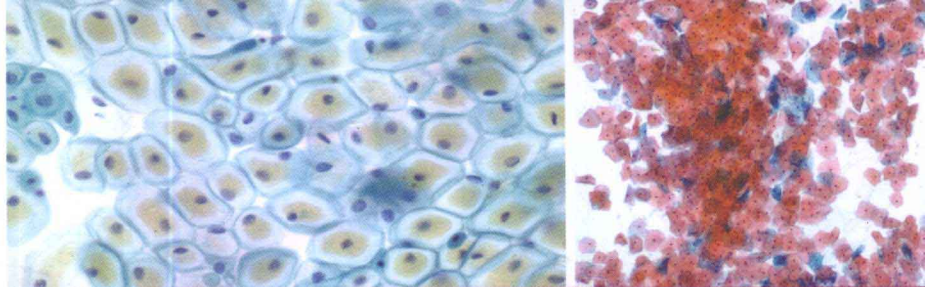


华夏病理网丛书



妇科细胞病理学 诊断与临床处理

主 编 赵澄泉 杨 敏
副主编 [美] R. Marshall Austin
赵恩锋

Gynecological Cytopathology
Diagnosis and Clinical Management



北京科学技术出版社

妇科细胞病理学 诊断与临床处理

Gynecological Cytopathology Diagnosis and Clinical Management

主 编 赵澄泉 Chengquan Zhao 杨 敏 Min Yang
副主编 [美] R. Marshall Austin 赵恩锋 Enfeng Zhao

 北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

妇科细胞病理学诊断与临床处理/赵澄泉, 杨敏主编.
—北京: 北京科学技术出版社, 2011.8
ISBN 978-7-5304-5189-2

I. ①妇… II. ①赵… ②杨… III. ①妇科病—细胞学: 病理学—诊疗 IV. ①R711.02
中国版本图书馆CIP数据核字 (2011) 第086125号

妇科细胞病理学诊断与临床处理

主 编: 赵澄泉 杨 敏
责任编辑: 李金莉
责任校对: 黄立辉
责任印制: 张 良
封面设计: 耕者设计工作室
图文制作: 博雅思
出 版 人: 张敬德
出版发行: 北京科学技术出版社
社 址: 北京西直门南大街16号
邮政编码: 100035
电话传真: 0086-10-66161951 (总编室)
0086-10-66113227 (发行部) 0086-10-66161952 (发行部传真)
电子信箱: bjkjpress@163.com
网 址: www.bkjpress.com
经 销: 新华书店
印 刷: 北京捷迅佳彩印刷有限公司
开 本: 889mm × 1194mm 1/16
字 数: 500千
印 张: 26.5
版 次: 2011年8月第1版
印 次: 2011年8月第1次印刷
ISBN 978-7-5304-5189-2/R • 1355

定 价: 280.00元

主编介绍



赵澄泉

医学博士，美国匹兹堡大学医学院（University of Pittsburgh School of Medicine）病理学副教授，匹兹堡大学医学中心（UPMC）Magee 妇女医院细胞病理学 Vice Director，针吸细胞病理学 Director，专长细胞病理学、妇科病理学和乳腺病理学临床诊断工作。

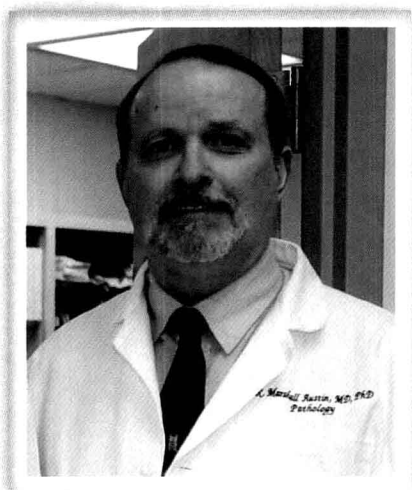
1983 年毕业于青岛医学院，曾在以色列希伯来大学和美国加州大学洛杉矶分校从事分子生物学研究多年，获 3 项美国研究专利。在美国 Drexel 大学医学院完成 4 年解剖病理学和临床病理学住院医师培训之后，曾在美军病理研究院（AFIP）学习 1 年妇产科、乳腺病理学，在南加州大学（USC）医学院学习 1 年细胞病理学。

现主要研究方向为宫颈细胞学、HPV 感染和妇科肿瘤的诊断和分子生物学。共发表医学论文 80 余篇。现为美国细胞病理学会（American Society of Cytopathology）E-Journal 委员会委员、细胞学筛查工作量标准监督委员会委员（Screening Algorithm Task Force）和美国病理医师协会（CAP）细胞病理委员会委员。



