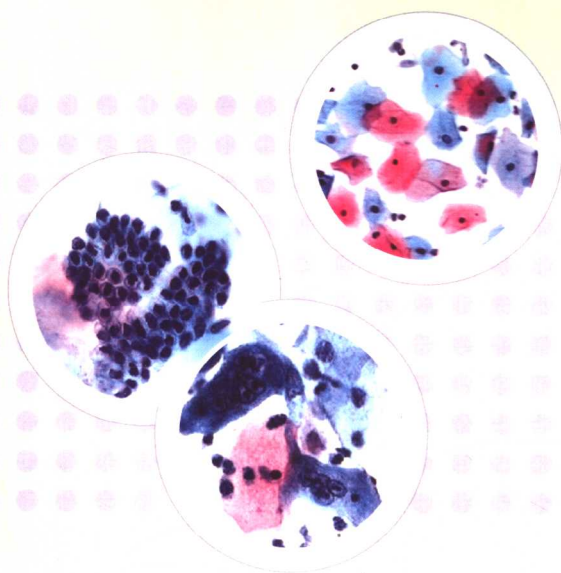


ZIGONGJING YEJI XIBAOXUE

子宫颈液基细胞学 诊断图谱

ZHENDUAN TUPU

主编 张金库 张浙岩



 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

子宫颈液基细胞学诊断图谱

ZIGONGJING YEJI XIBAOXUE ZHENDUAN TUPU

主 编 张金库 张浙岩

副主编 蔡会欣 车虎森

郭亚平 温 实

编著者 (以姓氏笔画为序)

马立志 车虎森 田 茶 田云霄

苏文英 杨 旭 张 伟 张 雁

张金库 张浙岩 赵彦琴 赵淑萍

郭亚平 黄秀英 梁丽霞 温 实

路三军 蔡会欣 檀艳丽 瞿 峰



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫颈液基细胞学诊断图谱 / 张金库, 张浙岩主编. — 北京:
人民军医出版社, 2006.7

ISBN 7-5091-0373-8

I. 子… II. ①张…②张… III. 子宫颈疾病—细胞—病理—
诊断—图谱 IV. R711.740.4-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 040409 号

策划编辑: 张利峰 文字编辑: 张利峰 责任审读: 黄栩兵

出版人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036

电话: (010) 66882586 (发行部)、51927290 (总编室)

传真: (010) 68222916 (发行部)、66882583 (办公室)

网址: www.pmmp.com.cn

印刷: 潮河印业有限公司 装订: 春园装订厂

开本: 850mm × 1168mm 1/32

印张: 6.25 字数: 144 千字

版、印次: 2006 年 7 月 第 1 版 第 1 次印刷

印数: 0001 ~ 3000

定价: 49.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

电话: (010) 66882585、51927252

内容提要

本书为作者针对目前国内宫颈细胞学报告模式及诊断术语很不规范现状,参考WHO推荐的宫颈细胞学TBS诊断标准而编著。全书共分4章,前3章详细介绍子宫颈细胞学发展史、子宫颈液基细胞技术、子宫颈细胞学TBS报告系统。第4章为诊断图例,附有500幅典型图片及简单注释。书中所有判读、诊断意见均采用最新的2001版TBS诊断系统的标准语言,力求对该诊断系统的普及起到一定推动作用。可供从事宫颈、阴道细胞学诊断工作的妇科、病理科医师及学生学习参考。

责任编辑 张利峰

子宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤，发病率居女性恶性肿瘤第二位，仅次于乳腺癌，是威胁妇女健康的主要疾病之一。因此，积极做好宫颈癌的普查及筛查工作极其重要。有资料显示，超过90%的宫颈癌能通过两年一次的筛查有效预防。但目前，妇女人群对这样的普查与筛查的认识远远不够，有关调查报道，在我国仅有不到5%的宫颈癌被预防。

