

妇癌专题 • 综述 •

子宫内膜脱落细胞检查在子宫内膜癌筛查中的应用*

郑晓妤 综述, 张盛苗, 陈龙[△] 审校

266011 山东 青岛, 青岛市市立医院 妇科

[摘要] 目前对子宫内膜癌的诊断是以组织学病理结果为“金标准”,但是获取标本的检查大多是有创的,给患者的身心带来一定的痛苦。基于子宫内膜脱落细胞的细胞学病理以及基因测序技术,以其无痛性、准确性、易操作以及低成本的优势为内膜疾病诊断提供了新的契机,被医生和患者所接受。然而目前还未形成统一的诊断标准,未来需要更多的临床实验来发现和解决存在的问题。本文对子宫内膜脱落细胞检查在子宫内膜疾病诊断中的应用发展及现况进行综述。

[关键词] 子宫内膜癌;筛查;子宫内膜脱落细胞检查;基因检测;宫腔刷

[中图分类号] R737.33;R730.21 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.009

引文格式: Zheng XY, Zhang SM, Chen L. Application of exfoliated endometrial cells in screening endometrial cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 154-159. [郑晓妤, 张盛苗, 陈龙. 子宫内膜脱落细胞检查在子宫内膜癌筛查中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 154-159.]

Application of Exfoliated Endometrial Cells in Screening Endometrial Cancer

Zheng Xiaoyu, Zhang Shengmiao, Chen Long

Department of Gynaecology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China

Corresponding author: Chen Long, E-mail: E-mail: chenlong6517@vip.sina.com

This study was supported by Shandong Medical and Health Technology Development Project (No. 2017WS308)

[Abstract] The diagnosis of endometrial cancer is based on histopathological results as the “gold standard” by now, but the process of obtaining the samples is invasive and brings pain to patients physically and spiritually. Cell pathology and gene sequencing based on exfoliated endometrial cells provide a new opportunity for the diagnosis of endometrial diseases with its painless process, accuracy, easy operation and low cost, and are accepted by doctors and patients. However there is no uniform diagnostic criteria, more clinical trials for discovering and solving problems are needed in the future. In this paper, development and application of exfoliated endometrial cells in the diagnosis of endometrial diseases are reviewed.

[Key words] Endometrial cancer; Screening test; Exfoliated endometrial cells; Gene detection; Intrauterine brush

异常子宫出血(abnormal uterine bleeding, AUB)是子宫内膜疾病常见的临床表现,生育期妇女中, AUB 多数为一系列的良性疾病引起,如子宫黏膜下肌瘤、内膜息肉、内膜单纯增生等,但不能排除恶性肿瘤的可能性。在围绝经期或绝经后 AUB 的妇女

中子宫内膜癌的发生率明显增高,及早明确诊断对改善患者预后是有必要的。

目前对子宫内膜癌的诊断主要依靠超声初步检查,但超声不能区分良恶性病变,其准确性、特异性较差^[1]。刮宫术或宫腔镜操作取得组织学病理结果是当前诊断的主要依据,但宫腔操作弊端不可忽视。刮宫存在漏诊可能,Visser 等^[2]分析刮宫病理与最终诊断的一致率约为 70%,其中,中分化内膜癌的准确率最低,只有 61%;此外,大多数患者在手术过程中存在疼痛或严重不适,子宫穿孔、术后持续

[收稿日期] 2018-08-07 [修回日期] 2018-10-24

[基金项目] *山东省医药卫生科技发展计划项目(编号: 2017WS308)

[通讯作者] [△]陈龙, E-mail: chenlong6517@vip.sina.com

阴道流血等风险较高。宫腔镜活检准确性较高,但手术需要麻醉,操作相对复杂,有研究者认为子宫内膜癌细胞可能在宫腔镜操作时脱落,并随膨宫液流入腹腔^[3-4],可能会导致肿瘤转移。因此寻找无创的、较高敏感性和特异性的诊断方法十分有意义。

