

# 细胞学与人乳头瘤病毒检测在筛查宫颈高度病变方案中的评价

王国萍 李瑞珍 乌兰娜 李鹂 刘志红 王纯 周艳秋 翁雷明 吴瑞芳

**【摘要】** 目的 评价改良取样巴氏涂片(Pap)、液基细胞学检查(LCT)和第二代杂交捕获法(HC-II)人乳头瘤病毒(HPV)筛查宫颈高度以上病变方案的价值。方法 2007年12月至2008年3月在深圳市福田区上梅林社区按年龄采取分层抽样法对425名30~59岁妇女进行宫颈瘤筛查,同期在北京大学深圳医院宫颈瘤早诊早治中心按年龄采取分层抽样法对75名30~59岁妇女进行宫颈瘤筛查。每名妇女行改良Pap(采用液基细胞学刷取样)、LCT和HC-II法HPV。对细胞学结果 $\geq$ 不典型鳞状细胞(ASCUS)或HPV检测阳性者行阴道镜下多点活检和宫颈管搔刮术,以病理检查结果为金标准评价改良Pap、LCT、HC-II法HPV、Pap-HPV平行试验、Pap-HPV系列试验、LCT-HPV平行试验和LCT-HPV系列试验7种方案筛查宫颈高度以上病变方案的价值。结果 (1)社区筛查出宫颈上皮内瘤变(CIN)II 7例,CIN III 7例,宫颈癌1例;医院筛查出CIN II 9例,CIN III 11例,宫颈癌3例。(2)HC-II法HPV和细胞学联合HC-II法HPV平行试验筛查CIN II以上病变的灵敏度在95%以上,阴性预测值接近100%。(3)改良Pap和LCT的筛查效率和不满意率的差异无统计学意义。(4)Pap-HPV平行试验筛查宫颈高度以上病变的效价优于LCT-HPV平行试验。结论 筛查宫颈高度病变,建议采用HC-II法HPV和细胞学联合HC-II法HPV平行试验为首选,其中改良Pap联合HC-II法HPV平行试验为最佳推荐方案。

**【关键词】** 宫颈高度病变; 人乳头瘤病毒; 筛查

**Role of cytological test for cervix to identify human papillomavirus in the screening program on serious cervical lesion** WANG Guo-ping, LI Rui-zhen, WU Lan-na, LI Juan, LIU Zhi-hong, WANG Chun, ZHOU Yan-qiu, WENG Lei-ming, WU Rui-fang. Department of Obstetrics and Gynecology of Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Corresponding author: WU Rui-fang, Email: wurf100@126.com

**【Abstract】** Objective To evaluate the value of cervical cytology and hybrid capture II (HC-II) human papillomavirus (HPV) test for screening cervical lesion. Methods Conventional papanicolaou (Pap) smear by improved take-samples, liquid-based cytology test (LCT) and HC-II human papillomavirus test were performed in 425 women in Shang Mei-lin community of Futian region in Shenzhen city, from December 2007 to March 2008 and the above methods were performed in 75 women in Shenzhen Hospital of Peking University at the same time. Age stratified sampling was used. Samples of Pap were taken a broom-type sampling device (take-samples used for LCT) with split-sampling method. Those women with HPV-positive, Pap $\geq$ atypical squamous cells of undetermined sign (ASCUS) or LCT $\geq$ ASCUS received multi-spot biopsy and endocervical curettage under colposcopy. Final diagnosis would depend on pathological findings as well, to evaluate the values of Pap, LCT, HC-II HPV, Pap-HPV parallel test, LCT-HPV parallel test, Pap-HPV serial test and LCT-HPV serial test for the screening program on cervical cancer. Results (1) In this study, 7 women had cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II, another 7 had CIN III, 1 had cervical cancer in the community; 9 had CIN II, 11 had CIN III, 3 had cervical cancer in the hospital, respectively. (2) The sensitivity of HC-II HPV and cytology-HPV parallel test for detecting  $\geq$ CIN II was  $>95.0\%$  while negative pre-value were nearly 100.0%. (3) There were no significant differences of screening effectiveness and unsatisfactory rates between Pap of improved take-samples and LCT. (4) The cost-effectiveness ratio of Pap-HPV parallel test was higher than LCT-HPV parallel test. Conclusion It was suggested that the first choice for screening of cervical serious lesion were HC-II HPV and cytology-HPV parallel test while Pap-HPV parallel test was the best method for screening purposes.

