

## ·临床研究·

## 宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因启动子甲基化的检测分析

510010

Email 2488692399@qq.com

**【摘要】 目的** 探讨宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因启动子甲基化检测在宫颈癌筛查中的临床价值。**方法** 收集 2017 年 8 至 12 月间在广东省妇幼保健院就诊,经病理学确诊为不同宫颈病变的高危型 HPV(HR-HPV)感染患者,共 162 例。采取双探针荧光定量 PCR 检测不同级别宫颈病变的宫颈脱落细胞中的 FAM19A4 基因启动子甲基化表达情况,并通过诊断试验计算该基因甲基化在预测宫颈 HSIL 及以上病变的价值。**结果** (1)宫颈脱落细胞中 FAM19A4 甲基化阳性率随着宫颈病变严重程度增加,在正常宫颈/宫颈炎、宫颈低度鳞状上皮内病变(LSIL)、宫颈高分化鳞状上皮内病变(HSIL)和宫颈癌中分别为:7.69%(4/52),34.62%(9/26),55.56%(20/36),95.83%(46/48)( $P<0.05$ )。(2)FAM19A4 甲基化检出率在宫颈癌不同年龄段、病理学类型、临床分期、肿瘤大小及淋巴结转移状态间差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。(3)FAM19A4 甲基化在检测宫颈 HSIL 和  $\geq$ HSIL 病变时的特异度及阳性预测值最佳,曲线下面积分别为 0.69 和 0.84;联合 HPV16/18 分型检测明显提高灵敏度。**结论** 宫颈脱落细胞 FAM19A4 基因启动子甲基化检测在发现宫颈  $\geq$ HSIL 病变中具有较高的临床价值;当联合 HPV16/18 分型检测后,能更灵敏地检测出宫颈  $\geq$ HSIL 病变。

**【关键词】** 宫颈脱落细胞; FAM19A4; DNA 甲基化; 宫颈癌筛查

**基金项目:**广东省科技计划(2017ZC0285)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.25.012

**Detection and analysis of FAM19A4 promoter methylation in cervical exfoliated cells**

Wang Sanfeng, Bu Qiaowen, Zhang Liang, Ma Jianwu, Heng Ying, Luo Jiaqi, Luo Xiping

Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: Luo Xiping, Email: 2488692399@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of FAM19A4 promoter methylation in cervical exfoliated cells for triage of cervical cancer. **Methods** A total of 162 high-risk HPV-infected patients who were pathologically confirmed as different cervical lesions from August 2017 to December 2017 were collected in Guangdong Women and Children Hospital. Taqman probe-based quantitative PCR (qPCR) was used to detect the methylation of FAM19A4 promoter in different grades of cervical lesions, and the value of FAM19A4 methylation in predicting cervical HSIL and the above lesions was calculated by diagnostic test. **Results** (1) The positive rates of FAM19A4 methylation in cervical exfoliated cells increased with the severity of cervical lesions, which were 7.69%(4/52), 34.62%(9/26), 55.56%(20/36), 95.83%(46/48) in normal cervix/cervicitis, cervical LSIL, HSIL, and cervical cancer, respectively ( $P<0.05$ ). (2) There was no significant difference in the detection rates of FAM19A4 methylation between different age groups, pathological types, clinical stage, tumor size and lymph node metastasis status ( $P>0.05$ ). (3) The specificity and positive predictive value of FAM19A4 methylation in detecting cervical HSIL alone and  $\geq$ HSIL lesions were the optimal, with the AUC of 0.69 and 0.84, respectively. When combined with HPV16/18 genotyping, the sensitivity was significantly improved. **Conclusions** The detection of FAM19A4 promoter methylation in cervical exfoliated cells has a high clinical value of discriminating  $\geq$ HSIL lesions; and the cotest of methylated FAM19A4 and HPV16/18 genotyping can identify  $\geq$ HSIL lesions more sensitively.

