



北京大学学报(医学版)
Journal of Peking University(Health Sciences)
ISSN 1671-167X,CN 11-4691/R

《北京大学学报(医学版)》网络首发论文

题目: 脱落细胞 DNA 定量分析在口腔潜在恶性疾病诊断中的准确性
作者: 刘洋, 高岩, 陈学杰, 华红
收稿日期: 2018-10-13
网络首发日期: 2018-12-10
引用格式: 刘洋, 高岩, 陈学杰, 华红. 脱落细胞 DNA 定量分析在口腔潜在恶性疾病诊断中的准确性[J/OL]. 北京大学学报(医学版).
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20181207.1722.002.html>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

论著

脱落细胞 DNA 定量分析在口腔潜在恶性疾病诊断中的准确性

刘洋¹，高岩²，陈学杰¹，华红^{1△}

(北京大学口腔医学院·口腔医院，1. 口腔黏膜科，2. 口腔病理科 国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室 口腔数字医学北京市重点实验室，北京 100081)

[摘要] **目的:** 探讨口腔黏膜脱落细胞 DNA 定量分析在筛查口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)及口腔潜在恶性疾病(oral potential malignant disorders, OPMDs)的准确性。**方法:** 对 203 例口腔黏膜病患者进行组织病理学检查和 DNA 定量分析检测，以组织病理学检查为金标准，评价 DNA 定量分析诊断的灵敏度、特异度、Youden 指数、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值等。**结果:** 共纳入组织病理学检查为 OSCC 和原位癌(tumor in situ, TIS)的患者 46 例，白斑(oral leukoplakia, OLK)上皮异常增生患者 39 例，疣状白斑伴基底细胞增生活跃 1 例，白斑单纯增生 29 例，口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP) 83 例，炎症 5 例。以组织病理学诊断结果为金标准，以 OSCC, TIS 和上皮异常增生为阳性组，其他为阴性组，DNA 定量分析系统诊断的灵敏度为 79.07%，特异度为 81.20%，准确度为 80.30%；诊断 OSCC 和 TIS 的灵敏度 95.65%，特异度 81.20%，诊断准确度为 85.28%；诊断上皮异常增生时，DNA 定量分析系统诊断的灵敏度 60.00%，特异度 81.20%，诊断准确度为 75.8%。**结论:** DNA 定量分析诊断操作微创，简便，可以作为 OSCC 及 OPMDs 的筛查方法以及 OSCC 术后随访的辅助监测手段。

[关键词] DNA 定量分析；口腔鳞状细胞癌；口腔潜在恶性疾病；口腔扁平苔藓；口腔白斑病

[中图分类号] R739.8

DNA cytometry of exfoliated cells in the diagnosis of oral potential malignant disorders

LIU Yang¹, GAO Yan², CHEN Xue-jie¹, HUA Hong^{1△}

基金项目: 北京大学口腔医学院临床新技术新疗法项目(PKUSSNCT-15A05) Supported by the Program for New Clinical Techniques and Therapies of Peking University School and Hospital of Stomatology (PKUSSNCT-15A05)

△Corresponding author's e-mail, honghua1968@aliyun.com

(1. Department of Oral Medicine, 2. Department of Oral Pathology, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the diagnostic efficiency of oral mucosa disease especially oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oral potential malignant disorders (OPMDs) by DNA cytometry compared with histopathological diagnosis, to find a convenient, simple and low-invasive method for screening and follow-up.

