

实用妇产科病理专著

子宫颈细胞病理学

诊断图谱

ZIGONGJING XIBAO BINGLIXUE
ZHENDUAN TUPU

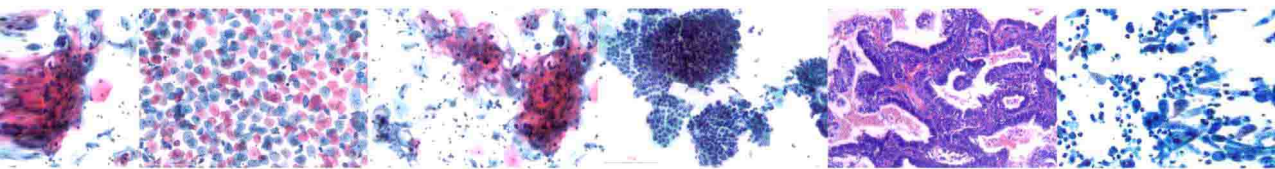
(第2版)

主 编 / 马博文 何伟华



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



子宫颈细胞病理学 诊断图谱

ZIGONGJING XIBAO BINGLIXUE ZHENDUAN TUPU

(第2版)

主 编 马博文 何伟华



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫颈细胞病理学诊断图谱/马博文, 何伟华主编. -2版. -北京: 人民军医出版社, 2013.10
ISBN 978-7-5091-6924-7

I. ①子… II. ①马… ②何… III. ①子宫颈疾病-细胞学-病理学-图谱 IV. ①
R711.740.2-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 246889 号

策划编辑: 郭伟疆 崔玲和 文字编辑: 赵民 郁静 责任审读: 周晓洲

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

质量反馈电话: (010) 51927290; (010) 51927283

邮购电话: (010) 51927252

策划编辑电话: (010) 51927300-8031

网址: www.pmmp.com.cn

印刷: 三河市潮河印业有限公司 装订: 恒兴印装有限公司

开本: 787mm × 1092mm 1/16

印张: 12 字数: 240千字

版、印次: 2013年10月第2版第1次印刷

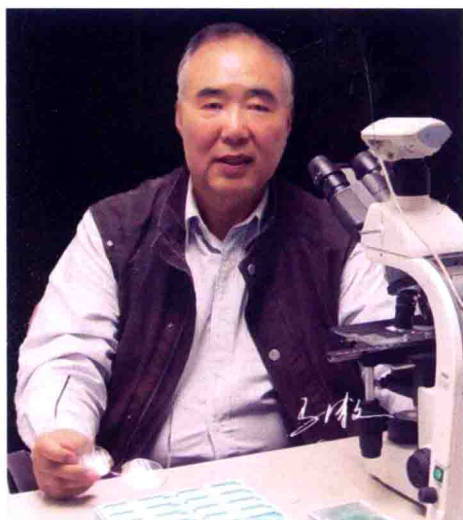
印数: 2701-4900

定价: 120.00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

作者简介



马博文，回族，1947年11月出生。新疆乌鲁木齐人，师从著名病理学家蔡世烈教授，主攻细胞病理学专业，先后在国内外专业学术刊物上发表论著36篇，3篇发表在美、日著名期刊，33篇发表于国家级核心期刊。主编《浆膜腔细胞病理学诊断》《子宫颈细胞病理学诊断图谱》和《肺及支气管细胞病理学诊断》等，参编《诊断细胞病理学》《细针吸取细胞病理学》《肿瘤实验诊断学》《细胞病理学》等。近年来，提出“结构细胞学”“谱系细胞学”“染色质细胞学”等细胞学诊断理论，开拓了细胞学诊断技术的新内容、新思路，逐步形成独特的学术理论体系。

内容提要

本书在第1版的基础上修订而成，增补与修改了鉴别诊断、临床特色等方面内容，特别对图片作了较多阐述及说明。全书分为8章，论述了细胞学各种取材方法及诊断系统，分别对判读标准、形态过程、证据和语言等进行重点描述，还讨论了在诊断过程中对细胞学规范用语使用的疑难问题。作者采用计算机模拟涂片截图作为形态学图像，使涂片更加清晰、可辨识、对比度好。本书可供病理学医师、细胞学医师、细胞学筛选技术人员、妇科医师、相关研究生参考，也可作为细胞病理学专业教材的形态学图像补充参考。

