

## 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

吕斯迹, 黄莉霞, 赵鑫, 薛雪, 童晓文, 吴乾渝

( 同济大学附属东方医院妇产科, 上海 200120 )

**【摘要】** 目的: 探讨宫颈癌筛查系统(TruScreen)与液基细胞学检测(liquid-based cytology test, LCT)在宫颈病变诊断中的临床意义。方法: 对 487 例患者依次进行 TruScreen、LCT 检查, 以阴道镜下病理学检查为金标准。比较两种方法的敏感度、特异度及假阴性率。结果: TruScreen、LCT 阳性结果分别为 229 例和 42 例, 病理学检查阳性结果为 30 例。TruScreen、LCT 及 TruScreen 联合 LCT 检测的敏感度分别为 73.3%、46.7% 和 90%, 特异度分别为 54.7%、93.9% 和 50.5%, 假阴性率分别为 26.7%、53.3% 和 10%。TruScreen 及 TruScreen 联合 LCT 检查敏感度高于 LCT, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), TruScreen 与 TruScreen 联合 LCT 检查的敏感度无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。结论: 本研究中, TruScreen 的效果评价高于 LCT。在我国, TruScreen 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。

**【关键词】** 宫颈癌筛查系统; 液基细胞学检测; 宫颈病变

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-7379 (2009) 02-0090-04

**Comparing Study of cervical cancer screening System and liquid-based cytology test in the screening of cervical lesions.** Lu Siji, Huang Lixia, Zhao Xin, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120

**【Abstract】 Objective:** To study the clinical value of cancer screening system(TruScreen) and liquid-based cytology test(LCT) in the diagnosis of cervical lesions. **Methods:** 487 cases of patients were screened by TruScreen and LCT based on the pathology result as a golden standard. To compare the sensitivity、specificity and fake negative rate of the two methods. **Results:** The positive result cases of TruScreen and LCT were 229 and 42, the positive result cases of pathology were 30. The sensitivity of TruScreen、LCT and TruScreen combined with LCT are 73.3%、46.7% 和 90%, the specificity were 54.7%、93.9% and 50.5%, the fake negative rates were 26.7%、53.3% and 10% respectively. The difference of sensitivity between TruScreen、TruScreen combined with LCT is significant ( $P < 0.05$ ). And the difference of sensitivity between TruScreen with TruScreen combined with LCT is not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The value of TruScreen in diagnosis of cervical lesions is better than LCT in this research. As a new cervical lesions screening technology, TruScreen may be more effective in China.

**【Key words】** Cancer screening system ;Liquid-based cytology test; Cervical lesions

宫颈癌的发病率在女性恶性肿瘤中居第二位, 严重威胁着女性的健康和安全。近年来, 我国宫颈癌的发病率正以每年 2% ~ 3% 的速度增长。宫颈

癌的发生发展是一个漫长的过程, 从宫颈癌前病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 发展到宫颈癌大约是 10 年的时间。因此, 预防宫颈癌可

以通过早期筛查和早期干预来实现<sup>[1]</sup>。近年来,液基薄层细胞学检测(thinprep-liquid based cytology test, T-LCT)已显示出了较传统的巴氏涂片法更佳的涂片质量和敏感度<sup>[2]</sup>。随着技术的不断发展,一些更新的筛查方法应运而生,其中宫颈癌筛查系统(TruScreen)较受关注,也进行了较多的临床试验。本研究以病理结果为金标准,在同一人群中同时比较 T-LCT 处理系统之一的液基细胞学检测系统(liquid-based cytologic test, LCT)和 TruScreen 对宫颈病变的诊断效果。

### 1 材料与方 法

1.1 数据 选择 2008 年 4 月~7 月至浦东新区妇幼保健院宫颈病门诊就诊患者 487 例,年龄 19-65 岁,主诉为白带异常、接触性出血、外阴瘙痒、宫颈糜烂史等。经患者知情同意后进行 Truscreen、LCT 及阴道镜下宫颈活检术。

1.2 研究方法 487 例患者依次进行 TruScreen 和 LCT 检查,以阴道镜下病理学检查为金标准,对这 2 种方法进行对比研究,分别计算其敏感度、特异度和假阴性率。

