

## DNA 倍体分析在宫颈病变筛查中的应用

朱晓娟<sup>1</sup>, 赵 华<sup>1</sup>, 詹惠英<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属无锡妇幼保健院病理科,<sup>2</sup>宫颈门诊,江苏 无锡 214002)

**[摘要]** 目的:探讨 DNA 倍体分析在宫颈病变筛查中的作用。方法:选取 2012 年在无锡妇幼保健院同时行 DNA 倍体分析及液基薄层制片检查(TCT)的 1 179 例进行数据分析,其中 122 例进行病理活检。结果:在 TCT 为正常、炎性改变、非典型鳞状上皮(ASCUS)、低度病变(LSIL)、高度病变(HSIL)及鳞状细胞癌(SCC)中,对应的 DNA 倍体阳性率分别为 3.7%、25.5%、81.0%、91.3%、100%。以病理活检结果为金标准,DNA 倍体分析 ROC 曲线下面积(0.879)大于 TCT ROC 曲线下面积(0.799),DNA 倍体分析及 TCT 的敏感性分别为 89.4%和 68.4%,特异性分别为 76.2%和 85.7%,阳性预测值分别为 63.0%和 68.4%,阴性预测值分别为 94.1%和 85.7%,其中敏感性差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对于少量 DNA 倍体异常细胞,联合 TCT 结果可以提高诊断的准确性。结论:DNA 倍体分析是一种有效的宫颈病变筛查方法。

**[关键词]** DNA 倍体分析;宫颈病变;细胞学

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)09-1294-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130927

宫颈癌在全球的发病率居女性恶性肿瘤第 2 位,仅次于乳腺癌,而在发展中国家则居第 1 位<sup>[1]</sup>。宫颈癌及其癌前病变是一个逐渐发展的过程,在病变早期及时给予预防性治疗能使病变发生逆转。因此宫颈癌及其癌前病变的筛查一直是国内外研究的热点。传统的宫颈病变筛查方法包括巴氏涂片筛查、液基薄层制片(TCT)筛查,新近开展的项目还包括病原学检查—HPV DNA 检测。然而细胞学筛查是一种形态学筛查方法,其筛查效果依赖于制片的质量以及病理医生的经验。病理医生诊断经验不足,以及长期阅片造成的视力疲劳等均会造成漏诊及假阴性。DNA 倍体分析是一种建立在基因水平上新的宫颈病变筛查方法。本文结合 TCT 及病理活检结果探讨 DNA 倍体分析在宫颈病变筛查中的作用。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

2012 年无锡妇幼保健院行 DNA 倍体分析 1 179 例,同时行 TCT 检查,其中 122 例在宫颈门诊进行阴道镜检查并做活检。DNA 倍体分析由南京福怡科技发展有限公司专业技术人员完成,病理诊断由病理科细胞组医生完成。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 常规细胞学诊断

根据 Bethesda 系统<sup>[2]</sup>分为:①正常;②炎性反应性改变;③不能明确意义的非典型鳞状上皮(AS-

CUS);④低度病变(LSIL);⑤高度病变(HSIL)及鳞状细胞癌(SCC)。

##### 1.2.2 DNA 倍体分析

所有 DNA 染色片由南京福怡科技发展有限公司全自动细胞 DNA 定量分析系统(SPICM-DNA 型全自动细胞肿瘤筛查分析系统)进行扫描。每张玻片扫描 5 000 个以上细胞核,系统根据不同细胞核所具有的不同参数特征进行计数和分类。结果分为:①未见 DNA 倍体异常细胞;②少量 DNA 倍体异常细胞:出现 1~2 个病变细胞(DI) > 2.5 的异倍体细胞或 5% < 细胞数 < 10% 的细胞 1.25 < DI < 2.5;③可见 DNA 倍体异常细胞:出现 ≥ 3 个 DI > 2.5 的异倍体细胞,或 ≥ 10% 细胞数 1.25 < DI < 2.5。

##### 1.2.3 病理活检诊断

所有活检切片均由住院医师先行诊断,阳性片由主治医师或主任医师复诊。病理活检诊断分为:宫颈炎、宫颈病毒感染、CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级及鳞状细胞癌。

##### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件绘制 DNA 倍体分析及 TCT 两种检测方法 ROC 曲线,获得曲线下面积及最佳截断点。率的比较用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DNA 倍体分析与 TCT 结果比较

在 TCT 为正常、炎性改变、ASCUS、LSIL、HSIL 及 SCC 中,对应的 DNA 倍体阳性率分别为 3.7%、25.5%、81.0%、91.3%、100%,具有较好的一致性(表 1)。

表 1 DNA 倍体分析与 TCT 结果比较 [n(%)]

TCT	n	DNA 倍体分析		
		0	0 < n < 3	n ≥ 3
正常	722	695(96.3)	26(3.6)	1(0.1)
炎性改变	384	286(74.5)	93(24.2)	5(1.3)
ASCUS	42	8(19.0)	20(47.6)	14(33.3)
LSIL	23	2(8.7)	3(13.0)	18(78.3)
HSIL 及 SCC	8	0(0)	0(0)	8(100)

### 2.2 DNA 倍体分析、TCT 与病理活检结果比较

122 例宫颈活检中,病毒感染及以上 38 例;TCT 中 ASCUS 及以上 38 例;DNA 倍体分析少量倍体异常细胞及以上 54 例(表 2)。

表 2 DNA 倍体分析、TCT 与活检结果比较 (n)

病理活检	n	TCT				DNA 倍体分析		
		正常	ASCUS	LSIL	HSIL	0	0 < n < 3	n ≥ 3
宫颈炎	84	72	11	1	0	64	16	4
病毒感染	23	8	7	8	0	3	5	15
CIN I	6	2	0	4	0	1	3	2
CIN II	3	1	1	1	0	0	2	1
CIN III 及 SCC	6	1	1	0	4	0	1	5

### 2.3 DNA 倍体分析、TCT 两种检测方法比较

若宫颈活检以病毒感染及以上结果为阳性,则 DNA 倍体分析 ROC 曲线下面积为 0.879,以少量 DNA 倍体异常细胞为截断点时,其敏感度(0.894)与特异度(0.762)之和最大(1.656);TCT ROC 曲线下面积为 0.799,以 ASCUS 为截断点时,其敏感度(0.684)与特异度(0.857)之和最大(1.547)。DNA 倍体分析 ROC 曲线下面积大于 TCT,表明 DNA 倍体分析是一种优于 TCT 的检测方法,两者的最佳截断点分别是少量 DNA 倍体异常细胞和 ASCUS。取最佳截断点时 DNA 倍体分析及 TCT 的敏感性分别为 89.4%和 68.4%,特异性分别为 76.2%和 85.7%,阳性预测值分别为 63.0%和 68.4%,阴性预测值分别为 94.1%和 85.7%,其中敏感性差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.066, P < 0.05$ ),DNA 倍体分析特异性、阳性预测值低于 TCT,阴性预测值高于 TCT,但均没有统计学意义。

## 3 讨论

HPV 感染是宫颈癌发生的主要原因,HPV 通过癌基因 E6、E7 等与宫颈上皮细胞基因组结合,使得

正常细胞在增殖分裂过程中染色体不分离而继续复制,从而产生多倍体<sup>[3]</sup>。经研究,DNA 多倍体及非整倍体的产生是宫颈癌发生中的早期事件,最终会导致宫颈癌的发生<sup>[4-5]</sup>。在欧美国家,DNA 倍体分析已经是一种常用的宫颈病变筛查方法<sup>[6-7]</sup>。但是国内外报道多集中在 DNA 倍体分析在 CIN II 及以上病变的检测中,随着宫颈病变筛查的推广,很多病毒感染及 CIN I 的早期患者也被查出并需进行积极治疗。本文研究结果显示,DNA 倍体分析用于诊断病毒感染及以上病变的 ROC 曲线下面积(0.879)大于 TCT (0.799),说明 DNA 倍体分析是一种优于 TCT 的检测方法。DNA 倍体分析的敏感性明显高于 TCT( $\chi^2 = 5.066, P < 0.05$ ),DNA 倍体分析特异性、阳性预测值低于 TCT,阴性预测值高于 TCT,但均没有统计学意义。对于 CIN II 及以上的病变,DNA 倍体没有 1 例漏诊(9/9),而 TCT 有 2 例漏诊(7/9),这与国内外很多报道一致<sup>[8-9]</sup>,提示 DNA 倍体分析在敏感性方面具有优越性。