第 1 版前言

宫颈细胞学的诊断最早见于 Papanicolaou (1943) 的报告中, 正由于 Papanicolaou 在这方面的巨大贡献, 巴氏涂片几乎成为宫颈细胞病理学的代名词, 其在妇女病防癌普查和妇科常规检查中起了举足轻重的作用。直至今日, 全世界每年需做 1 亿多个巴氏检测。准确的诊断和筛查, 使宫颈癌不断地在早期被发现, 给予及时治疗, 宫颈癌的病死率极大程度地下降, 同时晚期宫颈癌数量明显减少, 其重大的作用和意义已是不争的共识。

宫颈细胞学与其他器官或取材的细胞病理学一样是一门形态学科学, 注重“形态学预示生物学行为”(J.K.Frost 语, 公元 20 世纪末叶)和“找出正常与异常的区别”(保林·格林加德, 2000 年诺贝尔生理或医学奖得主)。细胞学诊断与组织学诊断同样有病理学的共同基础, 但也有其独特的思维方法和诊断思路。仅凭形态学尤其是对单个细胞的描述是不能解决所有疾病的细胞学表现的, 众所周知, 人类的肿瘤就有近千种, 更不要说要对各种非肿瘤病变进行细胞形态学描述了。因此必须寻找更多的形态学或其他可用的证据信息, 本书的特点就是力争从这方面找到突破点, 作者在近 40 年的细胞学实践中吸取细胞学前辈和师长的教诲和经验, 开拓新的思路和思维, 采用新观点和新方法, 积极埋头于临床实践。海纳百川, 终于有所收获, 令人略感欣慰, 实为不易。

20 世纪末细胞学最显著的进步莫过于 1991 年 Bethesda 系统 (1988 年提出) 的出现。1994 年经美国国立癌症中心细胞室 Dr Diane Soloman 和 Ms Copeland 向中国同行介绍, 逐步在中国各大医院采用和开展, 并随着液基薄层细胞技术 (AutoCyto and TinPrep) 的推广而形成一个小高潮, 同时 Bethesda 系统的普及应用也为液基薄层技术的引进起了很大的推动作用。

在肯定液基薄层细胞技术是一个较大的进步的同时, 要认识到由于它强调取材的规范化及其重要性, 这一点在过去经过多年来的努力都未达到足够重视的程度。无论哪一种方法制片, 在进行制片时都强调取材并且都改进了取材方法。不管是手工还是机器, 只要最大限度保持细胞量多和显示细胞结构, 阳性率就会提高, 近年来发表的液基薄层细胞制片装置提高阳性检出率的文献报道在分析原因时, 绝大多数均强调取材和阅片技能的重要性, 以及细胞学医师的培训和规范诊断语言的必要性, 至于单纯由于使用机器而提高了阳性率的概率则是很低的。

由于薄层制片方法与传统涂片方法及原理各有不同, 液基法含有先固定后涂片的程序, 致使细胞收缩变小, 在显微镜下的细胞学形态也有差异, 故细胞学家在阅览液基薄层片前

需要接受短期训练。

无论用什么方法，即便是得到一张合格的甚至优良的涂片标本，最后的诊断仍然依靠高水准的病理细胞学诊断医师。细胞学诊断是一项难度很大而又不能突击学成的学科，过去由于过低地评估细胞学诊断的难度，病理医师在细胞学上投入的时间、精力、学习以及思想准备诸方面很少，可想而知其诊断水平如何。另外医院对细胞学专业重视不够，很少有长期坚持细胞学专业的医生，大多选择其他专业而不再继续坚持细胞学专业工作，而成功者凤毛麟角。目前需求是大量的，虽然可通过突击培训或加大工作量来缓和面临的困境，但由于人才需求仍然大于人才供应而无济于事。当务之急应该是提高整体细胞学诊断医师的素质和诊断水平，以解决当前面临的困境。

目前国内各地卫生机构已广泛开展宫颈细胞学检查及妇女健康防癌普查工作，特别是液基细胞学技术的推广使用，更显得细胞学诊断医师缺乏、相关培训的滞后。此时就更加需要一本注重实用、反映国内外新发展的专业性参考书。至今这方面的中文参考书籍很少，专著仅有杨大望教授1958年编著的《阴道细胞学》，综合性的细胞学著作有上海肿瘤医院1975年编著的《实用肿瘤细胞学》，1976年杨大望教授编著的《临床肿瘤细胞学图谱》以及1990年刘树范教授编著的《临床肿瘤细胞学》等，但这些书籍出版较早、印刷质量和图谱照片质量受限于当时的条件，文字内容中的一些观点和提法有些已过时或已弃用，新观点、新方法又未能及时补充。为适应普查和诊断工作的需要，受出版社的提示和委托，特别策划撰写本书。

