

肺癌诊断-肺癌 DNA 甲基化

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一。据我国国家癌症中心 2018 年发布的最新的全国癌症统计数据（全国肿瘤登记处 2014 年登记资料）显示，在中国，肺癌的发病率和死亡率均位于首位。

肺癌相对其他大多恶性肿瘤，五年生存率较低，主要原因为早期肺癌没有明显症状且缺乏早期诊断的手段，很大一部分病人被诊断时已处于晚期而错过最佳治疗时期。因此，利用无创或微创方法获得标本以辅助肺癌诊断具有广阔的应用前景。

近年来研究发现，特异性基因甲基化与恶性肿瘤的发生发展有密切关系，可作为肿瘤检测的新型分子标志物。肺泡灌洗液（BALF）是肺部疾病诊断高特异和高灵敏的检测样本，且取样创伤小，已被广泛用于肺癌早期诊断。目前 BALF 中的特异性基因甲基化检测已被用于提高对早期肺癌的诊断。

DNA 甲基化诊断肺癌的原理

DNA 甲基化是表型修饰的一种，与癌症的发生密切相关。尤其是 CpG 岛区的启动子超甲基化可能会导致抑癌基因转录沉默，从而影响肿瘤发生的进程。由于 DNA 甲基化几乎在所有癌症中均有发现，**并且多发生在癌前或者癌症早期阶段，因而有望成为癌症早期诊断的理想标志物。**

大量研究显示，通过对特定基因甲基化情况进行检测，可有效提高肺癌的诊断效能，相关的甲基化检测也渐渐从科研走向临床应用。

其中，矮小同源盒基因 (SHOX2) 和 RAS 相关家族 1A(RASSF1A)是常见的肺癌 DNA 甲基化标志物，且两个基因的甲基化检测用于肺癌诊断受到了广泛的关注。

SHOX2 基因甲基化检测在国外已有成熟的商业检测试剂，其对于小细胞肺癌和鳞癌的检测具有很高的敏感度和特异性。

RASSF1A 基因的表达下调对肺腺癌的发展至关重要，可以作为 SHOX2 基因的补充用于早期肺癌的检测。

肺癌 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化检测的临床应用研究

上海交大附属胸科医院、浙大附属邵逸夫医院、浙江省肿瘤医院及郑大一附院等在国内已率先开展了 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化用于肺癌检测的前期临床应用研究。

研究结果显示，肺癌和非肺癌对照的患者肺泡灌洗细胞中 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化检测具有明显的差异，两基因联合检测对肺癌辅助诊断的灵敏度和特异性可分别达到 71.5-83.2%^[1-3]和 90-97.4%^[1-3]。

这种检测方式，对早期肺癌辅助诊断和肺部小结节良恶性鉴别较传统细胞学方法具有突出优势。

临床研究概览

| | 研究一[1] | 研究二[2] | 研究三[3] |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 发表单位 | 浙江省肿瘤医院 | 浙江邵逸夫医院 | 上海市胸科医院 |
| 研究类型 | 病例对照研究 | 病例对照研究 | 病例对照研究 |
| 分析样本 | 肺泡灌洗液/冲洗液 | 肺泡灌洗液/冲洗液 | 肺泡灌洗液/冲洗液 |
| 肺癌病例(例) | 261 | 123 | 284 |
| 良性及其他肿瘤对照组(例) | 319 | 182 | 38 |
| 灵敏度 | 83.2% | 71.5% | 81.0% |
| 特异性 | 92.5% | 90.0% | 97.4% |

1. 辅助诊断肺癌尤其是早期肺癌

临床研究结果显示 :SHOX2 和 RASSF1A 双基因甲基化检测对不同分期的肺癌样本(I ~ IV 期)均可高灵敏度检出 ,尤其对早期肺癌的检出率大大高于目前其他手段 , 为肺癌早诊早治提供强有力的辅助诊断手段。

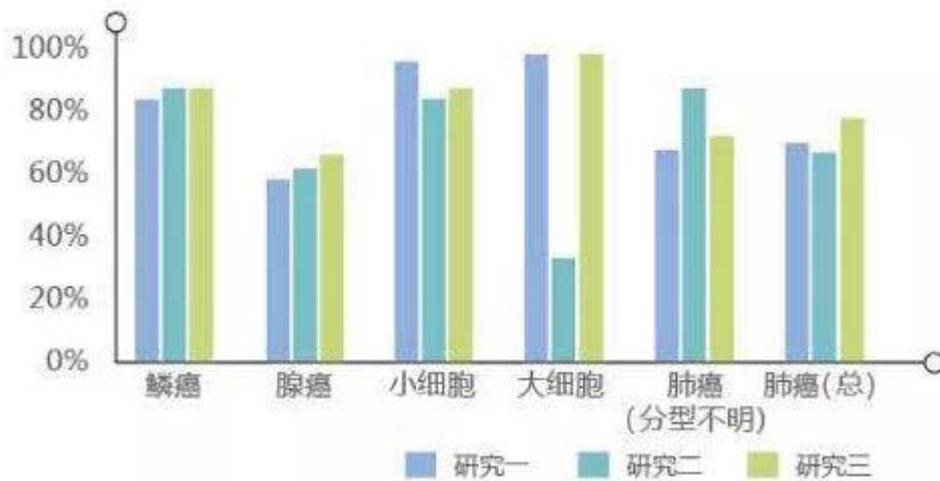
不同病理分期样本双基因甲基化检测灵敏度汇总



2. 对不同病理类型肺癌均有良好检出率

同时,SHOX2 和 RASSF1A 双基因甲基化检测对不同病理类型的肺癌样本都具有较高的检测灵敏度,且肺癌样本的检出率明显高于良性和非肺部原发肿瘤,对早期肺癌辅助诊断及肺部小结节的良恶性鉴别具有良好的应用前景。

