

醋酸染色肉眼观察法筛查宫颈病变的效果及其误判的影响因素

The Value of Visual Inspection with Acetic Acid for Cervical Cancer Screening and its Effect on Misjudgment// GUO Dong-ping, KANG Le-ni, ZHAO Fang-hui, et al.

郭董平¹, 康乐妮², 赵方辉², 马原平¹, 白 萍², 邢素平¹, 张 询², 李八一¹, 乔友林²
(1. 阳城县妇幼保健院, 山西 阳城 048100;
2. 北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所, 北京 100021)

摘 要: [目的] 分析醋酸染色肉眼观察(VIA)筛查宫颈病变的效果, 并初步探讨其误判的影响因素。[方法] 将 3179 名进行 HPV 检测、VIA 检查的联合筛查妇女纳入分析, 任意一种筛查方法阳性妇女和 10% 随机抽取的所有筛查试验阴性的 1112 名妇女进行阴道镜检查, 阴道镜下可见病变处直接取活检, 不可见病变且筛查阳性时四象限随机活检+宫颈管搔刮术(ECC), 以病理诊断为金标准。[结果] 在 3179 名纳入分析的筛查对象中, HPV 感染率为 24.6%(782/3179), VIA 阳性率为 6.2%(197/3179)。VIA 检出宫颈高度以上病变(CIN2+)病变的灵敏度仅为 31.5%, 特异性为 94.2%, 漏诊率为 68.5%, 误诊率为 5.8%。多因素分析结果显示, 绝经妇女行 VIA 检查更容易被漏诊; 而年龄小、鳞柱交界满意和有宫颈炎的妇女行 VIA 检查更容易被误诊。[结论] 影响 VIA 检查准确性的因素较多, 临床判断的主观性较大, 需要对临床医生开展标准化培训, 对于绝经和有生殖道炎症的妇女行 VIA 检查时更需谨慎。

关键词: 宫颈癌; 筛查; 醋酸染色肉眼观察

中图分类号: R737.333 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)05-0350-04

据估计, 全球每年约 53 万宫颈癌新发病例, 27.5 万死亡病例, 其中约 80% 发生在发展中国家^[1]。我国 2010 年约有 78 400 新发宫颈癌病例, 到 2030 年病例数将达 93 500 例^[2]。由于宫颈癌发病多在中年女性, 严重影响妇女及其家庭的生活质量。

发达国家的经验表明, 通过对人群进行巴氏细胞学筛查可以大大降低宫颈癌的发病率^[3]。但是, 由于其对资金、设备, 尤其是细胞学技术人员的要求高, 此方法很难在发展中国家推广^[4]。醋酸染色肉眼观察(VIA)法因为具有以下优点: ①操作简单、易培训; ②不需要昂贵的检测仪器; ③即时可以得到结果, 不需等待; ④可以在同一次访视内完成治疗^[5], 被推荐用于卫生资源欠发达的国家和地区的宫颈癌筛查^[6]。然而, 其临床判断的主观性较强, 影响因素较

多^[3]。Ardahan 等^[7]报道, 近几年各研究中 VIA 的灵敏度在 60%~100%, 特异性在 30.4%~96.8%。本文拟通过分析一项以人群为基础的宫颈癌筛查资料, 探讨在我国农村地区采用 VIA 筛查宫颈癌的准确性及影响因素。

1 资料与方法

资料来源于 2010 年中国医学科学院肿瘤医院与美国合作在山西省阳城县开展的一项国际宫颈癌筛查项目。本研究获得了中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会的批准。

1.1 研究对象

年龄在 25~65 岁之间、有性生活史、具有完整的子宫颈、非妊娠期、身体能接受筛查并且自愿参与的妇女符合入选条件, 签署书面知情同意书后进入

收稿日期: 2012-02-27; 修回日期: 2012-03-19
通讯作者: 赵方辉, E-mail: zhaofangh@cicams.ac.cn

表 1 人口学基本特征

类 别	例数	百分比
年龄(岁)		
<35	467	14.7
35~	1219	38.3
45~	963	30.3
55~	530	16.7
受教育程度		
文盲	185	5.8
小学	1103	34.7
初中(包括高中未毕业)	1499	47.2
高中及以上	392	12.3
孕产情况		
怀孕次数	3179	3(2~3) [#]
活产次数	3179	2(1~2) [#]

#:采用中位数(四分位数间距)。

研究。

2010年10~12月期间,来自山西省阳城县町店镇和白桑乡的3241名25~65周岁的妇女参加筛查,其中3179人完成了全部的筛查流程,纳入本次分析。受试者平均年龄44.1±9.2岁,文化水平大多数为小学和初中,中位怀孕次数3次,活产2次(表1)。

1.2 临床检查程序

每个受试者在采集用于HPV检测的标本之后,由妇科医生进行常规妇科检查和VIA检查。VIA检查程序:用浸有5%的醋酸棉球涂抹受试者的宫颈,等待1min后观察宫颈有无醋白反应(重点观察移行带附近),根据醋白上皮的范围、大小、形态、强度、边界等作出判断。如果无醋白反应或出现轮廓不清晰、比较分散或远离鳞柱交界的醋白区,判断为VIA阴性;见到锐利、清晰、边界清楚、致密的靠近鳞柱交界的醋白区,则判断为VIA阳性^[8,9]。