作者在本书编撰过程中受到专业同道的关怀，尤其是年逾八旬的业师蔡世烈教授的鼓励，增强了克服困难的勇气，历时一年完成了撰写任务。本书内容包含组织学和病理学在宫颈癌及癌前驱病变方面的进展、细胞学取材方法的改进、对细胞形态学的新认识新观点、诊断语言的新规范、宫颈细胞学诊断的标准、鉴别诊断以及宫颈细胞学报告模式等。特别值得一提的是，书内精选300余图（双图对比），清晰精确，说明到位。可以这样说，本书是一本实用性很强的参考书。

本书在编撰过程中征集了一些很好的病例，加拿大细胞学者曹跃华医师提供了很有价值的病例图像，谨向提供者表示敬意和感谢。另外在本书中引用了一些NCI网站的资料，特向这些资料的原作者表示敬意。特别需要提及的是人民军医出版社编审郭伟疆等做了大量工作，提出了很好的修改建议，在此一并鸣谢。受作者水平所限，对书中不足或错误之处，祈请同道专家学者赐教指正。



2007年于乌鲁木齐

第 2 版前言

过去的 10 年是细胞学快速发展的 10 年，不但是其本身病理学、细胞病理学的发展可圈可点，而且介入一些很具有实用价值的高科技的新技术和新方法，结合细胞学诊断的优势对细胞学诊断系统具有完善、促进和增加诊断依据等重要作用。现代诊断要求规范、准确、微创和快速，以细胞学为主体的诊断技术在这些方面正发挥着越来越大的作用。

近年来发明的虚拟显微镜 Whole Slide Scanner (WSS) 又称 Virtual Slide Scanning System (VSSS)，就是一种将病理组织学切片或细胞学涂片采用计算机自动显微镜扫描成全信息数字化模拟切 / 涂片，可以在计算机上观察从原图像倍数到 400 倍的无极放大或自选倍数的形态学所见，达到高像素、真彩色、不失真、任意选择视野自动拍照或录像，适合远程会诊又无需寄出切 / 涂片实物和永久保存的目的，这是长期以来形态学学者们梦寐以求的理想化工具。自动显微镜扫描平台的自动控制，对玻片标本进行快速、稳定的扫描，形成的数字切 / 涂片可以存储、浏览、分析处理、标注、对比、计算、截图照 / 录相等，使数字切 / 涂片应用与共享更方便。自动控制扫描平台，实现切片不同倍率、不同区域的全自动扫描和拼接；支持标准切 / 涂片多种模式扫描，如高精度扫描（每个视野自动聚焦）、多层融合扫描（每个视野自动多层融合）等，适应不同切片的应用需要。

细胞学涂片与组织学切片在保存实物档案上不同，组织学切片的优势在于可重复性，保存的形态学资料包括组织蜡块标本，在需要时随时可再次做切片。而细胞学的诊断证据有时仅在一张涂片上，甚至在某个视野中，由于存储的条件限制，长期保存的细胞学涂片标本细胞上的颜色会褪色，虽然褪色的标本可以复染，但效果总是不如原片。玻璃片易碎造成标本的不可复制性破坏也是标本保存不完整的原因。全信息显微镜扫描模拟涂片技术的发明和研制成功是解决细胞学标本保存和远程读片的革命性进展。利用数字切 / 涂片扫描系统，把病人的切 / 涂片数字化，建立个性化、完整的数字切 / 涂片电子病例标本库，可长期保存，又节约载玻片的物理存储空间，并可刻录成光盘，为病人及其他医院借片会诊和读片提供了方便的工具。建立疑难病例教学数字切 / 涂片库，包括大体图像等丰富信息。并通过互联网进行数字切 / 涂片远程读片（本地或远程网络），不受时间与空间限制。

近年来国内出版的图谱类的细胞学著作已有多种，包括笔者于 2008 年出版的实用妇产科专著系列中的《子宫颈细胞病理学诊断图谱》一书在内，总有一些因设备、条件诸方面的问题而造成图像质量差的遗憾。其中的病例经历时间最长者竟 30 余年之久，最短的也有几年时间。这些病例是从 10 几万病例中精选出的一些珍贵或罕见病例，对教学、科研和培

训具有很大的价值。但很多病例标本有不同程度的损坏,包括破碎、褪色和遗失,很令人痛惜。为了补救这些病例的涂片标本,我与相关技术同仁进行了抢救式扫描,几百例保存完好并在各个方面均可称为精品的标本涂片得以永久保存,令人欣慰!