DNA 倍体分析以什么标准为阳性,各家报道不一,大多数只要出现 DI > 2.5 的异倍体细胞即视为阳性,也有人认为异倍体细胞 ≥ 3 个为阳性,1~2 个为临界状态<sup>[9-10]</sup>。本文 ROC 曲线结果显示,以少量 DNA 倍体异常细胞为截断点时,其敏感度(0.894)与特异度(0.762)之和最大(1.656),因此少量 DNA 倍体异常细胞为最佳截断点,即阳性标准。

本研究还发现当 DNA 结果为少量倍体异常细胞时,是很难说明患者处于什么样的疾病状态。对应于活检,DNA 倍体分析共有 27 例少量 DNA 倍体异常细胞,其中活检结果为宫颈炎的 16 例,活检结果阳性的为 11 例,之间没有明显差异。但是在 16 例宫颈炎中,TCT 为正常或炎性的 11 例,ASCUS 及以上的 5 例(31.25%);活检结果阳性的 11 例中,TCT 为正常或炎性的 3 例,ASCUS 及以上 8 例(72.7%),差异有统计学意义(确切概率法, $P = 0.04$ )。说明当 DNA 倍体分析为少量异常细胞时,应联合 TCT 结果综合判断。如果 TCT 为 ASCUS 及以上,则要求患者做病理活检,如果 TCT 为正常或炎性,则建议 3~6 个月复查。

本文提示 DNA 倍体分析是一种有效的宫颈病变筛查方法,尤其在敏感性上,高于 TCT。其特异性低于 TCT,因此当出现少量 DNA 倍体异常细胞时,要联合 TCT 结果给出判读。

### [参考文献]

[1] Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical

implications[J]. J Pathol(Dutch), 2006,208(2):152-164

[2] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System; terminology for reporting results of cervical cytology[J]. AMA, 2002, 287(16):2114

[3] Heilman SA, Nordberg JJ, Liu Y, et al. Abrogation of the postmitotic checkpoint contributes to polyploidization in human papillomavirus E7-expressing cells [J]. J Virol (French), 2009, 83:2756-2764

[4] Melsheimer P, Vinokurova S, Wentzensen N, et al. DNA aneuploidy and integration of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogenes in intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10:3059-3063

[5] Haroske G, Baak JP, Danielsen H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry[J]. Anal Cell Pathol(Dutch), 2001, 23(1):89-95

[6] Böcking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma[J]. Cancer, 2004, 102(1):41-54

[7] Guillaud M, Benedet JL, Cantor SB, et al. DNA ploidy compared with human papilloma virus testing (Hybrid Capture II) and conventional cervical cytology as a primary screening test for cervical high-grade lesions and cancer in 1555 patients with biopsy confirmation [J]. Cancer, 2006, 107(2):309-318

[8] 侯安丽, 张玉娟, 李秀芬, 等. 液基薄层细胞学联合DNA定量方法对宫颈病变诊断试验的评价[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(4):653-655

[9] 余秀荣, 刘勇, 王旭, 等. 细胞DNA倍体定量分析技术在宫颈癌普查中的应用价值 [J]. 诊断病理学杂志, 2011, 18(4):289-292

[10] 孔丽华, 李春东, 吕佳慧, 等. 未明确诊断意义的非典型子宫颈鳞状上皮细胞伴DNA倍体异常的临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(4):271-273

[收稿日期] 2013-03-03

依据文献计量学的理论与方法,通过定量与定性相结合的综合评审,《南京医科大学学报(自然科学学报)》再次入选为中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database, CSCD)2013~2014年来源期刊。