每个受试者均接受调查员一对一的危险因素调查,所有资料记录在相关研究用表中,并有专人进行质量控制。

1.3 疾病诊断标准

对HPV检测或VIA检查阳性的妇女以及随机抽取的10%结果均阴性的妇女进行阴道镜检查(行阴道镜检查的医生不知道筛查结果),并在阴道镜指示下取活检。取活检的原则:如果阴道镜下可见病变,则在病变处直接活检;如果阴道镜检查结果为阴性,查看妇女的筛查结果,如果筛查结果为阳性,则分别在宫颈的2、4、8、10点取活检,并进行宫颈管搔刮;如果筛查结果为阴性,则不取活检。

所有的病理玻片在中国医学科学院肿瘤医院进

行双人盲法读片,按CIN系统(正常、CIN1、CIN2、CIN3、鳞癌、腺癌)报告最终病理结果。将全部筛查结果阴性并且没有取活检的妇女视为正常。

1.4 数据管理

研究开始前使用Visual Foxpro 9.0建立加密的数据库,仅数据管理员和录入员知道密码,所有数据均采用双人双录入,由数据管理员进行双遍及逻辑核查后得到最终数据库。

1.5 统计学处理

使用SPSS 17.0统计软件,按照VIA检查结果与病理结果的关系分为VIA漏诊组和误诊组,分别对年龄、宫颈鳞柱交界是否满意、有无宫颈炎、是否绝经进行分组,先采用 χ^2 检验进行单因素分析,将单因素分析中有统计学意义的变量纳入Logistic回归模型中进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 筛查结果

3179名完成筛查的妇女中,HPV感染率为24.6%(782/3179),VIA总阳性率为6.2%(197/3179)。最终有1112名妇女行阴道镜检查,其中906人HPV检测阳性和/或VIA检查阳性,206人筛查结果均阴性。参加阴道镜检查的1112名妇女中,912人取了活检。

2.2 VIA临床有效性

197例VIA检查阳性者中,17例病理诊断为宫颈高度以上病变(CIN2+),19例病理诊断为CIN1,161例病理诊断为正常(表2)。

表 2 VIA检查结果与病理诊断比较

VIA	病理诊断					合计
	正常	CIN1	CIN2	CIN3	鳞癌	
阳性	161	19	6	6	5	197
阴性	2897	48	25	11	1	2982
合计	3058	67	31	17	6	3179

将CIN2+作为病理阳性标准,计算VIA的灵敏度、特异性分别为31.5%(95%CI:20.7~44.7)和94.2%(95%CI:93.4~95.0),阳性预测值和阴性预测值分别为8.6%(95%CI:5.5~13.4)和98.8%(95%CI:98.3~99.1)。

表3 VIA 误判的影响因素分析

变 量	例数	漏 诊		误 诊	
		VIA 漏诊(%)	P 值	VIA 误诊(%)	P 值
年龄(岁)					
25~	467	2(0.4)	0.007	44(9.4)	<0.001
35~	1219	8(0.6)		86(7.1)	
45~	963	20(2.1)		37(3.8)	
55~65	530	7(1.3)		13(2.5)	
鳞柱交界是否满意					
不满意	453	7(1.5)	0.414	9(2.0)	<0.001
满意	2726	30(1.1)		171(6.3)	
宫颈炎					
无	1793	18(1.0)	0.339	76(4.2)	<0.001
有	1386	19(1.4)		104(7.5)	
绝经					
未绝经	2254	16(0.7)	<0.001	155(6.9)	<0.001
绝经	925	21(2.3)		25(2.7)	

2.3 VIA 误判的影响因素

将 CIN2+作为病理诊断阳性标准,VIA 检查与病理诊断的粗一致率为 93.2%(2962/3179),漏诊率为 68.5%(37/54),误诊率为 5.8%(180/3125)。

当将 VIA 误判的情况分成漏诊和误诊分别分析,结果显示年龄大和绝经的妇女行 VIA 检查时可能被漏诊;而年龄小、宫颈鳞柱交界满意、有宫颈炎和未绝经者可能被误诊(表 3)。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归模型中,采用逐步前进法进行多因素分析后得出:已绝经比未绝经的妇女更容易被漏诊 (OR=3.3,95%CI:1.7~6.3);年龄越小越容易被误诊,以 55~65 岁作为参考,25~岁、35~岁、45~岁年龄组 OR 值分别为 3.0 (95%CI:1.6~5.8),2.2 (95%CI:1.2~4.0)和 1.3 (95%CI:0.7~2.5);鳞柱交界满意、有宫颈炎症的妇女更容易被误诊,其 OR 值分别为 2.4 (95%CI:1.2~4.8)和 1.6 (95%CI:1.2~2.2)。