1.2.1 TruScreen 用套有一次性感应器(SUS)的手控器以正规技术操作进行宫颈检测,按培训手册中的次序点探宫颈表面,每位患者至少采集 15 点。探测完毕后实时打印结果并更换新的 SUS。结果以数值 0.5 为界限, >0.5 为正常, <0.5 为异常。

1.2.2 LCT 将细胞采集器(宫颈刷)插入宫颈管内围绕宫颈顺时针方向旋转 5 周,将宫颈刷放入装有保存液的小瓶中,经涡旋震荡使采集器上的细胞进入瓶内液体中,采用 Prepstain 处理系统自动化移液及梯度离心,细胞自动染色,制成直径 13mm 超薄层细胞于载玻片上,由病理科医生在显微镜下阅片诊断。细胞学采用 2001 年国际癌症协会(NCI)推荐的 TBS<sup>[3]</sup>(The Bethesda System)分类标准,即正常范围(within normal limits, WNL)、意义不明的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、不典型鳞状上皮细胞不除外高度病变(atypical squamous cell-cannot exclude HSIL, ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、意义不明的不典型腺细胞(atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS) 和腺癌(Adenocarcinoma, AC)。将 ≥ASC-US 和 AGUS 定为细胞学阳性病变。

1.2.3 阴道镜下宫颈活检 阴道镜下见异常宫颈图像者,在该部位取活检;未见明显异常图像,则在 3、6、9、12 点取活检。病理诊断包括正常或炎症、CINI、CINII、CINIII、早期浸润癌和浸润癌。将 ≥CINI 级定为病理学阳性病变。

筛查方法	敏感度	特异度	假阴性率
TruScreen	73.30	54.70	26.70%
LCT	46.70	93.90	53.30%
TruScreen+LCT	90	50.50	10%

1.3 统计学方法 以宫颈组织病理学诊断作为金标准,计算两种方法的敏感度、特异度和假阴性率。统计学分析采用  $\chi^2$  检验。

### 2 结果

2.1 病理学结果 487 例患者中 457 例为慢性宫颈炎、宫颈息肉等良性病变;30 例为阳性结果,其中 CINI 级 19 例, CINII 级 9 例, CINIII 级 2 例。

#### 2.2 筛查结果分析

2.2.1 TruScreen: 487 例患者都进行了 TruScreen 检查,统计结果显示其敏感度为 73.3% (22/30), 特异度为 54.7% (250/457), 假阴性率为 26.7%。TruScreen 与病理学结果对照见表 1。

LCT	n	活组织检查				
		炎症	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌
WHL	445	429	11	4	1	0
ASC-US	34	24	5	4	1	0
AGUS	3	2	1	0	0	0
ASC-H	2	1	1	0	0	0
LSIL	2	1	1	0	0	0
HSIL	1	0	0	1	0	0
CA	0	0	0	0	0	0
合计	487	457	19	9	2	0

表 1 TruScreen 与病理学结果对照

TruScreen	n	活组织检查				
		炎症	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌
正常	258	250	7	1	0	0
不正常	229	207	12	8	2	0
合计	487	457	19	9	2	0

2.2.2 LCT: 487 例患者都进行了 LCT 检查,统计结果显示其敏感度为 46.7% (14/30), 特异度为 93.9%

(429/457), 假阴性率为 43.3%。LCT 与病理学结果对照见表 2。

表 2 LCT 与病理学结果对照

2.2.3 TruScreen+LCT: TruScreen 漏诊 7 例, LCT 漏

检测方法	真阳性(n)	假阴性(n)	敏感度(%)
TruScreen	22	8	73.30*
LCT	14	16	46.70**
TruScreen+LCT	27	3	90

诊 12 例, TruScreen 和 LCT 同时漏诊 3 例。两项检查结合, 统计结果显示其敏感度为 90% (27/30), 特异度 50.5% (231/457), 假阴性率 10%。两种方法的效果评价见表 3。

表 3 TruScreen 和 LCT 的效果评价 (%)