**【Key words】** Cervical high lesion; Human papillomavirus; Screening

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.06.022

作者单位: 518036 北京大学深圳医院宫颈瘤早诊早治中心

通信作者: 吴瑞芳, Email: wurf100@126.com

宫颈癌是女性生殖道肿瘤中发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,且是目前惟一的病因明确的癌症<sup>[1]</sup>。在西方国家,宫颈癌普查采用巴氏涂片(Pap)已经有效地降低了发病率。但是,在美国有研究发现,细胞学与人乳头瘤病毒(HPV)筛查比较,反复的细胞学筛查效果低而花费更多。近年中国癌症研究基金会针对不同地区经济条件推荐使用不同的筛查方案。筛查试验的选择除要求安全无创、快速易行、具有较高灵敏度、特异度等,效益价格比(cost-effectiveness ratio)越来越引起重视。有研究认为使用灵敏度高筛查间隔较长的方法比使用灵敏度低筛查间隔短的方法更有效,而且费用更低<sup>[2]</sup>。本次研究评价改良Pap、液基细胞学检查(LCT)、第二代杂交捕获法(HC-II)HPV筛查宫颈高度以上病变不同方案的价值,为大样本人群宫颈癌筛查方案的选择提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:2007年12月至2008年3月在深圳市福田区上梅林社区按年龄采取分层抽样法对425名30~59岁妇女进行宫颈癌筛查,同期在北京大学深圳医院宫颈癌早诊早治中心按同样方法对75名30~59岁妇女进行宫颈癌筛查。

2. 研究方法:每名筛查对象先用液基细胞学专用刷取样行巴氏染色,涂片后的刷头放入装有CytoRich保存液的小瓶内行LCT,然后用HC-II法HPV专用刷取样进行HC-II法HPV检测。本次筛查细胞学阳性阈值为不典型鳞状细胞(ASCUS),HPV阳性阈值为相对光单位/标准阳性对照的比值≥1.0。凡细胞学筛查结果≥ASCUS或HPV检测阳性者行阴道镜下多点活检和宫颈管搔刮术。

3. 统计学分析:采用SPSS 13.0软件进行数据处理和统计学分析,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curves, ROC),Z检

验比较改良Pap、LCT、HC-II法HPV、Pap-HPV平行试验、Pap-HPV系列试验、LCT-HPV平行试验、LCT-HPV系列试验的效率。

结果

1. 基本资料:425例社区筛查妇女中30~34岁87例,35~39岁128例,40~44岁107例,45~49岁38例,50~54岁38例,55~59岁27例;筛查出宫颈上皮内瘤变(CIN)II 7例,CIN III 7例,宫颈癌1例。75例医院筛查妇女中30~34岁18例,35~39岁21例,40~44岁14例,45~49岁7例,50~54岁7例,55~59岁8例;筛查出CIN II 9例,CIN III 11例,宫颈癌3例。

2. 不同筛查方案的指标评价:两组人群不同筛查方案的评价见表1。

对社区人群不同筛查方案绘制ROC,Pap、LCT、HC-II法HPV、Pap-HPV平行试验、LCT-HPV平行试验、Pap-HPV系列试验、LCT-HPV系列试验ROC下面积分别为0.814、0.865、0.930、0.927、0.920、0.817、0.876;医院人群7种方案对应的ROC下面积分别为0.802、0.853、0.824、0.817、0.837、0.809、0.841。对社区和医院人群不同方案的ROC下面积进行Z检验,各方案的筛查效率间存在一定差异,但均无统计学意义(P>0.05),见表2。

