

子宮頸癌篩檢工具之評估

林幼平¹ 郭旭崧² 謝長堯³

黃文哲⁴ 陳建仁¹

子宮頸癌高居臺灣地區女性癌症發生率之第一位。臺灣地區歷年子宮頸癌死亡率並未因實施子宮頸癌篩檢而有明顯下降，除受檢率偏低而外，篩檢工具因效度不佳以致未達其最大效用亦可能是重要的原因。本研究旨在評估子宮頸抹片及子宮頸攝影兩種子宮頸癌篩檢工具，並進而探討決定篩檢效度之可能因子。本研究利用子宮頸抹片及子宮頸攝影在臺灣地區七個鄉鎮市的10,628名婦女進行子宮頸癌篩檢，兩種篩檢中任一結果為陽性者即予以切片確診。結果發現子宮頸抹片在子宮頸癌前低度病變及高度病變之「最高敏感度」分別為49.4%、94.2%，特異度為99.7%、98.9%，陽性預測值為89.9%、57.0%。子宮頸攝影之「最高敏感度」則分別為70.7%、45.9%，特異度為98.5%、94.8%，陽性預測值為74.7%、13.5%。合併使用兩種工具進行平行檢定後低度及高度病變之敏感度分別為85.3%、96.6%，特異度為98.0%、93.5%，陽性預測值為79.9%、28.8%。子宮頸抹片及子宮頸攝影之檢體品質對於篩檢工具效度並無顯著影響，但年齡、採檢時間等個案特性與採檢狀況則和篩檢工具之效度有關。(中華衛誌 1996；15(5)：411-424)

關鍵字：子宮頸癌，子宮頸抹片，子宮頸攝影，敏感度。

前言

子宮頸癌是臺灣地區婦女最常見的癌症，根據行政院衛生署統計，在1987年每十萬人口發生率為33.5人，居女性各種癌症之第一位[1]，死亡率則為每十萬人7.0人[2]；與

其他國家比較，台灣地區子宮頸癌亦為一高發生地區，足見子宮頸癌實為臺灣地區女性之最重要的癌症之一。基於子宮頸癌之高發生率、高盛行率、長潛伏期，而且其篩檢方法經濟、有效、侵襲性低，並有良好的預後，子宮頸癌是相當適合實施篩檢的癌症。自1950年代子宮頸抹片成為子宮頸癌主要篩檢工具以來，至今已近五十年，它可能是唯一而有效的癌症篩檢工具，而且它對於降低子宮頸癌發生率及死亡率也被報告有其效果[3-10]，但這個可預防的疾病，並未在任何地方能以子宮頸抹片篩檢予以根除[11]。1981年，Staff發展出一種新的子宮頸癌篩檢工具，亦即子宮頸攝影法(cervicography)[12]。其基本原理是利用子宮頸攝影機(Cerviscope)攝取子宮頸型態，以判讀子宮頸之病變。

無可置疑地，提高篩檢參與率是篩檢系

¹ 國立臺灣大學流行病學研究所

² 國立陽明大學醫學系

³ 國立臺灣大學醫學院附設醫院

⁴ 財團法人臺北病理中心

聯絡人：陳建仁

聯絡地址：台北市仁愛路一段一號 國立台灣大學流行病學研究所

聯絡電話：(02)351-2024

傳真：(02)341-5967

投稿日期：84年3月

接受日期：85年3月

統要達到最大效果必須進行的最重要也是最基本的工作。然而篩檢之品質保證，以使受檢者得到最正確結果也是不可忽視的。否則花費巨大成本進行篩檢，卻有許多無法判讀或判讀錯誤的檢體，不僅不符成本效益原則，更無法徹底防治子宮頸癌。篩檢系統無法發揮其最大效用甚或失敗的直接證據，就是子宮頸抹片篩檢之偽陰性及偽陽性個案的存在。偽陰性者會因此喪失或延後適切治療之時機而發病或死亡[13]；偽陽性者則會接受不必要之確診或治療，導致醫療資源浪費，而且也會喪失民眾對篩檢的信心。篩檢工具之效度 (validity) 對篩檢系統之效用有極大的影響。最理想的篩檢工具是敏感度和特異度均為百分之百。一般而言，增高敏感度，特異度便隨之降低；反之，增高特異度，敏感度便隨之降低。要同時提高篩檢工具的敏感度和特異性，除了在篩檢工具本身的改善外，也常併用兩種篩檢方法來進行篩檢。推廣社區疾病篩檢時，還必須考慮成效的問題。篩檢成效的高低，決定於陽性預測值 (positive predictive value)、陰性預測值 (negative predictive value) 和疾病盛行率。敏感度與特異度愈高則陽性預測值和陰性預測值愈高，疾病盛行率愈高則陽性預測值愈高、陰性預測值愈低。以往對子宮頸抹片與子宮頸攝影之效度的研究結果，大致來說子宮頸抹片是一個較低敏感度、高特異度之篩檢工具；子宮頸攝影由於通常被當作子宮頸抹片之輔助工具，極少研究評估其單獨之效度，以往研究指出敏感度較子宮頸抹片為高，特異度則比較低[14-18]。

檢體不良之抹片的偽陰性 (false negative) 常是因為檢體取樣品質不良及判讀上的疏忽所致[19-22]。細胞學診斷乃是主觀性極強之判讀程序，不管是判讀者自身或不同判讀者間之一致性並不理想[23]。影響子宮頸抹片效度的原因，一般可分為「採樣誤失 (sampling error)」、「篩選誤失 (screening error)」及「判讀誤失 (interpretation error)」[3,23,24]。採樣誤失是指抹片採集程序的誤失，使得抹片未含病灶細胞或品質不良而無法判讀或判讀錯誤；篩選誤失是因為判讀者疏失，而未查覺

