

循环肿瘤DNA甲基化分子标记用于肝癌检测和预后 文献解读

《Nature Materials》期刊发表一篇题为“Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma”的文章，证实了ctDNA甲基化分子标记可以用于肝癌的早期诊断和预后。

肿瘤细胞凋亡，携带着癌症特异性遗传物质和表观遗传学畸变的核酸被释放到外周血中形成循环肿瘤DNA(ctDNA)，由此诞生了基于ctDNA的肿瘤“液体活检”技术。相比传统的检测手段，ctDNA用于肿瘤的实时诊断与监测，具有无创，实时，无异质性优势。肿瘤发生的早期都伴随有肿瘤抑制基因甲基化水平升高或者原癌基因甲基化降低的现象。因此，甲基化模式的改变被认为是最先能被检测到和肿瘤发生密切相关的恶化指征，并且随着肿瘤恶性程度的增加进一步改变。甲基化液体活检技术可用于肿瘤的早期诊断，分级，诊疗监测。

美籍华裔科学家加州大学圣地亚哥分校人类基因组医学研究所所长张康教授联合中山大学肿瘤防治中心的研究人员对1098个肝癌患者和855正常人样本进行了ctDNA甲基化模型分析，筛选出401个肝癌ctDNA特异性甲基化位点，并进一步分别筛选出10个和8个甲基化位点建立了兼备高灵敏度与高特异性的甲基化综合诊断模型（AUC：0.969）和综合预后模型，用于肝癌患者实时肿瘤负荷检测，治疗应答，复发监测和预后评估。

甲基化诊断模型不仅可以有效用于肝癌和其他肝脏类疾病（乙肝、丙肝、肝硬化和

脂肪肝）的鉴别诊断。还可以根据分期，治疗与否，手术是否残留和肝癌复发等肿瘤负荷情况与甲基化水平的关联，用于肿瘤疗效预测，监测肿瘤复发。相比于甲胎蛋白（AFP）检测，综合诊断模型在I，II，III期肿瘤中，具有更高的灵敏度和特异性，而AFP除了III期和IV期以外，在肝癌其他阶段不会有太大变化。所以甲基化综合诊断模型用于早期肿瘤诊断，疗效判断具有显著优势。

甲基化预测模型与死亡风险密切相关，能够作为一个独立的风险预测因子，用于肝癌患者的预后和风险分级，帮助患者获得更积极的治疗和复发监测。

张康教授表示，该课题是迄今为止最大数量的临床样本用于肝癌甲基化模型建立的研究。基于临床大数据分析得到的甲基化模型用于肝癌早期筛查和预后，灵敏度及特异性都远远超过传统的甲胎蛋白检测。对于肝癌的高危人群预警和术后监测，也具有重大意义。目前该模型对于临床的应用正在经历长期的临床跟进来进行全面评估。同时该技术为除肝癌以外的其他实体瘤诊断、疗效评估和预后提供了有利支撑。更是有望与基于ctDNA的体细胞突变位点标记整合，用于泛癌筛查。

文献来源：

Ruihua Xu, Wei Wei, Kang Zhang et al., Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma, nature materials, 2017.10, doi: 10.1038/NMAT4997