3. 改良Pap与LCT的比较:

(1)两种细胞学方法分别以ASCUS、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)(包括ASC-H)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)为阳性阈值绘制ROC(图1、2)。两种方法均以ASCUS对应的点最靠近坐标左上方,对应ROC下面积最大,分别为0.830、0.859。Z检验比较两种方法ROC下面积,P>0.05,差异无统计学意义。说明宫颈细胞学筛查方法阳性阈值以ASCUS效率最高,且两者筛查效率的差异无统计学意义。

(2)两种宫颈细胞学方法的诊断分类见表3。

表1 社区和医院两组人群不同方案筛查CIN II以上病变的指标评价

筛查方案	社区人群							医院人群						
	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比	约登指数
Pap*	66.7	96.1	38.5	98.7	17.1	0.35	0.63	73.9	86.5	70.8	88.2	5.5	0.30	0.60
LCT*	80.0	93.0	29.3	92.9	11.4	0.22	0.73	78.3	92.3	81.8	90.6	10.2	0.24	0.71
HC-II法HPV	100.0	86.1	20.8	100.0	7.2	0.00	0.86	95.7	69.2	57.9	97.3	3.1	0.06	0.65
Pap-HPV平行	100.0	85.4	20.0	100.0	6.8	0.00	0.85	100.0	63.5	54.8	100.0	2.7	0.00	0.64
LCT-HPV平行	100.0	83.9	18.5	100.0	6.2	0.00	0.84	100.0	67.3	57.5	100.0	3.1	0.00	0.67
Pap-HPV系列	66.7	96.8	43.5	98.8	20.8	0.34	0.64	69.6	92.3	80.0	87.3	9.0	0.33	0.62
LCT-HPV系列	80.0	95.1	37.5	99.2	16.3	0.21	0.75	73.9	94.2	85.0	89.0	12.7	0.28	0.68

注:\*细胞学筛查阳性阈值≥ASCUS

表 2 两组人群不同筛查方案 ROC 曲线下面积的比较

筛查方案	社区人群			医院人群		
	A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub>	Z 值	P 值	A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub>	Z 值	P 值
Pap vs. LCT	0.051	0.53	>0.05	0.051	0.62	>0.05
Pap vs. HPV	0.116	1.54	>0.05	0.022	0.28	>0.05
LCT vs. HPV	0.065	1.04	>0.05	0.029	0.39	>0.05
Pap vs. Pap-HPV 平行	0.113	1.50	>0.05	0.015	0.19	>0.05
Pap-HPV 平行 vs. Pap-HPV 系列	0.110	1.46	>0.05	0.008	0.10	>0.05
LCT vs. LCT-HPV 平行	0.055	0.87	>0.05	0.016	0.23	>0.05
LCT-HPV 平行 vs. LCT-HPV 系列	0.044	0.70	>0.05	0.004	0.05	>0.05
Pap-HPV 平行 vs. LCT-HPV 平行	0.007	0.32	>0.05	0.020	0.31	>0.05

表 3 改良 Pap 和 LCT 的诊断分类

细胞学诊断	社区人群				医院人群			
	Pap		LCT		Pap		LCT	
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)
Nil	387	91.1	376	88.5	48	64.0	49	65.3
ASC-US	9	2.1	21	4.9	11	14.7	6	8.0
ASC-H	1	0.2	1	0.2	1	1.3	1	1.3
AGC	1	0.2	1	0.2	2	2.7	0	0.0
LSIL	5	1.2	6	1.4	4	5.3	5	6.7
HSIL	10	2.4	12	2.8	6	8.0	10	13.3
Can	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
UNS	12	2.8	8	1.9	3	4.0	4	5.3
合计	425	100.0	425	100.0	75	100.0	75	100.0

注: Nil: 非 CIN/癌; ASC-US: 意义不明确的 ASCUS; ASC-H: ASCUS, 不排除 HSIL; AGC: 非典型性腺细胞; Can: 癌; UNS: 不满意