Methods: 203 subjects with OSCC, OPMDs and other oral mucosa disease without dysplasia according to the inclusion criteria and exclusion criteria were recruited from Peking University School and Hospital of Stomatology. The mean age was (52.44 ± 13.55) years, 98 males and 105 females. Brush biopsy was taken before scalpel biopsy at the same site. The brush biopsy sample was screened by moticytometer system for DNA cytometry after Feulgen stain, histopathological examination was taken for the scalpel tissue. Data from DNA cytometry was used to calculate the parameters, such as sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, odds ratio, Youden index (YI), positive and negative likelihood ratio compared with the golden standard, histopathological diagnosis. DNA cytometry and histopathological diagnosis are performed back to back. **Results:** Totally, 42 OSCC and 4 tumor *in situ* (TIS), 39 oral leukoplakia (OLK) with dysplasia (17 mild dysplasia, 13 medium dysplasia and 4 severe dysplasia), 29 OLK with hyperplasia, 1 verrucous OLK, 83 oral lichen planus (OLP) and 5 inflammation are included in our research. We grouped the OSCC, TIS and dysplasia as the positive group and others without dysplasia as the negative group, the sensitivity of DNA cytometry is 79.07%, the specificity is 81.20%, the diagnostic accuracy is 80.30%. We grouped the OSCC and TIS as the tumor group, OLP, OLK with hyperplasia and inflammation as the non-tumor group, The sensitivity of DNA cytometry in diagnosing OSCC and TIS is 95.65%, the specificity is 81.2%, The diagnostic accuracy is 85.28%. positive predictive values 66.67%, negative predictive values 97.94%, ratio odds: 95, positive likelihood ratio 5.09, negative likelihood ratio 0.05, Youden index 0.77. For the dysplasia, we grouped the different dysplasia together as the dyaplasia group, OLP, OLK with hyperplasia and inflammation as the non-tumor group, the sensitivity of DNA cytometry in diagnosing dyaplasia is 60%, the specificity is 81.2%. The

diagnostic accuracy is 75.8%, positive predictive values 52.17%, negative predictive values 85.59%, ratio odds 6.48, positive likelihood ratio 3.19, negative likelihood ratio 0.49, Youden index: 0.41. **Conclusion:** DNA cytometry is convenient and low-invasive, which can be used as an adjuvant method for screening the early OSCC and OPMDs, monitoring the prognosis of OSCC after surgery. Further large-scale and long period prospective studies are necessary to validate the better value of DNA cytometry.

KEY WORDS DNA cytometry; Oral squamous cell carcinoma; Oral potential malignant disorders; Oral lichen planus; Oral leukoplakia

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤, GLOBOCAN 统计 2012 年, 全球新发的口咽部肿瘤 442 760 例, 死亡 241 458 例^[1]。在我国, 新发肿瘤病例中的 1.2% 是口咽部肿瘤^[2], 5 年生存率在 50.4% 左右^[3]。有研究报道 70%~90% 的口腔癌患者均是由口腔黏膜潜在恶性疾病转变而来, 2018 年的一篇 meta 分析结果表明, 全世界范围内口腔潜在恶性疾病 (oral potential malignant disorders, OPMDs) 的患病率是 4.47%^[4], 据报道, 白斑每年的癌变率为 2%~3%^[5], 口腔扁平苔藓的癌变率约为 1.1%^[6], 因此具有癌变风险的 OPMDs 的早期筛查和诊断具有重要的临床意义, 且随着上皮异常增生程度的加重, 癌变的风险增加^[7]。目前临床上诊断口腔黏膜上皮异常增生的金标准是组织病理学检查, 因其有创性和主观性, 临床应用有一定限制, 尤其是在随访期, 由于活检取材的限制, 会影响对预后的判断, 因此临床急需一种创伤小且敏感性、特异性较高的辅助检查方法, 协助诊断及预后判断。DNA 异倍体和染色体异倍体一致, 其作为细胞恶性变的在国际上已经得到广泛认可^[8]。使用 DNA 定量检测系统可以自动检测脱落细胞的细胞核 DNA 含量, 是一种微创、快速、客观的检查方法。本研究拟采用前瞻双盲的方法, 使用 DNA 定量分析系统, 分析口腔黏膜脱落细胞诊断口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 和 OPMDs 的灵敏度和特异度, 评价 DNA 定量分析系统诊断的准确性及临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 9 月到 2017 年 2 月, 在口腔黏膜科门诊和口腔颌面外科门诊就诊的患者作为研究对象。

本研究开始前已经北京大学口腔医院生物医学伦理委员会审查批准 (批准号: PKUSSIRB-201520013), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1) 18~75 岁, 男女不限; (2) 临床诊断符合口腔白斑病 (oral

leukoplakia, OLK) 伴黏膜上皮单纯增生或者轻、中、重度异常增生、口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP), OSCC 以及其他无异常增生患者; (3) 受试者自愿参加并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1) 全身状况较差, 不能耐受取样刷操作者; (2) 妊娠、哺乳期妇女; (3) 有精神疾患不能很好合作者; (4) 经病理学检查, 证实不符合入选标准中病理诊断的患者。

