

光电探测系统与细胞学检测在宫颈癌筛查中的对照研究

和秀魁,罗喜平,毛玲芝,陈桂英,黎云,张江宇(广东省妇幼保健院/广州医学院附属广东省妇儿医院,广东广州 510010)

摘要:目的 探讨光电探测系统(TS)与细胞学检测在宫颈癌筛查中的临床意义。方法 对 392 例患者依次进行 TS、巴氏涂片(Pap)、液基薄层细胞学检测(TCT)及人类乳头状瘤病毒(HPV)检测,以阴道镜和病理学检查为金标准,比较 4 种方法及联合方法的灵敏度、特异度、Kappa 值和应用受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积。结果 (1)Pap、TCT、TS 及 HPV 检测的灵敏度分别为 32.2%、42.2%、74.4%和 47.8%, 特异度分别为 96.7%、93.7%、78.8%和 84.8%。TCT 并联 HPV、TCT 并联 TS、Pap 并联 TS、HPV 并联 TS 的灵敏度分别为 65.6%、87.8%、82.2%和 86.7%, 特异度分别为 81.1%、74.5%、75.8%和 67.2%。(2)比较 ROC 曲线下面积,TS 与 Pap、TS 与 HPV 检测有统计学差异($P<0.05$),而 TCT 与 Pap、TCT 与 TS 没有统计学差异;使用并联筛查方法时,TS 并联其他方法与相应非 TS 方法比较,有统计学差异($P<0.05$),但与单独使用 TS 相比,无统计学差异,四种并联方法之间无统计学差异。结论 (1)TS 作为一种宫颈癌早期筛查技术,具有即时检测即时诊断的效果。(2)本研究中 TS 的诊断效果评价优于 Pap 及 HPV,等同于 TCT,TS 联合细胞学检测可以提高细胞学检测的筛查效果。

关键词:光电探测系统;细胞学检测;宫颈癌筛查

中图分类号:R737.33 文献标志码:A 文章编号:1673-4254(2010)10-2304-03

An optoelectronic cervical cancer screening system for screening cervical cancer: comparison with cervical cytology

HE Xiu-kui, LUO Xi-ping, MAO Ling-zhi, CHEN Gui-ying, LI Yun, ZHANG Jiang-yu

Guangdong Provincial Women and Children's Hospital, Guangzhou 510010, China

Abstract: Objective To study the clinical value of optoelectronic cervical cancer screening system (TruScreen, TS) in the screening of cervical cancer in comparison with cervical cytology test. **Methods** A total of 392 patients were screened by TS, Pap, TCT, and HPV using the pathological and colposcopic results as the golden standard. The sensitivity, specificity, Kappa value and the area of under ROC of each method and their combinations (parallel tests) were compared. **Results** The sensitivity of TS, Pap, TCT and HPV were 32.2%, 42.2%, 74.4% and 47.8%, with specificity of 96.7%, 93.7%, 78.8% and 84.8% in detecting cervical cancer, respectively. The sensitivity of the parallel tests, namely TCT/HPV, TCT/TS, Pap/TS and HPV/TS were 65.6%, 87.8%, 82.2% and 86.7%, with the specificity of 81.1%, 74.5%, 75.8% and 67.2%, respectively. In light of the areas of under ROC, significant differences were noted between the parallel tests of TS/Pap and TS/TCT ($P<0.05$), but not between TCT/Pap and TCT/TS ($P>0.05$); significant differences were found between the parallel tests with TS and those without TS ($P<0.05$), but not between TS alone and the parallel tests incorporating TS ($P>0.05$), nor between the 4 parallel tests ($P>0.05$). **Conclusion** As a new modality for early screening of cervical carcinoma, TS offers a means for real-time cancer detection with better diagnostic efficacy than Pap and HPV and equivalent efficacy to TCT. The combination of TS and cytological tests can further enhance the diagnostic accuracy.