自2000年起，中华医学会妇产科学分会成立了子宫颈病变协作组，发现并证实了目前我国在宫颈癌筛查工作中存在以下问题：①在全国没有一套统一而有效的预防筛查制度和诊治规范；②没有足够的妇女主动参与筛查；③50岁以上的妇女几乎从来不作涂片检查；④传统细胞学检查（巴氏涂片）的假阴性率较高，容易漏诊；⑤有些细胞病理实验室的质量控制不够严格；⑥对异常细胞学检查结果的管理没有一致的意见等。为了解决这些问题，卫生部于2004年6月将“子宫颈癌的预防及癌前病变规范化诊断与治疗的推广”纳入“十年百项”计划项目。

宫颈癌的筛查及预防最重要的环节是细胞学检查。传统的细胞学检查方法，即巴氏涂片的广泛应用，已在过去50年里在世界范围内成功地将宫颈癌的发病率和死亡率降低了约70%，但随着现代科技的发展，巴氏涂片由于假阴性率高，已不再适应当今医疗服务的要求。

20世纪90年代末发明的一项细胞学新技术，即液基制片技术，彻底改变了传统手工涂片的方法。液基制片法制片效果好，便于镜下观察诊断，经全球范围内验证，对癌前病变的检出率比传

统巴氏涂片提高了233%，是临床上最值得信赖的细胞学检查方法，也是防治宫颈癌的重要检查手段。

目前，液基制片技术刚刚在国内少数大型医院开展，国内还没有专门针对宫颈液基制片技术的著作或细胞学图谱，这在一定程度上阻碍了液基制片技术在我国推广普及。另外，目前我国大多数医院，尤其是基层医院，宫颈细胞学报告模式及诊断语言存在异常混乱现象，很不规范，巴氏分级、组织学用语、医师自造词汇等同时使用，很不便于临床与病理医师之间，甚至于病理医师内部的沟通。针对这种现状，我们联合了多家已开展液基制片技术的医院，并参考WHO推荐的宫颈细胞学TBS诊断标准，编著了这本宫颈液基细胞学诊断图谱，目的是给从事宫颈（阴道）细胞学诊断工作的基层医生提供一些参考。图谱主要采用液基制片，为了便于对照学习，也列举了一些传统的手工制片。本书中所有的判读、诊断意见一律采用最新（2001版）的TBS诊断系统的标准语言，希望对该诊断系统的普及也有一定推动作用。由于能力有限、经验不足，以及时间仓促，对编写中的错误或不妥之处，希望提出宝贵意见，以便日后及时修订，使之日臻完善。

编者

2006年02月

六、典型角化不全的细胞改变	27
七、角化过度的细胞改变	28
八、淋巴细胞性（滤泡性）宫颈炎	29
第三节 子宫内膜细胞	29
第四节 鳞状上皮异常	32
一、非典型鳞状细胞	32
二、鳞状上皮细胞内病变	39
三、鳞状细胞癌	46
第五节 腺上皮细胞异常	47
一、非典型腺细胞	49
二、子宫颈管原位腺癌	53
三、子宫颈管腺癌	54
四、子宫内膜腺癌	55
第六节 其他恶性肿瘤	56
一、子宫外腺癌	56
二、子宫颈少见类型恶性肿瘤	56
附录 子宫颈细胞学 TBS 诊断系统报告模式	60
第 4 章 子宫颈液基细胞学诊断图例	62

第1章 子宫颈 细胞学发展史

宫颈（阴道）细胞学是细胞学技术在临床应用的最早范例。1925年，希腊医师Papanicolaou(巴氏，1883~1962)在美国通过观察豚鼠阴道脱落细胞的形态特点研究其生殖生理的周期性改变。后来，在妇产科医生的协助下，他把这项研究应用到人类，观察人类的阴道脱落细胞学，并通过细胞的形态特点了解女性激素的水平和影响。1941年，Papanicolaou在美国妇产科学杂志发表文章，首次阐述了宫颈（阴道）细胞学涂片对诊断子宫颈癌的价值，从而奠定了他作为“现代细胞学之父”的地位。Papanicolaou的发现拓展了宫颈（阴道）脱落细胞学的应用领域，开创了宫颈细胞学、乃至整个现代诊断细胞学的新时代。

