

众所周知，肺癌的早期检出对于提高患者存活率至关重要。然而，由于缺乏敏感度高、特异性好的生物标志物，大多数肺癌患者被诊断时已处于晚期。寻找更高敏感度和特异性的标志物，用于肺癌（尤其是早期肺癌）的辅助诊断是当下肺癌临床诊疗的迫切需求。

近期，上海胸科医院发表在 Journal of Cancer 上的一篇文章（DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis, DOI: 10.7150/jca.21368）显示，在通往“理想”肺癌标志物的道路上，我们或许又跨越了一大步。

Journal List > J Cancer > v.8(17); 2017 > PMC5687174



J Cancer. 2017; 8(17): 3585–3591.

PMCID: PMC5687174

Published online 2017 Sep 30. doi: [10.7150/jca.21368](https://doi.org/10.7150/jca.21368)

PMID: [29151944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151944/)

DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis

Chenzi Zhang,* Wenjun Yu,* Lin Wang, Mingna Zhao, Qiaomei Guo, Shaogang Lv, Xiaomeng Hu, and Jiatao Lou[✉]

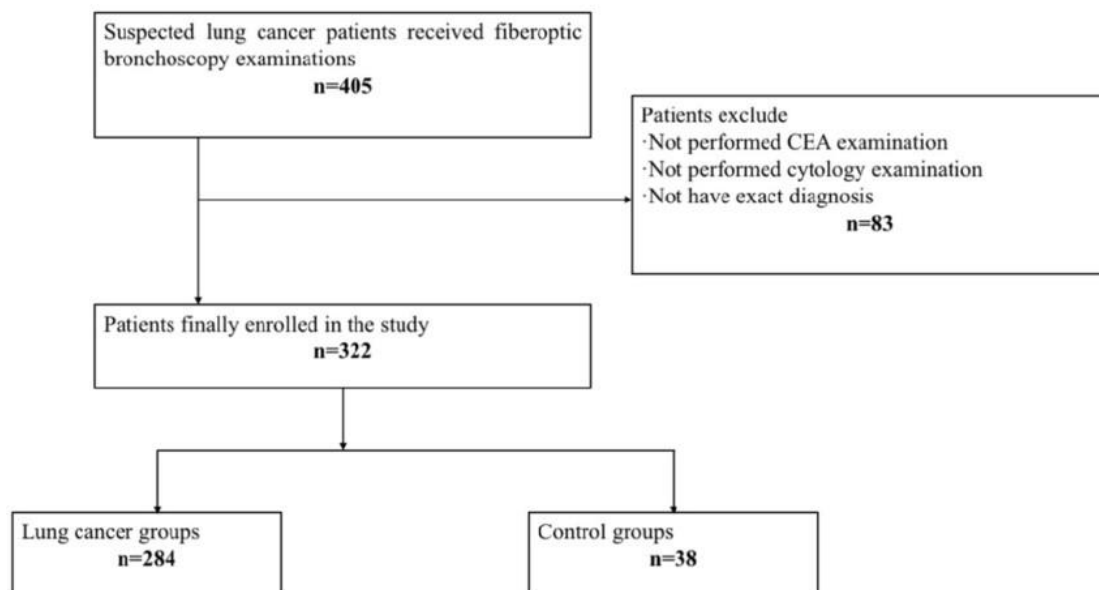
► Author information ► Article notes ► Copyright and License information [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

上海胸科医院是国内最早成立的，以诊治心胸疾病见长的三级甲等专科医院。此项研究中，他们比较研究了一种新型的分子检测方法——**SHOX2 和 RASSF1A 双基因甲基化**对肺癌检测的效用。结果显示，在灵敏度、特异性方面，甲基化检测相比于传统的血清学及细胞学检测展现出更优异的结果，肺癌 DNA 甲基化检测可作为传统细胞学检测的有力补充。

下面我们就来解读一下这篇文章：

研究招募了 2014 年 12 月至 2015 年 6 月在上海胸科医院接受纤维支气管镜检查的 405 例患者，随访 2 年。经过一系列的排除标准，最终有 322 名患者（284 名肺癌患者+38 名良性对照）进入研究。



研究首先对患者的肺泡灌洗液（BALF）进行 **SHOX2 和 RASSF1A 双基因甲基化检测**（人 SHOX2、RASSF1A 基因甲基化 DNA 检测试剂盒(PCR 荧光法)，国械注准 20173403354，上海透景生命科技股份有限公司），同时采用 sanger 测序进行确认（见表 2）。

结果显示，PCR 和 sanger 测序表现出高度的一致性，这说明基于 PCR 的方法在甲基化分析中是可靠的，并且该方法操作效率高，成本低，适合在临床实验室广泛开展。

Table 2. The consistency of RT-PCR and Sanger sequencing in detecting aberrant methylation of the SHOX2 and RASSF1A gene.