社区和医院人群两种细胞学方法的不满意率经  $\chi^2$  检验,  $P$  值均  $>0.05$ , 差异无统计学意义。

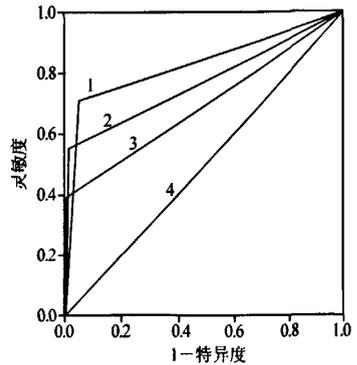
(3) 两种细胞学方法细胞涂片的对照见图 3、4, 均来自同一例研究对象, 最终病理诊断为 CIN III。

4. 社区和医院人群不同筛查方案的效益价格比: 改良 Pap、LCT、HC-II 法 HPV 检测费用分别是人民币 50、200、345 元, 阴道镜检和病理检查费用 390 元。不同筛查方案筛出例数和费用情况见表 4。

表 4 不同筛查方案筛出例数和费用

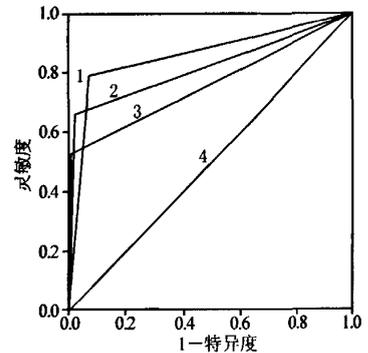
筛查方案	社区人群		医院人群	
	筛出例数	费用(万元)	筛出例数	费用(万元)
Pap	10	3.1	17	1.3
LCT	12	9.7	18	2.4
HC-II 法 HPV	15	17.5	22	4.1
Pap-HPV 平行	15	19.7	23	4.6
LCT-HPV 平行	15	26.4	23	5.6
Pap-HPV 系列	10	3.9	16	2.0
LCT-HPV 系列	12	11.1	17	3.0

分别计算社区和医院人群筛查方案每花费 1 万元检出 CIN II 以上病变例数, 即斜率(筛出例数/费用), 得知改良 Pap 的效益价格比最高, Pap-HPV 平行试验的效益价格比高于 LCT-HPV 平行试验(图 5)。



注: 1: 巴氏 ASCUS; 2: 巴氏 LSIL (包括 ASC-H); 3: 巴氏 HSIL; 4: 参考线

图 1 改良 Pap 筛查 CIN II 以上病变不同阈值下的 ROC 曲线



注: 1: 液基 ASCUS; 2: 液基 LSIL (包括 ASC-H); 3: 液基 HSIL; 4: 参考线

图 2 LCT 筛查 CIN II 以上病变不同阈值下的 ROC 曲线

### 讨论

本研究中社区人群改良 Pap 筛查 CIN II 以上病变以 ASCUS 为阳性阈值灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 96.1%, LCT 的灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 93.0%; 医院人群改良 Pap 的灵敏度和特异度分别为 73.9% 和 86.5%, LCT 的灵敏度和特异度分别为 78.3% 和 92.3%。山西省妇女宫颈癌大规模筛查, LCT 以 ASCUS 为阳性阈值筛查 CIN II 以上病变的灵敏度为 94%, 特异度为 78%<sup>[3]</sup>。本研究中 LCT 的灵敏度低于上述研究, 而特异度则相反。随着宫颈癌病因的确定, 高危型 HPV 检测方法在不断改进, 目前 HC-II 法 HPV 检测已成为较好的宫颈癌筛查方法。山西省宫颈癌高发地区报道 HC-II 法 HPV 筛查 CIN II 以上病变的灵敏度为 95.2%, 特异度为 86.9%<sup>[4]</sup>。本研究社区人群 HC-II 法 HPV 检测的灵敏度和特异度分别为 100.0% 和 86.1%, 与山西省的研究结果相似。

