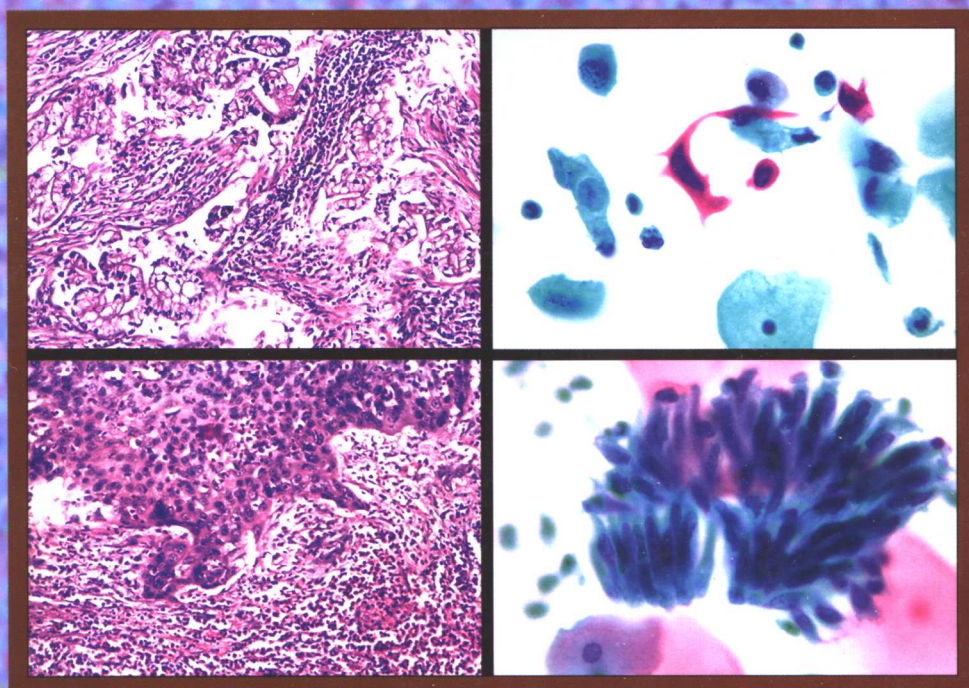


宫颈 / 阴道组织 与细胞病理学诊断

Histopathologic and Cytopathologic
Diagnosis of Cervix/Vagina

赖日权 张小庄 主编



2



科学出版社
www.sciencep.com



赠送光盘

宫颈 / 阴道组织与细胞病理学诊断

Histopathologic and Cytopathologic Diagnosis of Cervix/Vagina

赖日权 张小庄 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书由多位经验丰富的临床病理学专家与细胞学专家编写,并得到老一辈病理学专家主审,全面系统地介绍了宫颈/阴道组织解剖学和细胞形态学,并参照2003年WHO宫颈/阴道组织病理学分类和临床分期,系统地描述了宫颈/阴道组织病理学的形态改变与细胞病理学及其对照观察和鉴别诊断,还详细介绍了传统细胞学技术和液基细胞学技术(包括TCT和AutoCyte prep)及TBS报告方式和诊断标准。对一些疑难或罕见病例,简要介绍了其组织化学和免疫组织化学在诊断和鉴别诊断上的应用。全书10万余字,附彩图540余幅,内容丰富,图文并茂,病种齐全,诊断要点明确,实用性强。本书适用于广大病理学工作者、妇科肿瘤医师及细胞学技术人员学习使用,亦可供病理细胞学教学工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

宫颈/阴道组织与细胞病理学诊断/赖日权,张小庄主编.
—北京:科学出版社,2004.9
ISBN 7-03-013898-8

I.宫… II.①赖…②张… III.①子宫颈疾病-组织学(生物)-病理-诊断②子宫颈疾病-细胞-病理-诊断③阴道疾病-组织学(生物)-病理-诊断④阴道疾病-细胞-病理-诊断 IV.R711.704

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第070078号

责任编辑:李君 陈文祥/责任校对:包志虹
责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717
<http://www.sciencep.com>

北京天时彩色印刷有限公司印刷
科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年9月第一版 开本:787×1092 1/16
2004年9月第一次印刷 印张:12 1/2
印数:1-3500 字数:294000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈双青〉)

《宫颈 / 阴道组织与细胞病理学诊断》

作者名单

主 编 赖日权 张小庄

主 审 刘彤华 熊 敏

副主编 王晓玫 胡维维

编 者 (以姓氏笔画为序)

