

· 现场调查 ·

碘染色肉眼观察作为宫颈癌初筛方法的效果评价

李霓 马聪萍 孙立新 张永贞 邵淑丽 邢菊霞 鲍彦平 黄瑞德 贺立绩 乔友林

【摘要】 目的 评价碘液染色后直接肉眼观察在宫颈癌筛查中的作用,为在现阶段宫颈癌高发且经济落后地区制定宫颈癌及其癌前病变的筛查方案提供依据。**方法** 在山西省阳城县筛查人群中,以病理组织学诊断结果为金标准,利用约登指数比较使用碘液染色后肉眼观察、阴道镜、薄层液基细胞学和人乳头瘤病毒(HPV)DNA的筛查效果。**结果** 该人群(735名)平均年龄为40.80岁±10.75岁,宫颈高度鳞状上皮内瘤样变及癌(≥CIN II)的现患率为4.35%(32/735)。以病理组织学结果为金标准(≥CIN II),碘液染色后直接肉眼观察的灵敏度和特异度(≥阳性)分别为53.13和82.19,阴道镜的灵敏度和特异度(≥低度病变为阳性)分别为56.25和79.09。运用约登指数进行比较,碘液染色后直接肉眼观察和阴道镜检查之间差异无统计学意义($P>0.05$),而碘液染色后直接肉眼观察不如液基细胞学和 HPV DNA 检测($P<0.05$)。另外,经过现场短时间培训后,以前无经验的医生与有经验医生间使用碘液染色的水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 鉴于碘染色后肉眼观察的灵敏度较低,但经济易行,容易掌握,如果能够开展经常性的筛查,可以将碘液染色后直接肉眼观察作为经济落后地区宫颈癌初筛方法之一。

【关键词】 子宫颈癌; 筛查; 碘液染色后直接肉眼观察

Evaluation on the visual inspection with Lugol's iodine in cervical cancer screening program LI Ni^{*}, MA Cong-ping, SUN Li-xin, ZHANG Yong-zhen, SHAO Shu-li, XING Ju-xia, BAO Yan-ping, HUANG Rui-de, HE Li-ji, QIAO You-lin. *Department of Epidemiology, China Medical University, Shenyang 110001, China*

Corresponding author: QIAO You-lin, Email: qiaoy@public.bta.net.cn Department of Epidemiology, Cancer Institute, Chinese Academic of Medical Science, Beijing 100021, China

【Abstract】 Objective To evaluate visual inspection with Lugol's iodine(VILI) in cervical cancer screening program and to provide evidence for designing a cervical cancer screening algorithm in high risk areas of existing low-resource settings to reduce the incidence and mortality of cervical cancer. **Methods** Women in Yangcheng county, Shanxi province were screened with VILI, colposcopy, liquid-based cytology test and human papilloma virus(HPV) DNA test. The efficacy of different screening tests was compared by Youden's index based on the pathology as the gold standard. **Results** In the population being screened, the mean age was 40.80±10.75 years old. Based on pathological findings, 4.35% (32/735) of the subjects had ≥CIN (cervical intraepithelial neoplasia) II. The sensitivity and specificity for the VILI test (≥positive) were 53.13 and 82.19, while 56.25 and 79.09 were for colposcopy (≥low grade dysplasia) respectively. Comparing by the Youden's indexes, there was no statistically significant difference ($P>0.05$) between VILI and colposcopy. However, statistical significant difference ($P<0.05$) was found between VILI and liquid-based cytology test and HPV DNA test. In addition, there was no statistically significant difference ($P>0.05$) found between the experienced doctors and the newly-trained doctors working in the field station. **Conclusion** With low sensitivity when using microscope but low cost of equipments, VILI can be one of the primary screening tests in China's rural area with low-resource settings if the screening frequency is to be increased.

【Key words】 Cervical cancer; Screening; Visual inspection with Lugol's iodine

基金项目:世界卫生组织国际癌症研究所资助项目(F1/92/3-11 CHN)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学流行病学教研室(李霓);山西省阳城县肿瘤医院(马聪萍、邢菊霞、黄瑞德、贺立绩);山西省肿瘤医院(孙立新、张永贞、邵淑丽);中国医学科学院肿瘤医院流行病室(鲍彦平、乔友林)