杨 敏

医学学士，主要研究方向细胞病理学，曾任中国人民解放军总医院（301 医院）病理科细胞学室负责人，现在澳大利亚学习。中华医学会病理学分会细胞病理学专业委员会委员。1995 年毕业于辽宁省锦州医学院，1999 年于中国人民解放军总医院（301 医院）病理科进修学习一年，2000 年于北京协和医院病理科参观学习半年。2003 年赴香港学习宫颈液基细胞学诊断，获 SurePath 液基细胞学诊断资格证书。2006 年与国内外病理友人共同创建华夏病理学网站（www.ipathology.cn），目前该网站在国内病理专业网站中点击率、影响力均名列前茅。2007 年荣获中国人民解放军总后医技部嘉奖。2009 年主编《细胞病理学诊断图谱及实验技术》，参编《女性生殖系统疑难病例临床病理讨论》。长期从事病理学诊断工作，具有丰富的专业理论知识和工作经验，始终以严谨的工作作风和热忱的工作态度致力于细胞学诊断和网络建设。通过华夏病理学网站，联系国内外病理学专业人士进行学术交流和讲座，为促进临床病理学发展，以及国内病理专业技术水平的提高做了大量的工作。



马歇尔·奥斯汀
(R. Marshall Austin)

美国匹兹堡大学医学院 (University of Pittsburgh School of Medicine) 病理学教授, 匹兹堡大学医学中心 (UPMC) Magee 妇女医院细胞病理学 Director。国际著名的妇科细胞病理学家, 专长细胞病理学、妇科病理学和乳腺病理学临床诊断工作。1977 年毕业于杜克大学医学院, 并获得医学博士 (MD) 和病毒学哲学博士 (PhD) 双学位。1983~1986 年在美军病理研究院 (AFIP) 接受了妇科、乳腺病理学和细胞病理学专科训练。

长期致力于宫颈癌筛查及其风险管理、质量控制和新技术研究, 公众及专业人员的教育等方面工作。曾任美国细胞病理学会 (American Society of Cytopathology) 主席 (2004~2005), 现为美国细胞学医疗事故的医学法律顾问领导小组成员, CAP 细胞病理委员会委员和顾问。担任 “American Journal of Obstetrics and Gynecology”, “Archives of Pathology and Laboratory Medicine”, “Diagnostic Cytopathology”, “Acta Cytologica” 和 “CytoJournal” 等多种刊物的专栏主编、编委和审稿人。



赵恩锋

1963 年出生于安徽亳州, 中国人民解放军总医院 (301 医院) 妇产科主任医师, 兼任南开大学和军医进修学院硕士生导师。中华妇产科学会北京分会委员。长期从事妇科临床医疗、教学和妇科肿瘤基础研究实验研究工作。擅长妇科常见疾病的诊断治疗, 尤其是宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、外阴癌等妇科恶性肿瘤的手术和化疗; 擅长经阴道及腹腔镜进行妇科微创手术 (子宫切除、广泛切除及次全切除、子宫肌瘤剔除、卵巢肿瘤手术等)。参与 “国家自然科学基金重点课题”、“十一五军队医药卫生重点课题” 等科研课题 7 项; 主持 “吴阶平医学基金课题”、“国家科技部技术平台课题” 和 “解放军总医院创新基金课题” 等 3 项课题。发表论文 20 余篇。获军队科技进步二等奖、医疗成果二等奖和武警科技进步三等奖各一项。

Pap tests save lives! But Pap tests can only be successful in preventing cervical cancer if women are screened regularly, the test is interpreted properly, and results are follow-up appropriately. This book is multi-authored text, by experts in their fields, intended to provide a comprehensive overview of gynecological cytopathology, including morphology, colposcopy, and clinical management. The text is broadly inclusive. It covers everything from normal cytology, to benign conditions, to squamous and glandular abnormalities, as well as unusual genital tract tumors. Quality issues, screening guidelines, and new technology are also considered. In addition, HPV vaccine and screening in the post-vaccine era are discussed. Finally, ASCCP management guidelines, lessons from litigation, and proficiency testing are also examined. This comprehensive text should be a valuable weapon in the fight against cervical cancer!