異常細胞的存在；判讀誤失則是判讀者對異常細胞分類錯誤，而作了錯誤的診斷[23]。以往研究指出採集器械 (device)、停經狀態、使用口服避孕藥、檢體採集者、孕次、吸煙等因素，會影響子宮內頸細胞 (endocervical cells) 的採集而造成採樣誤失[25-28]。但是 Bethesda 報告系統所列之其他造成檢體不良的原因，如細胞不足、固定或保存不良、有外來物質存在、炎症遮蔽、血液遮蔽、過度細胞溶解或自溶、不具解剖位置代表性等，則尚未有研究加以探討。篩選誤失及判讀誤失均是在細胞學實驗室中所發生的誤失，加強實驗室細胞學判讀之品質管制是減少此類誤失的唯一方法。以往臺灣地區所進行的子宮頸癌篩檢，鮮有探討抹片採檢之良窳，及評估實驗室判讀水準之研究。因此臺灣地區之子宮頸抹片，常有檢體不良、實驗室判讀錯誤率高的問題[29,30]。可見臺灣地區子宮頸癌篩檢之成效不盡理想，除了參與率偏低而外，篩檢工具本身信度與效度不佳亦不可忽視。

臺灣地區之子宮頸癌篩檢工作已行之有年，但發生率與死亡率的下降並不明顯，使投資之大量醫療資源無法確實提升國民健康。影響子宮頸癌篩檢成效之原因，除了受檢率偏低而外，篩檢作業程序的品質良窳也有關[13]。篩檢作業之品質包括：(1)抹片採檢方法未臻完善，檢體不良 (inadequacy) 造成無法判讀或誤判，以致影響篩檢工具效度，(2)細胞學與病理學實驗室缺乏優良品質管制與品質保證，影響篩檢工具之信度與效度[19,29,31,32]。上述問題也會使偽陽性者接受不必要之確診或治療，而使偽陰性者喪失或延後適切治療之時機而發病或死亡[13]。

臺灣地區子宮頸癌篩檢論文，大多是來自一項自1974年展開的篩檢計畫[29,30,33-36]；這個計畫分為兩期，第一期由1974年至1978年，共篩檢了77,599名婦女，第二期由1979年至1984年，共篩檢了175,823名婦女；篩檢人次分別佔臺灣地區25歲以上婦女人口之比率分別為2.4%及4.5%[34]。其陽性預測值為46.3%及50.1%[34]，特異性則分別為99.3%及99.4%[30]。此外，對篩檢年別及地

理區域引起的實驗室誤失 (laboratory error, technical error) 也有所討論, Chou等認為實驗室人員更換或各地實驗室人員素質不一, 是實驗室誤失的重要原因[30]。Chou等之研究[30]因為無法得到偽陰性之資料而無法評估子宮頸抹片之敏感度。臺北榮民總醫院在1970年至1982年篩檢追蹤283,668名婦女, 這些婦女來自婦產科門診、健康檢查、及婦癌防治推廣小組等三組; 研究結果認為子宮頸抹片之敏感度及特異度高達93%及99.7%[37]。該研究並未清楚定義在陰性抹片結果之後多少時間後的陽性個案為子宮頸抹片之偽陰性。這些研究雖然顯示臺灣地區子宮頸癌篩檢之受檢率偏低, 並提出推廣篩檢及提高受檢率之目標以防治子宮頸癌[33], 但對於篩檢效度之研究仍然不足。在大力推廣子宮頸癌篩檢之時, 持續地評估其效用是相當必要的。

雖然以往已有許多探討子宮頸癌篩檢工具的研究, 但是大多數研究卻只粗略計算其整體篩檢效度指標, 再以細胞學臨床經驗提出其篩檢效度的解釋, 如影響效度的因素有檢體品質、實驗室判讀品質等描述, 但並無實證數據顯示其是否確實影響效度、影響程度又如何; 又如檢體品質, 多數研究皆以臨床細胞學的原理提出造成品質不良的原因為何, 但也同樣沒有數據資料支持驗證這些因素。本研究嘗試以流行病學方法探討闡明影響篩檢工具效度之因子、及影響檢體品質的因素, 並試圖找出改進篩檢工具的方向, 以提供未來篩檢計畫之參考。

研究方法與材料

一、研究地區及篩檢個案

本研究係行政院衛生署委託國立臺灣大學公共衛生研究所進行之「社區性常見癌症早期篩檢研究」計畫, 對臺北縣三芝鄉、新竹縣竹東鎮、嘉義縣朴子市、屏東縣高樹鄉、澎湖縣馬公市、湖西鄉、白沙鄉等七鄉鎮市進行子宮頸癌篩檢。篩檢工作在三芝鄉、高樹鄉及湖西鄉由衛生所醫師、護士以子宮頸細胞抹片及子宮頸攝影等工具進行篩檢, 在朴

子市、馬公市及白沙鄉則由省立醫院婦產科醫師同樣以子宮頸細胞抹片及子宮頸攝影等工具進行篩檢, 在竹東鎮則由兩家私人醫院診所只以子宮頸細胞抹片為篩檢工具。研究個案必須符合以下條件方為合格個案: (1)年齡在30至64歲之間者。(2)已婚。(3)接受篩檢時沒有懷孕。(4)未曾接受子宮或子宮頸切除手術。(5)未曾被診斷患有子宮頸癌。

二、篩檢流程

每名研究對象受檢時, 由醫護人員或經過訓練之研究人員測量其體位、血壓, 收集血液及尿液, 並以結構式問卷進行標準化訪視以獲得社會人口及健康保險、生活飲食習慣、本人及家族疾病史等基本資料。再由醫師進行個案性經驗及生育史之問卷資料收集、女性外生殖器官臨床診察、以及子宮頸細胞抹片、子宮頸脫落細胞刮取及子宮頸攝影。子宮頸細胞抹片之判讀結果若為「低度上皮內鱗狀細胞病變 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)」, 「高度上皮內鱗狀細胞病變 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)」和侵襲癌, 或子宮頸攝影判讀結果為陽性者, 進一步通知個案接受陰道鏡輔助子宮頸切片 (colposcopy-guided cervical biopsy) 以進行確診。檢體採得後, 於24小時內以快遞寄達台北病理中心。子宮頸切片檢體按標準方法檢驗, 其組織病理診斷分成CIN 1 (含空泡細胞變化, koilocytotic change)、CIN 2、CIN 3和侵襲癌。子宮頸切片檢體採集不良者, 則通知該名受檢對象再接受一次切片確診。