《子宫颈细胞病理学诊断图谱》第1版的出版得到相关专业读者的重视,图书很快售罄。很多读者通过会议、互联网站内短信、电子邮件等方式建议著者修改并充实其内容后再版,为感谢这些对本书给予大力支持的相关技术人员,为弥补前拙作的一些不足,同时也为细胞学同行奉献这些非常精彩、高清晰度、高质量的病例图像,特在短时间内编撰了《子宫颈细胞病理学诊断图谱》第2版,以飨读者。修改后的书稿对第1版《子宫颈细胞病理学诊断图谱》图像部分重点修改,并增加了多量的形态学彩色图像,增加了合成组合图像,便于读者理解。特别是加强了对图像的解释文字,以利于相关专业读者在观察时参考。对文字部分也进行了修改和增加,新撰写了第2章取材和第3章细胞病理学基础,第4、5、6、7、8章作为重点增补撰写内容,特别是鉴别诊断内容,包括作者40余年专业工作的经验和适应现代细胞学发展而继续学习后的认识,以适应专业的进展。另外在结构方面也作了较大的调整,整合了第1版的第1、2、3、4章,将第1版第6章“细胞学分类诊断中的鉴别诊断”的内容分别加进到每个病变的描述和图像说明中,及时提醒注意相关鉴别。版本采用16开本,使图像更大、更清晰。部分图像内的典型形态学特点,加入了箭头等提示。

为使本书更具有实用性,增加了多少见甚至罕见的病例,这些珍贵的病例有利于在确立诊断报告时开拓新思路和增加见识。特别需要提及的是,一些病例由国内外的专业工作者鼎力协助,慷慨奉献,在此谨致以崇高的敬意与感谢,有了他们的支持才使本书增色不少。特别感谢曹跃华女士(高级细胞病理诊断技师,加拿大多伦多大学多伦多总医院细胞病理科)、Dr. Frank Yang(杨凡,美国, NeoGenomics Laboratories, 医学总监 Medical Director)、任玉波主任(山东省聊城市第一医院病理科)以及田立祥主任(吉林省长春市妇产医院)等无私提供了有价值的个案病例。另外为能更清楚地说明问题,本书还采用了国外作者发表在NCI(美国国立癌症研究所)、WHO(世界卫生组织)、IARC(国际癌症联盟)等网站上具有版权的极个别图像资料(已在说明词中标明),因为无法联系到每个作者,深表遗憾,谨此向他们致意并表示感谢。

在本书第2版编撰过程中,特邀厦门大学附属医院刘彦丽教授亲自撰写了其中的第2章“妇科的细胞学标本取材”,是本书增加的一个重要内容,这也是笔者经常强调的细胞学诊断准确的前提,是一个不可忽视的问题。田立祥主任参与合作撰写了第1章的内容。此外杨素燕同志做了大量细致的校对、编目、插图编码和打字等工作,在此一并致谢!



2013年6月于厦门芙蓉苑

目 录

第 1 章 子宫颈细胞病理学相关的基础知识	1
第一节 子宫颈细胞学简要回顾	1
第二节 现代子宫颈细胞学的发展形势要求	2
第三节 子宫颈细胞病理学的进展	4
一、挖空细胞非典型性	4
二、高度鳞状上皮内病变	5
三、对细胞谱系以及病变来源细胞谱系的认识	7
四、子宫颈细胞学诊断的 Bethesda 系统的主要内容	8
五、子宫颈腺细胞病变的研究进展	11
第四节 液基细胞学制片技术的应用与进展	13
一、液基细胞制片技术出现的背景	13
二、液基片的优缺点	13
三、巴氏涂片染色方法的普及	14
第五节 相关问题的讨论	15
一、传统直接涂片是否过时	15
二、无论何种制片技术均不能替代医生诊断水平	15
三、建立规范化管理和质量控制体系	16
第六节 解剖学与组织学	17
一、子宫颈的解剖学	17
二、子宫颈的组织学与细胞学	17
第七节 子宫颈癌概况	20
第 2 章 妇科的细胞学标本取材	23
第一节 取材部位	23
一、取材注意事项	23
二、取材工具与固定保存标本	25
第二节 取材方法	27
一、刮板或细胞刷取材直接涂片法	27