宫颈细胞检查可以挽救生命！但是，只有在女性常规进行宫颈细胞学筛查，筛查结果得到了正确地判读，且进行了恰当地随访的情况下，宫颈细胞检查才能成功地预防宫颈癌。这本宫颈细胞病理学书是由多位细胞病理学和妇科专家联合编撰的一本教材，旨在提供对妇科细胞病理学的形态学、阴道镜及临床处理的全面论述，包括了正常细胞学、细胞良性改变、鳞状细胞和腺细胞异常、罕见的生殖道肿瘤、细胞学质量控制、筛查指南及新技术等诸多方面。此外，HPV 疫苗和疫苗接种后时代的筛查也有所讨论。最后，书中还介绍了美国阴道镜及宫颈病理学会关于女性宫颈筛查试验异常结果处理的共识指南，美国巴氏检查诉讼案中得到的教训及妇科细胞学执业人员资格及技能测试。因此，这本全面的参考书理应成为对抗宫颈癌的有力武器！

Richard Mac. DeMay, MD
Professor of Pathology
Director of Cytopathology
University of Chicago
USA

序言二

诊断细胞病理学是病理学的一个重要分支。近年来，随着液基细胞学技术的引进，细胞病理学在我国迅速发展。它为临床提供重要的形态学参考依据，使得细胞学诊断更加准确可靠，宫颈液基细胞学现在已经成为临床妇科宫颈癌筛查不可缺少的重要诊断方法。

本书共 21 个章节，30 多万字，1100 多幅精美的病理及妇科彩色图片，100 多个实用表格，详细介绍宫颈液基细胞学 TBS 报告系统和细胞学诊断新技术；并对相关疾病的临床妇科阴道镜检查以及 ASCCP 关于宫颈筛查异常结果处理的共识指南做了详尽描述和翻译；特别增设细胞学质量管理、后疫苗时代的宫颈癌筛查、细胞学执业人员资格及技能测试、美国妇科细胞学诉讼案例得到的教训等章节。全书构思严谨，内容全面，普及与提高兼顾，细胞病理诊断与妇科临床处理相结合。

15 位来自美国和中国的细胞病理学及妇科专家，历经一年半的时间共同完成此书，为国内细胞病理学诊断和临床妇科治疗与国际接轨作出了重要贡献，体现了海内外医学工作者对专业的热爱和奉献精神。

我很高兴推荐此书给广大读者，相信它将会成为细胞学和临床妇科工作者重要的专业工具书，也会成为医学院校学生、进修生、住院医师的重要参考书。

刘东戈
卫生部北京医院

Bethesda 系统 (The Bethesda System, TBS) 和宫颈液基细胞学检查技术于 20 世纪 90 年代先后传入中国, 两者相辅相成, 在国内各级医院得到逐步的推广应用。目前, 国内专科人员对 TBS 及宫颈液基细胞学相关内容的把握程度不一, 总体来看与国际先进水平之间尚存在一定的差距。华夏病理学网 (<http://www.ipathology.cn>) 与木之水医药书店联手进行为期两年的调研结果也表明: 业内迫切需要一本在专业规范与个体实践之间起到良好桥梁作用的、有利于将宫颈细胞学诊断与临床治疗密切结合的专业书籍。为此, 我们特别邀请了富有经验和学识的 7 位美国医生和 8 位中国医生 (包括病理科医生和妇产科医生) 参与编写, 美国前任细胞学会主席奥斯汀教授 (R. Marshall Austin) 应邀指导并参加编著。15 位海内外作者根据亲历的多年临床工作经验, 参阅大量文献资料, 辛勤耕耘, 配合默契, 历时一年半圆满完成编写工作。这是集体智慧的结晶。

本书以 TBS 为主线, 就 TBS 的各部分内容进行详细的阐释, 使读者能更加深入掌握 TBS 的精髓和内涵。此外, 还介绍了宫颈癌筛查历史和现状、HPV 感染和宫颈病变、样本采集和质量评估、孕期细胞学、人乳头瘤病毒疫苗、细胞学新技术、细胞学质量管理、后疫苗时代的宫颈癌筛查、细胞学人员执业资格及技能测试、美国妇科细胞学诉讼案例的启示、阴道镜检查在宫颈病变诊断中的应用、美国阴道镜和子宫颈病理学学会 (ASCCP)《女性宫颈筛查异常结果处理指南》的最新版内容等。全书共 21 章, 30 多万字, 附 1100 多幅精美的彩图 (包括传统或液基细胞学图片、组织学图片、阴道镜或宫腔镜检查的图片) 和 100 多个概括性的鉴别诊断图表, 图片清晰, 病变典型, 文字精练, 内容翔实。本书集编者们的临床工作经验和研究成果, 从整体上反映了宫颈细胞学检查的最新进展, 力求满足妇科细胞病理学临床实践的需求, 不仅适用于细胞病理学医师、妇科医师和细胞技术人员, 也适用于医学生、进修医生、住院医师规范化培训。作者希望本书的问世能有利于促进国内妇科细胞学检查及其临床治疗的国际化与标准化。

