率为 0.74%（95%可信区间：0.64~0.87）（表1）。本区域内所有行子宫内膜活检的女性发生 AH 或 EC 的频率为 6.9%。

对 90 例假阴性病例（图2）的切片进行复核，其中 12 例的复核结果与原诊断明显不符（表2和图3）。这些病例均不存在样本不足/不具诊断性的问题，即所有样本均含有子宫内膜组织，并且没有任何病例遗漏了可明确诊断的子宫内膜成分。发报告医师和复核医师的  $\kappa$  一致性系数为  $0.83 \pm 0.05$ ，即一致性非常好。

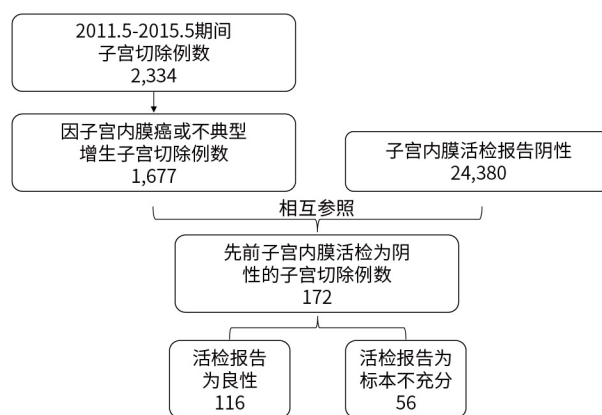


图1. 流程图——子宫内膜活检假阴性病例的确定



表1. 2×2表法计算敏感性和特异性

		子宫切除术后诊断为EC (金标准)			
		报告癌例数 1677	未报告癌例数 22,705		
子宫内 膜活 检样 本	活检阳性例数 1507	TP 1505	FP 2	FDR = 1 - (FP/TP+FP) 0.13% (95% CI: 0.02 - 0.48)	
	活检阴性例数 22,875	FN 172	TN 22,703	FOR = 1 - (TN/TN+FN) 0.74% (95% CI: 0.64 - 0.87)	
		敏感性 = TP/TP+FN 89.7% (95% CI: 88.1 - 91.15)	特异性 = TN/TN+FP 99.99% (95%CI: 99.97-100)		

MedCal统计软件计算95%CI (16.4.3版-2016.04.26)。

CI表示可信区间; FN, 假阴性; FOR, 漏报率; FP, 假阳性; TN, 真阴性; TP, 真阳性。

然后我们前瞻性地连续评估了 319 例子宫内膜活检标本, 每例进行 3 个层面的 HE 切片, 目的在于与一个层面的 HE 切片 (3 个层面的当中那张) 进行比较, 看 3 个层面的 HE 切片是否能提供更多的诊断信息。只有一个病例 3 个层面与 1 个层面相比获得了更多的信息 (该病例 1 张切片中含有子宫内膜间质, 而第 3 个层面中存在静止期子宫内膜腺体, 最后诊断为萎缩性子宫内膜)。此后, 我们又前瞻性地评估了 190 例子宫内膜活检标本, 将操作模式转变为对子宫内膜活检标本每个蜡块只切一张切片, 仅当发报告医师提出要求时才会进行额外的切面, 该研究历时 3 个月。在这项研究中, 9 例 (4.7%) 进行了额外的切面, 其中 1 例有重要的病理发现, 即在深切片中出现了一片很小的腺癌碎片组织。

## 讨论

本项研究显示阴性子宫内膜活检后续发生 EC 或 AH 的概率为 0.74%, 假阴性率 (漏诊) 为 10.2%。这与根据加拿大子宫内腺癌 5 年患病率 16:100000 计算的 10.3% 的漏诊率相似。而且这个数据与 10 多年前的报道结果也类似, 尽管现在影像学/宫腔镜技术更为先进, 病理诊断标准更为详尽<sup>[10,19]</sup>。本项

研究的优势是在于样本量大, 单一支付的医疗保健系统确保了本地区所有的外科病理标本采用了单一的实验室报告系统, 采用子宫切除标本的病理报告作为筛选病例的金标准, 以及能够对诊断有疑问的病例进行重新复片。这是间隔 15 年后北美地区第一项再次评估当代外科病理系统进行子宫内膜活检标本灵敏度的研究。重要的是临床医师和患者应意识到子宫内膜活检的灵敏度有限。