1.1.3 样本量计算 样本量计算根据单个诊断试验样本含量计算方法, 计算公式:

$$n = \frac{u_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{\delta^2}$$

公式中 n 为所需例数, $u_{\alpha/2}$ 为检验水准 α 所对应的双侧正态分布界值, P 为灵敏度或特异度的预期值 (计算阳性组样本量 P 为灵敏度, 计算阴性组样本量 P 为特异度), δ 为允许误差。若设定允许误差 $\delta=0.08$, 检验水准 $\alpha=0.05$ ($u_{\alpha/2}=1.96$), 根据以往相关文献中的灵敏度 86.36% 和特异度 90%, 计算出阴性组需要 54 例, 阳性组需要 71 例, 根据阳性和阴性的构成比推算出在调查人群中的患病率为 56.8%, 根据计算公式 $N=K \times Q/P$, 容许误差为 15%, $K=178$, 最后需要的样本量总数至少为 135 例。

1.2 取材方法

组织病理学检查前, 注射麻药后进行口内消毒, 用专用毛刷, 在拟活检部位同方向中等力度旋转 10~15 次, 然后将毛刷放入专用的标记受试者信息细胞保存液中。脱落细胞取材以后, 在脱落细胞取材部位切取组织, 用于组织病理学检查。

1.3 标本制作和 DNA 定量分析

将装有毛刷的细胞保存液转移到 15 mL 离心管, 2 000 r/min 离心 15 min, 弃上清液, 在细胞沉渣中滴入 100~200 μ L 细胞保存液, 震荡后, 吸取 50 μ L 置于载玻片, 晾干, BS 液固定 30 min, 盐酸酸化 25 min, Feulgen 染色 40 min, 梯度酒精脱水后, 树脂封片, 置于 DNA 定量分析系统配置的显微镜下观察, 使用 DNA 定量分析系统 moticytometer 分析。操作指南中对于口腔标本的要求为 ≥ 200 个细胞即为满意, 本研究中的样本均符合细胞数量要求。

1.4 细胞学的结果判读

本研究中 moticytometer 系统所需要的显微镜、计算机、显示器以及扫描软件等均由厦门麦克奥迪医疗诊断系统有限公司提供。DNA 定量分析系统采用全自动数码显微镜以及摄像头对标本切片中的细胞进行扫描, 以标本中的正常细胞作为内参照, 并根据参数特征对被测细胞核进行自动分类和计数, 其中 DNA 指数 (DNA index, DI) 为关键参数, 表示 DNA 含量。正常上皮细胞 DI 为 1.00

±0.25, 对于增生或疑似病变细胞, $1.25 < DI < 2.50$, $DI \geq 2.50$ 时, 则为病变细胞。淋巴细胞和中性粒细胞, 细胞碎片等不参与诊断分析。分析结果如下: (1) 阴性: 未见 DNA 倍体异常细胞; (2) 5%-10%增生: 可见少量细胞增生; (3) 1~2 个 $DI \geq 2.5$: 可见少量 DNA 倍体异常细胞; (4) $\geq 10\%$ 增生: 可见细胞异常增生; (5) 3 个及 3 个以上 $DI \geq 2.5$: 可见 DNA 倍体异常细胞; (6) 可见异倍体细胞峰。结果(1)代表检测阴性, (2)、(3)代表可疑或少量病变, (4)~(6)代表检测阳性。所有诊断标准均按照本系统提供的技术手册和操作指南。本研究的 DNA 定量分析结果为电脑自动生成。

1.5 组织病理学检查

HE 染色后判读结果, 由两位病理医师根据 2005 年 WHO 关于上皮异常增生分类进行判别。根据上皮异常增生程度分为无异常增生 (包括单纯增生, OLP, 炎症等), 轻、中、重度异常增生, 原位癌, OSCC 早期浸润以及 OSCC。异常增生以较重结果判定, 例如上皮轻至中度异常增生, 则按中度异常增生判定; 上皮中至重度异常增生, 则按重度异常增生判定。

1.6 盲法

在判定结果的时候采用盲法, 即病理医师和 DNA 诊断医师互盲, DNA 定量分析者在检测时不能获取患者组织病理学检查的结果, 同时病理医师也无法获取患者的 DNA 定量分析结果。

1.7 统计学分析

使用 SPSS17.0 软件, 计算患者一般信息。以组织病理学诊断结果作为金标准, 计算 DNA 定量分析系统诊断的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值、诊断比值比、阳性似然比、阴性似然比和 Youden 指数。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料