通讯作者:乔友林,Email:qiaoy@public.bta.net.cn

目前筛查仍是预防和控制宫颈癌的主要手段^[1]。如今虽然大多数发达国家已经制定了筛查计划,但许多发展中国家或缺少筛查计划,或有筛查计划,却因财力缺乏,难以执行,致使 85% 的宫颈癌患者死亡。因而如何使大多数妇女获得筛查是当今亟待解决的问题,也是极大限度防治宫颈癌的最好途径^[2]。传统的宫颈癌防治方法为巴氏涂片阳性患者经阴道镜进一步诊断取活检,经病理证实有宫颈高度鳞状上皮内瘤样变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)者采取治疗。但是,由于目前我国细胞学诊断体系仍不完善,特别是在经济条件较差、卫生资源有限的地区,从而使得筛查工作出现障碍。因此,我们急需选择有效的筛查方法,建立适合经济较差地区的筛查方案。另外,筛查方案不仅要考虑其灵敏度和特异度,还要考虑其经济效益及其在人群宫颈癌防治工作中的实际效果。因而,世界卫生组织(WHO)极力推荐在经济不发达地区应用肉眼观察作为宫颈癌的筛查方法,提倡“即查即治”原则。然而,WHO 的经验大多都来自于印度和南非宫颈癌筛查的经验,其结果在其他国家并未被重复。2004 年 5 月,中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤医院与 WHO 国际癌症研究所合作,在山西省阳城县进行妇女人乳头瘤病毒(HPV)感染和子宫颈癌的流行病学调查,在同一受检人群里,同时使用 VIA、碘液染色、阴道镜、薄层液基细胞学、HPV DNA 检测以及活检进行宫颈病变的初筛和诊断。本文以病理结果作为金标准(\geq CIN II 为阳性),主要评价碘液染色在经济较差地区对宫颈病变的初筛效果。

对象与方法

1. 研究对象:2004 年 5-6 月在宫颈癌高发区山西省阳城县河北镇,随机选取 25 个村为普查队列;人群信息来自中国人口普查资料。在 19~59 岁智力健全并填写知情同意书的妇女中进行问卷调查;并对其中调查时无子宫切除史、无身孕、无盆腔放射治疗史、未处于月经期的已婚妇女进行妇科检查及宫颈癌的筛查。

2. 筛查方法:①醋酸染色后肉眼观察(VIA):结果分为阴性、阳性和可疑癌。②碘液染色后肉眼观察(VILI):采用 5% 碘液涂抹子宫颈,正常宫颈上皮吸碘呈棕褐色,未着色区呈芥末黄为病变区。根据未着色的程度、表面形态、边界、离鳞/柱状细胞交界的距离等作出初步诊断。结果分为阴性、阳性和可

疑癌。③电子阴道镜检:在强光源下用电子监视器(深圳金科威 SLC-2000)直接观察宫颈和下生殖道上皮的病变,并在阴道镜下指导活检。结果分为正常/炎症、低度 CIN、高度 CIN、浸润癌。④薄层液基细胞学检测:结果报告采用 2001 年重新修订的 Bethesda 细胞学检查结果报告系统(TBS)。ASCUS 及 ASCUS 以上病变为阳性。⑤ HPV DNA 检测:应用第二代杂交捕获试验(HC II)同时检测 13 种高危型 HPV DNA(Digene, Gaithersburg)。检测样本的 RLU/CO \geq 1.0(即 HPV DNA \geq 1.0 pg/ml),诊断为宫颈 HPV 感染阳性。

3. 筛查程序:受检人员经过讲解,填写知情同意书,接受流行病学危险因素问卷调查,后被随机分到两个妇科诊室中(分别由曾经受过培训较有经验的医生和初次接受短暂培训、首次使用 VILI 的医生组成)。暴露宫颈后,先由医生用细胞刷采宫颈脱落细胞,放入保存液中保存。然后由不同医生分别进行 VIA,阴道镜和 VILI 检查,由助理护士记录。任何检查都是在完全独立(盲法)的情况下进行。检查后根据记录统一取活检进行病理诊断。另外,即使阴道镜观察正常,但细胞学检查 \geq ASCUS 和 HPV 为阳性;或者细胞学检查 \geq LSIL 者均复查,宫颈四象限取活检。

4. 诊断标准:病理学诊断分为阴性、CIN I、CIN II、CIN III、微小浸润鳞癌、浸润性鳞癌和腺癌、腺细胞增生以及其他(即不满意)。细胞学和病理组织学的诊断都由中国医学科学院肿瘤医院和 WHO 的专家共同会诊,得出最终诊断结果。

5. 评价方法:应用 Foxpro 程序建立数据库及数据核查;SPSS 10.0 软件进行数据处理和统计分析。检测并比较 VILI、阴道镜和薄层液基细胞学三种筛查方法的灵敏度、特异度和约登指数等指标^[3]。

结 果

根据允许误差为 0.15P, HPV 感染率大约为 15% 来估计,样本量定为 1000 人。其中,共有 745 名当地妇女符合宫颈癌筛查和妇科检查的条件,进入到本次分析中。人群参与率为 42.22%,对于拒绝检查或漏检者,填写未参加原因表。研究人群基本信息显示:该人群的平均年龄为 40.80 岁 \pm 10.75 岁;已婚者 96.5%;7.2% 的妇女结婚两次及两次以上;小学及小学以下教育程度者占 38.3%;阴道镜诊断患有宫颈炎者占 54.77%。由于 10 人病理检查结