我们的研究显示大部分病例中, 假阴性并非对切片的诊断错误所致, 因为并没有遗漏非常明显的子宫内膜癌的例子, 而仅有对 AH 的程度评估偏轻的病例。在子宫内膜活检标本中, 不同观察者对 AH 的诊断一致性非常好 ( $\kappa=0.83$ )。此外, 我们在一项包含了超过 4 年中且 >24000 例阴性子宫内膜活检的研究中, 仅发现 12 例“漏诊”病例, 进一步证实了上述结果。这些病例中不同病理医师诊断的不一致性可能占到相当比例。需要引起注意的是这并非一项前瞻性研究, 这些病例经过复核时仅被诊断为有不典型性或可能具有不典型性, 而这些患者的信息显示其后续被诊断为 AH 或 EC。对于 AH 诊断的可重复性受到病理医师个人诊断风格的影响, 也受到其他潜在的诊断干扰因素的影响<sup>[20]</sup>。不同病理医师之间诊断存在差异, 导致 AH

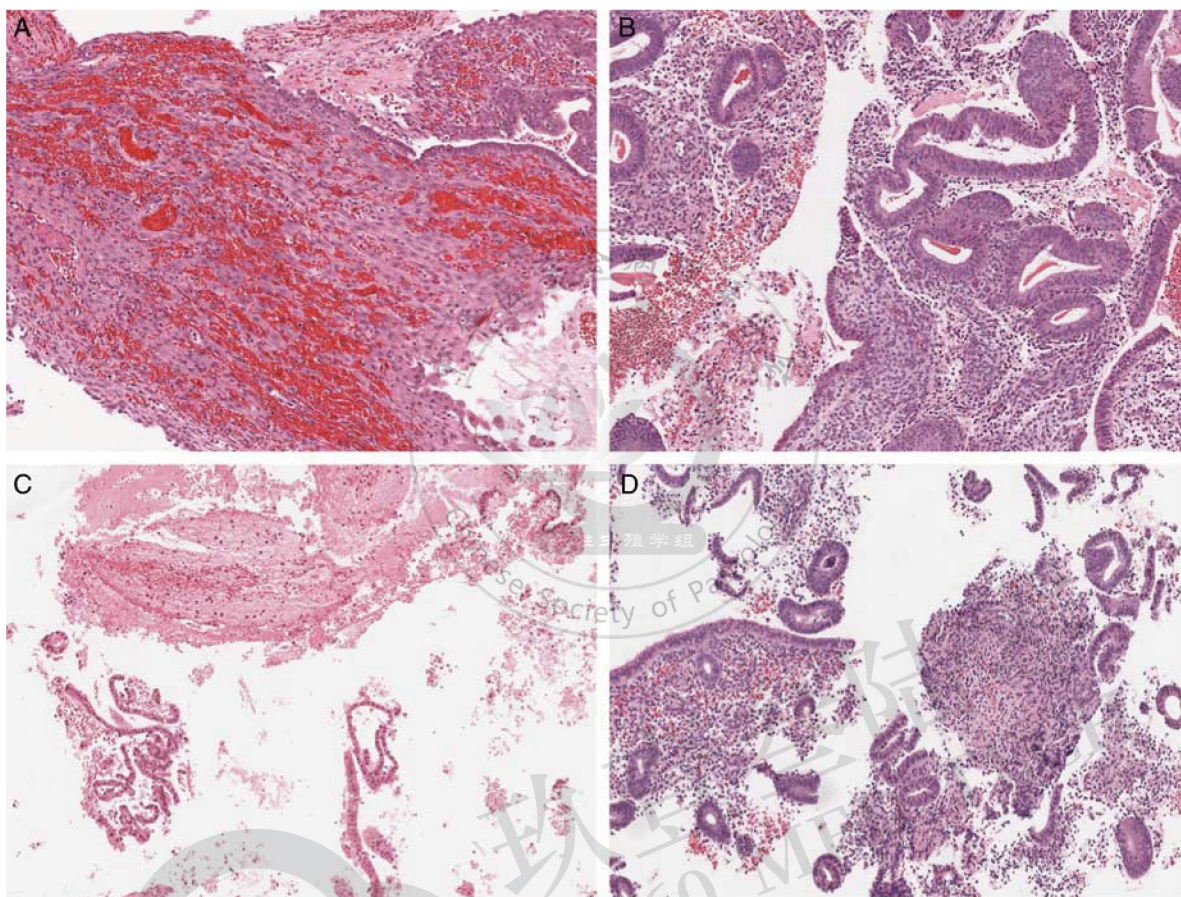


图2. 子宫内膜活检阴性病例，后续被诊断为子宫内膜癌：(A) 孕激素效应和崩解；(B) 子宫内膜增生紊乱；(C) 少量静止期子宫内膜；(D) 良性子宫内膜息肉——切片中有子宫内膜息肉典型的厚壁血管，未在本图中展示；所有图片放大倍数为100×。

的诊断缺乏一致性，这在 12 例假阴性病例中占了绝大多数。

作为癌前病变的子宫内膜增生的诊断标准是在 WHO 1994 版分类中提出的，2014 版又进行了修订<sup>[10,21]</sup>。新近的分类将单纯性 AH 和复杂性 AH 合并，并将子宫内膜样上皮内瘤变作为同义词，成为同一诊断类别/预后类别。将我们的研究结果与