二、细胞刷取材法（液基法）	27
三、子宫颈细胞取材的误区	27
四、不满意标本的处理	28
第 3 章 子宫颈细胞学基础	29
第一节 子宫颈上皮细胞的形态	29
一、鳞状细胞	29
二、腺细胞	32
三、细胞核的染色质变化	36
第二节 子宫颈上皮细胞的异常形态	37
一、鳞状细胞非典型变化的形态	37
二、子宫颈腺细胞的非典型变化的形态	40
三、子宫颈癌的细胞学变化	43
第 4 章 微生物与反应性改变	47
第一节 上皮内病变阴性及上皮细胞异常阴性——微生物	47
一、阴道滴虫	47
二、形态符合放线菌属的细菌群	49
三、菌群失调，提示细菌性阴道病	50
四、形态符合念珠菌类的真菌体	52
五、单纯疱疹病毒有关的细胞改变	55
六、其他	59
第二节 上皮内病变阴性及上皮细胞异常阴性——反应性改变	62
一、与炎症有关的反应性细胞形态改变（包括典型的修复）	62
二、萎缩反应性改变	65
三、放射反应性改变	67
四、子宫内避孕器所致反应性改变	69
五、炎症形成的肉芽肿改变	70
六、淋巴细胞性（滤泡性）宫颈炎	72
七、巨噬细胞反应	73
八、细胞化生中的形态学变化——糖原消耗	73
九、角化、角化过度和非典型角化	76
十、宫颈上皮的输卵管内膜样化生与移行化生	78
十一、子宫切除后发现腺细胞	80
第 5 章 上皮细胞异常——鳞状细胞病变	81
第一节 非典型鳞状细胞	81
一、未明确意义的非典型鳞状细胞	81

二、不能除外高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞	84
三、低级别鳞状上皮内病变	86
四、高级别鳞状上皮内病变	93
第二节 鳞状细胞癌	98
一、疑侵袭性癌的高级别鳞状上皮内病变	98
二、鳞状细胞癌	99
第 6 章 腺细胞病变	111
第一节 子宫颈腺细胞病变	111
一、非典型腺细胞	111
二、非典型子宫颈管细胞, 倾向于肿瘤	115
三、子宫颈管原位腺癌	116
四、子宫颈内膜腺癌	128
第二节 子宫内膜细胞与子宫内膜腺癌	137
一、子宫内膜细胞	138
二、子宫内膜腺癌	138
第三节 其他腺癌——子宫外腺癌	143
一、卵巢癌	143
二、直肠癌	144
三、恶性混合性中胚叶肿瘤	145
第 7 章 其他肿瘤	147
一、恶性黑色素瘤	147
二、恶性淋巴瘤	148
三、神经内分泌癌	149
四、子宫内膜间质肉瘤侵及宫颈	154
第 8 章 子宫颈细胞学报告的用语与诊断质量控制	157
第一节 细胞学申请单的基本资料	157
一、基本情况	157
二、阅片时的记录项目	157
第二节 报告单的内容	159
一、报告单首项目	159
二、基本项目	159
三、镜下分析项目	159
四、报告医师意见	159
五、报告医师签章	159
六、报告签发时间	159

第三节	制片技术的质量控制	160
一、	制片方法的选择与质量的关系	161
二、	染色方法的选择与规范	164
三、	固定决定染色与诊断质量	165
第四节	诊断质量的控制	168
一、	问题的提出	168
二、	细胞学诊断及其技术进行质量控制的必要性与迫切性	169
三、	建立规范化管理和质量控制体系	170
四、	建立细胞病理学或病理学医生的细胞学培训和继续教育机制	171
参考文献		173
附录 A 汉英对照专业词汇及缩语		177

第 1 章 子宫颈细胞病理学相关的基础知识

第一节 子宫颈细胞学简要回顾

Papanicolaou 将宫颈细胞学用于对宫颈癌的诊断并于 1943 年发表了用阴道涂片诊断子宫癌的著名论文(Papanicolaou & Traut :《Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear》), 诊断细胞学被接受为医学中通用而有效的学科主要是由于 Papanicolaou (1883—1962) 的工作。细胞学被认作有价值的诊断已有 60 余年, 在许多国家得到充分的应用, 同时获得非凡的效果。在大量实验研究文献的发表后得到了世界范围内的肯定。

细胞学作为一种形态学诊断方法基于疾病过程中细胞形态变化, 利用解剖学、组织学和显微病理学理论从细胞角度解释复杂的疾病发生原因、病程、形态变化、结局以及预后等病理变化的科学。它作为一种疾病检查方法先于临床处理和参与临床治疗方案的制定和指导, 这是其优势的一个方面。同时它具有标本采集简单方便、微量微创、早期发现等近乎理想的特点而受到临床医生们的推崇。