三、子宮頸細胞抹片

本研究之子宮頸細胞抹片係以子宮頸刷 (Cervex-brush, Rovers B. V., Holland) 於子宮頸處, 依順時針及逆時針方向分別旋轉兩次, 將採得之細胞塗抹在事前標明個案姓名及個案編號的A、B兩片玻片上, 在5秒內迅速將之置入裝有每日換新之95%酒精的固定缸中以固定細胞。子宮頸細胞抹片置於95%酒精中, 以膠帶密封固定缸後, 置於4℃冰

箱，靜置隔夜後，換置於內含新的95%酒精之固定缸內，同樣以膠帶密封後，置於4℃冰箱，直至運回研究中心當天，將細胞抹片取出，於室溫中乾燥，再放置於塑膠製玻片盒，由專人送回研究中心。送回研究中心之子宮頸抹片仍置於4℃冰箱中，並儘速將採檢兩片抹片中之A片送往財團法人台北病理中心進行染色及判讀，B片則置於研究中心之4℃冰箱中備存。抹片採檢者由婦產科專科醫師、家庭醫學科或一般科醫師、及護士擔任，在每位採檢者進行採檢前都經過子宮頸刷製作抹片之訓練，並在定期的篩檢檢討會時討論、評估各採檢者的採檢問題、缺失，必要時給予再訓練。

四、子宮頸攝影

子宮頸攝影是利用陰道鏡之原理，根據型態學判斷子宮頸及其週邊組織之病變。本篩檢工具由美國National Testing Laboratories提供技術。在採得子宮頸細胞抹片及細胞檢體後，首先將大棉棒浸置於5%醋酸中，取出以旋轉方式塗抹整個子宮頸。以高度聚光且自動調整焦距之子宮頸攝影機距子宮頸約20公分處，觀察可能影響視野的障礙物並予以去除。利用大棉棒再以醋酸充份浸潤子宮頸，然後於對準焦距後，在30秒內拍取兩張幻燈片，並於子宮頸攝影記錄表中加以登錄。子宮頸攝影膠卷定期由研究站取回寄往National Testing Laboratories，由該實驗室評估合格之專家予以判讀。子宮頸攝影操作者同樣由婦產科專科醫師、家庭醫學科或一般科醫師、及護士擔任，由美國National Testing Laboratories派專人訓練操作者，操作採檢所發生的缺失附在寄回之診斷報告以供改進操作程序，或由美方人員來臺進行檢討並再訓練。

五、子宮頸細胞抹片及攝影之判讀

本研究之子宮頸細胞抹片係由臺北病理中心集中染色，並按Papanicolaou分類法以及Bethesda細胞學報告系統判讀。判讀者為臺北病理中心之七位細胞醫檢師，其細胞學判讀

經驗由二年至十四年不等。本報告系統並要求在判讀前必須先評定子宮頸細胞抹片檢體的良窳(adequacy)及其原因，若判定為不良檢體者，則必須重新通知受檢對象接受第二次抹片檢體採集。抹片的判讀是以結構式表格圈選，其中評定子宮頸細胞抹片檢體的良窳區分為三大類：良好(adequacy)、可接受(less than optimal)、不佳(unsatisfactory)，在可接受與不佳兩類中須圈選出抹片不良之原因，包括：(1)細胞不足(scant cellularity)，(2)固定或保存不良(poor fixation or preservation)，(3)有外物存在(presence of foreign material)，(4)部份或全部被炎症遮蔽(partially or completely obscuring inflammation)，(5)部份或全部被血液遮蔽(partially or completely obscuring blood)，(6)過度細胞溶解或自溶(excessive cytolysis or autolysis)，(7)缺少子宮內頸組織(no endocervical component)，(8)不具解剖位置代表性(not representative of the anatomic site)，(9)其他(other)。

至於診斷結果則是根據Bethesda報告系統將抹片分為「在正確範圍內(within normal limits)」、「可恢復良性細胞變化(reactive and reparative changes)」、「上皮細胞異常(epithelial cell abnormalities)」、「非上皮細胞異常(non-epithelial cell abnormalities)」和「其他(other)」。其中「上皮細胞異常」再分為「低度上皮內鱗狀細胞病變(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)」、「高度上皮內鱗狀細胞病變(high-grade squamous intra-epithelial lesion, HSIL)」、「鱗狀細胞侵襲癌(squamous cell carcinoma)」和「腺癌(adenocarcinoma)」等。

子宮頸攝影之判讀係由美國National Testing Laboratories的兩位陰道鏡專家進行，其依據將子宮頸攝影幻燈片放映在2公尺寬的螢幕上所呈現之影像加以判讀。判讀亦是以結構式表格圈選，在評估攝影片之良窳是有無技術缺失(technically defective)發生為標準。技術缺失之原因又可細分為(1)視野障礙(view of cervical obscured)，(2)醋酸不足(insufficient acetic acid)，(3)對焦不準(out of

focus)。而診斷結果分成三大類：「陰性 (negative)」、「非典型 (atypia)」、「陽性 (positive)」；其中「陽性」再分為「輕度病變 (minor grade lesion)」、「重度病變 (major grade lesion)」、「癌症 (cancer)」及「非癌症變化 (exclude cancer)」。

六、研究變項

本研究選擇年齡、居住地、停經狀態、子宮內避孕器使用、使用口服避孕藥、檢體採集者、採檢日期、採檢季節、經期與採檢日期間距等因子，以分析其是否與造成檢體品質不良有關，並進而探討其與該篩檢工具效度之關係。

七、效度指標的定義

由於一般篩檢計畫無法確切得知偽陰性與真陰性數目，使得敏感度與特異度均無法算出，唯獨陽性預測值可以直接算出，本研究雖亦有此問題，但因同時採用兩種篩檢方法進行平行檢定，因此可以得到部份偽陰性數目來估算敏感度。茲分述如下：