王卓才 王晓玫 冯晓冬

张小庄 张江宇 张佳立

邱亿腾 吴坤河 郜红艺

胡维维 赖日权 赖均鹏

前 言

我国宫颈癌发病数和病死数约占世界三分之一。近十余年来,一些国家和地区发病率有明显增加,且有年轻化趋势。因此,提高宫颈癌的防治水平是当务之急。虽然研究显示,宫颈癌的发生与乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关,特别是高危型的HPV,但宫颈癌确定的病因发病学还有待进一步研究。而治疗水平的提高取决于早发现、早诊断、早治疗,及时诊断是治疗的关键。宫颈活检是诊断宫颈癌的重要依据,但“活检”是有创伤性的检查方法,即使在高危人群也难以普遍施行。而宫颈/阴道细胞学检查,是无创伤性的,能多次反复,且简单快捷,广为群众接受,在以往普查中发挥了有益的作用。但由于细胞学诊断的局限性,未能广泛地开展。自20世纪中末期,巴氏分级及TBS诊断形式的确立,液基细胞制片技术(包括TCT和AutoCyte prep)及计算机辅助细胞检测(CCT)的应用,使得宫颈/阴道细胞学检查迅猛发展,大大提高了癌及癌前病变的检出率。随着宫颈/阴道细胞学检查广泛开展,宫颈活检标本数量也增加。工作中常碰到一些不典型的、疑难的或罕见的病例,给病理诊断带来一定的困难,目前尚缺乏宫颈/阴道组织病理和细胞病理相结合的专著以供参考。因此,我们深感出版一部系统的、全面的宫颈/阴道组织学和细胞学相结合的诊断病理学专著,供广大病理医师、肿瘤妇科医师和细胞技术人员参考、学习,是非常需要和必要的。

本书收集了编者所在单位的宫颈/阴道病理活检、手术切除标本、常规巴氏涂片及液基细胞学的资料,系统地介绍了宫颈/阴道组织解剖学和细胞形态学、组织病理学和细胞病理学、宫颈/阴道病变组织学分类和临床分期、宫颈/阴道病变组织学和细胞学对照观察及鉴别诊断,宫颈/阴道细胞学的TCT、AutoCyte prep制片技术和TBS报告形式和诊断标准。对一些疑难或罕见病例,简要介绍其组织化学和免疫组织化学在诊断和鉴别诊断上的应用。

参加本书编写的单位有广东省妇幼保健院、中国人民解放军广州军区总医院、深圳市第一人民医院、佛山市第一人民医院等。编写人员主要为长期从事临床病理诊断及细胞学检查、有丰富的临床经验的教授和医师,并得到国内有名望的老一辈专家主审。全书10万余字,彩图540余幅,图文并茂,内容丰富,力求诊断要点明确,病种齐全,实用性强,对提高妇科疾病组织病理学及细胞病理学的诊断准确性具有重要的参考价值,可作为肿瘤妇科、病理科医师,细胞学技术人员的工具书和参考书。本书在编著过程中得到中山大学中山医学院病理教研室韩安家、李智教授提供部分宝贵的病例资料,北京军区总医院丁华野教授对图片校正工作给予了支持和帮助,在此表示感谢。由于时间仓促,本书在编写过程中,难免有错漏或不足之处,敬请同道和读者指正。

编 者

2004年5月于广州

目 录

前言

1 概论	1
1.1 宫颈癌的流行病学与病因学	1
1.2 2003 WHO 宫颈/阴道癌病理分类特点和临床分期	3
1.3 宫颈/阴道脱落细胞学发展简介	5
1.4 宫颈/阴道脱落细胞的诊断应用及局限性	6
1.5 宫颈/阴道脱落细胞的采集、处理和染色方法	7
1.6 辅助检查在宫颈/阴道病变中应用	9
1.7 宫颈/阴道脱落细胞诊断中应注意的问题	10
2 子宫颈组织病理学	11
2.1 宫颈的解剖和组织结构	11
2.2 宫颈炎	12
2.3 瘤样病变	13
2.4 上皮性肿瘤	15
2.4.1 鳞状上皮肿瘤及相关病变	15
2.4.1.1 鳞状细胞癌	15
2.4.1.2 早期浸润(微浸润)鳞状细胞癌	16
2.4.1.3 鳞状上皮内病变(宫颈上皮内瘤)	17
2.4.1.4 鳞状上皮良性病变	18
2.4.2 腺上皮肿瘤及相关病变	18
2.4.2.1 腺癌	18
2.4.2.2 早期浸润腺癌	20
2.4.2.3 腺原位癌	20
2.4.2.4 腺上皮不典型增生	20
2.4.2.5 腺上皮良性病变	20
2.4.3 其他上皮性肿瘤	21
2.4.3.1 腺鳞癌	21
2.4.3.2 腺样囊性癌	21
2.4.3.3 腺样基底细胞癌	21
2.4.3.4 神经内分泌肿瘤	22
2.4.3.5 未分化癌	22
2.5 间叶性肿瘤及瘤样病变	23

2.5.1	平滑肌肉瘤	23
2.5.2	子宫内膜间质肉瘤	23
2.5.3	未分化宫颈内膜间质肉瘤	23
2.5.4	葡萄状肉瘤	23
2.5.5	腺泡状软组织肉瘤	24
2.5.6	血管肉瘤	24
2.5.7	恶性周围神经鞘瘤	24
2.5.8	血管周上皮样细胞瘤	24
2.5.9	平滑肌瘤	25
2.5.10	生殖道横纹肌瘤	25
2.5.11	术后梭形细胞结节	25
2.6	上皮及间叶混合性肿瘤	25
2.6.1	癌肉瘤(恶性苗勒管混合性肿瘤,化生癌)	25
2.6.2	腺肉瘤	26
2.6.3	Wilms瘤	26
2.6.4	腺纤维瘤	26
2.6.5	腺肌瘤	26
2.7	黑色素细胞肿瘤	27
2.8	杂类肿瘤	27
2.9	淋巴造血组织肿瘤	28
2.10	继发性肿瘤	28
3	阴道组织病理学	71
3.1	阴道正常解剖和组织学结构	71
3.2	阴道炎	71
3.3	瘤样病变	72
3.4	上皮性肿瘤	73
3.4.1	鳞状上皮肿瘤及相关病变	74
3.4.2	腺上皮肿瘤	75
3.4.3	其他少见上皮性肿瘤	76
3.5	间叶性肿瘤和瘤样病变	77
3.6	上皮及间叶性混合性肿瘤	79
3.7	黑色素细胞肿瘤	79
3.8	杂类肿瘤	80
3.9	淋巴造血组织肿瘤	80
3.10	继发性肿瘤	81