在光学显微镜下, 直接观察疾病的组织和细胞病变, 显著提高了诊断的准确率。这一方法为世界各国所普遍采用, 并为疾病的病理学诊断和病理学本身的发展, 作出了举世公认的划时代的重大贡献。细胞病理学成为现代医学解释疾病病因、过程和结局的基础, 引起了医学生物学基础的一次革命。

1920 年, Dr.Papanicolaou 开始研究人类阴道细胞学, 女性生殖道上皮细胞受卵巢激素主要是雌激素的影响, 有周期性改变, 而阴道脱落细胞的形态可以直接反映卵巢功能, 所以脱落细胞涂片检查首先被应用于妇科以测定女性内分泌水平。他在熟悉了正常细胞学变化以后, 还发现了一些具有恶性病变细胞的病例。后来他在回顾这个发现时写道: “第一次对子宫颈涂片中癌细胞的观察是我的科学生涯中最令人震惊的一次经历。”

1928 年, 他发表了一篇关于这一结果的文章, 名为“New Cancer Diagnosis (新的癌症诊断方法)”。《New York World》报纸在报道中预言: 虽然 Dr.Papanicolaou 保持谨慎态度而不愿预测这种新诊断方法在实际恶性肿瘤治疗中的作用, 但其对更易于发现和治理癌症的早期阶段的界定可能很有意义, 甚至有望于检测到癌前驱病变。希望的曙光已经初现!

1939 年, 他重新研究阴道涂片对癌症检测的评估作用。Dr.Papanicolaou 与妇科病理医生 Dr. Herbert Traut 一起合作确认阴道涂片的诊断作用。

Paranicolaou 发明的巴氏染色法使得涂片中的细胞观察更加清晰，在以下三个方面得到公认：清楚显示细胞核 (definition of nuclear detail)、胞质透明 (cytoplasmic transparency) 和显示细胞的分化 (cell differentiation)，从而解决了细胞学观察方面的瓶颈。巴氏染色液是用高纯度的乙醇配制染胞质的染液，由于采取严格的加水和脱水的冲洗染色过程中出现的多余浮色的手段，使细胞胞质透明和颜色鲜明，显示不同成熟阶段的染色变化。同时经过严格的苏木精染色液染色过程（包含酸化、碱化、乙醇漂洗等），使得胞核细微结构更清晰。这样处理后的细胞涂片具备了观察肿瘤细胞或非肿瘤细胞细微结构的条件，能够满足诊断需要。1941 年 Paranicolaou 和 Traut 报道阴道脱落细胞学检查对宫颈癌的诊断正确率达 84.3%。

直至今今天全世界数亿妇女做了巴氏检测，大量的癌症患者被查出并且经治疗而获得很好的疗效。更为重要的是查出来数以百万计的宫颈癌前驱病变，这些病例由于在肉眼发现之前而被提前检测出，治疗的效果更是令人满意，因而大大降低了宫颈癌的病死率。一项检查技术能够降低癌症的病死率，细胞学是唯一当之无愧的，可以这样说，迄今为止没有任何一种检查能够与之比拟。虽然人类探索新技术的步伐从未停止，发明和应用了一些新技术和新方法，如一滴血、一杯尿等近乎无创伤的方法来取得更准确可靠的结果，并试图取代细胞学这种相对依赖人工观察和主观决策的方法，但至少还未找到更可靠的方法来替代细胞学诊断。因此必须对细胞学完善学科建设的共识已日益迫切地摆在细胞学家的面前，首要问题在于对学科所存在的一系列问题必须明确地加以研究并解决这些问题。

第二节 现代子宫颈细胞学的发展形势要求

细胞学列车在经历了艰难的磨练历程之后，终于进入了现代细胞学的轨道。任何一个科学从未像细胞学这样经历过这么多的近乎难以想象的非难、挑剔、争议甚至不断被否定，又不断在实践中得到充实和证实，被击倒过，但又顽强地站立起来，继续顽强地延续下去。

癌症这个名词对人类来讲并不陌生，有史以来的记录可以追溯至公元前 16 世纪。人类对它的认识从宏观到微观经历了三千多年。到了现代，人们对它又有何认识，它的基本情况如何呢？毫无疑问回答这个问题并不难，如今对它的研究已经到了一个很重要的阶段了。在这里不必花费过多的笔墨去描述人类认识癌症的过程，有一点可以肯定癌症研究的每一个突破均与细胞有关，换句话说细胞是研究癌症的靶标。

