

·述 评·

# 吸烟和肺癌的遗传易感性

钟文昭, 吴一龙

(广东省人民医院肿瘤中心、广东省肺癌研究所、广东省医学科学院, 广州 510080)

[关键词] 肺肿瘤; 遗传易感性; 家族聚集; 早发型肺癌; 连锁研究; 全基因组关联分析; 吸烟

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2009)04-0201-05

Smoking and the Genetic Predisposition to Lung Cancer // ZHONG Wen-zhao, WU Yi-long

**Key words:** lung neoplasms; genetic predisposition; familial aggregation; early-onset lung cancer; linkage study; genome-wide association studies(GWAS); smoking

**Authors' address:** Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

1951年,英国所有男医生都收到了来自 Doll 的邀请,共计 40 710 人加入了一项为期 5 年的吸烟和非吸烟人群肺癌发病率的队列研究,1957 年,英国医学研究委员会宣布: 世纪初肺癌激增的始作俑者是吸烟,从而使“吸烟有害健康”写上了烟盒<sup>[1]</sup>;1963 年, Tokuhata 等首次展示了遗传与肺癌休戚与共的关系,肺癌患者一级亲属增高 2.5 倍的肺癌发病率和吸烟无关<sup>[2]</sup>。从此,吸烟、基因与肺癌的三角关系一直扑朔迷离。而近来一系列革命性的研究正在形成一句话“肺癌在本质上是一种基因病”。某些基因变异的累积导致了肺癌的发生和发展,变异可能源于双亲传递的遗传易感性,可能是基因自发突变所致,可能是隐藏在遗传中某种行为的映射,也可能是暴露在外界致突变因素的结果。在这个层面,肺癌确实是一种基因病。更重要的是,它将带给我们对肺癌新的诊断、分类方法以及最终新的预防和治疗方式。

## 1 肺癌遗传易感性的证据

肿瘤的发生发展是漫长的多步骤过程,每一步

都由遗传物质的改变而引起。根据基因改变发生在不同细胞,可分为遗传性和散发性肿瘤。由于基因和环境的复杂关系,遗传性肺癌和散发性肺癌的边界很模糊。

### 1.1 双生子研究

人类很多复杂的遗传特征,包括癌症,可在双生子研究这面照妖镜下现出原形。假设处于同一环境下,异卵双生表型的不一致主要归功于遗传差异;而如果暴露于不同的外界因子之中,同卵双生表型的差异主要归因于环境及合子形成后胚胎发育和表现遗传差异。Lichtenstein 等搜罗了 44 788 对双生子 11 个部位癌肿的资料<sup>[3]</sup>,发现当双生子中一人患癌时,其中遗传贡献的份额仅在前列腺癌(42%)、大肠癌(35%)和乳腺癌(27%)中有统计学意义,作者推断:环境因素在散发性癌症成因中占优势。众所周知,吸烟与肺癌关系尤为密切(10 倍风险),这个研究中,遗传和环境在肺癌中的较量以遗传告败,遗传因子占 26%,共同的环境因子占 12%,差异环境因子占 62%。研究发现,同卵双生吸烟习惯的一致性高于异卵双生,换句话说,遗传也部分决定了生活轨迹的一致性。

### 1.2 家族聚集和早发型肺癌

Tokuhata 等 1963 年报告了第一个探索肺癌家族聚集现象的研究<sup>[2]</sup>,其后陆续累积了超过 30 份数据<sup>[4]</sup>,探索了肺癌先证者亲属的患病风险与众多因素的关系,这些研究经家庭吸烟模式校正及汇总的结果提示:如果一级亲属有肺癌患者,肺癌患病风险大约增高 2 倍,这种倾向在女性非吸烟者更显著<sup>[5,6]</sup>;另一个最重要的发现是,早发型肺癌(一般指发病年龄小于 50 岁)和多成员受累是家族中有高风险遗传因子的风向标。此外,人种、慢性阻塞性肺疾病史和病理类型也插足其中,美国底特律的数据显示 50 岁前发病的黑人肺癌一级亲属患病风险显著高于相应的白人肺癌<sup>[7]</sup>,瑞典家族癌症数据库显示在早发肺癌中,先证腺癌的家属比其他类型肺