1954年，巴氏分级法正式提出，此后的相当长时间里，被作为宫颈及阴道细胞学报告方式。巴氏对宫颈（阴道）脱落细胞学的形态学改变采用五级（I~V）分类数字式报告法，分别对应于：未见癌细胞、轻度核异质细胞、重度核异质细胞、可疑癌细胞、可见癌细胞。

在巴氏的理论和实践基础上，半个多世纪以来，人们对宫颈癌和癌前病变的细胞病理学基础的认识不断深入，宫颈细胞学的诊断术语、技术方法也在不断发展。20世纪50年代Reagan和Ng提出了宫颈上皮不典型增生（dysplasia）的概念，用“轻度、中度和重度不典型增生”及“原位癌”四级分类作为子宫颈鳞状细胞癌前病变的组织学分级。这些诊断术语同样也被用到宫颈脱落细胞学的诊断中，用以代替巴氏分级中含义比较模糊的“核异质”

和“可疑癌细胞”的概念。在1973年WHO的女性生殖细胞学专册中就采用了“异型增生”的概念，并分为轻、中、重度及原位癌、浸润癌的分类系统，同时强调了宫颈细胞学诊断分类和术语应与组织学分类和术语相一致，以反映病变的性质，这是细胞学诊断上的重要进展。

1967年，Richart提出了“宫颈上皮内瘤变”(cervical intraepithelial neoplasm, CIN)的概念，认为子宫颈癌前病变是一系列连续的、渐进的、发生于宫颈鳞状上皮内的瘤变过程。CIN分为I、II、III级，分别相对应于轻、中、重度不典型增生，但CIN III同时还包括了“原位癌”。CIN的诊断术语也被细胞学报告所采用。以往的一些组织病理学教科书认为，CIN I(轻度不典型增生)是内1/3的被覆上皮细胞异常，CIN II(中度不典型增生)是内2/3的被覆上皮细胞异常而其余细胞正常。事实上，在CIN I或CIN II时，宫颈鳞状上皮的表层细胞不论其组织形态还是脱落细胞的形态都表现有不同程度的异常，细胞学据此可以诊断宫颈病变。细胞学诊断采用组织病理学的报告方式，更有利于医学诊断术语的统一。

然而，直至20世纪90年代，宫颈细胞学诊断也并未形成统一规范。巴氏5级分类、不典型增生和原位癌的四级分类以及CIN的三级分类被同时并用，造成诊断术语的混乱，不利于病理医生之间、临床医生与病理医生之间和医患之间的交流。随着对宫颈癌和癌前病变病因学的研究和分子生物学的进展，人们发现人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌和癌前病变的主要的致病因素。HPV感染可引致鳞状细胞特征性的细胞形态学改变(挖空细胞)。人们还进一步发现CIN I、CIN II、CIN III并不是一组连续的渐进性病变，而更可能是两类形态不同、程度不同、性质也不相同的宫颈鳞状细胞癌前病变。如CIN I常由HPV6, HPV11型引起，CIN II、CIN III则常常伴有HPV16、

HPV18、HPV31、HPV35型等，CIN I 癌变潜能低，常属自限性病变；而CIN II、CIN III转变为癌的潜在危险高。为了反映当代对宫颈癌及其癌前病变的最新认识，1988年，WHO建议使用统一的诊断术语，以利于病理细胞检验室与临床之间的沟通。同时鉴于鳞状上皮内瘤变（CIN）对于任何个体来说，其生物学行为是不可预测的，因此将鳞状上皮内“瘤”变（CIN）改为鳞状上皮内“病变”（squamous intraepithelial lesion, SIL），进而提出了鳞状上皮内低度病变（low - grade squamous intraepithelial lesion, LSIL）和高度病变（high - grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）的概念。同年12月，美国国立癌症研究所（national cancer institute, Bethesda, MD, NCI）在Bethesda召开会议，首次提出TBS报告系统（the Bethesda system），作为宫颈（阴道）细胞学报告的依据，这就是TBS - 1988。1991年4月，在Bethesda举行了第2次工作会议，对这一系统进行了修订，并被正式推广应用。经过10年的临床应用，大量循证医学的研究对这一系统进行了反复验证，同时新的诊断术语不断出现，在2001年4月，又举行了第3次Bethesda工作会议，对TBS做了必要的修改和完善，制定了Bethesda - 2001命名系统。修改后的2001Bethesda系统对诊断术语的界定更加明确，不再使用一些中间性分类术语。关于标本量的评估，分为“满意”和“不满意”两类，取消了“不够满意”。明确规定了“满意”标本中所需的最低鳞状细胞的数量。关于诊断总的范围，将“正常范围内”和“良性细胞改变”的诊断术语合并为“上皮内病变或恶性改变阴性”的术语。