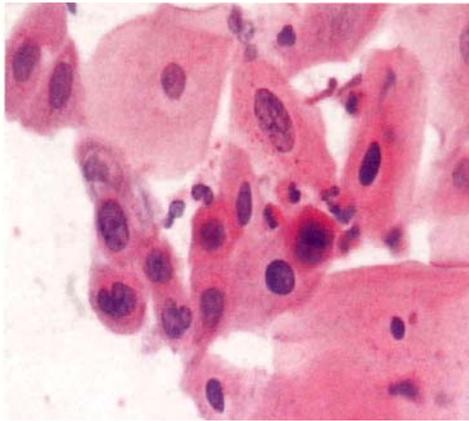


图3 改良 Pap:LSIL (×400)

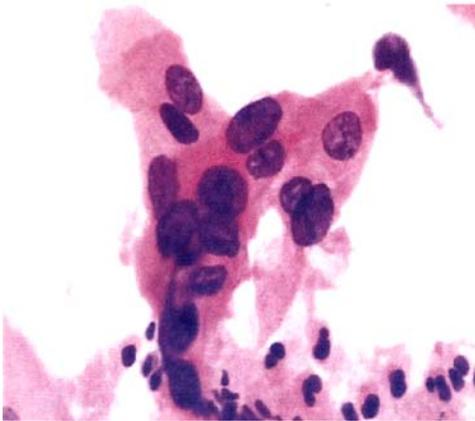


图4 LCT:HSIL (×400)

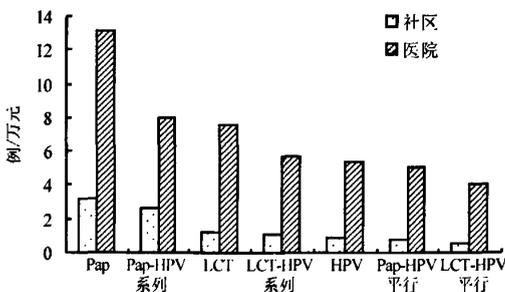


图5 不同筛查方案筛出例数/费用

本研究细胞学标本采用分配样本法,即一次取材后先行巴氏涂片,剩余的细胞制成液基细胞涂片。有学者认为采用巴氏涂片可得到有代表性的细胞标本,而液基细胞涂片上的细胞可能与前涂片上的细胞不同,这样可能没有完全表现出LCT技术的优势<sup>[5]</sup>。然而这种取样法最大的优点是试验对象为同一主体,可避免试验对象匹配带来的误差。Davey等<sup>[6]</sup>在比较6篇高质量的传统巴氏涂片和液

基细胞学研究论文中有5篇是采用分配样本法,且在32篇中等质量的研究中并没有显示分配样本法获得的液基细胞学涂片质量比独立样本差。此外,有研究显示巴氏涂片上只有20%细胞样本能保留<sup>[7]</sup>,另80%的细胞行液基细胞涂片。

本研究的巴氏涂片改良取样与LCT筛查的效率和不满意率的差异无统计学意义,与Davey等<sup>[6]</sup>、Obwegeser和Brack<sup>[8]</sup>的研究结论一致。LCT有较高的宫颈异常细胞检出率及标本满意度的原因,是使用了较好的取样技术。当传统涂片使用合适的取样器时LCT的优势并不明显。本研究采用合适的取样器——液基细胞学刷取样,小刷的摩擦力不仅可使宫颈上皮细胞脱落,而且能使细胞较薄且均匀平铺在载玻片上,避免细胞重叠,利于细胞学医师的判读,从而提高诊断水平。而LCT作为细胞学筛查的一项新技术,使病理医师阅片时花费的时间更短,阅片效率更高。总之,两种细胞学方法各有特点,均是宫颈癌细胞学筛查不可缺少的手段。