果缺失,因而只有 735 人纳入试验诊断效果评价分析。病理组织学检查结果显示,该人群宫颈高度鳞状上皮内瘤样变及癌(\geq CIN II)的现患率为 4.35%(32/735)。由于本文主要评价 VILI 在人群筛查中的作用,故只取 VILI 和阴道镜的部分数据结果,与薄层液基细胞学和 HPV DNA 检测结果比较,进行方法学评估。

本次研究结果显示,VILI 的灵敏度、特异度、约登指数、假阳性率和假阴性率分别为 53.13、82.19、0.3532、17.81 和 46.87;而阴道镜的灵敏度、特异度、约登指数、假阳性率和假阴性率分别为 56.25、79.09、0.3534、29.91 和 43.75(表 1)。运用约登指数对 VILI 和阴道镜进行比较,阴道镜的约登指数略好于 VILI,但二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。而与液基细胞学和 HPV DNA 检测相比较,VILI 的效果不如液基细胞学和 HPV DNA 检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 宫颈癌筛查中 VILI 和阴道镜检查结果的比较

检查方法	病理学诊断例数		合计
	\geq CIN II	正常	
VILI			
阳性	17	125	142
阴性	15	577	592
合计	32	702	734*
阴道镜			
阳性	18	147	165
阴性	14	556	570
合计	32	703	735

* 有 1 例未做 VILI 检查

曾经受过培训,较有经验的医生 VILI 的灵敏度、特异度、约登指数、假阳性率和假阴性率分别为 64.29、72.14、0.3643、27.89、35.71;而在本次筛查现场经过短期培训的医生的 VILI 灵敏度、特异度、约登指数、假阳性率和假阴性率分别为 50.00、86.34、0.3634、13.66、50.00(表 2)。有经验医生的 VILI 效果稍稍好于在本次筛查现场短期培训的医生。运用约登指数对其进行比较,二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

本研究是以人群为基础,在同一对象人群中,以病理组织学诊断为金标准,对 VILI 诊断效果进行的评价,这在国内尚属首次。本研究是在阴道镜指导下取活检,另外,即使阴道镜观察正常,但是细胞学检查 \geq ASCUS,HPV 为阳性;或者细胞学检查 \geq

LSIL 者均复查(宫颈四象限取活检),且最终以组织病理学诊断为金标准进行评价,研究结果较为真实可靠。

表 2 宫颈癌筛查中不同医生检查结果的比较

培训情况	病理学诊断例数		合计
	\geq CIN II	正常	
以前受过培训			
阳性	8	85	93
阴性	6	274	280
合计	14	359	373
现场培训医生			
阳性	9	40	49
阴性	9	303	312
合计	18	343	361

本次研究结果表明,VILI 的初筛效果要好于以往的传统巴氏涂片法。据 Meta 分析报道,巴氏细胞学涂片的灵敏度相当低,仅在 20%~35% 左右^[4],相对于传统的巴氏涂片,VILI 的漏诊较少。根据约登指数这一综合评价指标显示,本研究 HPV DNA 检测的效果最好,其次为薄层液基细胞学(另文报道)。VILI 的初筛效果明显不如 HPV DNA 检测和薄层液基细胞学。以前的研究也证实,与其他筛查方法相比较,薄层液基细胞学、HPV DNA 检测等技术在宫颈癌筛查中的准确性很高^[5]。但是以本次筛查现场——山西省阳城县为例,2003 年当地农民人均可支配收入仅 2688 元。同时,在阳城县并没有细胞学诊断的医生,也缺乏薄层液基细胞学和 HPV DNA 检测的设备和技術。因而,综合考虑设备需求和经济条件等原因,目前,薄层液基细胞学和 HPV DNA 检测等筛查手段尚不能在发展中国家和落后地区大范围开展^[6,7]。

鉴于此,我们需要在经济较为落后地区,开展相对简单、最少依赖操作设施、适应地区需要的宫颈癌筛查方法。作为在经济落后地区开展宫颈癌筛查的备选方法,肉眼直接观察法越来越成为研究焦点,全球宫颈癌联盟(ACCP)认为可以将肉眼直接观察法作为传统细胞学的替代初筛方法^[8,9]。通过本次研究可以看出,VILI 的初筛效果与阴道镜并无差别。而且,经过有经验的医生现场短期培训,以前并无 VILI 诊断经验的医生也能达到较好水平。由此可见,VILI 易于培训,费用低廉,同时可以快速得出诊断结果,适合在大规模人群筛查中使用,可以做到“即查即治”中“即查”的要求。另外,与阴道镜检查相比较,VILI 的设备要求更低,几乎不需要特别添加设备。因而,VILI 符合目前经济落后、缺少设备