4 宫颈 / 阴道脱落细胞学	104
4.1 宫颈 / 阴道脱落细胞形态学特点	104
4.2 宫颈 / 阴道非肿瘤细胞	106
4.3 癌前病变与癌	109
4.3.1 鳞状上皮癌前病变与癌	109
4.3.2 腺上皮癌前病变与癌	111
4.4 细胞学诊断方式及其要求	112
4.5 宫颈 / 阴道脱落细胞几种诊断标准比较	115
5 宫颈 / 阴道细胞学与组织病理对照观察	152
5.1 细胞学与组织学对照观察的必要性	152
5.2 组织学与细胞病理学对照观察	153
5.3 细胞学检查假阴性和假阳性原因探讨	154
5.4 提高确诊率和减少漏诊误诊率	155
6 宫颈 / 阴道病变的鉴别诊断	171
6.1 异型鳞状上皮与鳞癌鉴别诊断	171
6.2 宫颈 / 阴道鳞状细胞癌的分型及鉴别诊断	171
6.3 宫颈腺上皮不典型增生和腺原位癌细胞学的鉴别诊断	172
6.4 宫颈微小偏离型腺癌与腺体瘤样病变的鉴别	172
6.5 宫颈腺癌与宫体腺癌的鉴别诊断	173
6.6 阴道小细胞恶性肿瘤的鉴别诊断	173
6.7 宫颈 / 阴道梭形细胞肿瘤的鉴别诊断	173
主要参考文献	189

1

概论

1.1 宫颈癌的流行病学与病因学

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一，发病率在女性恶性肿瘤中居第二位。据世界统计资料，每年大约有 50 万左右的宫颈癌新发病例，占有癌症新病例的 5%，其中 80% 的病例发生在发展中国家（图 1-1）。据 1990 年国际统计资料，在 47 万女性癌症病例中，宫颈癌约占 10%。在已建立了筛查系统的发达国家和一些发展中国家的流行病学资料显示，宫颈癌发病率和病死率已经大幅下降。我国自 20 世纪 50 年代末期就积极开展了宫颈癌的防治工作，如上海纺织系统、江西靖安县及其他一些坚持开展普查普治的地区均取得了显著的成效，我国宫颈癌的死亡率（人口调整率）由 70 年代的高水平下降到中等水平。我国地域广阔，人口众多，

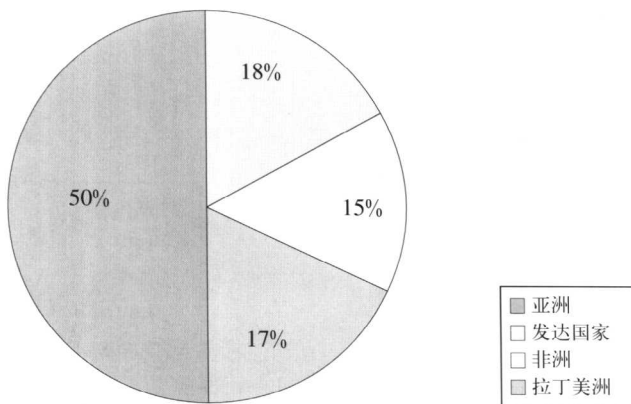


图 1-1 2000 年全世界宫颈癌新发病例数 ($n=46.6$ 万) (引自: Parkin, et al. 2000)

每年新发病例约13.15万,占世界宫颈癌新发病例总数的28.8%。近年来,据一些国家和地区报道,宫颈癌的发病率和死亡率都处于稳定的水平,且有上升的趋势,尤其是年轻患者开始增加。在我国也出现了宫颈癌的年轻病例逐年增加的趋势。

宫颈癌的发病率和死亡率在不同地区、不同经济状况的国家,有着非常显著的差别。在非洲泛撒哈拉(Sub-Saharan Africa)、中美洲、亚洲中南部及地中海地区和黑人中宫颈癌是最常见的癌症。全世界每年大约有23万妇女死于宫颈癌,在发展中国家超过19万病人。津巴布韦和印度不仅发病率较高,而且死亡率也极高。中部和东部欧洲地区国家发病率亦较高。在过去20年中,虽然我国宫颈癌总的死亡率大幅下降,但在中西部地区宫颈癌的发病和死亡率始终居高不下,如甘肃武都、山西阳城等县,死亡率高达36/10万,超过全国宫颈癌的10倍,也高于世界平均水平的8.0/10万。近30~40年,由于生活条件的改善和生育下降,大多数发达国家宫颈癌的发病率已明显下降。但是45岁以下女性在拉丁美洲和东欧高危人群死亡率却有稳步上升趋势。宫颈腺癌(占宫颈癌10%~15%)在近30年来,已显上升之势。