本书编写难免有不完善之处, 望读者直言不讳, 批评指正。

鸣谢:

澳大利亚墨尔本 Deborah Reich, Med, CTASC (Melbourne, Victoria) 供图

7-67, 7-75, 7-76, 7-78, 7-79。

美国 Emory 大学病理系 George G. Birdsong 教授供图 4-13~4-20, 4-22。

美国 Hologic 公司供图 4-1, 4-2, 16-1, 16-3, 16-4, 16-9。

美国 BD 公司供图 4-3, 4-4, 16-5~16-8。

美国南加州大学 (USC) 王岩病理医生供图 10-2, 10-5, 10-8。

美国匹兹堡大学医疗中心 (UPMC) 细胞技术学校指导教师 Judith Modery, MA, SCT 提供大量多年珍藏的细胞教学片。

美国 La Roche college 董苑女士、匹兹堡董立真女士、中国青岛大学医学院罗宾教授、王云博士、珠海博爱妇产医院病理科张莹主任对部分章节进行审阅以及文字整理工作。

华夏病理学网网友：巴山夜雨涨秋池、Abin、197、Rebecca、秋水微澜、海浪信使、掌心、筷子、幸运草、草原、水中央等校对了全书文字。

美国匹兹堡大学医疗中心 (UPMC) 病理系主任 George Michalopoulos 教授对本书编著给予支持。

美国细胞学专家 Richard Mac. DeMay 教授和中国细胞病理学会主任委员刘东戈教授为本书写序言。

美国阴道镜和子宫颈病理学学会 (ASCCP) 同意将《ASCCP 女性宫颈筛查异常结果处理指南》翻译成中文在本书发表。

北京科学技术出版社对本书出版给予大力的支持。

赵澄泉 杨 敏
2011 年 6 月 30 日

目 录

第一章	妇科细胞学宫颈癌筛查的历史和现状.....	1
	R. Marshall Austin (马歇尔·奥斯汀) 杨 敏 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	巴氏试验的建立和早期推广	1
第二节	美国和发达国家对巴氏试验的广泛接受	2
第三节	宫颈细胞学新技术的发展和 TBS 系统	3
第四节	HPV DNA 检测能否替代巴氏试验	4
第五节	中国巴氏细胞学筛查的历史和现状	5
第二章	子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统	9
	杨 敏 王军臣 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	Bethesda 系统简介	9
第二节	TBS-2001 系统报告格式	9
第三节	具体的 TBS 报告内容	10
第四节	宫颈细胞学报告系统比较	11
第五节	展 望	12
第三章	HPV 感染和宫颈病变	14
	赵澄泉 (Zhao C) 赵淑平 俞 菁 (Yu J)	
第四章	宫颈巴氏细胞学检查样本的采集和质量评估	42
	赵澄泉 (Zhao C) 赵淑平	
第一节	样本采集方法	42
第二节	样本质量评估	48
第五章	正常宫颈细胞学成分	60
	杨 敏 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	阴道宫颈鳞状上皮及其细胞形态	60
第二节	宫颈及宫内膜腺上皮及其细胞形态	75
第六章	微生物感染	88
	赵澄泉 (Zhao C) 杨 敏	
第一节	细菌感染	88
第二节	病毒感染	96
第三节	真菌感染	108
第四节	寄生虫感染	117