2.2.4 TruScreen 与 LCT 的敏感性比较: TruScreen 及 TruScreen 联合 LCT 检查敏感度明显高于 LCT, 差异有统计学意义 (P<0.05), 而 TruScreen 与 TruScreen 联合 LCT 检查的敏感度无统计学差异 (P>0.05), 见表 4。

表 4 TruScreen 与 LCT 的敏感性比较

\*  $\chi^2=44$ , P<0.05 vs LCT

\*\*  $\chi^2=13.0$ , P<0.01 vs TruScreen +LCT

### 3 讨论

宫颈癌占女性所患肿瘤的 12%。最近一项调查显示, 每年全世界大约有 470 660 例的新发病例, 而大部分发生于发展中国家。每年有 233 000 个妇女因为宫颈癌而死亡, 其中的 80% 也来自于发展中国家<sup>[4]</sup>。我国是一个宫颈癌发病率和死亡率约占世界三分之一的大国<sup>[5, 6]</sup>。近年来由于其发病高危因素 (如性生活过早、多个性伴侣、HPV 感染等) 及我国部分地区落后的医疗资源使宫颈癌的发病率有明显的上升。据美国癌症学会 (ACS) 统计, 2002 年宫颈癌的 5 年生存率在发达国家为 61%, 发展中国家为 41%, 早期宫颈癌手术治疗患者 5 年生存率达 80%-90%<sup>[7]</sup>。因此, 对宫颈癌癌前病变和早期癌的及时高效筛查是预防与治疗宫颈癌的关键。

LCT 已于 1999 年经美国 FDA 批准应用于宫颈癌及癌前病变的筛查。由于其在细胞学标本采集、制片技术和程序、诊断标准上均比传统的巴氏涂片先进<sup>[8]</sup>, 因此它的敏感度和特异度都比巴氏涂片有显著的提高<sup>[9]</sup>。国外一项大型前瞻性多中心研究<sup>[10]</sup>显示, LCT 的敏感度和特异度分别达 73%-94% 及 58%-76%, 而米贤军等<sup>[11]</sup>的报告则为 88.2% 和 93.8%。本研究显示: LCT 的敏感度 46.7%,

特异度 93.9%, 假阴性率 43.3%, 敏感度与两项报告相差甚远。这可能是由于存在较高的假阴性造成的, 可能与相关人员的操作与读片水平有关。

TruScreen 是一种检测宫颈癌及癌前病变的新技术, 它利用光电特性通过探头轻触宫颈表面, 以低强度的电和光探测宫颈直接找出宫颈组织内癌变或癌前病变的细胞。Abdul 等<sup>[12]</sup>对 176 位妇女进行检查, 结果显示 TruScreen 对 CINII/III 的敏感度为 74%, 特异性为 53%。Singer 等<sup>[13]</sup>报告 TruScreen、宫颈涂片以及 TruScreen 和宫颈涂片联合的敏感性所作的比较, 总共有 651 位妇女参加了这 10 个中心的试验, 结果显示 TruScreen 对 CINI 和 CINII/III 的敏感性分别为 67% 和 70%, 而 TruScreen 联合宫颈涂片对 CINI 和 CINII/III 的敏感性分别为 87% 和 93%, 且差异有统计学意义。Itzkowic 等<sup>[14]</sup>报告了对 456 位妇女同时做 TruScreen 和宫颈涂片检查的临床结果。TruScreen 检查显示 88 例异常, 病理确诊了 13 例, 其中 TruScreen 检出了 11 例, 宫颈涂片只检出 4 例, 两者同时漏诊 2 例。本研究对 TruScreen 和 LCT 进行对比, TruScreen 的敏感度为 73.3%, 特异度为 54.7%, 假阴性率为 26.7%, 敏感度明显高于 LCT 且差异有统计学意义。当 TruScreen 和 LCT 联合时敏感度进一步提高至 90%, 差异同样具有统计学意义, 但特异度无明显差异。TruScreen 对于 CINI 及 CINII/III 的敏感性在本研究中为 63.2% 和 90.9%, CINI 的敏感性与报告中基本相符, CINIII 的敏感性则比报告中高。本研究中 TruScreen 漏诊 7 例, LCT 漏诊 12 例, TruScreen 和 LCT 同时漏诊 3 例, 由此可见 TruScreen 的检出率高于 LCT。