[作者简介] 钟文昭(1975-),男,广州人,主治医师,医学博士,研究方向为肺癌的多学科综合治疗。

癌家属患病风险增加<sup>[8]</sup>,这些也是需利用控烟和早期筛查等预防措施干预的肺癌易感人群。

### 1.3 孟德尔遗传规律

理论上,肺癌的遗传物质传递通过多个微效基因决定,并受众多环境因素影响,不遵守单基因的孟德尔遗传规律。Sellers等<sup>[9]</sup>于1990年收集了337例肺癌先证者家族详细患病情况,通过适用于不同年龄层次患病和吸烟情况的分离分析推论,早发型肺癌符合某类罕见常染色体孟德尔共显性遗传规律。这一假定的神秘主效基因分别可以解释69% 50岁前和47% 60岁前发病的肺癌患者,而仅仅和22%的70岁后患病人群相关,高龄肺癌的病因被归结为非该易感基因携带者长期暴露于烟草等环境因素所致。

Xu等<sup>[10]</sup>收集了1561名肺癌先证者12817位一级亲属的资料行复合分离分析,提示孟德尔衰减模型和共显性模型均能容纳肺癌的病因解释,而当把发病年龄分布纳入模型时,则发现多基因和环境因子的交互作用模型更符合总体人群的肺癌发病分布。

### 1.4 低频高外显率基因

由于受更相似的环境因素左右,双生子和家族聚集研究都只是遗传易感性的间接证据,研究者从来没停止过对直接证据——基因的搜索。

#### 1.4.1 遗传性肿瘤综合征

单基因遗传的肺癌发生率很低,肺癌遗传易感性最直接的证据来自于几种罕见孟德尔遗传性肿瘤综合征的疾病,在遗传性视网膜母细胞瘤、着色性干皮病和Bloom's综合征等家族中,肺癌的发病率都显著增高。如Li-Fraumeni综合征多发癌家系中,实验证明P53抑癌基因生殖细胞(种系,germline)突变是其主要遗传基础,在肿瘤细胞中往往出现P53位点的另一等位基因的突变或丢失<sup>[11]</sup>。

#### 1.4.2 种系EGFR基因突变家系和二次打击学说

Kundson早在70年代提出了二次打击学说:一些细胞的恶性转化需两次或两次以上的突变。第一次突变发生在生殖细胞或由父母遗传而来;第二次突变则发生在体细胞。该学说对一些遗传性肿瘤,如视网膜母细胞瘤早年发病,双侧,多发,家族聚集的现象作出了合理解释。家族性多发腺瘤样息肉(5q21染色体APC抑癌基因)也有这种倾向。也许是肠壁上密密麻麻的息肉和二次打击理论启发了Bell,促使他幸运地捕获了一个双侧多发肺泡细胞癌(bronchioloalveolar carcinoma,BAC)相关腺癌家系,编织了肺癌二次打击学说<sup>[12]</sup>。该家系中三代5人得BAC相关肺癌,肿瘤生物学行为相似,1人近

期发现肺部多发结节。先证者(50岁发病)有4兄妹,4人的外周血单核细胞均检测出经种系传递的T790M,其中两BAC相关腺癌兄弟的4份肿瘤标本中含不同克隆比例的T790M-L858R,T790M-exon19 deletion或者T790M-G719A。巧合的是,70年代就培养出来的一株NCI-H1975 BAC腺癌细胞,最近重新检测证实含杂合性T790M-L858R双突变。对于这两种完全不同性质的突变,传统认为微小克隆T790M是在TKI歼灭L858R后才凸显出来;在这个家系中,推测体细胞的L858R打开了种系T790M突变这扇半掩的门后才加速了肿瘤的启动。其后,Ikeda和Pao也先后发现了经种系传递的EGFR V843I和T790M多中心起源肺腺癌家系,这些家系的肿瘤组织中,也同时含有另一种常见的EGFR活化突变类型。