1 子宫内膜脱落细胞学诊断方法的可行性

有学者对子宫内膜的细胞学诊断结果进行分析,发现与对应的内膜组织检查结果比较,两者没有明显的差异^[5],脱落细胞方法与刮宫组织活检诊断子宫内膜疾病的一致率约为 84%~93.5%^[6-7],这证明细胞学方法诊断子宫内膜疾病是可行的。宫腔脱落细胞检查对诊断子宫内膜癌有较高的敏感性和特异性,而诊断效果基本不受临床分期、组织学类型、分化程度的影响^[8]。这些发现为评价宫腔脱落细胞学的诊断能力提供了有力证据。

2 几种常用宫腔刷及子宫内膜脱落细胞获取方法

1968 年 Johnson 和 Stormby 首先使用宫腔刷得到子宫内膜脱落细胞^[9]。自那以后,研究者们逐渐意识到宫腔刷的重要性,经过多年改进逐渐开发出了几种高效的宫腔刷来早期筛查子宫内膜癌,如 Pipelle Brush、Tao Brush、Spa-1 采集器等。各地采用的宫腔刷大多不统一,一般为一次性使用器械可避免患者间交叉感染,同时获取的细胞用来诊断也更有说服力。现介绍 3 种常用的宫腔刷。

2.1 Tao Brush

Tao Brush 由一个长 6mm、宽 20mm 的尼龙毛刷和直径 2.5mm、长度 175mm 的聚丙烯鞘及手柄组成,毛刷顶端设计成平滑的圆形,以避免损伤子宫壁^[10]。只需将 Tao Brush 的毛刷连同外部的鞘轻轻地插入子宫底部,然后将外鞘拉回,毛刷进入宫腔旋转几圈后,再将毛刷完全收回到鞘中撤出宫腔即可获得子宫内膜脱落细胞。操作过程中毛刷不接触外界,可避免来自宫颈和阴道的污染。

2.2 Pipelle Brush

Pipelle Brush 长度为 23.5mm,外部有一个直径 3.1mm 的聚丙烯鞘。与 Tao Brush 相似,当装置进入宫腔后,其内柱塞被抽离时,产生负压,可吸取子宫内膜细胞。

多篇文献报道称与 Pipelle Brush 相比, Tao Brush 获取的标本满意度、筛查子宫内膜癌的灵敏度较高。Williams 等^[11]发现在妇女绝经前 Pipelle

Brush 与 Tao Brush 取得满意子宫内膜细胞标本率相似(77.8% vs 74.5%);在绝经后, Tao Brush 获得足够样本的能力明显高于 Pipelle Brush (72% vs 44%)。Abdelazim 等^[12]报道 Tao Brush 标本合格率达 98.2%,对子宫内膜非典型增生或子宫内膜癌的诊断准确率可达到 100%,但由于其圆顶结构,在实践中多数人认为其对宫底及宫角样本的获取并不理想。Du 等^[13]报道从 1994 年到 2015 年, Pipelle Brush 获取的标本满意度从 73.9% 到 100% 不等,子宫内膜病变的诊断准确率为 62.0%~96.9%,操作可耐受性为 98%,而刮宫术的可接受度只有 34%。此外,两种子宫内膜细胞采集装置在操作时都无需麻醉, Tao Brush 取样时患者的疼痛程度明显低于 Pipelle Brush^[14]。

2.3 Spa-1 采集器

Spa-1 采集器的头部为直径约 3mm、长度 250mm 的柔软的乳胶环,侧面有刺来刮取内膜细胞,尖端光滑防止损伤子宫内膜,它同样有一个保护套来防止样本受到宫颈和阴道污染。Wen 等^[15]的研究中报道 Spa-1 采集器在绝经前妇女中取样合格率为 96.4%,能够取得足够的标本,在绝经后妇女中为 86.3%。Yang 等^[16]报道 Spa-1 采集器可比刮宫及宫腔镜检查采集更多的细胞学材料用以诊断。Spa-1 采集器在国内较常使用,其毛刷可变形,相对于以上两种装置更易获取宫角及宫底的细胞。

3 子宫内膜脱落细胞及相关检测在子宫内膜病变早期诊断中的应用

日本对于子宫内膜癌的筛查开展相对较早,在 1987 年日本通过了老年人健康保险法之后,子宫内膜癌筛查的最初方法即为检测子宫内膜脱落细胞^[17]。脱落细胞学评估作为筛查子宫内膜疾病的价值在日本已被广泛接受。日本流行病学数据显示,子宫内膜癌的总死亡率从 1950 年的 20.0% 下降到 1999 年的 8.0%^[18],这被广泛认为是细胞学筛查的结果。