**【Key words】** Cervical exfoliated cells; FAM19A4; DNA methylation; Cervical cancer screening

**Fund program:** Technology plan of Guangzhou Province(2017ZC0285)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.25.012

2018 年国家癌症报告数据显示<sup>[1]</sup>, 宫颈癌的发病率位居第六位, 每年新发人数 10.2 万。研究发现, 基因的甲基化是肿瘤发生中的早期必然事件, 因此基因甲基化的检测成为肿瘤早期诊断的研究热点<sup>[2]</sup>。近年来国外有报道宫颈脱落细胞甲基化应用于宫颈癌早期检测; 并可能成为更加灵敏、特异的手段<sup>[3]</sup>。宫颈癌脱落细胞甲基化检测有望成为宫颈液基细胞学检查(TCT)、高危型人乳头瘤病毒检测(HR-HPV)后有较大价值的分子检测手段<sup>[4]</sup>。本课题组在前期研究中发现, FAM19A4 基因启动子甲基化在宫颈癌组织中的表达明显高于正常宫颈组织<sup>[5]</sup>, 本研究进一步检测宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因启动子甲基化水平, 探讨其在宫颈筛查中的临床应用价值。

## 对象与方法

1. 对象: 回顾性收集 2017 年 8 至 12 月间在广东省妇幼保健院就诊高危型 HPV 感染患者 162 例, 其中正常宫颈/宫颈炎 52 例, 低度鳞状上皮内病变(LSIL) 26 例, 高分化鳞状上皮内病变(HSIL) 36 例, 宫颈癌 48 例, 所有患者均在阴道镜下活检获得组织标本、病理学确诊, 且经两位高级职称病理科医生核实; 收集患者取得组织学标本前的宫颈脱落细胞学标本。收集患者临床资料(TCT 结果、HPV 感染型别、年龄、宫颈癌病理学类型、分期、肿瘤大小及有无淋巴转移等)。本研究经广东省妇幼保健院伦理委员会的审批并获得同意(广东省妇幼保健院医伦第 201701005 号)。

2. 方法: (1) DNA 的提取: 利用 TIANamp GenomicDNA 提取试剂盒(北京天根公司生产)提取宫颈细胞刷液标本的 DNA, 按试剂盒说明书提供的方法操作。提取的 DNA 使用 Quawell Q5000 紫外分光光度计进行浓度测量, 保存于 -20 °C 冰箱备用。(2) 重亚硫酸盐修饰: 取 500 ng 提取好的 DNA 进行重亚硫酸氢盐处理, 使用 EZ DNA Methylation-Direct™ 试剂盒(Zymo Research, 美国), 按试剂盒说明书操作。(3) 双探针荧光定量 PCR: 荧光定量 PCR 实验使用 ABI 7500 fast 实时荧光定量 PCR 系统(Life Tech)。FAM19A4 基因的引物和探针分别是: FAM19A4-F: CGGGCGGTTTCGGTTAATT (101 bp); FAM19A4-RAAAACGACGCGCAACTAAC (101 bp); FAM19A4-P: FAM-CCGAACCCAACT AACGCGCTAAC CAA-BHQ1。内参 ACTB 基因的

引物和探针分别是: ACTB-F: TGGTGATGGAGGA GGTTCAGTAAGT (133 bp); ACTB-R: AACCAATA AAACCTACTCCTCCCTTAA (133 bp); ACTB-P: HEX-ACCACCACCCAACACACAATAACAAACACA-BHQ。具体实验条件参见文献<sup>[5]</sup>。扩增结果判定: 每个样本均进行了 3 次重复试验。荧光定量 PCR 技术扩增后, 经 ABI 7500 收集荧光信号, 获得 ACTB 内参基因和 FAM19A4 目标基因的循环阈值(CT 值)及扩增曲线。内参 CTACTB<32 表示样本扩增成功纳入分析, 当 CT FAM19A4>40 直接判定为甲基化阴性, CT FAM19A4<40 时计算 FAM19A4 基因启动子甲基化评分, 公式如下:  $2 [Ct (ACTB) - Ct (FAM19A4)] \times 100$ <sup>[18]</sup>, 甲基化评分越高表示基因甲基化水平越高。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 所有统计检验均为双侧检验。非正态连续变量以中位值( $P_{\frac{1}{4}} \sim P_{\frac{3}{4}}$ )表示。计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $\alpha=0.05$ ; 线性趋势采用 Cochran-Armitage 趋势检验,  $\alpha=0.05$ 。计算不同方法的在检测 HSIL 和 >HSIL 病变时的效能[包括灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、NPV 及 YI]及相应的 95% 可信区间(CI)。全部统计学方法的显著性水平均为  $\alpha=0.05$ 。