一般篩檢計畫之評估不易計算敏感度，因為初檢陰性者無法使其接受確診以致於無法取得偽陰性者之資料；本研究由於使用兩種篩檢工具進行平行檢定，有輔助篩檢工具提供此資料而得以計算敏感度，也就是說，接受確診者有一部份是來自子宮頸抹片篩檢陽性者，一部份是來自子宮頸攝影陽性的；對於子宮頸抹片來說，有一些個案篩檢為陰性，但因其子宮頸攝影為陽性而接受確診，若其確診確實為陽性個案，便為子宮頸抹片之偽陰性者。然而受限於輔助工具的敏感度並非百分之百，所產生的偽陰性個案也就不是所有的偽陰性個案，而只是一個最保守的最小偽陰性個案數，如此計算出的敏感度定義為「最大敏感度」。

在特異度的計算上也有同樣的問題產生，篩檢陰性者無法使其接受確診而無法得到真陰性者 (true negative) 來計算特異度，Cole & Morrison(1980)利用近似估算法來計算特異度[38]，此法適用於當資料係來自社區篩

檢，且個案數在總人口中比率低時。其公式如下：

$$\text{特異度} = (1 - (\text{偽陽性數} / (\text{真陽性數} + \text{偽陽性數} + \text{真陰性數} + \text{偽陰性數}))) * 100\%$$

在實際計算時由於並非百分之百篩檢陽性者皆接受確診或確診後皆有結果，故須先假設未接受確診與確診無結果者之疾病狀況分佈與接受確診者相似，以計算出真陽性數[30]。

八、統計分析

本研究利用95%信賴區間 (95% confidence interval, 95% C.I.) 檢視各效度指標間之差異是否具統計顯著意義，除了觀察是否有統計顯著差異外，信賴區間也提供觀察各指標變化之範圍[39]。

至於平行檢定之敏感度及特異度之計算式如下：

$$\text{敏感度}_{\text{平行檢定}} = (1 - (1 - \text{敏感度}_{\text{工具A}}) * (1 - \text{敏感度}_{\text{工具B}})) * 100\%$$

$$\text{特異度}_{\text{平行檢定}} = (\text{特異度}_{\text{工具A}}) * (\text{特異度}_{\text{工具B}}) * 100\%$$

本研究在單變項分析方面，以分層分析計算不同特性，如不同檢體品質、不同年齡、不同採檢者等之各層的效度指標及其信賴區間以觀察效度指標的變化。進行多變項分析控制干擾因子以探討主要影響因子時，以確診有病者為篩檢陽性或篩檢陰性為應變項，檢體品質、判讀者、個案特性、採檢者特性、採檢狀況等為因變項進行對數複迴歸模式 (multiple logistic regression model) 分析；所計算出之危險對比值即為該組與參考組效度指標之比值。

結 果

本研究之資料收集期間自民國八十年一月起至民國八十三年三月為止，七個研究地區共有10,628名婦女接受篩檢，其中10,622名接受子宮頸抹片篩檢，7,319名接受子宮頸攝

影檢查。接受子宮頸細胞抹片篩檢者當中，10,323名 (97.2%) 篩檢結果可以判讀，而有299名 (2.8%) 第一次抹片篩檢結果無法判讀而受檢對象又未接受第二次抹片篩檢。在子宮頸抹片結果可以判讀者當中，279名 (2.7%) 呈陽性；至於抹片篩檢陽性者當中，119名 (42.7%) 為CIN 1，39名 (14.0%) 為CIN 2，100名 (35.8%) 為CIN 3，20名 (7.2%) 為鱗狀細胞癌，而1名 (0.3%) 有腺細胞癌。

至於接受子宮頸攝影篩檢者當中，有6,880名 (94.0%) 的攝影結果可以判讀，而有439名 (6.0%) 的攝影結果無法判讀。攝影篩檢可以判讀者當中，443名 (6.4%) 呈陽性；至於攝影篩檢陽性者當中，280名 (63.2%) 有輕度病變，24名 (5.4%) 有重度病變，35名 (7.9%) 有侵襲癌，而104名 (23.5%) 不確定有無癌變必須加以辨明。而兩種篩檢中至少一項呈陽性者共有677名 (6.4%)。

在確診結果可以判讀的受檢對象當中，128名 (23.4%) 呈正常，而419名 (76.6%) 呈異常。異常者當中有281名 (67.1%) 為CIN 1，16名 (3.8%) 為CIN 2，114名 (27.2%) 為CIN 3，8名 (1.9%) 為侵襲癌。

比較兩種篩檢方法的結果，就抹片篩檢及攝影篩檢均可判讀結果之6,683人加以分析，兩者的共陰性 (co-negativity) 為6,126人 (91.7%)，共陽性 (co-positivity) 僅有54人 (0.8%)，抹片為陽性而攝影為陰性者有126人 (1.9%)，抹片為陰性而攝影為陽性者有377人 (5.6%)，如表一所示。抹片與攝影篩檢結果及其與確診結果之比較，如表二所示，抹片篩檢結果為LSIL者，有15.7%切片結果正常，22.9%為空泡細胞變化，41.4%為輕度細胞分化不良，而20%為中度以上分化不良；抹片篩檢結果為HSIL者，只有4.1%切片結果正常，4.1%為空泡細胞變化，5.4%為輕度細胞分化不良，而中度以上分化不良佔86.4%；攝影篩檢結果為輕度病變者，有24.8%切片結果正常，49.1%為空泡細胞變化，13.7%為輕度細胞分化不良，而12.4%為中度以上分化不良；攝影篩檢結果為重度病變者，有24.4%切片結果正常，44.5%為空泡細胞變化，8.9%為輕度細胞分化不良，而22.2%為中度以上分化不良。綜合表一及表二的結果，抹片在檢出中度以上病變的陽性率高於攝影篩檢，而攝影篩檢在檢出輕度病變

表一 子宮頸細胞抹片與子宮頸攝影結果之比較

		抹片篩檢								
攝影篩檢	陰性	CIN 1	CIN 2	CIN 3	SCC	AGC	ADC	無法判讀	未做檢查	合計
陰性	6126	66	17	36	3	4	0	180	5	6437
輕度病變	238	13	6	12	1	2	0	8	0	280
重度病變	15	1	0	6	2	0	0	0	0	24
侵襲癌	29	2	1	1	2	0	0	0	0	35
未定癌及癌前病變待確診	95	1	0	4	0	0	0	4	0	104
無法判讀	393	5	3	13	2	1	0	21	1	439
未做檢查	3139	31	12	28	10	2	1	86	0	3309
合計	10035	119	39	100	20	9	1	299	6	10628