第七章	宫颈良性反应性改变、非宫颈细胞成分、污染和人工假象	123
	杨 敏 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	宫颈良性反应性改变	123
第二节	非宫颈细胞成分	138
第三节	污染和人工假象	141
第八章	鳞状上皮异常	146
	赵澄泉 (Zhao C) 杨 敏 李 青	
第一节	概 述	146
第二节	低度鳞状上皮内病变 (LSIL)	147
第三节	高度鳞状上皮内病变 (HSIL)	155
第四节	鳞状细胞癌 (SCC)	171
第五节	非典型鳞状细胞, 意义不明确 (ASC-US)	181
第六节	非典型鳞状细胞, 不除外高度鳞状上皮内病变 (ASC-H)	193
第七节	低度鳞状上皮内病变, 不除外高度鳞状上皮内病变 (LSIL/ASC-H 或 LSIL-H)	202
第九章	腺上皮细胞异常	206
	赵澄泉 (Zhao C) Mona Bansal 杨 敏 李 青	
第一节	概 述	206
第二节	子宫颈管原位腺癌	207
第三节	子宫颈管腺癌	217
第四节	子宫内膜腺癌	223
第五节	非典型腺细胞	229
第十章	女性生殖道少见肿瘤和转移性恶性肿瘤	264
	俞 菁 (Yu J) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	女性生殖道少见肿瘤	264
第二节	转移性恶性肿瘤	269
第十一章	孕期宫颈细胞学	273
	张松林 (Zhang S) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	孕期激素水平变化所致细胞学改变	273
第二节	妊娠相关的一些特殊类型细胞	277
第三节	孕期宫颈上皮内病变和子宫颈癌	282

第四节	孕期宫颈异常细胞学的治疗规范	283
第十二章	肛管细胞学	285
	赵澄泉 (Zhao C) Mona Bansal 黄文斌	
第十三章	阴道镜在诊断宫颈病变中的应用及相应的组织学和细胞病理学	302
	赵恩锋 张艾芃 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	阴道镜简介	302
第二节	阴道镜检查所用物品及注意事项	303
第三节	阴道镜检查的适应证及检查目的	304
第四节	阴道镜图像及组织学和细胞学	305
第十四章	2006 年共识指南——子宫颈细胞学筛选检测异常的女性患者的处理	321
	翻译: 杨 雯 审核: 杨怀涛 赵澄泉 (Zhao C)	
第十五章	人乳头状瘤病毒疫苗	341
	俞 菁 (Yu J)	
第一节	HPV 及其流行病学摘要	341
第二节	HPV 疫苗	342
第三节	普及和实施 HPV 疫苗接种现状	345
第十六章	妇科细胞学新技术	348
	陈晓莉 (Chen X) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	液基妇科细胞学	348
第二节	妇科细胞学自动化	351
第三节	辅助检查在妇科细胞学中的应用	353
第十七章	细胞病理学质量管理	358
	陈晓莉 (Chen X) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	引 言	358
第二节	细胞病理学质量管理的要素	358
第三节	细胞学质量管理评价	364
第四节	细胞学质量管理计划	366
第十八章	后疫苗时代的宫颈癌筛查	368
	R. Marshall Austin (马歇尔·奥斯汀) 赵澄泉 (Zhao C)	

第十九章	美国巴氏检查诉讼案中得到的教训：200 多例宫颈癌诉讼案例剖析	375
	R. Marshall Austin (马歇尔·奥斯汀) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	美国巴氏宫颈细胞学检查诉讼的简要介绍	375
第二节	诉讼可能涉及的宫颈异常细胞类型	376
第三节	如何最大限度地减少漏诊或误判的风险	381
第四节	多张细胞片多盲性重复筛查	383
第五节	个案介绍与分析	384
第二十章	妇科细胞学执业人员资格与技能测试	394
	陈晓莉 (Chen X) 赵澄泉 (Zhao C)	
第一节	美国细胞学执业人员资格与技能测试的历史	394
第二节	妇科细胞学执业资格与技能测试的一般说明	395
第三节	CAP PAP 测试结果分析	397
第二十一章	妇科细胞学和病理学常见缩写词与简介	400
	杨 敏 杨 雯 赵澄泉 (Zhao C)	

第一章

妇科细胞学宫颈癌筛查的历史和现状

R. Marshall Austin (马歇尔·奥斯汀) 杨 敏 赵澄泉 (Zhao C)

第一节 巴氏试验的建立和早期推广

美国用于检测或预防宫颈癌的现代细胞学筛查始于 20 世纪 40 年代后期。20 世纪 50 年代初, 美国癌症协会 (American Cancer Society, ACS) 和宫颈细胞学方法的奠基者、希腊裔美国人 George N. Papanicolaou 医生通力合作, 共同推广宫颈细胞学筛查 (又称巴氏检测)。

Papanicolaou (1883~1962) 医生 1883 年生于希腊, 1904 年毕业于雅典大学医学院, 并于 1910 年获得慕尼黑大学博士学位。1913 年他举家从希腊移民美国, 随之进入美国康奈尔大学纽约长老会医院病理科和康奈尔大学威尔医学院解剖系, 在那里工作长达 47 年之久 (图 1-1~1-3)。