## 结 果

1. 不同宫颈病变的宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因甲基化的检查情况: 采用 qPCR 分别检测正常宫颈/宫颈炎、宫颈 LSIL、宫颈 HSIL 和宫颈癌的宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因启动子发生甲基化的情况, 发现仅 7.69% (4/52) 的正常宫颈/宫颈炎样本中检出 FAM19A4 基因甲基化, 而宫颈癌样本中 FAM19A4 基因甲基化阳性率高达 95.83% (46/48), 且四组不同样本间甲基化阳性率差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。采用 Cochran-Armitage 趋势检验判断宫颈病变程度与 FAM19A4 甲基化之间是否存在线性趋势, 发现二者间存在线性趋势 ( $P<0.05$ ), 即从正常宫颈到宫颈上皮内瘤病变再进展为宫颈癌, 随着宫颈病变严重程度增加, FAM19A4 基因甲基化的检出率逐渐升高。表 1。

接着进行组内两两比较分析发现, 除外宫颈 LSIL 组的 FAM19A4 基因启动子甲基化阳性率, 与宫颈 HSIL 组均差异无统计学意义 (34.62% 比 55.56%,  $P>0.05$ ), 其余任意两组别间的 FAM19A4

表 1 宫颈脱落细胞中 FAM19A4 基因甲基化的检查情况

病理学结果	甲基化评分中位值 ( $P\frac{1}{4}\sim P\frac{3}{4}$ )	FAM19A4 甲基化		P 值 <sup>a</sup>
		总例数	甲基化[例(%)]	
宫颈癌	153.17(61.87~400.54)	48	46(95.83)	2.49×10 <sup>-17</sup>
HSIL	5.82(0.46~35.34)	36	20(55.56)	
LSIL	2.50(0.34~8.44)	26	9(34.62)	
正常宫颈/宫颈炎	0.44(1.60×10 <sup>-2</sup> ~3.05)	52	4(7.69)	

注:HSIL. 高级别宫颈鳞状上皮内病变;LSIL. 低级别宫颈鳞状上皮内病变;<sup>a</sup>P<0.05, Pearson  $\chi^2$  检验

基因启动子甲基化阳性检出率差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。其中宫颈癌组的 FAM19A4 基因启动子甲基化阳性率分别高于宫颈 HSIL 组(95.83% 比 55.56%,  $P<0.05$ )、宫颈 LSIL 组(95.83% 比 34.62%,  $P<0.05$ )及正常宫颈/宫颈炎组(95.83% 比 7.69%,  $P<0.05$ )。宫颈 HSIL 组的 FAM19A4 基因启动子甲基化阳性率分别高于正常宫颈/宫颈炎组(55.56% 比 7.69%,  $P<0.05$ )。宫颈 LSIL 组的 FAM19A4 基因启动子甲基化阳性率高于正常宫颈/宫颈炎组(34.62% 比 7.69%,  $P<0.05$ )。表 1。

2. 不同临床病理学特征宫颈癌患者其 FAM19A4 基因甲基化的检查情况:48 例宫颈癌患者的年龄( $48\pm 10$ )岁,宫颈癌患者不同的年龄段、组织学分型、临床分期(FIGO, 2018 年)、肿瘤大小及淋巴结转移状态情况见表 2,发现 FAM19A4 基因启动子的甲基化阳性率在宫颈癌不同年龄段、病理学类型、临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移状态及 HPV 感染分型间均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3. 不同检测方法在预测宫颈 HSIL 和 $\geq$ HSIL 病变中的诊断价值:FAM19A4 基因启动子甲基化在检测宫颈 HSIL 和 $\geq$ HSIL 病变时的灵敏度高于 HPV16/18 分型(分别为 55.56% 比 47.22% 和 78.57% 比 67.86%),但不及细胞学检测及 HPV16/18 分型联合 FAM19A4 甲基化检测。而 FAM19A4 基因启动子甲基化在检测宫颈 HSIL 和 $\geq$ HSIL 病变时的特异度及 PPV 最好(分别 83.33%、83.54%),优于其他检测方法。检测 $\geq$ HSIL 病变时 ROC 曲线分析表明, FAM19A4 甲基化的曲线下面积(AUC)最好。表 3。

## 讨 论

Saskia 等<sup>[6]</sup>研究提示, HPV 感染宫颈细胞后、多种基因甲基化改变在宫颈癌发生中起到重要作用,是较早期的分子事件。宫颈癌发生过程中甲基化