3.1 脱落细胞形态学检测子宫内膜疾病

最初脱落细胞检测多用涂片法。影响涂片质量的因素有很多,残留的红细胞、炎症细胞、粘液是主要因素,容易造成制片背景杂乱、细胞重叠,阻塞视线,对病理医师的诊断造成很大的干扰,从而可能导致医师做出错误的判断。由于诊断准确性太低,传统的子宫内膜涂片法未能被广泛接受。

1996 年美国食品和药物管理局批准将薄层液

基细胞学 (liquid-based cytology, LBC) 作为宫颈癌筛查的一种方法, 临床应用证明在几乎所有的样本中 LBC 都优于传统细胞学^[19]。借鉴宫颈液基细胞学的筛查手段, 近 10 年来普遍将子宫内膜脱落细胞与 LBC 相结合来提高涂片质量; 然而目前美国和欧洲还未将子宫内膜液基细胞学 (liquid-based endometrial cytology, LBEC) 收录到子宫内膜癌筛查项目中^[20]。与组织病理标本不同, 细胞学涂片检测到的细胞数量有限, 因此标本质量尤为重要, LBC 在提高涂片质量方面具有相当大的优势。细胞保存液能去除血液, 滤除大部分炎症细胞, 使制片背景清晰、细胞不重叠。液相固定可以评估单个细胞的特征; 同时, 腺体和基质组织结构至少可部分维持。这使得病理医师在阅片时获得更清晰的细胞图像, 提高疾病诊断准确性。有报道称使用宫腔刷获得 ≥ 5 个子宫内膜腺体时可以满足基本的病理诊断的要求^[21]。

绝大多数的研究表明 LBEC 对于子宫内膜癌及其癌前病变的诊断准确率较高。Ma 等^[22]报道采用 Spa-1 采集器收集子宫内膜脱落细胞诊断子宫内膜癌及其癌前病变的准确率为 81.5%, 敏感性为 75.9%, 特异性为 83.3%, 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为 59.1%, 阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为 91.6%。Tao Brush 收集子宫内膜脱落细胞对诊断异型性细胞诊断的灵敏性为 96%, 特异性为 87%, PPV 为 92%, NPV 为 93%^[5]。采用 Tao Brush 对子宫内膜非典型增生或子宫内膜癌的诊断准确性高达 95.5%, 而 Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞诊断非典型增生或子宫内膜癌的敏感性为 86%^[23]。冷旭等^[24]的实验中, Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞对可疑子宫内膜癌的筛查率达 90%。但对于良性子宫内膜病变的诊断结果存在争议。Abdelazim 等的两篇文献^[25-26]中指出, Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞诊断的敏感性分别为子宫内膜增生 100%、子宫内膜炎 88.9%、子宫内膜息肉 60%, Tao Brush 分别为 100%、86.7%、77.8%。Narice 等^[27]也报道 Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞对绝经前妇女子宫内膜息肉诊断 PPV 为 55.3%, NPV 为 89.6%。而 Gungorduk 等^[28]的报告略有不同, 其研究表明 Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞对于局灶性子宫内膜病变和子宫内膜增生诊断较困难, 敏感性只有 41.7%。Li 等^[29]的报告中脱落细胞诊断子宫内膜息肉的敏感性只有 12.5%。Liu 等^[30]也表明, 使用 Pipelle Brush 收集子宫内膜脱落细胞诊断子宫内

膜息肉是困难的。

研究显示, 在绝经后出血的情况下, 经阴道超声检查子宫内膜厚度为 $> 5\text{mm}$, 子宫内膜癌的风险为 7.3%, 此时宫腔脱落细胞的检测甚至可以代替宫腔镜或诊刮术^[8]。而 Kilicci 等^[31]认为当子宫内膜厚度 $\leq 5\text{mm}$ 时, 子宫内膜脱落细胞的诊断效果虽与刮宫术无明显差异, 鉴于脱落细胞取材的优势, 他提倡应用脱落细胞诊断子宫内膜疾病。应该提到的是, 无论何种 LBEC 方法, 只有当妇科医生和细胞病理学医生对脱落细胞检查方法比较熟悉的时候, 得到的诊断结果才是可信的。