不同病理类型样本双基因甲基化检测灵敏度汇总

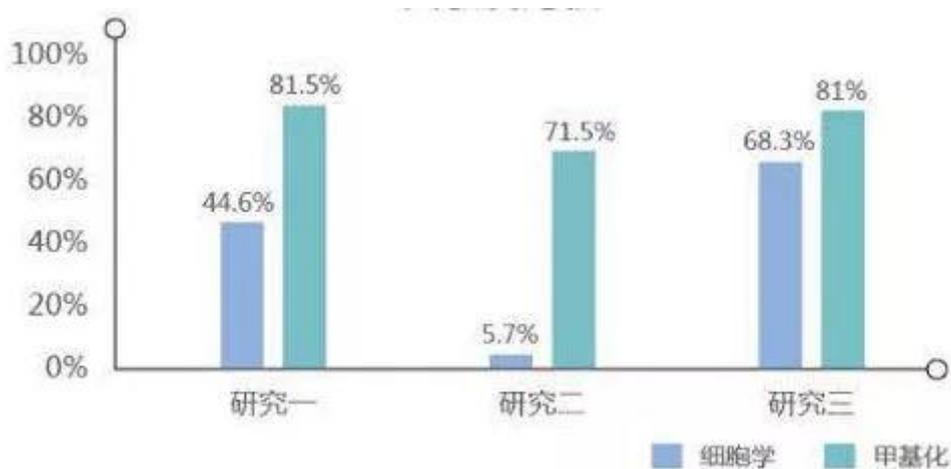


3.可有效弥补细胞学检测灵敏度的不足

相较于传统的细胞学检测,SHOX2 和 RASSF1A 双基因甲基化检测灵敏度更高且受样本质量限制更小,结果更为客观、稳定。

细胞学与双基因甲基化检测

灵敏度比较



130 例肺癌样本不同细胞学结果

中双基因检测情况^[1]



SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化检测的临床应用总结

临床多中心研究结果显示，肺泡灌洗细胞的 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化在肺癌检测中具有良好的检测灵敏度和特异性，可以作为传统细胞学方法的有力补充。具体可应用于：

1. 辅助诊断肺癌尤其是早期肺癌
2. 辅助肺部小结节的良恶性鉴别
3. 作为细胞学检测的有力补充，有效提高肺癌检测灵敏度和特异性。

透景肺癌 DNA 甲基化检测试剂盒重磅上市

透景生命多年倾力打造，选用高效指标研发了国际首创专利产品——人 SHOX2、RASSF1A 基因甲基化 DNA 检测试剂盒（Lung-Me™）（国械注准 20173403354）。此产品是国内首个推出的成品试剂，现已全面上市！并面向全国各省市地区诚招代理。

产品信息

产品名称：人 SHOX2、RASSF1A 基因甲基化 DNA 检测试剂盒（PCR 荧光法）

样本类型：肺泡灌洗液

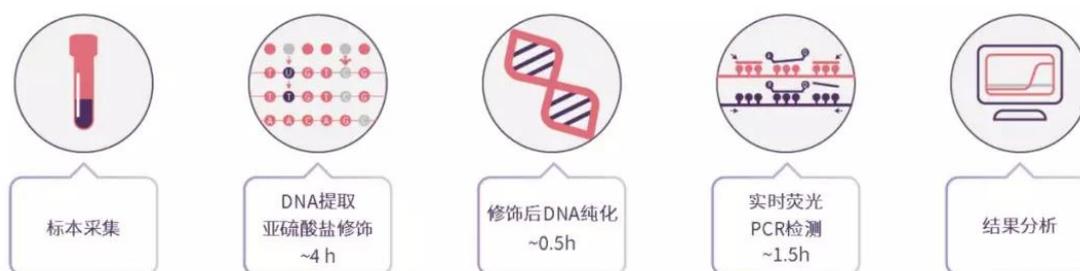
技术原理：结合亚硫酸盐修饰和 Taqman 探针两种技术，在实时荧光 PCR 平台实现样本甲基化 DNA 特异检测

适用机型：通用型荧光 PCR 仪（包含 FAM、VIC/HEX、CY5 通道）

包装规格：20 人份/盒

保存条件：-20℃ 以下，效期 9 个月

检测流程：



此外，透景也正大力研发和报批更多甲基化检测试剂形成系列甲基化检测产品，旨在为临床提供更多相关产品和服务！

参考文献：

- [1] Zhang, Y., et al. *Journal of Chinese Oncology*. 2016, 22(12): 1032-1036.
- [2] Ren, M., et al. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017, 27: 57-61.
- [3] Zhang, C., et al. *Journal of Cancer*. 2017, 8(17): 3585-3591.

声明：文章仅代表作者本人或来源方观点，与体外诊断网立场无关，其他任何个人、媒体、网站如需转载本公众号之内容须在文章最顶部注明转自“体外诊断网”，并注明作者及来源，否则本号将追究违规转载行为。