图 1-1 Papanicolaou 医生 (生于 1883 年 5 月 13 日, 卒于 1962 年 2 月 19 日, 享年 78 岁)



图 1-2 Papanicolaou 医生与他的学生、实验室工作人员, 以及他的妻子 Mary (终生的实验助理, 左二) 讨论病例



图 1-3 1961 年 Papanicolaou 医生搬到迈阿密筹建 Papanicolaou 癌症研究中心, 不幸的是他于 1962 年研究所正式成立前过世。这张照片摄于他搬到迈阿密之前, 在纽约医院康奈尔医疗中心他的办公室中, 中间者为他的妻子 Mary, 晚年他们依然勤奋努力地工作着

20 世纪 20 年代末, Papanicolaou 医生 (1928) 和罗马尼亚病理学家 Aurel Babes (1927) 分别报道了最早的妇科细胞学筛查方法。当时 Papanicolaou 医生并不知道 Aurel Babes 所做的研究。这些具有巨大潜能的妇科细胞学筛查方法当时在医学界并没有被充分认识, 也没有被应用于临床实践。

直至 1941 年, Papanicolaou 医生和妇科医生 Herbert Traut 共同在《美国妇产科学杂志》上发表了“阴道涂片在子宫癌中的诊断价值”一文, 这种筛查方法才被引起重视。1943 年, 他们再度携手合作出版了《阴道涂片诊断子宫颈癌》一书, 详尽地讨论了阴道和宫颈涂片的方法, 月经周期生理性细胞学变化, 各种病理情况对细胞学影响, 以及宫颈癌、子宫内膜癌的细胞学表现 (图 1-4)。由于 Papanicolaou 医生发明了这种检测方法, 因而命名为“Pap- 巴氏涂片”或“巴氏方法”, 进而被广泛地应用于宫颈癌的筛查、预防和女性生殖系统其他疾病的细胞学检查。

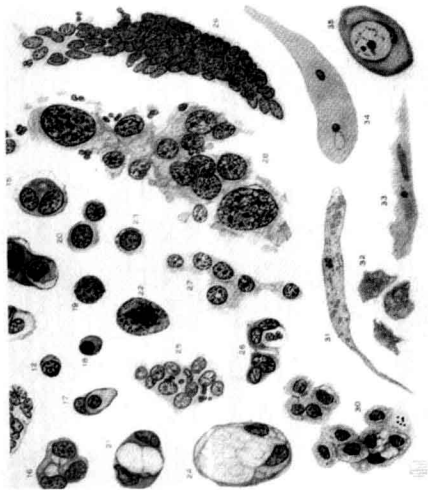


图 1-4 取自 Papanicolaou 医生和 Traut 医生 1943 年所著《阴道涂片诊断子宫颈癌》一书, 显微镜下所示阴道宫颈涂片中典型癌细胞和异型细胞

1945 年, 巴氏涂片的重要倡导者、美国癌症协会主席 Charles Cameron 主张将巴氏涂片用于癌症预防研究领域。巴氏涂片技术简单, 可以在医生办公室完成, 很好地适应了 ACS 和美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 关于癌症预防的宗旨, 即早期诊断、早期治疗。

ACS 和 NCI 大力支持宫颈细胞学筛查方法在美国的推广应用, 包括为细胞学学校提供资金以支持细胞学技师的培训, 为细胞学技师提供奖学金, 为对宫颈细胞学方法感兴趣的妇科医生和病理学专家制定培训计划。

Papanicolaou 医生因创建巴氏涂片或巴氏试验而闻名于世, 巴氏染色方法也被广泛应用于其他细胞学领域。

1954 年, Papanicolaou 医生编著了另一本著作《脱落细胞学图解》, 从而奠定了现代妇科细胞病理学的基础。因此, Papanicolaou 医生不仅是妇科细胞学巴氏试验的奠基人, 也被誉为“现代细胞病理学之父”。

■ 第二节 美国和发达国家对巴氏试验的广泛接受

妇科细胞学检查明显降低了筛查人群宫颈癌的发病率和死亡率, 这种效果在 20 世纪 50 年代文献报告统计资料中更为明显, 并且被认为是田纳西州、肯塔基州人口研究的里程碑。

大量的宣传报道使得宫颈巴氏细胞学检查方法被大多数发达国家的人们所接受。最早、最成功组织宫颈癌筛查来自斯堪的纳维亚半岛 (Scandinavia) 和其他部分欧洲国家。据估计, 在那些应用最优化筛选程序的地区, 筛查人群中宫颈癌的发病率在短短三年内降低了 60%~90%。