3.2 微量组织学: 子宫内膜细胞块 (cell block, CB)

微量组织是将收集的 LBEC 样本提取所需细胞量后收集剩余的残液, 再次离心提取的细胞团, 石蜡固定、染色后检测。

研究报告称, CB 诊断的准确率为 93.2%, 敏感性为 82.3%, 特异性为 98.6%^[32]。作为辅助工具 CB 可以提高不典型腺细胞诊断的敏感性和特异性^[33]。Zhang 等^[34]报道 CB 的诊断准确率为 95.1%, 灵敏度为 82.8%, 特异度为 98.3%, 阳性预测值为 92.3%, 阴性预测值为 95.8%, 将 LBEC 与 CB 结合后, 诊断准确率为 95.8%, 并且在该学者的研究中发现, 当 CB 联合 LBEC 时没有子宫内膜癌被误诊或漏诊。

CB 可在 LBEC 标本不满意时提供良好的补充诊断方法, 由于 CB 固定后能使细胞完好、长期保存, 免疫组织化学染色能良好显示肿瘤细胞中特异性抗体或基因的分布, 还可连续切片, 因此能更准确地判断病变的严重程度, 也更便于质控。此外, 还可进行其他的分子生物学研究, 如提取 DNA 测序、显微切割等。但是, CB 标本不足率显著高于 LBEC, 可能是由于 CB 从 LBEC 残留标本中采集, 且制备过程繁琐导致细胞损失^[34-35]所致。

3.3 脱落细胞学与现代医学技术结合诊断子宫内膜癌

脱落细胞的诊断对病理医师的诊断水平要求较高, 存在着较大的主观因素影响诊断的准确性, 且子宫内膜在炎症、息肉、增生、宫内节育器、激素的影响下容易出现形态异常, 表现出癌细胞的特点, 造成诊断假阳性: 如非典型增生和分化良好的腺癌在细胞异型性评估上的差异可能非常微妙, 以至于在细胞学观察上无法区分, 因此甚至导致经验丰富的细胞病理学家做出错误的判断^[36]。而肿瘤体积小、浸润病灶小、期别早、标本量不足及高分化癌则可造成癌症诊断的假阴性。那是否存在一种客观的指标来提

高诊断的准确率呢?随着基因检测技术的发展,有报道证明利用 LBEC 标本提取的 DNA 数量和质量都很好,指出使用 LBEC 样本来检测基因突变提高诊断准确性是可行的^[37]。

子宫内膜复杂增生伴异型性和子宫内膜上皮内瘤变被认为是 I 型子宫内膜癌的癌前病变,子宫内膜腺体发育不良是 II 型内膜癌的癌前病变。I 型内膜癌和 II 型内膜癌的形态学和临床差异是通过反映特定类型基因的改变而确定的。I 型子宫内膜癌与 *PI3K*、*KRAS* 和 *PTEN* 和/或基因错配修复以及微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 有关; II 型子宫内膜癌多与异倍体、*P53* 突变和 *HER-2* 基因的过度表达以及 *Cyclins D1* 和 *E* 扩增等相关;林奇综合征 (Lynch syndrome, LS) 占子宫内膜癌的 2% ~ 5%。在患有 LS 的女性中,子宫内膜癌的风险接近 70%。这种综合征是由 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 基因突变引起的^[38-40]。