LCT 由于其较高的敏感性和特异性在我国已有逐渐取代巴氏涂片的趋势, 但在本研究中, 与以往的国内外报道比较, LCT 的敏感性较低, 假阴性率较高。这可能是由于 LCT 是一种主观的形态学诊断方法, 阅片人之间常存在对形态学认识的分歧, 所以无法避免人工阅片造成的主观误差, 同时阅片质量也直接受到了专业读片医生的操作及水平的影响。这提示我们引入客观筛查方法的必要性。TruScreen 是一种体积小、可随身携带的仪器, 具有操作方便, 无需人工读片, 实时结果客观, 不会因人为因素而产生误差等优越性。它的低强度的光电信号不会对受试者产生危害, 本研究中, TruScreen 的效果评价与报告中基本相符, 高于 LCT。目前, 尚未见有关 TruScreen 和 LCT 对比研究的报告, 因此, 本研究中的资料仅能作为参考, 仍需进行大样本、多中心的对比研究。在发展中国

家,阻碍宫颈癌筛查的原因各不相同,因此发明一种廉价的、可接受的,蕴含合理科学技术的筛查方法是极为重要[15-17]。鉴于我国的医疗资源分布不平衡,而 LCT 作为一种专业的实验室设备且需要配备专业的读片人员,难以普及。所以,

- [1] Renshaw AA, Young NA, Birdsong GC, et al. Comparison of performance of conventional and ThinPrep gynecologic preparation in the College
- [2] Nance KV. Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128; 17-22
- [3] Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervicacytology. JAMA, 2002, 287: 2114
- [4] Ferlay J, Bray F, Pisani P. *Globocon 2000: Cancer incidence, Mortality and prevalence worldwide*[M] Lyon: IARC Press; 2001.
- [5] 朗景和. 迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇[J]. 中华妇科杂志, 2002, 37(3): 1-2
- [6] 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
- [7] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002[J]. CA cancer J Clin, 2005, 55 (2): 74-108
- [8] Biscotti CV, O'Brien DL, Gero MA, et al. Thin-layer Paptest VS. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples[J]. J Reprod Med. 2002, 48(1): 9-13.
- [9] Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 137-144.
- [10] Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000[J]. Lancel Oncol, 2001, 2(1): 27-32.
- [11] 米贤军, 白宝敏, 熊小英, 等. 宫颈癌及癌前病变筛查方法对比研究[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(24): 16-18
- [12] Abdul S, Brown B, Milnes P, Tidy J. The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer 2006; 16(5): 1823-32.
- [13] Singer A, Coppleson M, Canfell K et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap

TruScreen 这种可携带、易操作的新的宫颈癌筛查技术可能会是一种更适合我国国情的筛查方法。

## 参 考 文 献

- of American Pathologists Gynecologic Cytology Program[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128: 17-22
- smear for cervical screening: a multicenter evaluation. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 804-11.
- [14] Itzkowicz D. TruScreen: the Australian experience. In: Cervical Cancer: Not yet beaten and at what cost? Proceedings of the Third Annual Clinical Symposium on Cervical Cancer. Sydney, NSW: The Royal Women's Hospital (RWH, Melbourne) and the The Royal Hospital for Women (RHW, Sydney), July
- [15] Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for Cervical cancer screening in developed and developing countries[J]. Vaccine, 2008, 26: K29-K41
- [16] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical application of HPV testing: a summary of meta-analyses[J]. Vaccine, 2006, 24: s3/78-89
- [17] Program for Appropriate Technology in Health. Influenza Vaccine Strategies for Broad Global Access: Key Findings and project Methodology[M]. Seattle: PATH, 2007

(收稿日期: 2008-12-10)

**第一作者简介:** 吕斯迹(1983-), 女, 同济大学附属东方医院硕士研究生. 主要研究方向: 妇科肿瘤.