CIN: cervical intraepithelial neoplasia

SCC: squamous cell carcinoma

AGC: atypical glandular cell

ADC: adenocarcinoma

表二 子宮頸細胞抹片篩檢及子宮頸攝影篩檢陽性者之子宮頸切片確診結果

篩檢結果	切片確診				
	正常	空泡細胞變化	輕度分化不良	中度以上分化不良	合計
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
抹片篩檢					
LSIL	11 (15.7)	16 (22.9)	29 (41.4)	14 (20.0)	70 (100)
HSIL	3 (4.1)	3 (4.1)	4 (5.4)	64 (86.4)	74 (100)
攝影篩檢					
輕度病變	58 (24.8)	115 (49.1)	32 (13.7)	29 (12.4)	234 (100)
重度以上病變	11 (24.4)	20 (44.5)	4 (8.9)	10 (22.2)	45 (100)
未定癌及癌前病變待確診	35 (43.2)	37 (45.7)	5 (6.2)	4 (4.9)	81 (100)

*僅分析接受兩種篩檢及確診之個案

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

的陽性率高於抹片篩檢。

就子宮頸抹片檢體品質來看，在10,622片子宮頸抹片中，7,539片(71.0%)為品質良好(adequate for interpretation)的抹片，2,779片(26.2%)為可接受(less than optimal)，而有304片(2.8%)為品質不佳(unsatisfactory)之抹片。在品質不良(包括可接受及不佳)的抹片中，其原因依次為：細胞不足672片(17.6%)，固定或保存不良1,144片(30%)，有外物存在3片(0.1%)，部份或全部被炎症遮蔽822片(21.6%)，部份或全部被血液遮蔽926片(24.3%)，過度細胞溶解或自溶21片(0.6%)，缺少子宮內頸組織209片(5.5%)，其他13片(0.3%)。在子宮頸攝影品質方面，有技術性缺失(technically defective)者有3,648人，佔所有7,319人中的49.8%。進一步將技術性缺失分類發現，視野障礙(view of cervical obscured)者有3,516人次，佔所有技術性缺失的89.3%，醋酸不足(insufficient acetic acid)有75人次(1.9%)，對焦不準(out of focus)者有348人次(8.8%)。

就篩檢工具效度來看，如表三所示，子宮頸抹片對於子宮頸癌前病變之低度及高度病變的敏感度分別為49.4%及94.2%，特異度為99.7%及98.9%，陽性預測值為89.9%及

57.0%。子宮頸攝影對於子宮頸癌前病變之低度及高度病變的敏感度分別為70.7%及45.9%，特異度為98.5%及98.9%，陽性預測值為74.7%及13.5%。而合併二者進行平行檢定時之敏感度則分別可提高至85.2%及96.9%，特異度為98.2%及93.8%，陽性預測值為77.1%及25.1%。

為評估子宮頸抹片及子宮頸攝影之品質是否會影響篩檢的效度，表三是將子宮頸抹片品質區分為良好與不佳，子宮頸攝影區分為有無技術缺失，分別計算其效度指標。結果顯示抹片檢體品質良窳並不影響其效度，而有技術缺失的子宮頸攝影之效度，較無技術缺失者為低，但未達統計顯著水準。進一步評估不同篩檢工具品質不良原因對於效度之影響，並無任何特定品質不良原因會影響效度指標。

為評估子宮頸抹片及子宮頸攝影之不同判讀者的篩檢效度，按七位子宮頸抹片判讀者、及兩位子宮頸攝影判讀者區分，分別計算其效度指標。結果顯示各判讀者之子宮頸抹片效度並無顯著差異。在子宮頸攝影方面，判讀者B對於高度病變比起判讀者A有較高的敏感度及陽性預測值，95%信賴區間雖然並未達統計顯著意義，但以卡方檢定卻發

表三 子宮頸細胞抹片、子宮頸攝影及其不同檢體品質分組之最大敏感度、特異度、及陽性預測值

	最大敏感度(%) (95% C.I.)	特異度(%) (95% C.I.)	陽性預測值(%) (95% C.I.)
子宮頸抹片 (確診為LSIL以上)			
全部	49.4 (44.5-54.3)	99.7 (99.6-99.8)	89.9 (85.1-93.4)
品質良好	48.1 (42.4-53.8)	99.8 (99.6-99.8)	90.8 (85.0-94.6)
品質不佳	53.3 (43.4-62.9)	99.7 (99.4-99.8)	87.7 (76.6-94.2)
子宮頸抹片 (確診為HSIL以上)			
全部	94.2 (88.5-97.3)	98.9 (98.6-99.1)	57.0 (50.3-63.5)
品質良好	94.1 (87.0-97.6)	98.9 (98.6-99.1)	58.3 (50.3-65.9)
品質不佳	94.6 (80.5-99.1)	98.8 (98.4-99.2)	53.8 (41.1-66.1)
子宮頸攝影 (確診為LSIL以上)			
全部	70.7 (65.2-75.7)	98.5 (98.2-98.7)	74.7 (69.1-79.5)
無技術缺失	71.5 (64.0-78.0)	98.6 (98.1-98.9)	77.4 (69.9-83.4)
有無技術缺失	69.7 (61.0-77.2)	98.2 (97.7-98.6)	71.3 (62.6-78.8)
子宮頸攝影 (確診為HSIL以上)			
全部	45.9 (35.1-57.0)	94.8 (94.2-95.3)	13.5 (9.9-18.2)
無技術缺失	47.5 (31.8-63.7)	94.5 (93.7-95.2)	11.9 (7.5-18.3)
有無技術缺失	44.4 (30.0-59.9)	94.7 (93.9-95.4)	15.5 (10.0-23.2)
子宮頸抹片與子宮頸攝影平行檢定			
確診為LSIL以上	85.3	98.0	79.9
確診為HSIL以上	96.6	93.5	28.8