的地区开展宫颈癌初筛。

根据文献报道, VIA 的灵敏度大约在 25% ~ 90%^[5,10,11], 特异度 60% ~ 85%^[5,11-13]。而 VILI 的应用目前还不普遍, 据 Sankaranarayanan 等^[13,14] 在印度开展的多中心人群筛查数据表明, VILI 的灵敏度和特异度的范围分别为 87.2% ~ 91.7% 和 84.7% ~ 85.4%, 其结果要好于 VIA, 尤其是对于 HSIL 的诊断灵敏度要高于 VIA^[14]。本次研究 VILI 敏感度和特异度分别为 53.13、82.19, 约登指数为 0.3532, 这可能与取病理活检指标有关。本项研究不仅可在阴道镜下发现异常进行活检, 同时细胞学检查 ≥ ASCUS, HPV 为阳性; 或者细胞学 ≥ LSIL 者均复查, 宫颈四象限取活检, 保证了以组织病理学诊断为金标准进行评价的真实性。虽然与 1999 年山西省襄垣筛查 VIA 的数据存在差距, 但是襄垣肉眼诊断的数据是中国医学科学院妇科专家和英国妇科专家共同诊断的结果; 而本次研究, 却完全是依靠基层医生的诊断。由此可见, 虽然以肉眼观察的诊断完全依赖诊断者的主观判断, 并依赖诊断者的医疗背景和经验, 但是肉眼观察技术易于培训, 容易为基层医生所掌握, 此方法可以在实际筛查中应用。

从本次研究结果可以看出, VILI 的灵敏度较低, 造成部分漏诊, 但经济易行, 容易掌握。如果能开展经常性的筛查工作, 提高筛查频率, 缩短筛查间隔时间, 在经济落后地区, 使用 VILI 进行子宫颈癌的初筛是可行的。目前, 中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所与美国卫生科技推广研究所合作, 正致力于发展适合经济落后地区价廉的 HPV 快速批量检测技术。

参 考 文 献

- 1 赵方辉, 乔友林. 宫颈癌流行病学研究进展. 见: 李立明, 主编. 流行病学进展. 第 10 卷. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 89-105.
- 2 乔友林, 章文华. 子宫颈癌的筛查及早诊早治. 见: 董志伟, 主编. 中国癌症研究进展. 北京: 北京大学医学出版社, 2004.
- 3 章扬熙, 主编. 医学科研设计与卫生统计——现代高级医学科研、发明方法学. 郑州: 郑州大学出版社, 2005.
- 4 Fahey MF, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*, 1995, 141: 680-689.
- 5 乔友林, 章文华. 子宫颈癌筛查方法的横断面比较研究. *中国医学科学院院报*, 2002, 24: 50-54.
- 6 Denny L, Kuhn L, Pollack A, et al. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer*, 2000, 89: 826-833.
- 7 Kuhn L, Denny L, Pollack A, et al. Human papilloma virus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 818-825.
- 8 Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, et al. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005, 89 suppl 2: s30-s37.
- 9 Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *Int J Gynaecol Obstet*, 2005, 89 suppl 2: s55-s59.
- 10 Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal R, et al. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13: 626-632.
- 11 杨玲, 章文华. 山西子宫颈癌筛查方法比较的可行性研究. *中国肿瘤*, 2000, 9: 391-392.
- 12 University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet*, 1999, 353: 869-73.
- 13 Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara D, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer*, 2003, 106: 404-408.
- 14 Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley R, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer*, 2004, 110: 907-913.

(收稿日期: 2005-07-21)

(本文编辑: 张林东)

· 书 讯 ·

欢迎邮购《循证医学: 循证医疗卫生决策》

由英国卫生图书馆馆长、牛津大学循证医学创建人、《循证医疗卫生决策》杂志创始人 Muir Gray 爵士和香港中国考科兰分中心主任、北京大学长学学者、北京大学循证医学中心主任唐金陵教授合著的《循证医学: 循证医疗卫生决策》已于 2004 年 11 月由北京大学医学出版社出版。全书 50 万字, 469 页, 共有 16 个章节和 5 个关于证据检索、过筛、评估、储存和利用的附录, 以及中英、英中专业词汇对照和主题词索引。该书以决策中的证据为主线, 围绕循证医学的各个侧面, 展开全面、翔实的剖析和讨论。另外, 书中还引用了大量名人名言, 供授课和写作时参考。该书适合于任何希望了解循证医学的医学工作者, 尤其是医疗卫生管理和决策人员。有关详细介绍请登录北京大学循证医学中心网站: <http://pkuebm.bjmu.edu.cn> 全书定价 89 元, 有兴趣购买者可直接与北京大学医学出版社联系, 地址: 北京市海淀区学院路 38 号北京大学医学部院内, 邮编 100083, 电话 010-82802495。