尽管取得了这些成绩, 但妇科细胞学方法在世界大多数国家尚未得到广泛应用, 宫颈癌仍然是世界女性癌症死亡的第二大病因。妇科细胞学筛查的成功是细胞病理学学科发展的基础。细胞病理学专科杂志已发展到 5 种, 它们分别是创刊于 1957 年的《细胞学报》(Acta Cytologica)、1985 年的《诊断细胞病理学》(Diagnostic Cytopathology)、1990 年的《欧洲细胞病理杂志》(The European Journal Cytopathology)、1997 年的《癌症细胞学》(Cancer Cytology), 以及 2004 年在线电子刊物《细胞病理学杂志》(Cyto Journal)。

随着巴氏试验在美国被广泛接受, 巴氏筛查成为美国女性每年常规体检或预防保健的必查项目。因为各项医疗费用支出增加, 阻碍了巴氏涂片方法的改进和细胞学行业的发展。由于临床医生“保险费用”支出持续增长, 以及可以从巴氏试验中获取保险折扣 (保险公司仅支付医院约 1/3 巴氏试验检查费), 使得巴氏涂片检查收益较低。随着巴氏筛查数量不断增加, 细胞学技师需承担更多的临床工作。一些盈利商业实验室通过给临床医生提供廉价的巴氏涂片, 使得临床医生可以从病人加入的保险公司获利, 从而鼓励临床医生将更多的巴氏涂片送至商业实验室, 商业实验室因样本数量的激增从中可获取高额利润, 由此导致几个美国最大的细胞学检测商业实验室或公司的成立。

样本数量持续增长, 大量增加了细胞学技师工作量, 但其工资收入却限定在低水平, 这种现象使得对细胞学技师这一职业感兴趣的年轻人大为减少, 直接导致许多细胞学学校因生源不足而关闭, 以至于 20 世纪 70 年代末到 80 年代严重短缺细胞学技术人员, 进而导致了实验室检测的混乱和不规范。

当时已经认识到巴氏试验并非预防宫颈癌的灵丹妙药, 巴氏试验对癌前病变诊断失误在科学文献中也有诸多报道。然而, 公众总是认为常规宫颈巴氏涂片检查后正常的女性不应该发生宫颈癌。1987 年底, 新闻记者沃尔特·波格丹尼奇 (Walt Bogdanich) 在《华尔街日报》头版撰文“关于医学实验室非标准化问题”, 指出年轻宫颈癌患者死亡应归咎于“实验室检查的不规范和医生们的不认真”, 由此导致轰动效应, 该记者因此获得 1988 年度的普利策新闻奖 (Pulitzer Prize)。随后, 新闻媒体大量报道巴氏试验出现假阴性的病例, 诸多负面新闻使许多女性对巴氏试验准确性和可信性产生高度怀疑。为回应公众的强烈抗议, 美国国会举行了听证会, 并于 1988 年通过《临床实验室修正案 1988》(CLIA'88), 强调在美国妇科细胞学实践中要严格执行和高度限制, 重点限制细胞学技师的工作量和启用一些新的质控程序和要求。《临床实验室修正案 1988》是美国实验室管理规定的最重要的法律条例。

■ 第三节 宫颈细胞学新技术的发展和 TBS 系统

尽管大多数宫颈癌发生于未筛查或很少筛查的女性, 但管理部门和媒体还是注意到巴氏试验的局限性, 由此激发了致力于改进宫颈癌筛查方法的生物技术公司的浓厚兴趣。传统筛查方法自 20 年代末 Papanicolaou 发明以来基本未变, 新技术主要致力于更新和优化传统的筛查方法。

新技术研究开发工作主要集中在三个领域: ①计算机辅助的自动化筛查; ②液基细胞学 (最初研究的目的是为了用于计算机辅助的自动筛查); ③辅助分子生物学检测。

所有这些新方法都需要大量资金投入, 最早涉足这些领域的生物工程公司都投入了大量的资金, 促进了宫颈癌筛查方法的更新和优化。

美国政府也充分认识到了宫颈癌筛查的重要性。1988 年 12 月由国家癌症研究所 (NCI) 主办的研讨会在马里兰州贝塞斯达 (Bethesda) 召开, 目的是更新和统一巴氏试验报告的判读术语。继此次研讨

