

两次醋酸染色肉眼观察在宫颈癌筛查中的价值

崔晓莉¹, 康乐妮², 李长青³, 李晓莉³, 王素梅⁴, 王纯雁¹, 赵方辉², 乔友林²
(1.辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042; 2.中国医学科学院肿瘤医院 肿瘤研究所, 北京 100021;
3.新密市妇幼保健院, 河南 新密 452370; 4.襄垣县妇幼保健院, 山西 襄垣 046200)

摘要: [目的] 探讨两次醋酸染色肉眼观察(VIA)在宫颈癌筛查中的应用价值。[方法] 2011年对2 463名河南省新密市25~65岁的妇女进行HPV检测、VIA的联合筛查, 任一筛查阳性者和10%随机抽取的筛查阴性者共855名妇女进行第二次VIA和阴道镜检查。[结果] 最终完成两次VIA、阴道镜检查及宫颈活检的855名妇女, 其中未绝经组561人, 绝经组294人。未绝经组和绝经组第一次VIA的阳性率分别为19.8%(111/561)和7.1%(21/294), 灵敏度分别为59.1%和20.0%, 特异性分别为81.8%和93.6%。未绝经组和绝经组进行第二次VIA的阳性率分别为15.7%(88/561)和5.8%(17/294)。未绝经组和绝经组进行两次VIA检查总的阳性率分别为27.3%和10.2%, 两次VIA检查并联的灵敏度分别为81.8%和40.0%, 特异性分别为75.0%和91.4%。未绝经组通过两次VIA检查比单独一次VIA检查多发现5例CIN2+的漏诊病例(1例CIN2, 4例CIN3), 绝经组通过两次VIA检查比单独一次VIA检查多发现3例CIN3的漏诊病例。[结论] 宫颈癌筛查中, 两次VIA检查不仅可以明显提高单次VIA检查的灵敏度, 还可以发现单次VIA检查漏诊的高度CIN病例。两次VIA在未绝经女性宫颈癌筛查中的价值优于绝经组。

关键词: 宫颈肿瘤; 醋酸染色; 肉眼观察; 筛查; 绝经

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)04-0270-04

The Value of Twice Visual Inspection with Acetic Acid in Cervical Cancer Screening

CUI Xiao-li¹, KANG Le-ni², LI Chang-qing³, et al.

(1.Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China; 2.Cancer Institute/Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 3.Xinmi Women And Children's Hospital, Zhengzhou 452307, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the value of twice visual inspection with acetic acid (VIA) in cervical cancer screening. [Methods] In 2011, 2 463 unscreened female participants aged 25 to 65 years from Xinmi city, Henan province were recruited and screened with HPV testing and VIA. Any screening test positive and a 10% random samples of negative were referred for a second VIA and colposcopy. [Results] In total, 855 women completed all the procedures including twice VIA according to the protocol, 561 cases in premenopause group and 294 cases in postmenopause group. Of the first VIA, The positive rate in premenopause group and postmenopause group was 19.8% (111/561) and 7.1% (21/294), with the sensitivity 59.1% and 20.0%, the specificity 81.8% and 93.6% respectively. Of the second VIA, The positive rate in premenopause group and postmenopause group was 15.7% (88/561) and 5.8% (17/294). The positive rate of twice VIA (any time VIA positive) in premenopause group and postmenopause group was 27.3% and 10.2%, with the sensitivity 81.8% and 40%, the specificity 75.0% and 91.4%, respectively. Five cases CIN2+ women were found by twice VIA in premenopause group, including 1 CIN2 and 4 CIN3, while in postmenopause group, 3 cases CIN3 women were found by twice VIA. [Conclusion] Twice VIA can improve the sensitivity of a single VIA in cervical cancer screening, in addition, it can find the high grade CIN of single VIA. The value of twice VIA for premenopause women is better than for postmenopause women in cervical cancer screening.