共纳入脱落细胞样本 203 例, 其中男性 98 例, 女性 105 例, 年龄 (52.44 ± 13.55) 岁。病理诊断包括 OSCC、OSCC 早期浸润、原位癌(tumor in situ, TIS)、OLK (上皮单纯增生)、OLK (上皮轻、中、重度异常增生)、OLP 以及炎症 (表 1)。

表 1 组织病理学诊断和 DNA 定量分析基本情况

Table 1 Description of the histopathological diagnosis and DNA cytometric

Pathological	DNA	Total
--------------	-----	-------

diagnosis	cytometric			
	(-)	(±)	(+)	
OSCC	1	4	25	30
OSCC, early infiltration	1	2	9	12
Tumor <i>in situ</i>	0	2	2	4
OLK, hyperplasia	23	3	3	29
OLK, mild dysplasia	9	4	4	17
OLK, medium dysplasia	3	2	8	13
OLK, severe dysplasia	4	1	4	9
OLP	67	11	5	83
Inflammation	5	0	0	5
Verrucous OLK, active hyperplasia	0	0	1	1
Total	113	29	61	203

2.2 DNA 定量分析在诊断 OSCC、TIS 和上皮异常增生的情况

将上皮无异常增生组作为阴性组，将有异常增生包括癌变作为阳性组，以组织病理学诊断结果作为金标准，比较 DNA 定量分析系统的诊断效力（表 2）。同时分别比较 DNA 定量分析系统在诊断 OSCC（表 3）以及口腔黏膜上皮异常增生（表 4）时的结果。计算此部分结果时，将阳性和可疑合并为阳性结果进行分析。

表 2 组织病理学诊断和 DNA 定量分析诊断比较

Table 2 Comparison of histopathology and DNA cytometric

Items	Histopathology (+)	Histopathology (-)	Total
DNA cytometric (+)	68	22	90
DNA cytometric (-)	18	95	113
Total	86	117	203

以口腔扁平苔藓、口腔白斑上皮单纯增生和炎症为阴性组；以上皮异常增生，TIS，早期浸润以及 OSCC 为阳性组，DNA 定量分析系统诊断灵敏度为 79.07%（95%CI: 68.69%~86.80%），特异度为 81.20%（95%CI: 72.7%~87.6%），准确度为 80.30%，阳性预测值 75.56%（95%CI: 65.16%~83.74%），阴性预测值 84.07%

(95%CI: 75.72%~90.04%), 诊断比值比 16.19, 阳性似然比 4.21(95%CI: 2.84~6.22), 阴性似然比 0.26(95%CI: 0.17~0.39), Youden 指数为 0.60。

表 3 组织病理学诊断和 DNA 定量分析诊断口腔鳞状细胞癌比较

Table 3 Comparison of histopathology and DNA cytometric in OSCC and TIS

Items	Histopathology (+)	Histopathology (-)	Total
DNA cytometric (+)	44	22	66
DNA cytometric (-)	2	95	97
Total	46	117	163

以口腔扁平苔藓、口腔白斑上皮单纯增生和炎症为非鳞癌组；以 TIS，早期浸润以及 OSCC 为鳞癌组，DNA 定量分析系统诊断灵敏度为 95.65% (95%CI: 83.96%~99.24%)，特异度为 81.20% (95%CI: 72.7%~87.6%)，准确度为 85.28%，阳性预测值 66.67% (95%CI: 53.88%~77.50%)，阴性预测值 97.94% (95%CI: 92.03%~99.64%)，诊断比值比 95，阳性似然比 5.09 (95%CI: 3.47~7.45)，阴性似然比 0.05 (95%CI: 0.01~0.21)，Youden 指数为 0.77。

表 4 组织病理学诊断和 DNA 定量分析诊断上皮异常增生比较

Table 4 Comparison of histopathology and DNA cytometric in dysplasia

Group	Histopathology (+)	Histopathology (-)	total
DNA cytometric (+)	24	22	46
DNA cytometric (-)	16	95	111
Total	40	117	157

以口腔扁平苔藓、口腔白斑上皮单纯增生和炎症为非上皮异常增生组，以上皮异常增生及增生活跃为异常增生组，DNA 定量分析系统诊断灵敏度为 60.00% (95%CI: 43.39%~74.72%)，特异度为 81.20% (95%CI: 72.7%~87.6%)，准确度 75.80%，阳性预测值 52.17% (95%CI: 37.13%~66.86%)，阴性预测值 85.59% (95%CI: 77.35%~91.28%)，诊断比值比 6.48，阳性似然比 3.19 (95%CI: 2.03~5.02)，阴性似然比 0.49 (95%CI: 0.34~0.72)，Youden 指数为 0.41。