会后不久,出版了《宫颈/阴道细胞学诊断的 Bethesda 报告系统》(TBS),该系统 1992 年被修订出版,2001 年被再次修订出版。TBS 系统问世以来,得到美国众多医学专业学会的大力支持,并且被广泛应用于实验室实践。在世界范围内,一些国家也开始应用 Bethesda 系统,现在欧盟国家推荐诊断报告系统转为公认的 Bethesda 系统。20 世纪 80 年代和 90 年代一批新型取样器出现,优化了宫颈细胞学样本取样,尤其可获得满意的宫颈管细胞学样本。新型宫颈取样器——宫颈管刷现已在美国医疗实践中被广泛应用。

1996 年液基细胞学 (Liquid Based Cytology, LBC) 方法首次通过美国食品和药物管理局 (FDA) 认证,从而逐渐替代了传统的巴氏试验。另外针对巴氏试验阴性的计算机辅助质控复筛 (Rescreening) 的两项方法也得到 FDA 认可,但未被广泛应用,主要因为保险公司不支付质控复筛的额外花费。LBC 已成为美国妇科细胞学主要的检测方法,这种液基细胞学是一种针对传统巴氏涂片的改良技术。LBC 与传统巴氏最直观的差别在于取样后将取样器 (宫颈刷) 上的细胞全部转移至含有特定介质的保存液内,而不是直接涂抹于玻片,防止细胞暴露在空气中,避免发生风干、细胞自溶而变形、变性从而影响诊断的准确率。大量临床研究表明,LBC 能够增加细胞收集量,减少不满意样本的发生率,降低传统巴氏涂片检测的假阴性率与假阳性率,提高检测癌前病变和宫颈癌的敏感性与特异性。LBC 另一优点是巴氏细胞学检测后的剩余液体样本还可以用来做 HPV DNA 的检测。

现在获得 FDA 认证的三种 LBC 方法在美国市场存留两种:Hologic (豪洛捷) 公司的新柏氏 (ThinPrep Pap test) 和 BD (碧迪) 公司的 SurePath。Monogen 公司 (MonoPrep) 已于 2008 年底停产倒闭。据统计,美国每年约有 6 千多万例巴氏宫颈细胞学检查。Hologic 和 BD 两个公司试剂占美国市场份额的 90%~95%。

虽然宫颈癌筛查技术创新方法在美国实验室实现了快速普及,数十年来其方法学方面很少改变。1998 年计算机辅助巴氏筛查首先获得 FDA 认证,2003 年 FDA 批准了计算机辅助定位筛查的应用。现在在美国大多数 LBC 巴氏样本都是用计算机辅助筛查去完成。

■ 第四节 HPV DNA 检测能否替代巴氏试验

1999 年,人乳头状瘤病毒 (HPV) DNA 检测作为巴氏试验结果——非典型鳞状细胞 (ASC-US) 的辅助性检测获得美国 FDA 认证。2003 年,HPV DNA 检测获得 FDA 的进一步认可,作为 30 岁以上女性巴氏试验的常规辅助检测。为统一女性异常宫颈细胞临床处理方法,2001 年美国国家癌症研究所在马里兰州贝塞斯达举行了妇科细胞、病理及其他领域方面的专家研讨会。会议一致通过推荐宫颈液基细胞学判读为 ASC-US 的女性应同时常规检测 HPV DNA,或称之为反馈性 HPV DNA 检测 (reflex HPV DNA testing),这种推荐确立了美国 HPV DNA 检测的主要市场。几项大的研究均证实对巴氏检测为 ASC-US 的女性做 HPV 检测非常有价值。据最新研究统计,美国巴氏筛查 85%ASC-US 的女性在随后阴道镜检和常规宫颈细胞学复查前均做了 HPV DNA 检测。目前,在美国细胞学检查为 ASC-US 的女性做反馈性 HPV DNA 检测通常比 30 岁以上女性常规辅助性 HPV 检测应用更为广泛,多数研究表明前者比后者的成本效益更好。

最早的 HPV 筛查方法始于英国和荷兰。欧洲许多地方正在致力于临床试验,想证实 HPV DNA 检测是否可以取代巴氏试验作为独立的宫颈癌筛查首选方法,即先做高危 HPV 检测,对高危型 HPV 阳性的女性再行宫颈细胞学检查。对于这一宫颈癌筛选观念和策略转变的可行性和实用性,欧美等国家争论得非常激烈。支持 HPV 检测作为初筛方法的专家们认为:高危型 HPV DNA 检测发现癌前病变的敏感性高于细胞学检查,宫颈癌筛查行 HPV DNA 检测能早期发现 CIN3 及以上病变,这类病变的早期