宫颈癌的发病率与年龄有关,虽然各年龄段妇女都可发生宫颈癌,但是20岁以前少见,65岁以后有所下降,在年龄分布上呈双峰状,35~39岁和60~64岁,平均发病年龄为52.2岁。近期,付艳(吉林省)等2002年报告宫颈癌平均发病年龄 42.2 ± 9.4 岁,1975~1984年间为 54.3 ± 9.5 岁,刘继红(广东省)等2003年报告20世纪80年代宫颈癌平均发病年龄为 56.6 ± 10.8 岁,而90年代平均年龄为 45.0 ± 12.3 岁,明显表现为宫颈癌患者发病年龄有年轻化趋势。

宫颈癌的发病率也与社会经济状况有关,在发展中国家和发达国家社会经济地位低下的妇女宫颈癌发病率均高。在我国宫颈癌多发生于经济条件较差的边远地区和农村;而经济条件较好的大城市发病率较低。这可能与妇女自身和性伴侣的文化素质、性卫生知识、不良习惯等有关。

宫颈癌的病因学研究表明,生殖道感染高危型人类乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌及宫颈上皮内瘤病(CIN)的主要危险因素。赵芳辉等(2001)报道,在上皮内瘤病中,LSIL(CIN I)和HSIL(CIN II和CIN III)患者中检出高危型HPV阳性率分别为61.4%和97%,而宫颈癌患者HPV阳性率为100%,与正常妇女相比,HPV感染的相对危险度(RR)在宫颈高级别上皮内瘤病(CIN II、CIN III)和癌症与低级别病变(CIN I)中分别为254.2和26.4。

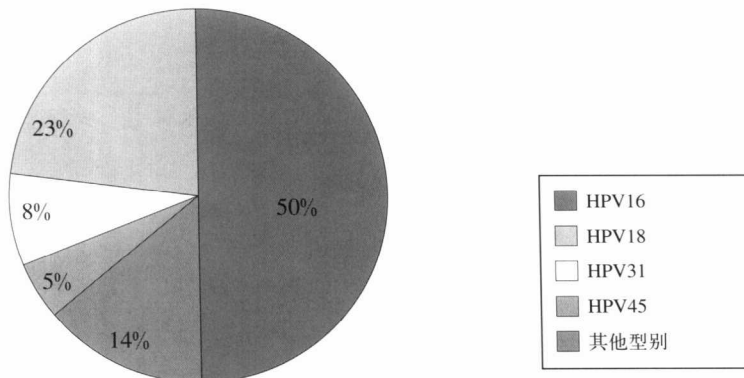


图1-2 世界范围内宫颈癌组织中高危HPV亚型的分布(引自: Bosch, Manos.1995)

现已检出80多种不同类型HPV,但在生殖道上皮感染的HPV类型主要有35种,依据不同型别HPV与癌发生的危险性高低,分为低危险型HPV(如6、11、42、43、44),高危型HPV(如16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68),与宫颈癌及宫颈上皮内高级别病变(CIN II和CIN III)密切相关,尤其是16、18型。来自世界范围内宫颈癌组织标本的研究中,发现HPV 16、18型感染率最高,在检出所有型别中,HPV 16型占50%,HPV 18型占14%,HPV 45占8%,HPV 31占5%,其他型别HPV占23%(图1-2)。HPV的型别还与宫颈癌的病理类型有关,在宫颈鳞状细胞癌中,HPV16为主(51%的鳞状细胞癌标本),而在宫颈腺癌(56%)和宫颈腺鳞癌(39%)中以HPV18型为主。

此外,单纯疱疹病毒Ⅱ型(HSVⅡ)、人巨细胞病毒(HCMV)和沙眼衣原体(CT),可能与宫颈癌的发生有一定的关系,EB病毒(EBV)可能在淋巴上皮瘤样癌致病作用中有关。

宫颈癌发生因素中,还包括性生活过早、多个性伴侣、多孕多产;口服避孕药;宫颈糜烂、裂伤、外翻后易受各种物理、化学、生物刺激,增加上皮变异的机会;免疫水平下降;吸烟、社会经济地位低下、营养不良及配偶性混乱、包皮垢等因素。在遗传学上,遗传易感性可能存在家族聚集现象。

1.2 2003 WHO 宫颈 / 阴道癌病理分类特点和临床分期

WHO《女性生殖器官和乳腺肿瘤的病理学和遗传学》的新版于2003年由IARC Press出版发行。此书由Faffaneh, Tavassoli, Peter Devilee主编,全书分为8章。生殖器官肿瘤中的宫颈 / 阴道肿瘤(第5、6章)的新分类与1994年WHO分类相比,有较大的变化,简述如下(表1-1,表1-2)。

1) 所有肿瘤及其变型均按疾病描述,包括新的ICD-O编码、发病率、年龄、部位、临床症状和体征、病理学、遗传学和预后因素。

2) 宫颈癌在女性恶性肿瘤中居第二位。HPV感染(慢性)在宫颈癌发生发展中是极其重要的。超过80%死于宫颈癌妇女生活在发展中国家。强调了宫颈 / 阴道细胞学筛查工作对降低宫颈癌的发生率和死亡率有极其重要的作用。