Key words: TruScreen cervical cancer screening system; cervical cytology test; cervical cancer screening

宫颈癌是一个全球性的健康问题,防止宫颈癌的关键是及时高效的筛查。目前我国基层及许多发展中国家主要用巴氏涂片作为宫颈癌的筛查方法,其优点是价格低廉,而缺点是敏感性低,且在标本采集、传输及交通等过程中存在许多潜在的误差。TCT 联合高危 HPV 检测可提高子宫颈癌筛查的效率,是目前国际推荐的最佳筛查方案,但因其价格昂贵并且需要专门设备与技术人员而推广受限。以上筛查方法在采

集样本和得到结果之间均有时间的延误,不利于病人的召回。光电探测系统(TS)是根据固有荧光原理发明的一种新型子宫颈癌筛查技术,具有无创无痛、需时短,方法简便,可立即出结果及重复检测等优点。本研究以阴道镜检查及病理结果为金标准,在同一人群中同时比较细胞学检查(Pap、TCT)、HPV 检测和 TS 对宫颈病变的诊断效果,以了解 TS 在宫颈癌筛查中的作用。

收稿日期:2010-04-22

基金项目:广东省医学科研基金(B2007019)

作者简介:和秀魁(1973-),女,副主任医师,E-mail: ama_he@163.com

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月~5 月到广东省妇幼保健院妇科进行机会性宫颈癌筛查患者 392 例, 年龄 18~65 岁, 所有研究对象均有性生活史, 无急性生殖道炎症, 无子宫颈锥切和子宫切除史, 非妊娠期, 既往无宫颈上皮内瘤样病变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 行物理治疗史; 非分娩后 6 周内及月经期。

1.2 研究方法

392 例受试者经知情同意后同时进行 TS、Pap、TCT、HPV 检测, 并在出结果后 3 个月内行阴道镜检查。对 HPV 检测为高危阳性, 同时细胞学 (Pap 和 / 或 TCT) 检测 \geq ASCUS, 或两种细胞学检查中任意一种 \geq LSIL 的病例, 或 TS 显示异常者, 行阴道镜下多点活检。对细胞学检测及 TS 检测正常者, 如阴道镜下可疑宫颈 CIN 病变者, 在可疑部位取活检。对活检病理为 CINII 以上病变者行宫颈锥切。

1.2.1 TS 检测 使用澳大利亚 Polartechinics 有限公司提供的宫颈筛查光电探测系统及一次性感应器, 结果以数值 0.5 为界限, 大于 0.5 为正常, 小于 0.5 为异常。

1.2.2 宫颈脱落细胞学检查 采用传统巴氏涂片法, 采用新柏氏公司提供的新柏氏保存液用于液基细胞学检查。采用 2001 年国际癌症协会 (NCI) 推荐的 TBS^[1] 分类标准。本研究采用 \geq ASC-US 和 AGUS 定为细胞学阳性病变, 这是通过绘制 ROC 曲线, 得到较好的诊断界点来确认^[2]。对 TCT 法和 Pap 法筛查方案绘制 ROC 曲线, 发现在 TCT 及 Pap 的 ROC 曲线上 ASCUS 对应的点均最靠近坐标左上方, 是敏感度和特异度均较高的筛查临界值。

1.2.3 HPV 检测 采用香港凯普公司提供的 DNA 提取试剂盒和 HPV 基因微阵列分型检测试剂盒, 采用 HybriMax 技术检测 21 种 HPV 亚型, 将高危型定为 HPV 阳性病变。

1.2.4 阴道镜检查 检测仪器为北京四维赛洋有限公司的 VIZYD 型阴道镜, CIN 的阴道镜判定标准采用 1990 年子宫颈病理与阴道镜国际联盟 (IFCPC) 第 7 次大会制定的统一标准^[3]。阴道镜下见异常宫颈图像者, 在该部位取活检; 未见异常图像, 则在 3、6、9、12 点取活检。

1.2.5 组织病理检查 常规石蜡切片及 HE 染色, 光镜观察。病理诊断包括无上皮内瘤样病变、CINI、CINII、CINIII、早期浸润癌和浸润癌。将 \geq CINI 级定为病理学阳性病变。

1.3 统计学处理

以宫颈组织病理学及阴道镜检查诊断作为金标准, 计算不同方法的敏感度、特异度、Kappa 值并绘制 ROC 曲线及比较 ROC 曲线下面积。所有统计均由

SAS13.0 软件进行统计分析, ROC 曲线下面积采用 Z 检验比较, 所有检验水准 α 均为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料