从肿瘤流行病学角度看肿瘤的发病情况更是令人震惊，据世界卫生组织的统计资料表明，宫颈癌在全球妇女癌症病死率中位居第二位，在一些发展中国家甚至居于首位，每年全球约 50 万新发宫颈癌病例，80% 的死亡发生在发展中国家。据不完全统计，我国每年新增宫颈癌病人 13.15 万人，每年约有 5 万人死于宫颈癌。宫颈癌新发病例正逐年增加，并呈年轻化趋势。

根据宫颈癌的流行病学研究的历史沿革从 1800 年发现宫颈癌与性行为相关、1960 年发现感染因子 (HSV-2) 和 1980 年发现 HPV 与宫颈癌有关。直至 1990 年 HPV 被确认为宫颈癌的主要病因，99.7% 的宫颈癌都可检测到高危 HPV DNA，持续 HPV+ / HPV- 的相对危险比 (OR) 高达 250 倍，而 HPV 阴性者几乎不会发生宫颈癌 (99%)。

此前国内外细胞病理学报告方式各不相同，多采用“可见癌细胞”“未见癌细胞”等报告形式。宫颈涂片的报告在过去30多年中一直沿用巴氏五级分类法分类，而且在理解和解释上更是不一致。随着细胞学的发展，报告形式已不能满足临床需要。在Papanicolaou之前，细胞学诊断一直没有固定的诊断和分类用语，1955年Papanicolaou提出宫颈细胞学的五级分类法。其内容是：Ⅰ级：正常，表层细胞多，底层细胞少，无异型细胞；Ⅱ级：良性增生，无异常细胞，有炎症表现；Ⅲ级：提示细胞有异常，但证据不足，轻-重度核异型增生细胞；Ⅳ级：高度提示恶性；Ⅴ级：肯定恶性肿瘤。解释这些数字后面的语言在不同人员之间，如实验室细胞学医师与临床医师，临床医师与病人的保健人员，临床医师、保健人员与病人等，均有可能表达不足、含糊表达甚或错误表达。

更深层次的背景是严峻形势迫在眉睫：1987年，华尔街日报(wall street journal)发表了一份关于错误地细胞学涂片的报告，从那以后，人们就越来越多地关注与panpanicolloau涂片有关的质量和和责任问题。1997年美国病理学会曾以此为主题召开一次学术座谈会。误诊和假阴性问题，如果一名宫颈癌患者的细胞学涂片上确实没有见到异常细胞，那这算不算假阴性结果。同样感到困惑的问题是诊断时是否应该包括那些已认定了的ASCUS细胞，或是表现为HPV感染的细胞，甚至低度CIN本身的细胞。美国众议院1988年通过一项法案(CLIA'88)，此法案认为美国妇女受到宫颈涂片检测不当的威胁，而且病理学家的自律机制不完善，需要联邦机构的监督。这项法案的用意在于让法律界人士监督和调查病理学者的工作及宫颈涂片检测结果的正确性。任何一名病理学家均有可能成为一起医疗纠纷案件的被告，如果他(她)不幸误检了一例或多例宫颈涂片，而被检者后来又因宫颈癌未得到及时治疗而死亡的。医学中的任何一个学科均没有百分之百，有的只是探索和努力。专家的水平和专业侧重点不同，某些微小的细胞异常未报告可能被冠以严重失误的罪名，另外一些较明显的癌前病变未能发现可能被称为“不显著的细胞异常”而失去最佳治疗机会。

使误检的发生率减少到最小是最有可能避免这些医疗纠纷的切实可行的方法，尽管不是完全的。很多研究，包括美国病理学会进行的调查，均表明误检的发生相当普遍。即使在条件很好的实验室中，用宫颈涂片对子宫肿瘤患者进行首次筛查的假阴性率在5%左右。这种漏检可以通过质量控制措施加以纠正。最好的补救措施就是对被检查者都进行重复检测，而且第二次检测最好由另一位经验更丰富的病理学家进行。重复检测不是第一次检测的简单重复，而是从检测人员、检测手段到检测资格都应有一整套严格的规定。如对所有被检者都进行重复检测，检查费用将有大幅度提高。卫生行政部门或医疗保险基金管理部门势必对此加大资金投入。