表 2 不同临床病理学特征宫颈癌患者其 FAM19A4 基因甲基化的检查情况

临床病理学特征	甲基化评分中位值 ( $P\frac{1}{4}\sim P\frac{3}{4}$ )	FAM19A4 甲基化		P 值 <sup>a</sup>
		总例数	甲基化 [例(%)]	
年龄(岁)				
<48	144.14(34.00~293.91)	24	22(91.67)	0.489
≥48	184.84(67.28~566.22)	24	24(100.00)	
组织学				
鳞癌	160.96(62.54~450.44)	42	40(95.24)	1.000
腺(鳞)癌	142.34(17.55~418.03)	6	6(100.00)	
临床分期				
I A	51.28(12.07~76.64)	8	7(87.50)	0.609
I B1	162.45(139.24~656.80)	21	20(95.24)	
I B2	176.60(62.88~411.84)	11	11(100.00)	
I B3或以上	75.69(10.95~472.95)	8	8(100.00)	
肿瘤大小				
≤4 cm	159.48(62.88~411.84)	43	41(95.35)	1.000
>4 cm	89.84(9.45~858.46)	5	5(100.00)	
淋巴结转移				
无	153.17(58.92~377.92)	42	40(95.24)	1.000
有	167.28(47.93~1 419.82)	6	6(100.00)	
HPV 型别				
HPV16/18		40	38(95.00)	1.000
非 HPV16/18		8	8(100.00)	

注:<sup>a</sup>P>0.05, Fisher 确切概率

的基因众多,课题组前期研究发现宫颈癌组织切片中 FAM19A4 基因启动子甲基化的阳性率更高<sup>[5]</sup>;课题组进一步在宫颈脱落细胞中检测 FAM19A4 基因启动子甲基化,结果显示,随着宫颈病变严重程度增加, FAM19A4 基因甲基化的阳性率逐渐升高(正常宫颈组 7.69%, LSIL 组 34.62%, HSIL 组 55.56%, 宫颈癌 95.85%),因此用宫颈脱落细胞行基因甲基化完全可行。Annemie and Renée<sup>[7]</sup>报道 FAM19A4 基因启动子甲基化发生情况在不同高危型 HPV 感染的宫颈癌中无差异。本研究提示, FAM19A4 基因启动子的甲基化阳性率在宫颈癌不同年龄段、病理学类型、临床分期、肿瘤大小、淋巴



表 3 不同检测方法预测宫颈 HSIL 和 ≥ 宫颈 HSIL 病变的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及约登指数

检测方法及病理学结果	曲线下面积 (95%CI)	灵敏度(%) (95%CI)	特异度(%) (95%CI)	阳性预测值(%) (95%CI)	阴性预测值(%) (95%CI)	约登 指数 (%)
FAM19A4 甲基化						
HSIL	0.69(0.58~0.80)	55.56(0.39~0.72)	83.33(0.75~0.92)	60.61(0.44~0.75)	80.25(0.70~0.87)	38.89
≥HSIL	0.84(0.78~0.91)	78.57(0.70~0.87)	83.33(0.75~0.92)	83.54(0.74~0.90)	78.31(0.68~0.86)	61.90
细胞学(≥ASC-US)						
HSIL	0.70(0.60~0.80)	86.11(0.75~0.97)	53.85(0.43~0.65)	46.27(0.35~0.58)	89.36(0.77~0.95)	39.96
≥HSIL	0.67(0.59~0.76)	80.95(0.73~0.89)	53.85(0.43~0.65)	65.38(0.56~0.74)	72.41(0.60~0.82)	34.80
HPV16/18 分型						
HSIL	0.57(0.46~0.68)	47.22(0.31~0.64)	66.67(0.56~0.77)	39.53(0.26~0.54)	73.24(0.62~0.82)	13.89
≥HSIL	0.67(0.59~0.76)	67.86(0.58~0.78)	66.67(0.56~0.77)	68.67(0.58~0.76)	65.82(0.55~0.75)	34.52
FAM19A4 甲基化联合 HPV16/18 分型						
HSIL	0.68(0.58~0.79)	77.78(0.64~0.91)	58.97(0.48~0.70)	46.67(0.35~0.59)	85.19(0.73~0.92)	36.75
≥HSIL	0.75(0.67~0.83)	90.48(0.84~0.97)	58.97(0.48~0.70)	70.37(0.61~0.78)	85.19(0.73~0.92)	49.45