Key words: cervical cancer; visual inspection of acetic acid; screening; menopause

收稿日期: 2011-12-08

基金项目: 比尔及梅琳达·盖茨基金会资助 (GAT 1386-08374-CTA)

通讯作者: 王纯雁, E-mail: lwcytt@sina.com

宫颈癌是全球女性第二大恶性肿瘤,全世界每年约有 50 万新发病例,27.4 万死亡病例,其中 83% 以上的病例发生在缺乏有效宫颈癌筛查及治疗的发展中国家。我国每年有 10 万新发病例,约占全世界新发病例总数的 1/5^[1]。应用醋酸染色肉眼观察(visual inspection with acetic acid,VIA) 筛查宫颈癌前病变和宫颈癌早在 20 世纪 80 年代即有报道,该方法操作简便,费用低廉,易于推广应用,是 WHO 推荐的用于经济欠发达地区的宫颈癌筛查替代方法^[2]。但其主观性强,可重复性差,如果没有良好的培训,其假阴性率和假阳性率分别可高达 40%和 20%。本文首次介绍两次 VIA 用于我国经济欠发达地区妇女筛查的结果,旨在探索适合经济欠发达地区提高 VIA 灵敏度、减少漏诊的可行性及应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2011 年 3~4 月间在河南省新密市 2 个子宫颈癌高发乡镇(超化镇和平陌镇)以村为单位,招募了村中未参加过筛查,年龄 25~65 岁、无宫颈癌既往病史、具有完整的宫颈、非妊娠期、健康状态良好、能接受例行宫颈癌筛查、非月经期的有性生活史的 2 463 名妇女参加筛查,对其中 855 名进行过两次 VIA 的妇女进行分析。

1.2 研究方法

1.2.1 筛查程序

对符合筛查条件且自愿接受筛查的 2 463 名妇女建立档案、注册登记、签署知情同意书、接受流行病学调查,然后进行妇科检查、HPV 检测及 VIA 检查。间隔半个月后,对其中 HPV 检测和 VIA 检查任一阳性及随机抽取的 10%阴性病例共 855 名妇女(绝经 294 人,未绝经 561 人)进行第二次访视,再次做 VIA 检查,并接受阴道镜检查及宫颈活检。

1.2.2 醋酸染色肉眼观察

妇科检查完成后,医生采用 5%醋酸溶液涂抹于宫颈表面,等待 1min 后在 100W 的白炽灯下观察宫颈的颜色并根据醋白上皮的厚度、范围、表面形态、浑浊度等做出初步诊断。VIA 诊断标准:若在宫颈转化区或邻近鳞柱交界处出现边界清楚的白色区域,特征为:出现快消退慢,厚醋白、致密的粉笔样白色或灰白色,边界规则清晰,则临床诊断为 VIA 阳

性;若特征为:白色上皮出现慢、消退快、薄的或不致密的白色,或涂抹醋酸后无白色改变,或远离转化区出现白色改变,则临床诊断为 VIA 阴性。

1.2.3 HC2 高危型 HPV DNA 检测

以阴道窥器暴露宫颈,用宫颈取样刷置于宫颈外口,逆时针方向转 3 圈,并停留 10s,将带有标本的刷子放入样本收集液中,折断采样刷多余的部分,送往当地实验室进行杂交捕获 2 代技术(hybrid capture 2 technology,HC2) 的高危型 HPV DNA 检测。判断标准:光量读数与阴性测定值比值>1.0 为阳性。

1.2.4 阴道镜检查及活检

医生在阴道镜下对可见病变处直接取活检;如果阴道镜下无可见病变,则在宫颈第 2、4、8、10 点处进行随机活检,宫颈鳞柱交界暴露不满意者行宫颈搔刮术(ECC)。CIN2 及以上为病理阳性。

1.3 统计学处理

数据均采用 FOXPRO9.0 双遍录入,并在数据核查无误后采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。不同筛查方法的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值的比较均采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织病理学结果