3) 增加了不少新病种。上皮性肿瘤中,增加了早期浸润性(微浸润)鳞状细胞癌和腺癌;增加了神经内分泌肿瘤,包括类癌、不典型类癌、小细胞癌、大细胞神经内分泌癌;间叶组织肿瘤,增加了血管肉瘤和恶性周围神经鞘瘤。

4) 新分类将原来归入杂类肿瘤中的黑色素细胞肿瘤和生殖细胞源性肿瘤分项列出,分为黑色素细胞肿瘤和杂类肿瘤(生殖细胞类肿瘤:卵黄囊瘤、皮样囊肿、成熟性畸胎瘤)。

5) 新分类将原来的大部分瘤样病变删除,仅保留了鳞状上皮的良性病变(尖锐湿疣、鳞状上皮乳头状瘤、纤维上皮息肉);间叶性肿瘤(平滑肌瘤、生殖器官横纹肌瘤、术后梭形细胞结节)。

表 1-1 宫颈癌 TNM 和 FIGO 分期

T——原发肿瘤			
TNM 分类	FIGO 分期		
Tx		原发瘤不能评估	
T0		原发瘤存在无证据	
Tis	0	原位癌 (浸润癌前期)	
T1	I	宫颈癌局限于子宫 (无宫体浸润)	
T1a	IA	镜下诊断浸润性癌。所有大体能见的病变—甚至伴表浅浸润T1b/1B期	
T1a1	IA1	间质浸润深 < 3mm, 水平浸润 < 7mm	
T1a2	IA2	间质浸润深 > 3mm, < 5mm, 水平浸润 < 7mm	
注: 浸润深度的确定, 是由正常表皮和最表浅的乳头至癌浸润的最深点, 此间距离为浸润深度。管腔浸润, 静脉或淋巴管, 不影响分类			
T1b	I B	临床肉眼所见病变限定在宫颈或镜下病变>T1a2/1A2	
T1b1	I B1	临床肉眼病变 ≤ 4cm	
T1b2	I B2	临床肉眼病变 > 4cm	
T2	II	肿瘤浸润超出子宫, 但未达骨盆壁或未达阴道下 1/3	
T2a	II A	无宫旁浸润	
T2b	II B	有宫旁浸润	
T3	III	肿瘤达骨盆壁, 浸润阴道下 1/3 或伴肾盂积水或无功能肾	
T3a	III A	肿瘤浸润阴道下 1/3, 未侵及骨盆壁	
T3b	III B	肿瘤浸润骨盆壁, 或引起肾积水, 或无功能肾	
T4	IV A	肿瘤浸润膀胱黏膜或直肠, 或超出真性骨盆	
注: 出现大泡性水肿不能归于 T4			
M1	IV B	远处转移	
N——区域淋巴结			
Nx		区域淋巴结转移不能评估	
N0		区域淋巴结无转移	
N1		区域淋巴结有转移	
M——远处转移			
Mx		远处转移不能评估	
M0		无远处转移	
M1		有远处转移	
分期 (stages)			
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
I A1	T1a1	N0	M0
I A2	T1a2	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
I B1	T1b1	N0	M0
I B2	T1b2	N0	M0
II A	T2a	N0	M0
II B	T2b	N0	M0
III A	T3a	N0	M0
III B	T1 T2 T3a	N1	M0
	T3b	AnyN	M0
IV A	T4	AnyN	M0
IV B	AnyT	AnyN	M1

表 1-2 阴道癌 TNM 和 FIGO 分期

T——原发肿瘤

TNM 分类	FIGO 分期	
Tx		原发肿瘤不能评估
T0		原发肿瘤无证据
Tis	0	原位癌（浸润前癌）
T1	I	肿瘤局限于阴道
T2	II	肿瘤浸润阴道旁组织，但未及盆腔壁
T3	III	肿瘤浸润盆腔壁
T4	IV A	肿瘤浸润膀胱或直肠黏膜，抑或累及真性骨盆
	IV B	远处转移

注：出现大泡性水肿不能归类于 T4

N——区域淋巴结

Nx	区域淋巴结不能判定
N0	区域淋巴结无转移
N1	区域淋巴结转移

M——远处转移

Mx	远处转移不能判定
M0	远处无转移
M1	远处转移

分期 (TNM 和 FIGO)

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV A	T4	N0	M0
IV B	Any T	Any N	M1

1.3 宫颈 / 阴道脱落细胞学发展简介

1847年, Pouchet首次将阴道脱落细胞学用于对女性激素水平的研究。1917年, 巴氏细胞学的始祖 Papanicolaou 发表《啮齿动物阴道细胞学研究》。1925年, 他又发表“女性阴道细胞的周期性改变”一文。1928年, Papanicolaou首次发表了用阴道抹片诊断子宫癌的文章。1943年, 他与 Traut 合著《阴道涂片诊断子宫癌》一书, 受到妇科专家的重视, 从此妇科细胞学家应用阴道脱落细胞筛查宫颈癌的方法得到推广。而 Papanicolaou 的巴氏五级分类法, 在一段相当长的时间内亦作为一种诊断报告方式。