结转移状态及 HPV 感染分型间差异均无统计学意义。FAM19A4 基因启动子甲基化检测有望成为宫颈癌筛查中有价值的分子标志物。

目前,国内宫颈癌筛查的主要方法是 TCT、HR-HPV 检测,临床中也现 TCT 存在敏感性低、假阴性的情况;HR-HPV 检测虽然敏感性高、但特异性低,且人乳头瘤病毒多为一过性感染,目前各种检测方法尚不能确定持续性感染。本研究比较了 FAM19A4 基因启动子检测同 TCT 和 HPV 两种方法比较。本研究发现,FAM19A4 基因启动子甲基化在检测宫颈 HSIL 和 ≥HSIL 病变时的灵敏度高于 HPV16/18 分型,FAM19A4 基因启动子甲基化检测的灵敏度不及单纯细胞学检测和 FAM19A4 基因启动子甲基化检测联合 HPV16/18 检测。而 FAM19A4 基因启动子甲基化在检测宫颈 ≥HSIL 病变时的特异度及 PPV 最好,优于其他检测方法,ROC 曲线分析表明 AUC 好。因此单独宫颈细胞 FAM19A4 甲基化检测方法能更准确识别宫颈 HSIL 及其以上病变。尽管 FAM19A4 甲基化单独检测的灵敏度较低,但联合 HPV16/18 后,能更灵敏地识别 ≥HSIL 病变,减少漏诊。Luttmer 等<sup>[8]</sup>报道 FAM19A4 检测、液基细胞学、HC2HPV 检测在检测 ≥CIN3 病变的灵敏度分别为 75.6%,85.6% 和 72.2%,特异性分别为 71.1%,49.8% 和 57.4%。De 等<sup>[9]</sup>报道 FAM19A4 检测 ≥CIN3 曲线下面积为 AUC0.775。以上研究提示,宫颈脱落细胞甲基化检测能够更准确地识别宫颈 HSIL 及其以上病变,

与本研究结果一致。国外有学者报道基因甲基化在自取样中有更好的效率。国内基因甲基化研究主要是宫颈石蜡或新鲜组织中,在宫颈脱落细胞中的研究相对较少。据 Luttmer 等<sup>[10]</sup>报道,基因甲基化检测在 HPV 高危型感染患者自取样中,自取样同医师取样相比敏感性略低,但特异性高,在发现 ≥CIN3 以上病变。因此,基因甲基化检测进行宫颈细胞自取样宫颈癌筛查也是可行的。

Castle 等<sup>[11]</sup>研究显示,≥30 岁女性细胞学检查阴性、HPV16/18 型阳性者,发生 CIN II +、CIN III + 的风险为 11.7%、9.9%;这意味着在 100 例 HPV16、18 阳性的妇女中有 80~90 例可能是不需要做阴道镜的,这给患者造成了不必要的伤害和巨大的社会资源浪费。据 Ostör<sup>[12]</sup>分析,CIN II 的自然消退率约为 43%,35% 为持续 CIN II,而 22% 进展为 CIN III、5% 进展为子宫颈浸润癌;CIN III 的自然消退率约为 32%,56% 为持续 CIN III,12% 进展为子宫颈浸润癌。因此有无方法可以预测宫颈上皮内瘤变/高危 HPV 病毒感染患者发生宫颈癌的风险?

Lorincz<sup>[13]</sup>在 2016 年研究发现,部分 CIN2 和 CIN3 的样本中缺乏甲基化,而这部分高等级组织并不进展到宫颈癌,这种发现提出了一种宫颈癌管理的新观点;若这种观点是正确的,则会引起宫颈癌筛查管理的巨大变革。2018 年欧洲的一项研究,纳入 44 938 例研究对象,对于高危型 HPV 感染患者进行了 14 年的追踪,均进行 FAM19A4 和 mir124 基因甲基化检测,结果发现,≥30 岁高危型

HPV 感染患者宫颈脱落细胞的 FAM19A4 基因甲基化阴性发生宫颈癌的风险较低<sup>[14]</sup>, 研究认为, 在宫颈癌筛查中宫颈脱落细胞甲基化检测可以作为高危型 HPV 感染患者的客观分流手段。