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

表四 子宮頸攝影不同判讀者之最大敏感度、特異度、及陽性預測值

	最大敏感度(%) (95%信賴區間)	特異度(%) (95%信賴區間)	陽性預測值(%) (95%信賴區間)
子宮頸攝影(確診為LSIL以上)			
判讀者A	71.4 (65.9-76.3)	98.1 (97.7-98.4)	70.2 (64.7-75.2)
判讀者B	71.4 (57.6-82.3)	99.1 (98.3-99.5)	80.0 (65.9-89.5)
子宮頸攝影(確診為HSIL以上)			
判讀者A	37.0 (26.8-48.5)	94.3 (93.7-94.9)	9.7 (6.8-13.7)
判讀者B	66.7 (41.2-85.6)	96.5 (95.3-97.5)	24.0 (13.5-38.5)

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion

現判讀者間的敏感度及陽性預測值均有顯著差異 ($p<0.05$)，如表四所示。進一步分析細胞學判讀者的經驗與子宮頸抹片效度的關係，判讀者之經驗與抹片篩檢效度並無相關。

以受檢個案特性及採檢狀況分層分析敏感度，發現子宮頸抹片在低度病變方面，年齡較高者、已停經者有較高的敏感度，不同地區及不同採檢時間的敏感度也有所差異。將上述之因子以對數複迴歸模式分析，發現在低度病變主要影響子宮頸抹片敏感度的因子是年齡、地區、及採檢時間，年齡較高者有較高的敏感度，馬公地區的敏感度高於其他地區，在民國八十年七月至十月間的子宮

頸抹片敏感度較低(表五)。在高度病變各因素的敏感度在單變項分析則無明顯差異，僅在檢體採集與月經間隔較近者，敏感度有較低的趨勢，但未達統計顯著意義。

在子宮頸攝影方面，低度病變之敏感度在年齡較高、已停經者較低，不同採檢季節及不同採檢時間的敏感度有所差異。將上述之因子以對數複迴歸模式分析，發現主要影響子宮頸攝影敏感度的因子只有年齡達到統計顯著水準，年齡較高者敏感度較低(表六)。高度病變的單變項分析結果，也同樣有年齡較高、已停經者敏感度較低的趨勢，但未達統計顯著意義。

表五 以受檢個案特性及採檢狀況評估確診為LSIL以上之子宮頸抹片敏感度之對數複迴歸分析

	危險對比值 (95%信賴區間)	
年齡		
30-44	1.0	
45-54	1.2	(0.7-2.1)
55-64	3.5	(1.3-9.4)*
地區		
馬公	1.0	
湖西、白沙	0.4	(0.2-0.8)*
朴子	0.2	(0.1-0.3)*
高樹	0.2	(0.1-0.5)*
三芝	0.4	(0.2-0.9)*
停經狀況		
否	1.0	
是	1.2	(0.6-2.7)
採檢時間		
91/1-91/6	1.0	
91/7-91/10	0.3	(0.1-0.6)*
91/11-92/3	1.5	(0.6-3.6)
92/4-92/6	0.6	(0.2-1.4)
92/7-93/1	0.9	(0.3-2.7)

* $P<0.05$

註：危險對比值愈大，敏感度愈佳

表六 以受檢個案特性及採檢狀況評估確診為LSIL以上之子宮頸攝影敏感度之對數複迴歸分析

	危險對比值 (95%信賴區間)	
年齡		
30-44	1.0	
45-54	0.7	(0.4-1.5)
55-64	0.1	(0.0-0.5)*
停經狀況		
否	1.0	
是	1.4	(0.5-3.9)
採檢季節		
春季	1.0	
夏季	0.9	(0.4-2.3)
秋季	1.4	(0.4-5.2)
冬季	1.9	(0.7-5.0)
採檢時間		
91/1-91/6	1.0	
91/7-91/10	2.5	(0.7-9.3)
91/11-92/3	0.5	(0.1-1.6)
92/4-92/6	1.8	(0.6-4.8)
92/7-93/1	0.9	(0.3-3.5)

* $P<0.05$

註：危險對比值愈大，敏感度愈佳

討 論

一般篩檢計畫多受限於無法確知偽陰性個案，以致於無法評估篩檢工具之敏感性。為克服此困難，有些研究利用其完善的癌症登記及病歷系統回溯子宮頸癌病患之抹片史，有些研究則以長期追蹤篩檢結果陰性者以收集偽陰性個案。但上述研究設計除了費時費力外，均涉及子宮頸癌疾病自然史病程進展時間一致的假設，也就是說，如何判斷在診斷出子宮頸癌多久以前的陰性抹片在疾病進程是合理的？或確實是偽陰性個案？

若如本研究同時使用兩種篩檢工具進行平行檢定，則雖然其中一種工具篩檢為陰性，但可能另一工具篩檢為陽性並確診其真實疾病狀態而可得到偽陰性個案。雖然限於輔助篩檢工具的敏感度可能不是百分之百，以至於並非所有偽陰性者都能被篩檢出來，但其至少為一最保守的偽陰性數觀察值，真正的偽陰性個案只會比它多而不會減少，換句話說，真正的敏感度不會比以此計算出之敏感度高，這樣算出的敏感度也就是這個篩檢工具敏感度的上限。

若以子宮頸癌低度病變來看，子宮頸抹片之敏感度的確偏低(49%)，而且是在本研究嚴謹的操作程序下得到的敏感度上限，一般篩檢時可能更低；如欲以低度病變以上為篩檢計畫目標時，勢必只有提高抹片效度或尋求輔助篩檢工具二途。但以不同檢體品質來看子宮頸抹片之效度，即使是品質完全良好的抹片，其敏感度也未有提升，因此輔助工具之使用一途似有必要。

子宮頸抹片在高度病變的敏感度其實不低(94%)，篩檢目標訂為高度病變是否恰當？若從子宮頸癌的預後來看，在零期子宮頸癌之預後接近百分之百，篩檢目標訂為高度病變似無不妥；雖然疾病自然史在低度病變進展到高度病變需時三至八年，但這是一個平均值，各人及各種不同危險因子的作用可能使之發生變化，而且在臺灣地區篩檢率偏低的地區，如果民眾接受篩檢間隔過長，可能無法有效降低子宮頸癌的發生。再從成本效益觀點來看，節省輔助工具之成本以高