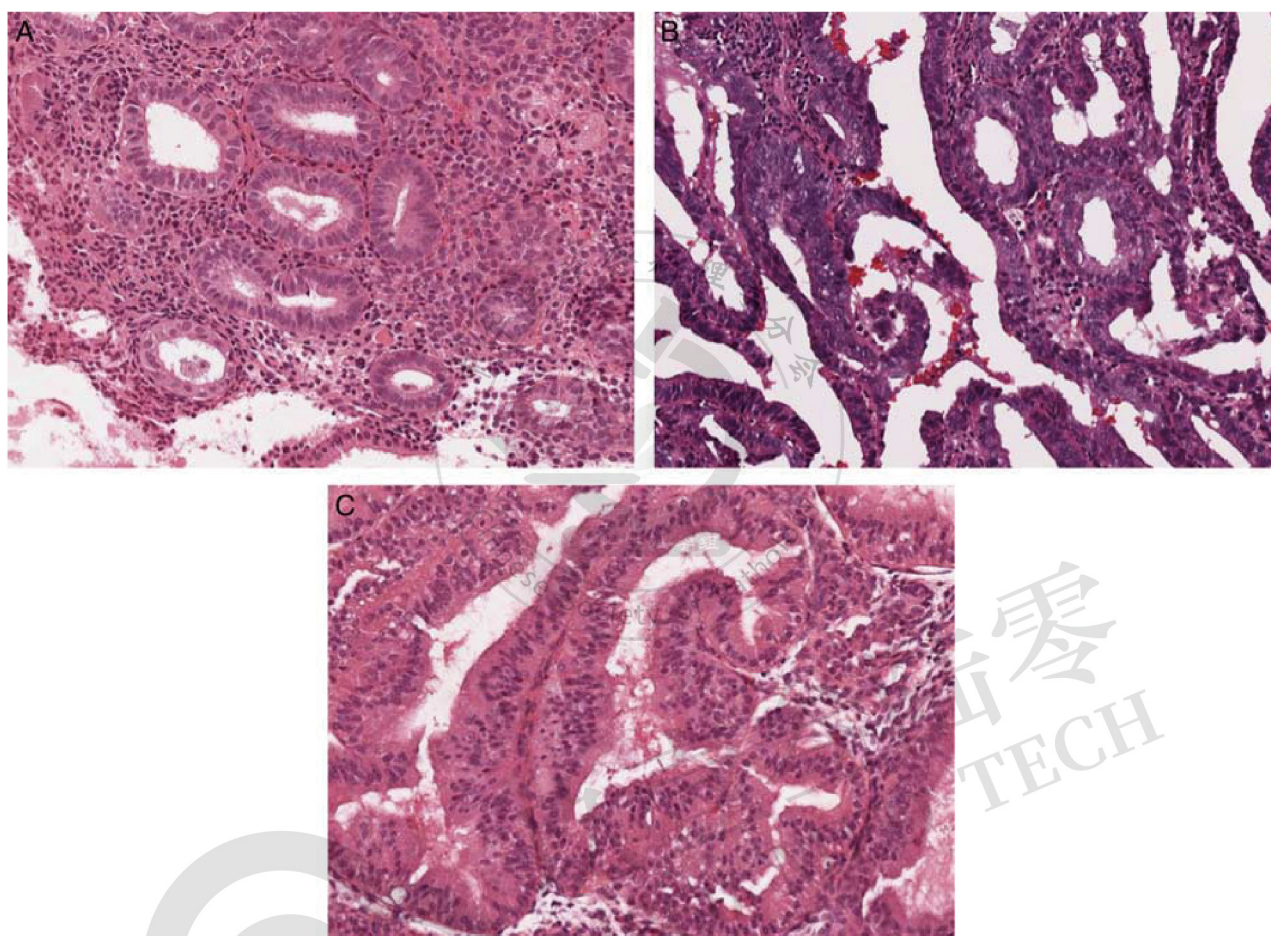
先前的研究结果做比较，我们得出结论：25 年来诊断标准的变化并没有显著影响子宫内膜活检的性能特点。我们的研究明确显示取样偏差是大部分子宫内膜活检标本假阴性结果的主要原因。少数病例中，尤其是阳性活检后被诊断为浆液性癌的病例，有可能在阴性活检和子宫切除术之间的这段时间中出现了快速进展的病变，诸如，可能先前子宫内膜活检时并不存在病变，而后续发生了病变。