应用细胞学筛查宫颈病变的灵敏度低于高危型HPV,但是将细胞学检查联合HPV筛查可以进一步提高筛查的灵敏度。细胞学联合HPV筛查分为平行试验和系列试验(前者阳性是指两项筛查任意一项阳性;后者为先采用相对廉价的细胞学检测,若细胞学检测阳性则进一步行HPV检测,只有HPV检测也阳性系列试验方为阳性)。本研究中社区和医院人群HC-II法HPV和细胞学联合HPV平行试验的灵敏度均在95%以上,阴性预测值接近100%。阴性预测值高可考虑适当延长筛查间隔的时间<sup>[9]</sup>。本研究中各筛查方案的ROC下面积经Z检验认为相互之间的筛查效率差异无统计学意义,这与李瑞珍等<sup>[10]</sup>得出的结论相似。尽管各方案之间筛查效率的差异无统计学意义,但是ROC下面积的具体值不相同。ROC下面积可以用来综合评价诊断的准确性,当面积>0.5时,值越高,说明诊断的价值性越高<sup>[11]</sup>。本试验社区人群HPV检测、Pap-HPV平行试验、LCT-HPV平行试验ROC下面积均在0.9以上,说明该三种方案诊断价值非常高。

Pap的效价比最高,但单纯以效价比最高者来选择筛查方案,漏筛率也相对较高,还应考虑到每发生一例宫颈浸润癌所带来的费用和损失,所以应选择敏感性相对高而费用适中的筛查方案为佳,这样不仅可以延长筛查间隔时间,且可使筛查总费用降低。

综上所述,宫颈高度病变筛查建议首选HC-II法HPV和细胞学联合HC-II法HPV平行试验,其中

改良 Pap 联合 HC-II 法 HPV 平行试验为本研究最佳推荐方案。

### 参 考 文 献

- [1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189(1):12-19.
- [2] Maxwell GL, Carlson JW, Ochoa M, et al. Costs and effectiveness of alternative strategies for cervical cancer screening in military beneficiaries. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(4):740-748.
- [3] Belinson JL, Qiao YL, Pretorius R, et al. Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *J Gynecol Oncol*, 2001, 83(2):439-444.
- [4] 乔友林, 章文华, 李凌, 等. 子宫颈癌筛查方法的横断面比较研究. *中国医学科学院学报*, 2002, 83(2):439-444.
- [5] 苏涛. 液基薄层细胞学技术在宫颈癌变筛查中的应用及评价. *国外医学妇产科学分册*, 2004, 31(4):252-255.
- [6] Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*, 2006, 367(9505):122-132.
- [7] Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol*, 1994, 101(2):215-219.
- [8] Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? *Acta Cytol*, 2001, 45(5):709-714.
- [9] Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Ca Cancer J Clin*, 2002, 52(6):342-362.
- [10] 李瑞珍, 吴瑞芳, 乌兰娜, 等. 高危型人乳头瘤状病毒检测与液基细胞学观察及其联合分析对宫颈癌筛查的意义. *中国癌症杂志*, 2008, 18(3):190-194.
- [11] 颜虹, 徐勇勇, 赵耐青, 等. *医学统计学*. 北京: 人民卫生出版社, 2005:221.

(收稿日期:2009-01-11)

(本文编辑:张林东)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊对统计学方法的要求

统计学符号按 GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定一律采用斜体排印,常用:①样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  (中位数用  $M$ );②标准差用英文小写  $s$ ;③标准误用英文小写  $s_x$ ;④  $t$  检验用英文小写  $t$ ;⑤  $F$  检验用英文大写  $F$ ;⑥ 卡方检验用英文小写  $\chi^2$ ;⑦ 相关系数用英文小写  $r$ ;⑧ 自由度用英文小写  $v$ ;⑨ 概率用英文大写  $P$  ( $P$  值前应给出具体检验值,如  $t$  值、 $\chi^2$  值、 $q$  值等),  $P$  值应给出实际数值,不宜用大于或小于表示,而用等号表示,小数点后保留 3 位数。

**研究设计:**应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

**资料的表达与描述:**用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(Q_n)$  表达呈偏态分布的定量资料,用统计图时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

**统计学分析方法的选择:**对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

**统计结果的解释和表达:**当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式即可满足需要,无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。