本次分析的 855 名妇女中,共检出宫颈病变者 37 例,其中 11 例 CIN2,25 例 CIN3,1 例宫颈癌。

2.2 VIA 结果

第一次 VIA 结果:第一次 VIA 检查的 855 名妇女中,未绝经组和绝经组阳性率分别为 19.8%(111/561) 和 7.1%(21/294),灵敏度分别为 59.1%和 20.0%,特异性分别为 81.8%和 93.6%,阳性预测值分别为 11.7%和 14.3%,阴性预测值分别为 98.0%和 95.6%。未绝经组 VIA 诊断为异常 111 例中,病理证实 CIN2、3 共 12 例(2.1%),宫颈癌 1 例(0.2%);VIA 诊断正常的 450 例中,病理证实为正常的 441 例(98.0%),CIN2 3 例,CIN3 6 例。绝经组 VIA 诊断为异常的 21 例中,病理证实 CIN2、3 共 3 例(1.0%);VIA 诊断为正常的 273 例中,病理证实为正常 261 例(95.6%),CIN2 2 例,CIN3 10 例。见表 1。

第二次 VIA 结果:第二次 VIA 检查的 855 名妇

女中,未绝经组和绝经组阳性率分别为 15.7%(88/561) 和 5.8%(17/294),灵敏度分别为 68.2%和 40.0%,特异性分别为 86.5%和 96.1%,阳性预测值分别为 17.1%和 35.3%,阴性预测值分别为 98.5%和 96.8%。未绝经组 VIA 诊断为异常的 88 例中,病理证实 CIN2、3 共 14 例(2.5%),宫颈癌 1 例(0.2%);VIA 诊断为正常的 473 例中,病理证实为正常的 466 例(98.5%),CIN2 4 例,CIN3 3 例。绝经组 VIA 诊断为异常的 17 例中,病理证实 CIN2、3 共 6 例;VIA 诊断为正常的 277 例中,病理证实为正常的 268 例(96.8%),CIN2 2 例,CIN3 7 例。见表 2。

未绝经组和绝经组两次 VIA 检查总的阳性率分别为 27.3%(153/561)和 10.2%(30/294),两次并联的灵敏度分别为 81.8%和 40.0%,特异性分别为

75.0%和 91.4%,阳性预测值分别为 11.8%和 20.0%,阴性预测值分别为 99.0%和 96.6%。未绝经组通过两次 VIA 检查比单独一次 VIA 检查多发现 5 例 CIN2+的漏诊病例,其中 1 例 CIN2,4 例 CIN3;而绝经组通过两次 VIA 检查比单独一次 VIA 检查多发现 3 例 CIN3 漏诊病例。见表 3。

3 讨论

自 1996 年以来,世界卫生组织(WHO)一直倡议评价 VIA 在宫颈癌筛查中的效果,以解决欠发达地区宫颈癌筛查匮乏或不足的局面,我国亦有关于 VIA 应用于我国农村地区的相关报道^[9]。VIA 具有操作简单、易于掌握、价格低廉等优点,已作为一种替代细胞学的宫颈癌筛查手段在一些发展中国家试用并推行^[4,5],但是由于其主观性强,结果的准确度常常依赖医生的经验,因此其筛查灵敏度在 25.0%~88.6%之间均有报道^[4-8]。理想的筛查试验应同时具备高灵敏度和高特异性,既减少漏诊患者,又能避免一些未患病的妇女接受不必要的诊治。