最近 Wang 等^[41]的研究中有 38% 的子宫内膜癌患者子宫内膜脱落细胞中发现了异倍体,且其实验中用 Tao Brush 收集 123 例子宫内膜癌患者内膜脱落细胞,93% 可检测到点突变,检测到的突变基因有 *PTEN*、*TP53*、*PIK3CA*、*PIK3R1*、*KRAS*、*CTNNA1*、*FGFR2*、*RNF43*、*PPP2R1A*、*POLE*、*FBXW7*。Bakkum-Gamez 等^[42]对子宫内膜癌患者的多个基因进行了评估,包括 *RASSF1*、*HSP2A*、*HOXA9*、*CDH13*、*HAAO*、*GTF2A1*、*ASCL2*、*HTR1B*、*NPY*、*HS3ST2*、*MME*、*ADCYAP1* 和 *CDH13* 的 CpG 位点,其中 *ADCYAP1*、*ASCL2*、*CDH13*、*HS3ST2*、*HTR1B*、*MME*、*HAAO*、*HOXA9* 和 *RASSF1* 这 9 个基因平均甲基化程度更高。文慧方等^[43]在研究中发现 I 期、II 期、III 期子宫内膜癌中各组宫腔脱落细胞中 *P53* 基因的拷贝数量呈现显著递增趋势。此外,有一些实验证据表明,*PTEN*、*beta-catenin* 和 *P53* 基因在某些癌前病变(如非典型增生)中的表达与疾病进展和癌症发展成正相关^[18],*MSI* 与 *PTEN* 突变之间存在一致性,*PIK3CA* 突变预示着患者预后较差^[38]。何珩等^[44]在其综述中描述芳香烃受体在子宫内膜癌中高表达,并且与肿瘤的发展相关,并成为治疗肿瘤的新型药物靶点。另有临床试验表明,*PTEN* 基因失活与患者对 *mTOR*、*AKT* 和 *PARP* 抑制剂等靶向治疗药物的敏感以及对 *HER2* 抑制剂的耐药性有关^[39]。由此可见,基因检测功能强大,子宫内膜脱落细胞结合基因测序技术的研究不仅有望提高子宫内膜癌的早期诊断率,可能对癌症类型进行分析,还能从基因

突变拷贝数量估计癌症期别及预后,还可以从基因角度指导临床应用抗癌药物。遗憾的是,目前尚无文献报道体现子宫内膜癌的特异性很高的分子生物标记物,未来需要进一步研究来发现特异的子宫内膜癌基因,以便准确地筛查子宫内膜癌并评价肿瘤对靶向治疗的反应。

4 子宫内膜脱落细胞学检查方法的优势与缺陷

子宫内膜脱落细胞学检查在许多临床情况下更适合代替子宫内膜组织活检作为子宫内膜恶性肿瘤的初始检测工具^[45],该方法有许多优点:1)取材简便,可避免宫颈和阴道的污染;取样与受试者年龄、子宫内膜厚度、分娩次数及方式、月经周期、激素使用情况无明显相关性^[46];2)患者的不适感较宫腔镜及刮宫操作轻微;3)操作简便易行,无需麻醉,可在门诊及各类体检中心、社区医院进行;4)无创操作,对子宫内膜的损伤小,恢复快;5)结合基因检测分析,不仅诊断准确性大幅度提高,还可对疾病预后进行预测;6)可反复取样,动态观察疾病变化及治疗效果;7)成本低,可减少患者经济负担。

该方法的缺点是:1)影响取材成功的因素很多,如病灶的大小和类型、在宫腔内的位置,取样和制备方法,子宫畸形、宫腔过大等,另外,肥胖也可导致取样失败,Adambekov 等^[47]利用 Pipelle Brush 获取肥胖患者子宫内膜脱落细胞失败率高达 21.08%;2)绝经后的女性以及有宫颈手术史的患者颈管相对狭窄,取样时存在疼痛风险,也增加了子宫内膜取样的难度^[46];3)子宫内膜的变化与激素相关,在月经周期的不同阶段子宫内膜细胞形态不同,这也会影响细胞学的结果判别,因此对阅片的细胞病理学医生的诊断水平要求较高;4)因为盲刷操作,不仅要求取样医生标准作业,并且对取样器械也有要求;5)在对黏膜下肌瘤或子宫内膜息肉等疾病的诊断中可能不适用^[12]。

5 总结

早期、灵敏和准确的诊断被认为是癌症管理的必要条件,因为它可以指导有效的治疗,并极大地提高生存率或改善患者的生存质量。对于存在 AUB 的患者,妇科医生面临的最首要的问题是找到出血的原因,对疾病早做诊断,及时治疗。宫腔脱落细胞学检测避免了以往有创操作对患者造成的身心痛苦,以简便、无创的方式获取病灶细胞进行检测,来