度病變為篩檢目標時，所篩檢出較嚴重的病變，其治療的成本加上篩檢成本，是否較使用輔助工具篩檢出較輕度病變所花費的治療成本加上篩檢成本符合成本效益原則，有待進一步研究探討。

本研究子宮頸抹片檢體品質中，有26%之檢體品質不佳，另有3%之檢體品質不佳至無法判讀，在國外針對子宮頸刷製作之抹片品質的不良率僅約為7.6%[40]，另一方面，也有同樣使用子宮頸刷的研究指出：子宮頸刷製作的抹片中有27%的檢體未含有子宮內頸細胞[41]，相較於本研究的2%(10,622片中209片無子宮內頸細胞)未含有子宮內頸細胞高出許多。對於以上差異，可能原因有：(1)各實驗室評斷檢體品質不良的標準不一所致；(2)可能是使用同樣篩檢工具，但製作抹片之環境、程序不同所致，例如實施篩檢對象之年齡分佈、停經狀況、甚至種族特性在不同研究間皆可能有所差異，又如本研究以子宮頸刷採檢時需以順、逆時針方向各旋轉兩次，也可能與其他研究之採檢程序不同而造成差異；其中以以前項可能性較高。至於是否因判讀標準不同所致，則待美國實驗室判讀本研究之抹片後即可知曉。評估當地的篩檢檢體品質較重要的是使用新的篩檢器材後是否比以往的篩檢工具進步，臺灣地區以往的子宮頸抹片多以木質刮片製作，但鮮有報告檢體品質狀況，惟有劉等指出其篩檢抹片中具子宮內頸細胞者約占50%[33]，則本研究相較之下已有長足進步。

在子宮頸攝影方面，本研究約有50%具有技術性缺失，在國外研究之技術性缺失約3.8-35%[12,15,42]。顯示新的篩檢技術需要完善的訓練與持續的評估其操作程序，以確保、改善檢體之品質。

文獻中普遍認為提高檢體品質可提高效度，在本研究中並無法驗證，這樣的結果究竟是資料誤失或是事實？這個現象若屬實，則子宮頸抹片可能本身有其先天的限制而無法提高其效度，此時以輔助工具提高篩檢效度即有必要。但在探討效度與一些個案特性、採檢狀況的關係時發現影響效度的因子或多或少對檢體品質應有所影響，如篩檢效

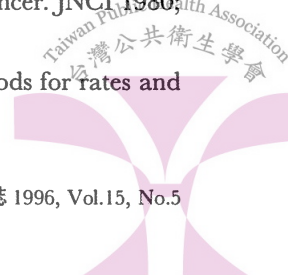
度應持續一致而不因季節或採檢時間有所變動，採檢者的類別也無法解釋其直接影響效度。是否Bethesda判讀系統在檢體品質的測量效度上並不好，或細胞學判讀者對於此系統的適用性仍然不夠，以致於對檢體品質的測量發生問題，實有待進一步的實驗室品質保證研究予以探討。

本研究某些變項可能因為分組不當或資料限制而無法探討其真正作用，如採檢日期對檢體品質的影響，若以採檢日距檢討會日期之長短探討檢體品質的差異也許較以檢討會日期分組具有實質意義；又如判讀者對於效度的影響，以五年、七年經驗來區分可能並不恰當，判讀者判讀經驗技巧的異質性可能並非七年或五年，假設判讀者在第一年與第二年間進步最大，其後的進步已有限，此時若以第一年與第二年為分組標準，可能較易觀察其差異。

參考文獻

1. 謝舜婉：子宮頸癌前病變之篩檢及其危險因子之探討，國立臺灣大學公共衛生研究所碩士論文。臺北市，國立臺灣大學公共衛生研究所，1992。
2. 行政院衛生署：公共衛生概況。臺北市，行政院衛生署，1991。
3. Morell ND, Taylor JR, Snyder RN, Ziel HK, Saltz A, and Willie S. False-negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 1982; **60**:41-5.
4. Eddy DM. The frequency of cervical cancer screening, comparison of a mathematical model with empirical data. *Cancer* 1987; **60**:1117-22.
5. Kim K, Rigal RD, Patrick JR, Walters JK, Bennett A, Nordin W, Claybrook JR, and Parekh RR. The changing trends of uterine cancer and cytology, a study of morbidity and mortality trends over a twenty year period. *Cancer* 1978; **42**:2439-49.
6. Christopherson WM, Lundin Jr. FE, Mendez WM, and Parker JE. Cervical cancer control. *Cancer* 1976; **38**:1357-66.
7. Johannesson G, Geirsson G, and Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1978; **21**: 418-25.
8. Garrett WJ, and Phil D. Symptomless carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol* 1964; **71**:517-28.
9. Christopherson WM, and Scott MA. Trends in mortality from uterine cancer in relation to mass screening. *Acta Cytologica* 1977; **21**(1):5-9.
10. Boyes DA, Nichols TM, Miller AM, and Worth AJ. Recent results from the British Columbia screening program for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1977; **128** (6): 692-3.
11. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection, a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; **261**(5):737-43.
12. Stafl A. Cervicography: a new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet & Gynecol* 1981; **139**:815-25.
13. Garlinghouse CJ. Ensuring quality. *Cancer (Supplement)* 1993; **72**(3):1119-24.
14. Solomon D, and Wied GL. Cervicography: an assessment. *The Journal Reproductive Medicine* 1989; **34**(5):321-3.
15. Blythe JG. Cervicography: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **152**: 192-7.
16. Stafl A. Cervicography in cervical cancer detection. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology* 1990; **10**(3):1-5.
17. Gundersen JH, Schauburger CW, and Rowe NR. The Papanicolaou smear and the Cervigram, a preliminary report. *The Journal of*