关于上皮细胞异常的诊断，2001Bethesda系统保留了鳞状细胞的四级分类法，既非典型鳞状上皮细胞、低度鳞状上皮内病变LSIL、高度鳞状上皮内病变HSIL以及鳞状细胞癌，但其侧重点发生了显著变化。1991年Bethesda系统关注所有的鳞状上皮内病变，认为各级鳞状上皮内病变都是需要阴道镜检查 and 治疗的癌前



病变。目前认为,多数LSIL,特别在年轻妇女中代表一种自限性的HPV感染。2001Bethesda系统强调对于HSIL的组织学识别和治疗,并将其作为筛查的中心目的。据统计,确诊的非典型鳞状细胞的妇女中,有10%~20%为潜在的CIN II或CIN III,1‰为浸润癌。因此,2001Bethesda系统继续使用了非典型鳞状上皮细胞这一模糊的诊断术语。但是将其进一步分为两类:①沿用原有的不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US);②提出了新的诊断术语,不能除外高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, ASC-H)。同时强调,ASC-US仍可能伴随潜在的CIN II或CIN III。

2001Bethesda系统对于腺细胞异常的分类进行了重要修改。修改后的分级为非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)、倾向于肿瘤的非典型腺细胞、宫颈管原位腺癌以及腺癌。不再使用不能明确意义的非典型腺细胞AGC-US的术语,以免与ASC-US相混淆。此外,40岁以上妇女涂片发现子宫内膜细胞应予报告。

为了配合TBS-2001报告系统,美国阴道镜和宫颈病理学会,遵从循证医学的原则,复习了1988-2001年期间以英文正式发表的相关文献,并通过互联网布告栏广泛征集意见,最终经过29个专业组织的121名专家讨论,为“宫颈细胞学异常”制定了2001临床处理指南。该指南成为临床处理宫颈上皮异常的重要依据。例如,对非典型鳞状细胞的处理指南推荐,对于ASC-US的处理应包括:重复2次宫颈细胞学涂片,立即阴道镜检查以及对高危亚型HPV的DNA检测。如选择重复细胞学涂片的方法,应间隔4~6个月对患者进行重复宫颈细胞学涂片。重复结果仍为ASC-US或更高等级的细胞异常,立即行阴道镜检查。连续2次重复结果均为正常,转入常规的细胞学筛查。如选择立即阴道镜检查,未发现CIN者,随诊12个月时重复宫颈细胞学涂片。发现CIN则按相应

原则处理。如选择高危亚型HPV的DNA检测,对结果阴性者,随诊12个月时重复宫颈细胞学涂片。结果阳性者,则行阴道镜检查。如阴道镜下的活检未发现CIN,分别在随诊6个月和12个月时,重复宫颈细胞学涂片;或在12个月时重复高危亚型HPV的DNA检测。如重复出现ASC-US或更高等级的细胞异常,或HPV阳性,应重复阴道镜检查。指南还对某些特殊的ASC-US的处理,如绝经期、免疫抑制和妊娠期等情况的处理提出了建议。