本研究中,绝经组妇女单次 VIA 的灵敏度较低,仅为 20.0%,且通过进行两次 VIA 检查仅提高至 40.0%,灵敏度依然较低。主要原因是:①绝经后妇女宫颈鳞、柱交界转化区(T-Z 区)内移,宫颈管内病变单纯依赖肉眼观察诊断困难,易造成漏诊。②VIA 检查很大程度上依赖于检查人员的经验,主观性强,而进行本次 VIA 检查的部分乡村医生对于 VIA 检查的经验不足。因此,在类似的经济欠发达地区,对于绝经后妇女,如果仅仅将单次 VIA 检查用于宫颈癌初筛将造成很大一部分的患者漏诊,即便是进行了两次 VIA 检查,亦有一定的漏诊率。但是,对于未绝经妇女的宫颈癌筛查,两次 VIA 检查的价值则较明显。未绝经组妇女单次 VIA 的灵敏度为 59.1%,通过进行两次 VIA 检查灵敏度可提高至 81.8%,而特异性仅降低了 6.8%。因此,对于未绝经妇女的宫颈癌初筛,进行两次 VIA 检查,既可以保证筛查具有较高的灵敏度又可以使其具有较高的特异性。通过两次 VIA 检查我们还发现了单次 VIA 检查漏诊的高度 CIN 病例,在未绝经组,多发现 5 例 CIN2+的漏诊病例,在绝经组,多发现 3 例 CIN3 的漏诊病例。

如何选择提高 VIA 的应用价值,除了考虑灵敏度和特异性以外,还应考虑该方法的操作是否简单

表 1 第一次 VIA 结果与病理结果比较

第一次 VIA 诊断	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
未绝经组			
VIA 阳性	13	98	111
VIA 阴性	9	441	450
合计	22	539	561
绝经组			
VIA 阳性	3	18	21
VIA 阴性	12	261	273
合计	15	279	294

表 2 第二次 VIA 结果与病理结果比较

第二次 VIA 诊断	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
未绝经组			
VIA 阳性	15	73	88
VIA 阴性	7	466	473
合计	22	539	561
绝经组			
VIA 阳性	6	11	17
VIA 阴性	9	268	277
合计	15	279	294

表 3 两次 VIA 结果与病理的比较

两次 VIA 并联 诊断结果	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
未绝经组			
VIA 阳性	18	135	153
VIA 阴性	4	404	408
合计	22	539	561
绝经组			
VIA 阳性	6	24	30
VIA 阴性	9	255	264
合计	15	279	294

易行,价格是否低廉,是否能尽量减少失访,而做两次 VIA 具有如下优点:①相对其他筛查方法简单,可教给护士、助产士和其他医务工作者^[9];②立即评价,无须运输、实验室人员和设备;③价格低于其他常规使用的方法;④立即获得检查结果,大多数不需多次就诊,减少失访^[10];⑤可以用于欠发达地区妇女两次就诊即可完成即筛即治的方法。

综上所述,在欠发达地区以 VIA 为初筛方法的模式下,做两次 VIA 检查不仅可以提高单次 VIA 检查的灵敏度,还可以发现单次 VIA 检查漏诊的 CIN 病例。因此推荐在经济落后、缺少设备的欠发达地区,对未绝经妇女的宫颈癌筛查中做两次 VIA 检查。

参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial[J]. Lancet, 2007, 370(9585): 398-406.
- [3] Zhang YZ, Ma JF, Zhao FH, et al. A three-year cervical cancer screening in a rural area of China with acetic acid/

Lugol's iodine[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(1): 4-8.

- [4] Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India[J]. Int J Cancer, 2003, 106(3): 404-408.
- [5] Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: results from an IARC multicentre study in India and Africa[J]. Int J Cancer, 2004, 110(6): 907-913.
- [6] Belinson J, 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.
- [7] 赵方辉, 章文华, 潘秦镜, 等. 宫颈癌多种筛查方案的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(6): 420-424.
- [8] 杨玲, 章文华, 李爱玲, 等. 山西子宫颈癌筛查方法比较的可行性研究[J]. 中国肿瘤, 2000, 9(9): 391-392.
- [9] Sangwa-Lugoma G, Mahmud S, Nasr SH, et al. Visual inspection as a cervical cancer screening method in a primary health care setting in Africa [J]. Int J Cancer, 2006, 119(6): 1389-1395.
- [10] Jeronimo J, Morales O, Horna J, et al. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening outside of low-resource settings [J]. Rev Panam Salud Publica, 2005, 17(1): 1-5.