2.3 DNA 定量分析系统在不同程度上皮异常增生诊断的差异

以口腔扁平苔藓、口腔白斑上皮单纯增生和炎症为非上皮异常增生组，分别计算 DNA 定量分析系统在诊断上皮轻、中、重度异常增生的情况。

表 5 DNA 定量分析诊断不上皮异常增生的灵敏度、特异度和准确度

Table 5 The sensitivity, specificity and accuracy of DNA cytometric in different stages of dysplasia

Group	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	Accuracy (95%CI)
Mild dysplasia	47.06 (23.86–71.47)	81.20 (72.7–87.6)	64.13
Medium dysplasia	76.92 (45.98–93.84)	81.20 (72.7–87.6)	79.06
Severe dysplasia	55.56 (22.65–84.66)	81.20 (72.7–87.6)	68.38

通过对不同程度的异常增生分层分析，发现 DNA 定量分析系统诊断不同程度异常增生的灵敏度为中度异常增生 > 重度异常增生 > 轻度异常增生。

3 讨论

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤，有研究报道 70%~90% 的口腔癌患者均是由 OPMDs 转变而来，因此具有癌变风险的 OPMDs 的早期筛查和诊断具有重要的临床意义，多年来有很多研究致力于使用简便、创伤小、准确性高的方法进行 OPMDs 的筛查，包括甲苯胺蓝染色^[9]，脱落细胞的微核计数^[10]，组织荧光成像（例如 VELscope）^[11]等。上述多种方法均为主观判断结果，且有的临床操作费时费力。甲苯胺蓝染色是活体染色，作为诊断口腔黏膜上皮异常增生的方法，容易出现假阳性结果。DNA 定量分析技术是临床常规检测方法之一，除了宫颈黏膜脱落细胞的检测外，多种脱落细胞（如口腔黏膜脱落细胞，胸水，腹水和尿液中的细胞诊断等）均可使用 DNA 定量分析技术^[12-13]。

本研究采用 DNA 定量分析系统，以组织病理学为金标准对 OSCC，OLK 伴上皮异常增生，OLK 单纯增生，没有异常增生的 OLP，以及炎症进行了诊断，以评价 DNA 定量分析系统的诊断效能。诊断口腔癌相关的疾病包括 OSCC 30 例，OSCC 早期浸润 12 例，TIS 4 例。共 46 例，其中 DNA 定量分析诊断阳性为

45例,灵敏度和特异度分别是95.65%和81.20%。国内有学者研究52例OPMDs, DNA定量分析的灵敏度为86.36%,特异度为90%^[14],和本研究结果基本相似。Xiao等^[15]研究65例口腔白斑患者,发现异常增生程度高者, DNA定量分析异常的比例升高, DNA定量分析的结果与口腔白斑的分级呈正相关。

本研究共纳入上皮异常增生者为39例,其中轻度17例,中度13例,重度9例。在诊断中度异常增生时,灵敏度和特异度均较高,达到76.92%和81.20%而轻度和重度异常增生时,灵敏度较低,分别为47.06%和55.56%。国内学者研究报告, DNA倍体异常的比率随着异常增生程度的升高而增加^[15],分析本研究轻度和重度异常增生灵敏度较低的可能原因,一是轻度异常增生时,发生病变的细胞较少;二是重度异常增生的患者例数较少,可能出现了一定的偏倚;三是重度异常增生的患者一般是颗粒型白斑或者红白斑,上皮萎缩的病损比较明显,因此可能出现刷取的细胞数量不足够的问题,导致了假阴性结果;四是可能因为炎性渗出较多,刷取了大量的粒细胞,而没有收集到足够的上皮细胞,造成了结果的不准确。这也提示在以后取样的过程中,对于类似临床表现的病损,为了获得更好的结果,细胞能够较好的平铺在载玻片上,需要避开炎症期,避免渗出对刷取脱落细胞取材的影响。如果必须感染期取材,建议感染控制以后重新取材。或者在不同时期进行多次取材,提高诊断的准确性。