与以往各种宫颈细胞学检查的回报方式相比,TBS系统的主要贡献在于创建了一个实验报告的标准框架,这一标准既包含了对标本的评估,又包括了描述性诊断。其所采用的统一诊断术语,能够为临床处理提供明确指南。因此,目前在美国,超过90%的实验室使用这一系统,在世界其他国家也得到广泛认同。但在我国处于起步阶段,只有少数医院开始使用,但相信随着与世界接轨的步伐的加快,TBS诊断系统在我国也会很快普及起来。

表1 宫颈细胞学诊断宫颈癌前病变的术语演变和对应关系

巴氏分级	轻度核异质	重度核异质		可疑癌细胞
宫颈上皮不典型增生	轻度	中度	重度	原位癌
宫颈上皮内瘤变(CIN)	I	II	III	
TBS系统	低度病变(LSIL)		高度病变(HSIL)	



第2章 子宫颈液基 细胞学制片技术

传统宫颈涂片(手工制片)技术由于简单易行几乎被一成不变地沿用了近50年,对宫颈癌的防治起到了重要作用。然而,20世纪80年代中、后期,发生在美国的宫颈涂片诊断假阴性病例的报道,引起了人们的震惊。当对宫颈细胞学诊断的特异性和敏感性进行分析时,细胞学家发现不同实验室均有相当可观的误诊率。

在对巴氏涂片技术的反思中,人们注意到假阴性病例的发生主要有三个方面原因。

一、标本取材问题

传统的巴氏涂片利用不同式样和质地的取材器(最常见的是木制刮板),从宫颈的上皮移行区采取细胞并直接涂于载玻片上。在细胞转移过程中有80%以上的细胞被残留在取材器上扔掉了。因此,异常的宫颈上皮细胞很可能滞留于取材器而未被转移到玻片上,造成细胞成分的丢失。

二、涂片质量较差的问题

传统方法转移到玻片上的异常细胞可能由于黏液的存在而粘在一起、互相重叠,或被炎细胞、血细胞覆盖而难以发现或识别。涂片在送检过程中滞留时间过长,固定不及时,细胞干燥,细胞形态发生改变(风干现象),不利于显微镜下观察,影响诊断。有时,由于风干,细胞核变大,模糊,会误判为较高一级的病变。

三、阅片、诊断问题

由于病理医生的疏忽而未注意到本来可以发现的异常细胞，或者对发现的异常细胞未能做出正确的解释，没能及时做出准确诊断。值得注意的是，涂片质量的好坏是决定病理医生诊断水平发挥的一个非常重要的因素。

针对以上所述巴氏制片技术涂片存在的问题，伴随着计算机技术和自动化技术的发展，自20世纪80年代后期，人们对细胞学的样本采集、制片技术及诊断程序不断进行改进，一系列新技术应运而生。

四、制片技术

(一)计算机辅助阅片技术

80年代后期，随着计算机技术的发展和應用，Neuromedical Systems Inc研制了一种把显微镜和计算机连接在一起的**神经网络模拟系统**用以扫描传统的宫颈涂片。该系统对传统的巴氏宫颈涂片在显微镜下进行电脑扫描。根据涂片面积大小，计算机可以将其分为3 000~5 000个区域，再按区域全面扫描。扫描过程分两步进行，分别采用200倍和400倍放大，最后筛选出128个“病变”最明显的细胞，通过自动对焦的数码相机录入计算机再刻录到光盘上，整个过程需8~10min。

细胞病理医生通过计算机显示屏阅读检出的128个细胞。如发现可疑细胞，可借助自动定位系统，在原涂片上找到该细胞，由细胞病理医生在显微镜下对该细胞或整张涂片进行全面评估，进而做出正确诊断。该系统部分解决了早期研制的计算机阅片装置对重叠细胞不能做出正确解释的问题，在某些方面具有相似于人脑与眼之间的协调作用，故称为神经网络模拟。但有研究表明，如果用PAPNET系统进行初筛，其敏感性反而低于有经验的专业

人员。

美国食品及药物管理局 (FDA) 1995 年批准可以把 PAPNET 电脑显微扫描仪用于实验室的质量控制工作中, 利用该装置对人工筛查阴性的宫颈涂片进行复查, 以期检出可能存在的假阴性病例。有证据表明, PAPNET 系统在阴性涂片质控复查中的敏感性相当于专业人工复查。