392 例受试者年龄 18~65 岁, 平均年龄 (32 \pm 8.3) 岁, 实验过程无出现重大副反应。

2.2 阳性结果

TS、Pap、TCT、HPV 检测阳性结果分别为 33.4% (131/392)、9.9% (39/392)、14.5% (57/392) 和 22.7% (89/392), 病理学检查阳性结果为 23.0% (90/392), 其中 CINI 71 例, CINII 18 例, CINIII 1 例。

2.3 单独使用 4 种筛查方法的诊断效果评价

4 种方法单独使用时诊断效果评价见表 1。TS 筛查敏感度最高, 与金标准的诊断一致性 Kappa 值最大。TS 与 Pap、TS 与 HPV 的诊断效果不同, 而 TCT 与 Pap、TCT 与 TS 的诊断效果无统计学差异。

表 1 4 种方法单独使用时诊断效果评价

方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	Kappa值	ROC曲线 下面积	Z	P
TCT ^①	42.2	93.7	0.412	0.680	Z _{①②} =0.6780	0.4966
Pap ^②	32.2	96.7	0.361	0.645	Z _{②③} =-2.5402	0.0111
HPV ^③	47.8	84.8	0.327	0.663	Z _{③④} =-2.2344	0.0257
TS ^④	78.8	74.4	0.459	0.766	Z _{①④} =-1.8352	0.0658

2.4 并联实验诊断效果评价

将 TCT 并联 HPV、TCT 并联 TS、Pap 并联 TS 及 HPV 并联 TS, 即平行试验, 指两种方法联合应用, 任一结果达到上述异常指标即定为异常。4 种并联方法诊断效果评价见表 2。TCT 并联 TS 特异度最高, 灵敏度较高, Kappa 值最大。4 种并联方法的诊断效果无统计学差异。

表 2 4 种并联方法诊断效果评价

方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	Kappa值	ROC曲线 下面积	Z	P
Pap并联 TS ^①	75.8	82.2	0.475	0.790	Z _{①②} =-0.5707	0.5686
TCT并联 TS ^②	74.5	87.8	0.495	0.811	Z _{②④} =1.9208	0.0548
HPV并联 TS ^③	67.2	86.7	0.402	0.769	Z _{③④} =0.8598	0.3898
TCT并联 HPV ^④	65.6	81.1	0.424	0.733	Z _{①④} =1.3614	0.1738

2.5 4 种并联方法与单独使用其他方法的诊断效果比较

4 种并联方法与单独使用其他方法的诊断效果比较结果见表 3。Pap 并联 TS 与单独使用 Pap 相比, 诊断效果不同, 灵敏度由 32.2% 提高至 75.8%, Kappa 值提高至 0.475; TCT 并联 TS 与单独使用 TCT 相比, 诊断效果不同, 灵敏度由 42.2% 提高至 74.5%, Kappa 值提高至 0.495; HPV 并联 TS 后与单独使用

HPV相比,诊断效果不同,灵敏度由 47.8%提高至 67.2%,Kappa 值提高至 0.402。以上 3 种并联方法与单独使用 TS 相比,诊断效果无统计学差异。TCT 并联 HPV 与单独使用 TCT、HPV、TS 相比,诊断效果无明显差别。

表 3 4 种并联方法与单独使用其他方法的诊断效果

比较		
组别	Z	P
TS并联 Pap/TS	0.5946	0.5556
TS并联 Pap/Pap	3.1657	0.0015*
TS并联 TCT/TS	1.1523	0.2502
TS并联 TCT/TCT	2.9889	0.0028*
TS并联 HPV/TS	0.0743	0.9442
TS并联 HPV/HPV	2.3980	0.0164*
TCT并联 HPV/HPV	1.4761	0.1388
TCT并联 HPV/TCT	1.1004	0.2714
TCT并联 HPV/TS	-0.7523	0.9760