20世纪50年代,我国著名细胞学专家杨大望从国外首次引入这种采用宫颈涂片方法及巴氏五级诊断法。此方法的使用,对宫颈癌进行了大面积的筛查,并发现了大量的宫颈癌及癌前病变的患者,使这部分患者得到积极治疗,宫颈癌病死率明显下降。有文献报道,自此方法临床使用以后,宫颈癌的病死率下降70%。

但随着科技的迅猛发展,高科技在不同领域得到了广泛的应用。首先是20世纪80年代后期,使用了电脑自动阅片技术,简称为CCT检查(computer-assisted cytology test)。该技术可将涂片自动分为3000~5000区域,然后对其进行自动扫描。最终筛出128个计算机认为最可疑视野,拷贝于计算机中,供细胞学医生做最终诊断。该技术解决了部分因人为因素而漏诊的假阴性,但在制片方面未得到改善。

直至20世纪90年代,制片技术有了较大突破。以TCT(thin-prep cytology test)技术最具代表性。该技术最大特点是,能将宫颈刷在宫颈刮下来的细胞最大限度转移至保存瓶中,再通过高速旋转打散细胞,然后吸附至具有3万~5万个小孔,每孔直径5~8 μm 的过滤膜上,最终印在玻片上,制出一张直径2cm、均匀的、具有可供诊断的玻片。此外,尚有一种液基细胞制片技术(liquid-based cytology test, LCT),如AutoCyte prep是具有自动批量制片或同时自动染色功能的全自动液基细胞制片系统,该制片技术是将采样刷刷头和所采细胞全部放入保存液中,经过震荡后,细胞被转移至保存液中。将分层液加入保存液,然后在离心机进行离心,集中有诊断价值的上皮细胞、病原体等,吸走离心后分离出来的比重较轻的黏液和大部分中性粒细胞。在自动制片、染色过程中,细胞由液基悬浮状态自由落在玻片上直径为13mm的圈内,保证细胞形态自然。病变细胞的比重相对大于正常细胞,薄片捕捉到病变细胞的概率大。由于染色过程由计算机自动控制,染液经专门生产配制,故能保证染色质量,不受人为因素影响,同时节省劳动力。这两种技术由于制片工序不同,制出玻片细胞阅片习惯亦不同。TCT制片,细胞被压扁,更接近于传统阅片习惯;而AutoCyte prep细胞具有一定立体感,呈球形,细胞学医师要有一定时间适应。

直至20世纪末,美国食品药品监督管理局(FDA)认证了AutoPap技术,该技术对PAPNET进行很大的改善和提高,不仅能阅读传统巴氏涂片,亦能阅读液基薄层玻片,并能将25%玻片筛出,剩下的75%AutoPap系统会对每张片自动筛出需人工复查确认最“不正常”15个视野,并做好标记,供细胞学医师做最终诊断,这样大大的帮助了细胞学医师的工作。

总而言之,细胞学的发展趋势是:制片技术的提高和发展,传统的巴氏涂片方法逐渐被现代液基技术所代替;阅片技术,亦由单独的人工阅片逐渐向电脑阅片加人工阅片;传统巴氏五级分类法逐渐被TBS报告方式所取代,其更接近组织病理诊断术语,易与临床沟通。

1.4 宫颈/阴道脱落细胞的诊断应用及局限性

在我国宫颈癌发病数和死亡数约占世界1/3,近10余年来,发病率有明显增加,且有年轻化趋势。宫颈/阴道细胞学检查无疑是癌症普查的最好的筛查方法,其目的是查出癌和癌前病变,及早治疗。HPV感染,特别是高危型的HPV感染,与宫颈癌的发生有明显的关系。HPV的感染强烈地预示着鳞状上皮内瘤病(SIL)的存在。郎景和等(2002)报道,在正常的妇女中,HPV感染不到4%,而在CIN I、CIN II、CIN III和宫颈癌的患者中检出率分别为30%、55%、65%、99.8%;另外,HPV-DNA阳性检出率与细胞学TBS分级病变程度密切相关。其

结果 SCC>HSIL>LSIL>ASC-US>WNL¹⁾, 说明 HPV 与宫颈癌密切相关, 提示宫颈癌为感染性疾病, 是可以预防和治愈的疾病。另有报道, 宫颈一般病变的治疗效果远比宫颈癌的效果好得多, 而不同期的宫颈癌治疗效果亦有很大差别, 如宫颈浸润癌 5 年治愈率 67%, 宫颈早期癌为 90%, 而宫颈原位癌则几乎达 100%, 因此, 宫颈/阴道细胞学的普查显得尤为重要, 可以达到早诊早治, 降低发病率和死亡率。在我国宫颈/阴道细胞学已广泛应用于防癌普查、病原体检测和激素水平的粗略测定。

宫颈/阴道细胞学与其他临床细胞学的检测一样均具有取材方便, 对组织无损伤或极少损伤, 病人痛苦少; 制片设备简单, 方法便利, 有利于基层开展; 操作、制片和检验过程比较简单快速, 可以立即得到结果; 便于普查、随访和检测早期癌肿等优点。随着检查方法的改进, 自 1943 年巴氏提出五级分类以来, 已被广大细胞学工作者所采用。随着医学技术的发展, TCT 制片技术及 AutoCyte prep 技术出现, 克服了常规巴氏涂片所带来的因制片质量差及取材时细胞的丢失等所带来的假阴性, 大大提高了阳性检出率和准确性。