3 讨 论

Sauvaget 等^[10]将 26 项研究的 VIA 结果进行荟萃分析,发现 VIA 检出 CIN2+的灵敏度为 80%,特异性为 92%。国际癌症研究所(IARC)的一项在印度和非洲开展的多中心研究的结果显示不同研究 VIA 的灵敏度变化在 56.1%~93.9%,特异性变化在 74.2%~93.8%^[11]。产生差异的主要原因:①各研究间没有统一的、客观的 VIA 阳性判断标准;②VIA 操作者水平不一致;③各研究间判定疾病终点的金标

准指标不一致等。本研究中,VIA 检出 CIN2+病变的灵敏度比较低,为 31.5%,其主要原因可能是行 VIA 检查的妇科医生经验不足,另一个主要原因是本研究采用 HPV 检测与 VIA 检查并联,任一阳性的妇女及随机抽取 10%全部结果阴性的妇女参加阴道镜指示下直接活检与四象限随机活检,对于疾病终点的判断非常严格。随机抽取的 206 名筛查阴性参加阴道镜检查的妇女中,有 6 人取了直接活检,经组织病理学诊断为慢性炎症,由此可以推断,本研究漏诊 CIN2+病变的可能性非常小。而通常以阴道镜下直接活检的研究会高估 VIA 的灵敏度^[12]。

本研究 VIA 漏诊了 37 例 CIN2+,并将 180 名正常或 CIN1 的妇女误诊为 CIN2+。经单因素及多因素分析发现,已绝经的妇女行 VIA 检查容易被漏诊;年龄小、鳞柱交界满意和有宫颈炎的妇女容易被误诊。已绝经的妇女可能由于宫颈萎缩、鳞柱交界内移,VIA 检查时不容易发现宫颈管内的病变而造成漏诊。多数年龄小的妇女鳞柱交界满意,且处于性活跃期,患宫颈炎症的可能性大。因此,涂抹醋酸后,很容易将炎症的“醋白”错误地判断为 VIA 阳性,造成误诊。

本研究旨在探索适宜基层水平的筛查技术,所有 VIA 检查均由基层医生操作,这些医生仅在研究开始前接受了短期培训,操作水平差异不大,所以,我们没有发现不同医生对 VIA 结果的误判有影响。由于本研究有 HPV 检测技术联合筛查高危人群,漏诊的可能性较小,因此可以客观真实地评价 VIA 初学者的实际水平及其在中国农村地区的实用性。同时,探讨了影响 VIA 准确性的一些外在因素,以便改进和提高筛查效果。研究结果提示,进行 VIA 检查时要根据妇女的具体情况判断,如果妇女年龄小且有宫颈炎症,那么出现“醋白”反应时,医生需要格外小心,根据经验综合判断,尽量减少误诊的可能性;如果妇女已绝经,鳞柱交界不满意,医生应该尽量暴露妇女宫颈,仔细观察是否有病变,尽量避免漏诊。

目前我国,VIA/VILI 已经作为国家农村妇女“两癌筛查”的可选技术之一在 1 000 万妇女中使

用。我们的当务之急是培训出一批技术合格、经验丰富的妇科医生。当然,我们更期待的是快速、简便、高效、低廉、客观的宫颈癌筛查新技术。Qiagen 公司研发成功的 careHPV 检测技术已在中国通过了人群验证,该技术能够在 3h 内检测 14 种高危型别的 HPV 病毒,并且拥有与 HC2 相似的灵敏度(90.0%)和特异性(84.2%),且价格低廉,该产品如果上市将是发展中国家的一个新选择^[13]。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008: cancer incidence and mortality worldwide[EB/OL]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] Shi JF, Canfell K, Lew JB, et al. The burden of cervical cancer in China: synthesis of the evidence[J]. In J Cancer, 2012, 130(3): 641-652.
- [3] Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmy PO, et al. Visual inspection methods for cervical cancer prevention [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(2): 221-232.
- [4] 赵方辉,戎寿德,乔友林. 宫颈癌及其癌前病变筛查方法现状[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(6):638-641.
- [5] Vedantham H, Silver MI, Kalpana B, et al. Determinants of VIA (visual inspection of the cervix after acetic acid application) positivity in cervical cancer screening of women in a Peri-Urban area in Andhra Pradesh, India [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(5):1373-1380.
- [6] Gaffikin L, Blumenthal PD, McGrath J, et al. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting [J]. The Lancet, 1999, 353(9156): 869-873.
- [7] Ardanhan M, Temel AB. Visual inspection with acetic acid in cervical cancer screening [J]. Cancer Nurs, 2011, 34(2): 158-163.
- [8] 章文华. 醋酸和卢戈氏碘液染色肉眼观察法 (VIA 和 VILI)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007. 36-40.
- [9] Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Theresa R, et al. Initial results from a randomized trial of cervical visual screening in rural south India [J]. Int J Cancer, 2004, 109(3): 461-467.
- [10] Sauvaget C, Fayette JM, Muwonge R, et al. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 113(1):14-24.
- [11] 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.
- [12] Cagle AJ, Hu SY, Sellors JW, et al. Use of an expanded gold standard to estimate the accuracy of colposcopy and visual inspection with acetic acid [J]. Int J Cancer, 2010, 126(1): 156-161.
- [13] Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(10): 929-936.