1988年在美国马里兰州Bethesda城，由美国国立癌症研究所(NCI)召集50位细胞病理学家和病理学家召开一次在细胞学专业上具有重大意义的会议。召开此次会议的背景条件是宫颈细胞学沿用巴氏的五级分类已愈40余年之久，在这期间有大量的细胞学专家学者提出各种分类法，提出许多很有见解的修改意见，在当前形势下对巴氏五级分类法进行评估和制定出新的分类诊断语言。这次会议旨在制定一个巴氏涂片的报告系统，通过细胞学判读的结果以明确和恰当的方式与临床医师进行沟通。而此前一般均采用数字式“巴氏分级”系统来报告结果。这种报告常不够明确，经常使用“异型增生(dysplasia)”这个术语，实际中在不同观察者间其重复性差。多数论著都认同一个观点：组织切片所见基本上

是正确的，所以是“金标准”，但很多研究结果都令人信服地显示组织学活检和细胞学涂片两者的所见是相互补充的。不管是谁身上发现的异常，在未求证于对方之前，都不应被视为人工假象而放弃。报告的统计数字说明：对高危 CIN 患者，须同时做细胞学涂片和组织学切片检查。

这次会议后的多次会议修改了 TBS 系统，结果形成了最初的 Bethesda 系统 (TBS, 1991)。在罗伯特 (Robert JK) 和所罗门 (Solomon D) 主编的第一版本 TBS (1991 年制定, 1994 年出版) 的基础上，并在经过长达十余年的全世界范围内大规模使用得到同行的广泛认可基础上，于 2001 年由著名细胞病理学家所罗门 (Solomon D) 和纳亚 (Nayar R) 撰写完成的、后来经过多次修改定稿出版的新的宫颈细胞学诊断分类系统 TBS (2004 年仍由 Springer-Verlag 出版)。这一新的命名系统基于以下基本原则：必须能将检验室的有关信息传递到病人的保健人员；在不同病理学家及检验室间必须是统一的和可重复的，并且富有灵活性，足以适应不同地区和各种检验室条件；必须能反映对子宫颈肿瘤的最新认识。

TBS 系统制定的目的是在细胞学报告中为临床医师提供有关标本质量的信息，并包括病变的描述、诊断以及对处理的建议。同时建议弃用巴氏五级分类方法。

第三节 子宫颈细胞病理学的进展

多年来的工作证明了巴氏涂片不只是在预防子宫浸润癌方面，而且在检出非典型增生及其他非肿瘤疾病方面也是一个极有效的方法。除上述病理学的理论进展外，细胞学本身也发生了观念上的改变，特别是 20 世纪 80 年代以来细胞学诊断有了很大的发展。

一、挖空细胞非典型性

挖空细胞非典型性 (koilocytotic atypia) 是一种细胞学改变的汇集，包括细胞核大小形状的变化，核皱缩深染，双核或多核，以及宽幅核周空晕。核周空晕形状不同，在挖空细胞内常有一个明显的核周透明带，周围有较致密的胞质凝聚。Koss 与 Durfee 进行了详细的细胞学研究，首先采用“不典型挖空细胞”以描述宫颈表层细胞的改变，并提示与非典型增生、原位癌及癌有关。组织学上，由于经历多次的脱水过程而致使挖空部位缺损性胞质内的物质消失而表现为仅仅是轮廓性的渔网状改变，这也可能是组织病理学家容易忽略表层细胞的原因之一。LSIL (低度鳞状上皮内病变, low grade squamous intraepithelial lesion) 则包含了非典型增生的成熟性鳞状细胞、角化不良细胞和挖空细胞，构成了诊断 LSIL 的要素。

临床上的扁平湿疣 (flat condyloma) 属于亚临床乳头状瘤病毒感染 (subclinical papilloma infection)，细胞学的形态学发现在扁平湿疣这个阶段细胞学是可以确认和诊断的，因为，上述 HPV 感染所致的细胞学改变是特异性很强的诊断要素，其形态学表现显示了三个诊断依据：非典型鳞状细胞增生发生在中表层细胞的核增大、核染色质增粗和凝聚、核膜不规整以及胞质的双嗜性等；非典型挖空细胞发生在相当于中层细胞的化生性细胞和表层细胞的胞质挖空化；非典型角化或不良角化则更多出现在表层不全角化细胞，其核的异型性尤为突出 (图 1-1, 图 1-2)。笔者认为只要在涂片中发现上述两种改变或三种就可以确认低级别鳞状上皮内病变的诊断，但其前提是必须要有足够的细胞和诊断标准证据予以支持。