但宫颈/阴道细胞学有明显局限性: 如病变太小或标本取材不足, 涂片制备不满意, 可直接导致假阴性, 细胞学检查大夫不了解患者内分泌效应, 湿疣、重度感染、化疗、放疗等治疗后所致的疑似增生或肿瘤细胞样细胞的改变而误诊为肿瘤。再者, 细胞学涂片细胞无组织结构, 与周围关系无法了解; 脱落细胞易退变, 结构模糊, 影响确诊。此外, 尚存在对某些肿瘤的良恶性难以鉴别, 无法确定 ASC-US 病变性质, HSIL 病变中 II 级、III 级不能准确区分等问题。

1.5 宫颈/阴道脱落细胞的采集、处理和染色方法

(1) 脱落细胞的采集和处理

用吸取法或棉拭子采集的细胞做涂片检查的效果不佳, 现已被废弃。目前常用的如铲形刮片、细胞刷或二者兼用的方法, 以及液基细胞涂片等技术。现简要介绍几种常用采集标本的工具及方法。

1) 宫颈刮片法: 用塑料制成的刮板, 一端为铲形, 另一端为螺旋形的较锐利的刮板。将此螺旋形刮板放在宫颈管内旋转 360 度, 其薄而锐利的边缘可使宫颈管上皮细胞脱落并附着于其上, 取出后即可将标本平铺在玻片上并迅速固定。

2) 细胞刷: 将细胞刷置入宫颈管内, 距宫颈外口上方 10mm 左右, 在宫颈管内旋转 360 度后取出, 旋转细胞刷, 将附着于小刷上的标本均匀地涂片于玻片上, 立即固定。小刷子的摩擦力可使上皮细胞脱落, 取材效果大大优于棉拭子等较软的材料制成的工具。若用棉拭子取材, 因棉花本身有吸水作用使细胞脱水变性, 胞核的细微结构不能清晰显示。

3) 液基细胞学涂片: TCT 技术最大特点是能将宫颈刷在宫颈刮下来的细胞最大限度转移至保存瓶中, 再通过高速旋转打散细胞, 然后吸附至具有 3 万~5 万个小孔、每孔直径为 5~8 μm 的过滤膜上, 最终印在玻片上, 制出一张直径 2cm、均匀的具有可供诊断的玻片。再用 95% 乙醇固定, 巴氏染色。剩余在保存液小瓶中的标本应用美国 Digene 公司, 用第二代杂交捕获 (HC II) 试验, 进行 13 种肿瘤相关 HPV-DNA 检测。

AutoCyte prep 全自动液基薄层制片技术。该制片技术是将采样刷刷头和所采细胞全部放入保存液中, 经过震荡后, 细胞被转移至保存液中。将分层液加入保存液, 然后用离心机进

1) SCC 表示鳞状细胞癌; HSIL 表示高度鳞状上皮内病变; LSIL 表示低度鳞状上皮内病变; ASC-US 表示无明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞; WNL 表示正常范围内鳞状上皮。

行离心,集中有诊断价值的上皮细胞、病原体等,吸走离心后分层出来的比重较轻的黏液和大部分中性粒细胞。在自动制片、染色过程中,细胞由液基悬浮状态自由落在玻片上直径13mm的圈内,保证细胞形态自然。病变细胞的比重相对大于正常细胞,薄片捕捉到病变细胞的概率大。由于染色过程由计算机自动控制,染液经专门生产部门配制,故能保证染色质量,不受人为因素影响,同时节省劳动力。

(二) 宫颈/阴道脱落细胞学常用的染色方法

1) 巴氏染色法:

A. 染色步骤: ①加水: 将固定好的涂片依次置于80%、70%、50%乙醇和蒸馏水中各1min。②染核: 置苏木素染液中3~5min, 水洗。③分色: 1%盐酸中数秒, 水洗。④蓝化: 置饱和碳酸锂溶液中1min, 水洗。⑤脱水: 依次置于50%、70%、80%、95%乙醇中各1min。⑥染浆: 将脱水后的涂片放入橘黄G液中染色2~4min, 95%乙醇洗2次, 然后置EA³⁶染液中4~5min。⑦脱水透明: 用95%乙醇、无水乙醇脱水各1~2min, 然后经两缸二甲苯透明各2~3min。⑧封片: 中性树胶加盖玻片封固。

B. 染色结果: 上皮细胞核染深蓝色或深紫色, 核仁红色, 胞质染色可因细胞分化程度不同, 而染成蓝色、绿色、粉红色、橙黄色。红细胞染鲜红色。白细胞质染淡蓝、绿色, 核深蓝、黑色。

C. 注意事项: 苏木素核染时间随着染液新鲜程度与温度高低而异, 气温低、染液陈旧时, 染色时间应当适当延长。分色是用盐酸洗去细胞吸附过多的苏木素, 让核质对比鲜明。分色时间不能过长, 否则核淡染。

2) HE染色法:

