

基因是“源”，肺癌诊断需从源头抓起！

癌症是正常细胞由于基因突变造成异常增殖所引起的疾病，从本质上说是一种基因病。有约10~15%的癌症是遗传造成的，其中乳腺癌、胃肠道癌症的遗传性因素占重要作用。世界卫生组织指出，40%以上的癌症是可以预防的。从癌症的源头入手，基因检测和筛查是癌症防控的重要手段。

DNA 甲基化是表观遗传学研究的一个重要方面，DNA 修饰以启动子区域 CpG 岛甲基化最为常见。越来越多证据表明 DNA 的甲基化修饰与恶性肿瘤的发生密切相关。早在 2005 年，德国海涅大学的 Schmiemann V 等在肺癌患者中发现 APC、p16（INK4a）及 RASSF1A 等基因的甲基化状态异常，并首次提出利用甲基化检测进行肺癌早期诊断。随后，由于 MS-PCR 为代表的检测技术发展，后续的研究陆续发现 DAPK、DLEC1、SHOX2、hMLH1、CADM1、CALCA 等基因的甲基化状态与肺癌发生有密切联系。

人矮小同源盒基因 SHOX2(Short Stature Homobox 2)是同源盒基因家族的一员，位于人 3 号染色体长臂(3q25.32)上，其在胚胎时期的表达调控与器官发育密切相关。SHOX2 基因的甲基化异常与肺癌具有密切关系，Berend Schmidt 等[1]对肺癌患者肺泡灌洗液（BALF）中的癌细胞进行重甲基特异性甲基化实验分析，表明 SHOX2 甲基化能帮助鉴别肺部的良性疾病和恶性肿瘤，其特异性可达 95%，敏感性为 68%，且 SHOX2 甲基化对诊断肺鳞癌和小细胞肺癌(SCLC)更敏感，敏感性分别为 82%和 97%，此外，Dietrich 等[2]及 Kneip 等[3]的研究也都得出了类似的结果，基于 SHOX2 基因，德国 Epigenomics 公司开发了第一款肺癌基因甲基化检测试剂盒——Epi proLung。

RASSF1A 是同样位于 3 号染色体(3p21.3)上的一种抑癌基因，其同样与肺癌尤其是小细胞肺癌的发生密切相关，Huang 等人[4]检索了 Pubmed、Web of science、ProQuest、Medline 等数据库获得 15 篇文献，对 RASSF1A 超甲基化与肺癌患病风险进行大数据分析，证实两者之间的显著相关性。平均 43.75%的肺癌病人有 RASSF1A 基因的超甲基化，其中 1 篇文献[5]中肺癌病人的 RASSF1A 甲基化检出率达 94.44%，4 篇文献[5-8]中肺癌 RASSF1A 甲基化检出率达 80%以上。Wang 等[9]同样用大数据分析 RASSF1A 基因甲基化与肺癌预后的关系，结果显示 RASSF1A 基因的甲基化是肺癌预后差的独立因素。

SHOX2 与 RASSF1A 搭配联合检测，任一基因检出甲基化即定义为样本甲基化检测阳性，两基因同时未检出甲基化则定义样本甲基化检出阴性，为可进一步提高诊断的灵敏度和特异性，目前商品化的试剂盒已经上市（Lung-Me，上海透景）。上海交通大学附属胸科医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、郑州大学第一附属医院针对该产品的临床验证实验显示，甲基化检测肺癌的灵敏度和特异性分别达 78.5% 和 87.0%。Zhang 等人[10]的研究中，灵敏度和特异性分别达 81.0%和 97.4%，尤其对 I 期的肺癌患者有极高的检出率，为 85.7%；而细胞学对肺癌的敏感度仅 68.3%，对 I 期患者的检出仅 46.4%。张毅敏等[11]同样对 580 例患者的 BALF 样本的 SHOX2 和 RASSF1A 基因的甲基化状态进行检测，敏感性和特异性分别是 74.3%和 87.1%，特异性与细胞学无显著差异，而敏感性显著高于细胞学的 44.7%。

DNA 甲基化与肿瘤的发生密切相关，其在细胞生长、细胞分化、细胞周期控制、DNA 修复、血管生成和侵袭,在人类肿瘤发生中发挥重要作用。DNA 甲基化检测相比于传统的肿瘤标志物和细胞学检测，都展现出更好的灵敏度。同时在肿瘤的发生发展过程中,由于 CpG 岛的局

部高度甲基化是癌变的“源头”，早于细胞恶性增生，因此甲基化的检测可以更早的用于肿瘤发生的诊断。随着肿瘤遗传学和检测技术的不断发展，肿瘤的早期诊断和治疗必将深入到分子层面，诸如 SHOX2+RASSF1A 双基因甲基化检测的商品化试剂盒也必将得到越来越多的涌现，助力于更精准的临床检测诊断！

#### 参考文献

- [1] Schmidt B, Liebenberg V, Dietrich D, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer based on bronchial aspirates[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1):600.
- [2] Dietrich D, Kneip C, Raji O, et al. Performance evaluation of the DNA methylation biomarker SHOX2 for the aid in diagnosis of lung cancer based on the analysis of bronchial aspirates.[J]. International Journal of Oncology, 2012, 40(3):825-832.
- [3] Kneip C, Schmidt B, Seegebarth A, et al. SHOX2 DNA methylation is a biomarker for the diagnosis of lung cancer in plasma[J]. Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2011, 6(10):1632-1638.
- [4] Huang Y Z, Wu W, Wu K, et al. Association of RASSF1A promoter methylation with lung cancer risk: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23):10325-10328.
- [5] Helmbold P, Lahtz C, Herpel E, et al. Frequent hypermethylation of RASSF1A tumour suppressor gene promoter and presence of Merkel cell polyomavirus in small cell lung cancer.[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(12):2207-2211.
- [6] Li W, Deng J, Jiang P, et al. Methylation of the RASSF1A and RAR $\beta$  genes as a candidate biomarker for lung cancer[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2012, 3(6):1067.
- [7] Li W, Deng J, Tang J X. Combined effects methylation of FHIT, RASSF1A and RAR $\beta$  genes on non-small cell lung cancer in the Chinese population[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2014, 15(13):5233.
- [8] Wang Y, Yu Z, Wang T, et al. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation of RASSF1A, in serum DNA and its clinicopathological significance in lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 56(2):289-294.
- [9] Wang J, Wang B, Chen X, et al. The prognostic value of RASSF1A promoter hypermethylation in non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(3):411-6.
- [10] Zhang C, Yu W, Wang L, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis[J]. Journal of Cancer, 2017, 8(17):3585-3591.
- [11] 张毅敏, 王明丽, 吴杰,等. 肺泡灌洗液中 SHOX2 和 RASSF1A 基因甲基化联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(12):1032-1036.