在组织病理学显示为OLP, OLK单纯增生以及炎症的117例中, DNA定量分析的结果和组织病理学检查结果不一致,出现了22例假阳性,出现假阳性结果的原因可能有两个,一是DNA倍体的改变要在组织病理学变化早1~15个月,可以解释部分假阳性结果的出现,需要此类患者的长期随访以及定期脱落细胞的DNA定量分析进行验证,虽然组织病理学目前是诊断的金标准,但是假阳性结果是否真的是“假”阳性仍有待商榷;二是在制片过程中,脱落细胞的重叠容易出现假阳性结果,有时为了保证检测细胞数量足够的情况下,可能出现细胞重叠;三是因为糜烂型OLP较斑纹型OLP病情较重,且会影响到病理诊断的准确性,因此针对糜烂型OLP的患者,在糜烂愈合以后行组织病理学检查,也可能是假阳性的原因。

本研究是诊断研究,没有进行随访,因此也无法追踪癌变情况,因此在后续的工作中,需要进行患者的长期随访,以评价其在诊断和预测预后中的作用。Liu等^[16]根据DNA定量的结果建立了统计学模型,用于计算白斑的恶变风险度。本研究设定的关于阳性、阴性和可疑的标准是根据使用手册进行评价的,对所有来源的脱落细胞,包括宫颈、尿液、胸水、腹水等都采用同样的标准。考虑到不同部位上皮结构的不同以及获取脱落细胞的数量不同,认为当研究中有足够的样

本量时,可以考虑设定阈值,找到一个能达到最高的灵敏度和特异度的DI值。并且DNA定量分析技术,是采用计算机辅助的自动检测方式,有明确的诊断标准,结果相对客观,可与其他检查方法联合应用进行OSCC及OPMDs的筛查,以增加诊断的灵敏度和特异度,提高临床诊断效率。

综上所述,脱落细胞的DNA定量分析系统是一种快速,微创的检查手段,具有良好的灵敏度、特异度以及诊断准确度,在OSCC以及OPMDs的筛查和早期诊断,尤其是OSCC患者长期随访监测中具有一定的作用。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base No. 11. Lyon, France: international agency for research on cancer 2013 [EB/OL]. (2018-07-30)[2018-09-30]. <http://gco.iarc.fr/today/help>.
- [2] Zheng CM, Ge MH, Zhang SS, et al. Oral cavity cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(Suppl 2): 149-154.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6 (5): e555-e567.
- [4] Mello FW, Afp M, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47 (7): 633-640.
- [5] Carrard VC, van der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23 (1): e59-e64.
- [6] Smh A, Abushouk AI, Attia A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data [J]. *Oral Oncol*, 2017, 68: 92-102.
- [7] Mehanna HM, Rattay T, Smith J, et al. Treatment and follow-up of oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2009, 31 (12) : 1600-1609.
- [8] Haroske G, Baak JP, Danielsen H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry [J]. *Anal Cell Pathol*, 2001, 23 (2) : 89-95.
- [9] Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan (R)

- toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer [J] . J Oral Pathol Med, 2010, 25 (3) : 97-103.
- [10] 曹婕, 刘宏伟, 刘晓松, 等. 口腔黏膜微核细胞数与上皮异常增生病损癌变的关系 [J] . 北京大学学报(医学版), 2011, 43 (4): 600-602.
- [11] Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses [J] . Oral Oncol, 2011, 47(4): 274-277.
- [12] 魏世蓉, 王秋实, 杨新, 等. 细胞 DNA 定量分析在尿脱落细胞学鉴别诊断中的应用 [J] . 诊断病理学杂志, 2018, 25 (4): 285-288.
- [13] 张喆, 孔令婷, 孙寒雪, 等. 细胞 DNA 定量分析在宫颈病变筛查中的应用价值 [J] . 中国医科大学学报, 2017, 46 (11): 1013-1018.
- [14] Ma JM, Zhou TJ, Wang R, et al. Brush biopsy with DNA-image cytometry: a useful and noninvasive method for monitoring malignant transformation of potentially malignant oral disorders [J] . Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271 (12): 3291-3295.
- [15] Xiao X, Shi L, Li H, et al. DNA content status using brush biopsy with image cytometry correlated with staging of oral leukoplakia: a preliminary study [J] . Oral Oncol, 2015, 51 (1): 59-63.
- [16] Liu Y, Li Y, Fu Y, et al. Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia [J] . Oncotarget, 2017, 8 (28): 46057-46064.

(2018-10-13 收稿)

(本文编辑: 王 蕾)