PAPNET 系统是在 1995 年由香港新顺公司引进中国的, 被简称为 CCT 检查 (computer-assisted cytology test)。该技术相继在少数大、中城市中推广, 被应用于宫颈细胞学的初筛工作中。鉴于我国细胞学领域专业人员短缺, 现有人员训练不足, 水平参差不齐, 把智能化的 PAPNET 系统用于宫颈细胞学的初筛, 也有其较好的实用价值。在实际应用中, 许多细胞病理医生在 CCT 扫描的基础上, 仍对涂片进行了全面人工检查, 以弥补机器初筛的不足。值得指出的是, 随着 CCT 技术的引进, 与之相适应的宫颈细胞学诊断分类—TBS (the bethesda system) 系统在中国得以进一步介绍和推广, 促进了中国细胞学人员水平的提高, 也推动了细胞学在中国的发展。由于技术和商业等多方面的原因, 2000 年后, PAPNET 系统已经被新一代的细胞学自动扫描系统取代。

(二)膜式液基薄层细胞制片技术

如前所述, 传统巴氏涂片出现漏诊或误诊的主要原因是取材时的细胞丢失以及涂片质量太差。低质量和不规范的涂片也是细胞学诊断自动化的障碍。20 世纪 90 年代以来, 在制片技术改革方面有许多新的尝试, 其中比较有代表性的是美国 Cytoc 公司研制的 ThinPrep 膜式过滤技术。该技术制片过程如下。

1. 标本采集: 临床医师采用特制的宫颈刷采集子宫颈 (阴道) 细胞样本, 但并不直接涂片, 而是把采集器前端放入装有含甲醇的细胞保存液的小瓶中漂洗, 细胞被直接收集到的保存液中。这样一来, 既得到了充足的细胞样本, 也使采集到的细胞样本得到

迅速固定，保持了原有的细胞形态。细胞标本瓶送达细胞学实验室后，采用 Thinprep2000 自动制片机制片。

2. 细胞混匀 在细胞标本瓶内置入一个长6cm，直径2cm，顶端有过滤膜的圆柱形过滤器。整个标本瓶连同过滤器被置于机器上。机轴带动过滤器在瓶内自转而促使液体旋动，以分散黏液，混匀细胞，但又很柔和而不会损伤细胞，并足以保持成团的细胞(如宫颈管细胞或化生细胞)不被打散。

3. 细胞的负压过滤膜采集 细胞混匀后，过滤器停止转动，负压管开始抽吸，液体通过滤膜进入过滤器，细胞贴附在过滤膜的外表面。滤膜上均匀分布着直径为 $5\mu\text{m}$ (用于非妇科标本)和 $7\mu\text{m}$ (用于妇科标本)的微孔，小孔数量大约7万个，足以保证细胞成分不被漏过。

4. 细胞转移 当过滤膜被细胞复盖后，过滤器自动提起并翻转 180° ，与其上方预置的载玻片接触，依靠过滤器内微弱的正压和玻片与细胞间正、负电荷的作用，滤膜上的细胞被转移到玻片上，在界定位置内形成一个直径2cm的细胞薄层。该系统每小时约可处理30份标本，巴氏染色，光学显微镜人工观察。

该方法制成的细胞膜片具有传统涂片无法比拟的优点。1996年5月，FDA批准将此项技术应用于临床，并指出ThinPrep技术可代替传统巴氏涂片，并使宫颈低度病变和高度病变的检出率有了显著提高。

在我国，Thinprep技术首先在中国医学科学院肿瘤医院、北京协和医院用于临床检测和科研工作中，并已取得了较好的结果。

该技术的一个主要问题是机器和耗材成本较高，致使该项检查的费用较高，在一定程度上影响了液基制片技术的推广。

(三)离心沉淀式液基薄层细胞学技术

Autocyte Prep的细胞采集和保存过程与Thinprep相似，即把细胞采集器直接放入装有Cytosol细胞保存液的收集瓶内。略