综上所述, 宫颈脱落细胞 FAM19A4 基因启动子甲基化检测在宫颈癌筛查中有较高的临床价值, 单独 FAM19A4 基因启动子甲基化能准确地识别宫颈 HSIL 及其以上病变, 当甲基化检测联合 HPV16/18 分型检测后提高了灵敏度, 减少漏诊。FAM19A4 基因启动子甲基化可用于高危型 HPV 感染患者的分流, 为相关宫颈癌前病变的管理提供了新的思路。但本研究样本量较少、缺乏长期随访结果, 今后可扩大研究人群, 开展分流相关研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [2] Feng C, Dong J, Chang W, et al. The progress of methylation regulation in gene expression of cervical cancer [J]. Internat Geno, 2018; 8260652. DOI:10.1155/2018/8260652.
- [3] Sahasrabuddhe VV, Luhn P, Wentzensen N. Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts[J]. Future Microbiol, 2011, 6(9): 1083-1098. DOI: 10.2217/fmb.11.87.
- [4] 王珍, 贾赞慧, 崔满华. 宫颈癌诊断新技术[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 947-950. DOI: 10.7620 / zgfybj. j. issn. 1001-4411.2018.04.73.
- [5] 布俏雯, 张亮, 王三锋, 等. FAM19A4 基因启动子甲基化检测在宫颈癌组织中的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 1541-1544. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.09.033.
- [6] Saskia M, Wilting, Renske DM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia[J]. Papillomavirus Res, 2016, 2: 85-88. DOI: 10.1016/j.pvr.2016.04.003.
- [7] Annemie KL, Renée MF. Defining hrHPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia by laser capture microdissection supports reflex triage of self-samples using HPV16/18 and FAM19A4/miR124-2 methylation[J]. Gynecol Oncol, 2018, 351: 311. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.09.006.
- [8] Luttmer R, De Strooper LM, Berkhof J, et al. Comparing the performance of FAM19A4 methylation analysis, cytology and HPV16/18 genotyping for the detection of cervical (pre)cancer in high-risk HPV-positive women of a gynecologic outpatient population (COMETH study) [J]. Int J Cancer, 2016, 138(4): 992-1002. DOI: 10.1002/ijc.29824.
- [9] De Strooper LM, Meijer CJ, Berkhof J, et al. Methylation analysis of the FAM19A4 gene in cervical scrapes is highly efficient in detecting cervical carcinomas and advanced CIN2/3 lesions[J]. Cancer Prev Res, 2014, 7(12): 1251-1257. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0237.
- [10] Luttmer R, De Strooper LM, Dijkstra MG, et al. FAM19A4 methylation analysis in self-samples compared with cervical scrapes for detecting cervical (pre)cancer in HPV-positive women[J]. Br J Cancer, 2016, 115(5): 579-587. DOI: 10.1038 / bjc.2016.200.
- [11] Castle PE, Stoler MH, Wright TC, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 880-890. DOI: 10.1016 / S1470-2045(11)70188-7.
- [12] Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review[J]. Int J Gynecol Pathol, 1993, 12(2): 186-192.
- [13] Lorincz AT. Virtues and Weaknesses of DNA Methylation as a Test for Cervical Cancer Prevention[J]. Acta Cytolog, 2016, 60(6): 501-512. DOI: 10.1159/000450595.
- [14] De Strooper, Johannes Berkhof, Renske DM, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4/mir124-2 methylation test: A post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up[J]. Int J Cancer, 2018, 143: 1541-1548. DOI: 10.1002/ijc.31539.

(收稿日期: 2018-01-17)

(本文编辑: 刘小梅)

·读者·作者·编者·

## 本刊“循证医学”栏目征稿

本刊开辟“循证医学”栏目, 为您提供最佳临床诊疗方案, 实践循证医学的园地。同时也邀请您把自己临床工作中成功运用循证医学的方法解决的典型病例提交给本刊, 为广大临床医师借鉴。让我们共同促进 21 世纪医学从经验医学向循证医学转化。

具体形式为临床循证, 临床证据, 循证病例报告(如: 手

术的方法, 手术时机, 用药是否有效, 能多大程度地预防并发症, 药物的副作用有多大, 预后, 随访结果等)。

书写要求按实践循证医学的 5 个步骤书写, 第一步, 提出问题; 第二步, 查询证据; 第三步, 评价证据(根据文献); 第四步, 应用证据; 第五步, 后效评价。