* $P<0.05$

3 讨论

3.1 不同筛查方法在宫颈癌筛查中的作用

一项关于宫颈细胞学筛查准确性的 Meta 分析表明: Pap 特异度为 97%~100%, 而灵敏度仅为 29%~56%(平均为 49%)^[4], 与本研究结果相符。Pap 的敏感度低除了与涂片、传输等过程中的误差、细胞学医师的读片水平有关外, 还与 Pap 的标本满意度有关(在本研究中其满意度为 93.1%), 据报道有高达 40% 的 Pap 因涂片质量影响诊断^[5]。液基细胞学由于其较高的敏感性和特异性在我国已有逐渐取代 Pap 的趋势。一项前瞻性多中心研究显示, TCT 的敏感度和特异度分别达 73%~94%及 58%~76%^[6]。本研究中 TCT 的敏感度与上述报告相差甚远, 但与吕斯迹等^[7]报道 TCT 的敏感度 46.7%, 特异度 93.9%相似。这可能受样本量不够大及细胞学医师的读片水平有关。本研究中 Pap 的诊断效果与 TCT 相比无统计学差异, 除了因本研究中 TCT 的敏感性较低外, 还与采用 TBS 报告系统提高了上皮异常细胞的检出率有关。

Singer 等^[8]研究发现: TS 对 CINII/III 的准确率为 70%, 而 Pap 为 69%; 对 CINI 的准确率为 67%, 而 Pap 为 43%; TS 联合 Pap 对 CINII/III 的准确率可提高至 93%, 对 CINI 的准确率可提高至 87%且差异有统计学意义。Itzkowic^[9]研究发现 Pap 能发现 30.7% 的 CIN 病例, 而 TS 联合宫颈巴氏涂片能发现 84.6% 的 CIN 病例。吕斯迹等^[7]研究发现 TS 敏感度明显高于 LCT 且差异有统计学意义。本研究中 TS 与 TCT 诊断效果一致, 较 Pap 诊断效果好, TS 并联其他宫颈筛查方法能提高诊断效果, 与以上报道相符。本研究

中 TCT 并联 HPV 分别与单独 TCT、HPV、TS 相比诊断效果无统计学差别, 这与国内有研究提示 TCT 联合 HPV 应用其筛查价值并无显著改善相符^[10], 且 TCT 联合 HPV 明显提高了筛查的成本。

3.2 TS 在我国作为宫颈筛查技术的意义

本实验中, 通过 TS 与宫颈细胞学的对比分析发现, 在不考虑筛查方法的成本及受试对象的接受程度的前提下, TS 诊断效果较巴氏刮片和 HPV 检测好, 与 TCT 诊断效果一致。TS 与并联其他方法可以提高单独使用非 TS 的筛查效果。由于本研究中 TS 与 TS 并联其他筛查方法比较诊断效果无统计学差异, 故可考虑单独用 TS 法进行宫颈癌筛查。但本研究中的资料仅能作为参考, 仍需进行更大样本量、更多方面的对比研究。本研究中 TS 与宫颈细胞筛查比较, 在受试者的调查中满意度较高, 病人依从性较好。鉴于目前国内还没有一次性探头的定价, 无法估算经济成本。但 TS 设备简便、方便操作, 仅需简单的人员培训, 尤为适合医疗资源有限、缺少细胞学医师的地区开展宫颈癌筛查。我国的医疗资源分布不平衡且许多地区医疗水平较低, 作为一种新的宫颈病变筛查技术可能会达到较好的筛查效果。

参考文献:

- [1] Renshaw AA, Young NA, Birdsong GG, et al. Comparison of performance of conventional and thinprep gynecologic preparation in the college of American Pathologists Gynecologic Cytology Program[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(1): 17-23.
- [2] 宇传华. 诊断试验的评价[M]// 余松林. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 164-78.
- [3] 张志胜. 阴道镜图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 8.
- [4] 潘秦镜, 李凌, 乔有林, 等. 液基细胞学筛查宫颈癌的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(4): 309-12.
- [5] 王祝荣. 传统巴氏涂片与液基细胞学筛查宫颈病变的对比研究[J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(3): 269-71.
- [6] Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(1): 27-32.
- [7] 吕斯迹. 宫颈癌筛查系统及液基细胞学检测在宫颈病变筛查中的对比研究[J]. 现代妇产科进展, 2009, 18(2): 4-6.
- [8] Singer A, Coppleson M, Canfell K, et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation[J]. Int J Gynecol Cancer, 2003, 13: 804-11.
- [9] Itzkowic D. TruScreen: the Australian experience. Cervical Cancer: Not yet beaten and at what cost [C]? Proceedings of the Third Annual Clinical Symposium on Cervical Cancer. Sydney. 2005.
- [10] 李瑞珍. 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筛查的意义[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(3): 190-4.

(编辑: 黄开颜)