	PCR	Sequencing		Total	Kappa	95%CI
		Positive	Negative			
SHOX2+RASSF1A	Positive	227	4	231	0.9698	0.9388-0.9980
	Negative	0	91	91		
	Total	227	95	322		

研究进一步分析了不同诊断方法（血清学 CEA、细胞学、甲基化）在各组织学亚型和肺癌的病理阶段中的检测效果（见表 3、表 4）。总体上，BALF 的 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化阳性检出率在肺癌组中为 81.0%。值得注意的是，甲基化法在早期（I 期）肺癌患者中的检出率高达 85.7%（表 4），显著高于 CEA（10.7%）和细胞学（46.4%）。提示 BALF 中的 SHOX2 和 RASSF1A 甲基化是一种潜在的肺癌诊断工具，尤其是在早期。

Table 3. Detection sensitivity of CEA, cytology, and the SHOX2 and RASSF1A methylation panel in different histological subtype groups.

Tumor classification	CEA		Cytology		SHOX2+RASSF1A	
	n	%	n	%	n	%
Lung cancer						
Squamous cell carcinoma (n=107)	22	20.6%	80	74.8%	95	88.8%
Adenocarcinoma (n=92)	46	50.0%	54	58.4%	64	69.6%
Small cell lung cancer (n=42)	6	9.5%	34	81.0%	38	90.5%
Large cell lung cancer (n=5)	1	20.0%	1	20.0%	5	100.0%
Unkown (n=38)	12	31.6%	25	65.8%	28	73.7%
Total (n=284)	87	30.6%	194	68.3%	230	81.0%
Control						
Benign lung diseases (n=35)	0	0.0%	1	2.9%	1	2.9%
Malignancies in other systems (n=3)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Total (n=38)	0	0.0%	1	2.6%	1	2.6%

Table 4. Detection sensitivity of CEA, cytology, and the SHOX2 and RASSF1A methylation panel in different tumor stage groups.

Tumor stage	CEA		Cytology		SHOX2+RASSF1A	
	n	%	n	%	n	%
Stage I (n=28)	3	10.7%	13	46.4%	24	85.7%
Stage II (n=30)	7	23.3%	17	56.7%	24	80.0%
Stage III (n=133)	33	24.8%	92	69.2%	104	78.2%
Stage IV (n=93)	44	47.3%	72	77.4%	78	83.9%
Total (n=284)	87	30.6%	194	68.3%	230	81.0%

研究人员最后考察了 SHOX2 和 RASSF1A 甲基化与细胞学联合检测的效果。结果显示（表 5），检测敏感性和特异性分别提高到 93.0%和 94.7%，可显著提高诊断效率。

Table 5. The diagnostic efficacy of CEA, cytology and the SHOX2 and RASSF1A methylation panel

	AUC		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
	Value	95%CI				
CEA	0.741	0.670-0.812	30.6%	100.0%	100.0%	16.2%
Cytology	0.828	0.777-0.880	68.3%	97.4%	99.5%	29.1%
SHOX2+RASSF1A	0.892	0.849-0.934	81.0%	97.4%	99.6%	40.7%
SHOX2+RASSF1A+ Cytology	0.938	0.894-0.983	93.0%	94.7%	99.3%	64.3%
The cut-off value for CEA was 5ng/mL.						

总的说来，应用 RT-PCR 技术对 BALF 中 SHOX2 和 RASSF1A 细胞进行甲基化分析，对肺癌诊断具有足够的灵敏度和特异性。当然，研究也可能存在一些不足，更多的大数据研究还需继续跟进。但是，SHOX2 和 RASSF1A 甲基化作为一种新型生物标志物，对早期肺癌的鉴别诊断尤其具有突出优势，其在肺癌检测的应用前景着实令人期待。

本文系上海透景（Tellgen）原创文章，转载请注明出处！