- Reproductive Medicine 1988; **33**:46-8.
18. Schauburger CW, Rowe NR, Gundersen JH, Jensen DP, and Chadborn M. Cervical screening with cervicography and the Papanicolaou smear in women with genital condylomata. The Journal of Reproductive Medicine 1991; **36**(2):100-2.
 19. Gay JD, Donaidson LD, and Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. Acta Cytologica 1985; **29**(6):1043-6.
 20. Koss LG. Cytology, accuracy of diagnosis. Cancer (Supplement) 1989; **64**(1):249-52.
 21. 嚴孟祿, 謝長堯: 子宮頸癌在臺灣. 臺灣醫誌, 1992; **91**(1):19-26.
 22. Lai-Goldman M, Nieberg PK, Mulcahy D, and Wiesmeier E. The Cytobrush for evaluating routine cervicovaginal-endocervical smears. The Journal of Reproductive Medicine 1990; **35**(10): 959-63.
 23. Confortini M, Biggeri A, Cariaggi MP, Carozzi FM, Minuti PA, Russo A, and Palli D. Intralaboratory reliability in cervical cytology, results of the application of a 100-slide set. Acta Cytologica 1993; **37**(1):49-54.
 24. van der Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HLJ, and Go DMDS. Screening errors in cervical cytologic screening. Acta Cytologica 1987; **31**(4):434-8.
 25. Murata PL, Johnson RA, and McNicoll KE. Controlled evaluation of implementing the Cytobrush technique to improve Papanicolaou smear quality. Obstetrics & Gynecology 1990; **75**(4):690-5.
 26. Vooijs PG, Elias A, van der Graaf, and Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. Acta Cytologica 1985; **29**(3):323-8.
 27. Hamblin JE, Brock CD, Litchfield L, and Dias J. Papanicolaou smear adequacy: effect of different techniques in specific fertility states. The Journal of Family Practice 1985; **20**(3):257-60.
 28. Allingham J, and King A. Patient characteristics and endocervical cell recovery on Papanicolaou smear. The Journal of Family Practice 1985; **20**(2):185-90.
 29. 賴明芸, 周碧瑟: 子宮頸癌篩檢的成效評估. 中華醫誌, 1992; **49**:81-85.
 30. Chou P, Lai MY, and Chang HJ. Accuracy of screening for cervical cancer in Taiwan, 1974-1984. Chin Med J (Taipei) 1990; **45**: 147-56.
 31. Steiner C. Cervical cancer screening from the public health perspective. Acta Cytologica 1989; **33**(4):471-474.
 32. van der Graaf, and Vooijs GP. False negative rate in cervical cytology. J Clin Pathol 1987; **40**: 438-42.
 33. 劉秀鳳, 周碧瑟, 江宏: 鹿谷鄉社區性子宮頸癌篩檢的分析與評估. 中華醫誌, 1988; **41**:43-46.
 34. Chou P, and Chen V. Mass screening for cervical cancer in Taiwan from 1974-1984. Cancer 1989; **64**:962-8.
 35. Chou P, Lai MY, and Chang HJ. Epidemiology of cervical cancer in the screened population in Taiwan, 1979-1984. Chin Med J (Taipei) 1990; **45**:209-21.
 36. Chou P. Review on cervical cancer screening. Chin Med J (Taipei) 1991; **48**:1-12.
 37. Kan YY, and Ng HT. Papanicolaou smear as a screening method for cervical cancer. Chin Med J 1983; **32**:424-30.
 38. Cole P, and Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. JNCI 1980; **64**(5):1263-1272.
 39. Fleiss JL. Statistical methods for rates and



- proportions. 2nd ed. John Wiley & Sons. 1981; 13-17.
40. Ferris DG, Berrey MM, Ellis KE, Petry LJ, Voxnaes J, and Beatie RT. The optimal technique for obtaining a Papanicolaou smear with the Cervex-Brush. *J Fam Pract* 1992; **34**:276-80.
41. Neinstein LS, Church J, and Akiyoshi T. Comparison of Cytobrush with Cervex-Brush for endocervical cytologic sampling. *Journal of Adolescent Health* 1992; **13**:520-3.
42. Szarewski A, Cuzick J, Edwards R, Butler B, and Singer A. The use of cervicography an a primary screening service. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; **98**:313-7.

ASSESSING THE PERFORMANCE OF TWO CERVICAL CANCER SCREENING METHODS

YOU-PING LIN¹, HSU-SUNG KUO², CHANG-YAO HSIEH³,
THOMAS W. HUANG⁴, CHIEN-JEN CHEN¹

Cervical cancer is the leading cancer for women in Taiwan. The age-adjusted incidence rate of cervical cancer was as high as 33.5 per 100,000 in Taiwan area, 1987. There are evidences suggesting early screening can reduce incidence and mortality of cervical cancer. However, the decline in cervical cancer mortality in Taiwan has not been compatible with those observed in other countries. Low participation rate of screening is a major reason for high mortality. Nevertheless, it is also likely the screening tool was not employed in an effective and accurate way. This study aimed to evaluate the validity of two cervical cancer screening tools, Pap smear and cervicography, and to explore factors affecting the validity. There were a total of 10,628 women from seven townships in Taiwan received cervical cancer screening by Pap smear and cervicography. Confirmation by colposcopy-guided biopsy was carried out for those who were suspected to have cervical cancer or precancerous lesion found by smear and/or cervicography.

The maximal sensitivity of Pap smear for LSIL (low-grade squamous intraepithelial neo-

plasia) and HSIL (high-grade squamous intraepithelial neoplasia) were 49.4% and 94.2%, respectively. The specificity of Pap smear for LSIL and HSIL were 99.7% and 98.9%, respectively. The positive predictive values of Pap smear were 89.9% and 57.0% for LSIL and HSIL, respectively. The maximal sensitivity of cervicography for LSIL and HSIL were 70.7% and 45.9%. The specificity of cervicography for LSIL and HSIL were 98.5% and 94.8%. The positive predictive values of cervicography for LSIL and HSIL were 74.7% and 13.5%, respectively. The combination of Pap smear and cervicography increased the maximal sensitivity for LSIL and HSIL up to 85.3% and 96.6%. Whereas the specificity slightly decreased to 98.0% and 93.5%. The positive predictive values for the combined screening were 79.9% and 28.2%, respectively. The validity of Pap smear and cervicography was not affected by sampling quality, but was affected by subject characteristics and sampling conditions. (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1996; 15(5): 411-424)

Key words: cervical cancer, Pap smear, cervicography, sensitivity.

¹ Institute of Epidemiology, National Taiwan University

² Department of Medicine, National Yang-Ming University

³ National Taiwan University Hospital

⁴ Taipei Institute of Pathology