A. 染色步骤: ①加水: 同巴氏染色法(可用直接一次加水法)。②染核: 置苏木素染液中3~5min, 水洗。③分色: 置1%盐酸中数秒, 水洗。④蓝化: 置饱和碳酸锂溶液中1min, 水洗。⑤染浆: 于伊红染液中染1min。⑥脱水: 依次于80%、95%、无水乙醇中脱水各1~2min。⑦透明: 经两缸二甲苯透明各2~3min。⑧封片: 中性树胶加盖玻片封固。

B. 染色结果: 上皮细胞核染鲜明紫蓝色, 胞质鲜明桃红色。红细胞染朱红色。白细胞核紫黑色, 质淡染。

(3) 常规巴氏制片与液基薄层制片比较

两者的比较见表1-3。

宫颈/阴道细胞学检查是第一个用于防癌普查最好的筛查方法, 在强调推广应用液基

表1-3 常规巴氏制片与液基薄层制片比较

常规巴氏制片	液基薄层制片
10%~20%标本移至玻片	100%标本玻片收集至保存液中
干固定	湿固定
制片技术不稳定, 不能重复制片	技术稳定可靠, 可以重复
易受血、黏液、炎性物遮盖	去除血、黏液及大量炎性遮盖物
细胞分布不均匀, 易重叠	细胞分布均匀集中, 不易重叠
镜下观察费力, 易漏诊	镜下观察省时省力, 不易漏诊
成本较低	成本较高

细胞制片技术 (TCT, AutoCyte prep) 及计算机辅助细胞检测 (CCT) 的同时, 应该结合国情, 在广大基层和经济欠发达地区即使未能应用液基细胞制片技术, 亦应努力做好传统巴氏涂片, 并逐步采用 TBS 或改良 TBS 描述性诊断报告, 并积极开发应用国产液基细胞制片的技术。

1.6 辅助检查在宫颈 / 阴道病变中应用

(1) 组织化学染色和应用

特殊染色方法应用: ①用特殊染色确定细胞成分, 如银染色显示网状纤维, PAS 染色显示糖原 (消化酶处理后糖原反应阴性), Fontana 硝酸银法确定黑色素。②用特殊染色确定病原菌, 如 PAS 观察霉菌菌丝及孢子, AB 染色显示黏液, Leraditi 鉴定梅毒螺旋体, 用 Gram 法鉴别革兰阴性 / 阳性细菌, 用 Giemsa 法鉴定原虫 (如阿米巴), 用石炭酸复红法确定抗酸杆菌等。

(2) 免疫组化技术的应用

1) 常用方法: 基本方法是将特异抗体与切片反应, 然后根据标记物的要求以适当方法显示 (如酶反应显色、荧光激发、胶体金显示等), 主要有直接法、间接法、PAP 法、ABC 法、SP 法。

2) 免疫组化的应用:

A. 病原感染性疾病的检出: 如 (人乳头状病毒 HPV)、(单纯疱疹病毒 I 型和 II 型 HSVI 和 HSV- II)、EB 病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒 (HBsAg、HBcAg、HBeAg)、丙型肝炎病毒 (HCV)、丁型肝炎病毒 (HDV) 等。

B. 肿瘤的诊断与鉴别诊断: CK、EMA、CEA 提示上皮性肿瘤; Vim 提示间叶来源的肿瘤; Des、HHF-35 提示肌组织; Myo 提示横纹肌来源的肿瘤; LCA、CD20、CD45Ro 表达阳性, 可确定常见不同类型非霍奇金淋巴瘤; S-100 蛋白、GFAP 提示神经源性肿瘤; a-AT、Lyso、CD68、Mac387 有助于确定组织细胞及其来源的肿瘤; HMB45 和 Melan A 是黑色素肿瘤敏感标记物。CEA 可鉴别宫颈腺癌与宫颈腺体增生、不典型增生; AE1、AE3 鉴别腺癌与鳞癌; CK、LCA、CD20、S-100 蛋白、HMB45、Act/Des、CgA/Syn 等对鉴别宫颈 / 阴道小细胞肿瘤很有帮助。

C. 指导治疗与判断预后: 常用 ER、PR、P⁵³、CerbB2、P¹⁶、Bcl-2、Ki-67、PCNA 等探讨肿瘤发病机制及其生物学行为和指导临床治疗等方面。

(3) 分子生物学技术在诊断病理学中的应用

1) 应用于病原微生物的检测: HPV 感染是宫颈癌及癌前病变的主要病因, 因此许多学者提出, 将检测 HPV 感染作为宫颈癌一种筛查的手段。目前 HPV 病毒检测的方法有细胞学法、斑点印迹法、荧光原位杂交法、原位杂交法、Southern 杂交法、多聚酶链式反应 (PCR) 和杂交捕获法 (hybrid capture) 等。杂交捕获法具有敏感性高、特异性强、无放射性、易使用、比斑点杂交便宜等优点。目前较多采用杂交捕获法进行 HPV-DNA 检测。

2) 应用于肿瘤发病机制的探讨: 它可用于癌基因, 抑癌基因, 生长因子及受体, 与宫颈 / 阴道肿瘤相关的某些染色体突变与缺失等改变的探讨。