诊断子宫内膜疾病。值得一提的是,即使存在子宫内膜细胞学不能诊断明确的病例,如子宫内膜息肉,子宫内膜脱落细胞学检查结果至少能提示临床医生该患者需进行进一步检查以防漏诊或误诊。

目前,在我国将子宫内膜脱落细胞作为子宫内膜疾病的早期诊断手段还未全面实现,各类研究对子宫内膜脱落细胞作为诊断方法的态度也褒贬不一。大多数国内外的研究成果表明其为一种良好的检测方法,结合基因检测技术后在子宫内膜疾病中诊断正确率显著增高,是具有潜力的检测手段,但仍然存在一些问题有待我们不断实践探索来解决,未来在取材器械改进及脱落细胞结合基因检测指导临床工作方面仍有较大的发展空间。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Yasa C, Dural O, Bastu E, et al. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(2):311-316.
- [2] Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, et al. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(4):803-813.
- [3] Stachowicz N, Mazurek D, Łozifski T. Diagnostic hysteroscopy and the risk of malignant cells intraabdominal spread in women with endometrial cancer[J]. Ginekol Pol, 2017, 88(10):562-567.
- [4] Chen J, Clark LH, Kong WM, et al. Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? [EB/OL] <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174226>, 2017-03-23.
- [5] de Leon MC, Wu HH, Lennon AE, et al. Novel approach to outpatient endometrial biopsy to detect endometrial cancer[J]. J Reprod Med, 2016, 61(5-6):243-248.
- [6] Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, et al. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C)[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(5):1277-1282.
- [7] Remondi C, Sesti F, Bonanno E, et al. Diagnostic accuracy of liquid-based endometrial cytology in the evaluation of endometrial pathology in postmenopausal women[J]. Cytopathology, 2013, 24(6):365-371.
- [8] Fujiwara H, Takahashi Y, Takano M, et al. Evaluation of endometrial cytology: cytohistological correlations in 1,441 cancer patients[J]. Oncology, 2015, 88(2):86-94.
- [9] Johnson JE, Stormby NG. Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1968, 47(1):38-51.
- [10] Kumar A. Tao Brush[J]. J Obstet Gynaecol India, 2017, 67(4):304-305.
- [11] Williams AR, Brechin S, Porter AJ, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling[J]. BJOG, 2008, 115(8):1028-1036.
- [12] Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AA, et al. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(5):1121-1126.
- [13] Du J, Li Y, LV S, et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(12):2515-2522.
- [14] Maksem JA, Meiers I, Robboy SJ. A primer of endometrial cytology with histological correlation[J]. Diagn Cytopathol, 2007, 35(12):817-844.
- [15] Wen J, Chen R, Zhao J, et al. Combining endometrium sampling device and SurePath preparation to screen for endometrial carcinoma: a validation study[J]. Chin Med J, 2015, 128(5):648-653.
- [16] Yang X, Ma K, Chen R, et al. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in a population of 1987 women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(1):99-105.
- [17] Norimatsu Y, Kouda H, Kobayashi TK, et al. Utility of liquid-based cytology in endometrial pathology: diagnosis of endometrial carcinoma[J]. Cytopathology, 2009, 20(6):395-402.
- [18] Fambrini M, Sorbi F, Sisti G, et al. Endometrial carcinoma in high-risk populations: is it time to consider a screening policy? [J]. Cytopathology, 2014, 25(2):71-77.
- [19] Kuramoto H, Iwami Y, Sugimoto N, et al. Cytological characteristics of endometrial phasing using the specimens prepared with the liquid-based procedure comparison with the conventional procedure[J]. Acta Cytol, 2016, 60(5):429-437.
- [20] 杨曦, 马珂, 廖秦平. 子宫内膜液基细胞学筛查子宫内膜癌应用现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(12):1233-1236.
- [21] 张彤, 周蓉, 刘晨, 等. 子宫内膜采集器获取标本的满意度及相关因素对病理诊断符合率的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9):655-658.
- [22] Ma K, Yang X, Chen R, et al. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in postmenopausal women[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(6):777-781.
- [23] Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, et al. Endometrial brush