在本项研究中，我们并没有评估“样本不足”或“欠满意”的诊断标准，在本区域的医院中，使用这些诊断并没有共识，而且也无法对所有这些病例进行复核/重新分类。新近，Goebel 等<sup>[22]</sup>发现“样本不足”和“欠满意”的诊断重复性欠佳。且无论被诊断为“欠满意/样本量微少”还是“样本不足”的子宫内膜活检，临床的处理并没有差别。最重要的是，经过随访，无论是欠满意的标本还是样本不足的标本，之后诊断为 EC 或 AH 的几率并没有升高（活检诊断为样本不足者，后续诊断为 AH 或 EC 的几率为 17/566，而活检考虑为样本量微少/欠满意者后续

表2. 疑难诊断领域——诊断复核不一致的病例来源

病例数	原始诊断	复核诊断
2	增生紊乱	不典型增生
1	不规则分泌伴增生	分泌性增生，可疑不典型
2	轻度增生	孕激素效应、桑葚小体和局灶不典型性
1	不规则分泌，无不典型性	复杂乳头状增生/不典型增生
2	增生，无不典型性	不典型增生
2	增生，无不典型性	不典型增生，腺癌不排除
1	不规则增生	嗜酸性化生伴不典型性
1	化生，无不典型性	不典型增生





**图3.** 子宫内膜活检阴性，后续被诊断为子宫内膜癌的病例在回顾性复核时被重新分类：增生，（A）无不典型性（复核时有不典型增生）；（B）增生，无不典型性（复核时有不典型增生）；（C）不规则分泌伴增生（复核后诊断为不典型增生伴有分泌性改变）；所有图片放大倍数为200×。

诊断为 AH 或 EC 的几率为 9/583，两者无显著性差别)。新近 Sakhdari 等<sup>[23]</sup>评估了子宫内膜活检中样本量微小/欠满意的诊断标准，发现绝经后妇女的子宫内膜活检标本中有 >10 条子宫内膜上皮与较高的阳性预测率相关。因此他们建议 10 条作为样本欠满意和样本足够之间的临界值，这个建议需要更多的前瞻性验证。在本项研究的前瞻性部分，少部分病例 (N=32) 按照 Sakhdari 等的标准评估为样本欠满意，又对其深切片进行了评估，但并没有获得更有价值的信息。

本项研究中的子宫内膜活检标本用了不同的切片方法，主要是根据所在的实验室的操作步骤，对每一个蜡块进行 1~3 个层面的切片。目前尚缺乏循证医学证据表明究竟切几个层面更好。因此我们进行了小型的研究，目的在于比较单张 HE 切片是否能和 3 个层面的 HE 切片提供同样的信息。基于 319 个

病例的研究显示更多层面的切片并未提供更多信息，因此我们随后仍转变为每个蜡块切 1 张切片，仅根据需要再进行额外层面的切片（大概占 5%）。从理论上说，没有将蜡块行连续切片将其切完，都会存在将组织遗漏在蜡块的风险，但从实际操作角度看，活检的假阴性主要是由于没有取到异常子宫内膜，而不是对样本的错误诊断或是对送检样本的病理处理流程不当。

## 结论

与以往的数据一致，本研究显示对门诊患者进行子宫内膜活检诊断子宫内膜恶性病变/癌前病变的灵敏度不佳。这个结果需引起病理医师和初级保健医师的重视。未取到异常的子宫内膜是灵敏度欠佳的主要原因。对病理切片进行独立复核或常规进行深切片都不能进一步提高诊断效率。

## 参考文献

1. Statistics. Canadian Cancer Society Advisory Committee: Canadian Cancer Statistics 2016. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2016.
2. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, et al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57:699-704.
3. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
4. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64: 417-20.
5. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:335-42.
6. Market Opinion and Research International. Research Study Conducted on Behalf of Parke-Davis Research Laboratories MORI Women's Health in 1990. London, UK: MORI; 1990.
7. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
8. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010;116(pt 1):365-73.
9. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28:788-92.
10. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:135-6.
11. Visser NCM, Reijnen C, Massuger L, et al. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;130:803-13.
12. Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
13. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
14. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18:324-30.
15. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462-9.
16. Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MR, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008;113:2073-81.
17. Semere LG, Ko E, Johnson NR, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:21-8.
18. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.
19. Singh S, Best C, Dunn S, et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:473-9.
20. Usubutun A, Mutter GL, Saglam A, et al. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists. *Mod Pathol* 2012;25:877-84.
21. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304-12.
22. Goebel EA, McLachlin CM, Ettler HC, et al. Insufficient and scant endometrial samples: determining clinicopathologic outcomes and consistency in reporting. *Int J Gynecol Pathol* 2019; 38:216-23.
23. Sakhdari A, Moghaddam PA, Liu Y. Endometrial samples from postmenopausal women: a proposal for adequacy criteria. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:525-30.

(童瑞瑞 翻译 杨文涛 审校)