- biopsy for the diagnosis of endometrial cancer[J]. J Reprod Med, 2001, 46(5): 439 - 443.
- [24] 冷旭,王敏,张淑兰,等. 不同方法获取子宫内膜进行组织学诊断的对照研究[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(12): 891-895.
- [25] Abdelazim IA, Aboelezz A, Abdulkareem AF. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2013, 14(1): 1-5.
- [26] Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AA, et al. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(5): 1121-1126.
- [27] Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis[J]. BMC Fam Pract, 2018, 19(1): 135.
- [28] Gungorduk K, Asicioglu O, Ertas IE, et al. Comparison of the histopathological diagnoses of preoperative dilatation and curettage and Pipelle biopsy[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(5): 539-543.
- [29] Li MX, Zhou R, Liu C, et al. Direct uterine sampling using the SAP-1 sampler device to detect endometrial lesions during histopathological examination[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2017, 38(2): 221-226.
- [30] Liu H, Wang FL, Zhao YM, et al. Comparison of Pipelle sampler with conventional dilatation and curettage (D&C) for Chinese endometrial biopsy[J]. J Obstet Gynaecol, 2015, 35(5): 508-511.
- [31] Kilicci C, Cogendez E, Kumru P, et al. Cytological assessment of endometrial washings obtained with Karman cannula using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial pathologies[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(1): 171-177.
- [32] Nishida N, Murakami F, Kuroda A, et al. Clinical utility of endometrial cell block cytology in postmenopausal women[J]. Acta Cytol, 2017, 61(6): 441-446.
- [33] Xing W, Hou AY, Fischer A, et al. The Cellient automated cell block system is useful in the differential diagnosis of atypical glandular cells in Papanicolaou tests[J]. Cancer Cytopathol, 2014, 122(1): 8-14.
- [34] Zhang H, Wen J, Xu PL, et al. Role of liquid-based cytology and cell block in the diagnosis of endometrial lesions[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(12): 1459-1463.
- [35] 文佳,廖秦平. 子宫内膜细胞块在子宫内膜癌筛查和早期诊断中的作用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7): 490-492.
- [36] Margari N, Pouliakis A, Anoinos D, et al. A reporting system for endometrial cytology: Cytomorphologic criteria-Implied risk of malignancy[J]. Diagn Cytopathol, 2016, 44(11): 888-901.
- [37] Di Lorito A, Zappacosta R, Capanna S, et al. Expression of *PTEEN* in endometrial liquid-based cytology[J]. Acta Cytol, 2014, 58(5): 495-500.
- [38] Di Lorito A, Rosini S, Falò E, et al. Molecular alterations in endometrial archived liquid-based cytology[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(6): 492-496.
- [39] Fulciniti F, Yanoh K, Karakitsos P, et al. The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: the quest to develop a standardized terminology[J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46(5): 400-412.
- [40] Tran AQ, Gehrig P. Recent advances in endometrial cancer[EB/OL]. F1000Res, DOI: 10.12688/f1000research.10020.1, 2017-01-27.
- [41] Wang Y, Li L, Douville C, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(433): 1-9.
- [42] Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N, Maurer MJ, et al. Detection of endometrial cancer via molecular analysis of DNA collected with vaginal tampons[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(1): 14-22.
- [43] 文惠方,蒋春梅,张尚弟,等. 宫腔脱落细胞中 *p53*、*ki-67*、*bcl-2*、*bax* 基因的表达及意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(5): 406-409.
- [44] 何珩,张智慧. AHR 与肿瘤发生发展相关性的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(3): 226-231.
- [45] Yanaki F, Hirai Y, Hanada A, et al. Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy in clinical performance for detecting endometrial cancer including atypical endometrial hyperplasia[J]. Acta Cytol, 2017, 61(2): 133-139.
- [46] Makris GM, Siristatidis C, Margari N, et al. Office endometrial cytological sampling: examining predictors of strenuousness[J]. In Vivo, 2016, 30(3): 309-314.
- [47] Adambekov S, Goughnour SL, Mansuria S, et al. Patient and provider factors associated with endometrial Pipelle sampling failure[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(2): 324-328.