#### 1.4.3 连锁分析和6号染色体易感区

在群体遗传学,收集多代多人受累的肺癌家系进行基于家系结构的多步骤连锁分析(linkage study)策略识别相关的染色体位点,筛查候选基因,用带单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNPs)标记的基因组扫描,精确定位和疾病易感性相关的变异基因成为了主要的思路。即使存在这些罕见的家系,但由于大多数患者仍在高龄发病,病程短死亡率高,家系内的其他成员可能是已在其他医院死亡的肺癌患者,也可能是健康的潜在肺癌人群。因此给齐全的标本库和准确的临床资料采集带来了很大的挑战。

美国肺癌遗传流行病学联盟(Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium,GELCC)利用<http://www.eh.uc.edu/gelcc/>招募的一批家族肺癌于2004年首次定位了和肺癌家系关联的区域——染色体6q23-25<sup>[13]</sup>。Bailey-Wilson等针对392个已知的遗传变异普遍位点作为标记,对52个高聚集家系的上呼吸道肿瘤患者与健康成员的等位基因进行比较,发现易感基因与6号染色体上的遗传标记连锁的有力证据,相关性随着家族癌症成员的增加而递增。研究人员还比较了吸烟对这种预期的家族肺癌易感基因携带者和非携带者之间的影响,对于非携带者而言,他们吸烟越多,患肺癌的风险就越高;另一方面,对遗传易感性携带者不管吸烟多寡,他们患肺癌的风险都会增加!在6号染色体定位的基础上,时隔三年,GELCC应用遗传信息剖析的卫星标记精确定位和带高密度标记的SNPs关联研究,发现RGS17变体是家族性肺癌的候选敏感基因<sup>[14]</sup>。当RGS17被敲减后,裸鼠肿瘤增生受抑。正如

BRCA1 对乳腺癌成因的意义,随着研究的深入,这类基因可用来识别高危患者,筛查早期疾病。

### 1.5 高频低外显率基因

流行病学数据提示仅约 1% 的人群生于严重肺癌家族聚集的家庭,10%~15% 出现一级亲属患肺癌,因此研究经费主要投入到了散发性肺癌高频低外显率的基因筛查。编码致癌物代谢相关酶、DNA 修复和炎症、细胞周期相关通路的基因曾一度是肺癌易感基因的研究焦点,但纵览这一领域的文献,发现一个显著的特征是多个小样本研究结果的相互矛盾和弱相关性<sup>[15]</sup>。

自从人类基因组计划开始后,全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)被寄予厚望,研究者期望这一技术能一针见血地找到致病基因。自 2007 年实施以来,已陆续公布了视网膜黄斑、乳腺癌、冠心病、肥胖症、精神分裂症、风湿性关节炎等几十种疾病 GWAS 的结果。确定了一系列复杂疾病的致病基因、相关基因、易感区域和 SNPs 变异。我国亦对 GWAS 进行了优先安排,并获得了银屑病全基因组分析的结果。

2008 年共有三个大样本量散发性肺癌 GWAS 关联研究发现染色体 15q24-25.1 区域有基因标记物与肺癌发病风险相关,但是相关解读却截然相反<sup>[16-18]</sup>。试验设计采用病例对照研究,获取大样本量肺癌病人和数量匹配健康者的血液标本,把他们的基因组用三十几个 SNPs 的基因芯片进行检测,虽然 OR 值在 1.3 左右,三组中存在显著性差异的 SNPs 变体都指向染色体 15q24-25.1 区域。有趣的是,这段 DNA 区域中的基因编码和吸烟依赖行为的乙酰胆碱受体密切相关,使相同结果的解释雾里看花。关于易感性位点,吸烟与肺癌之间的关系,基因对疾病的影响是直接产生的,还是通过调控吸烟的行为而导致肺癌,三个研究出现了分歧,上述结果需在不同种族人群中验证。在这三个研究的基础上,Liu 等<sup>[19]</sup>继续探索了 15q24-25.1 SNPs 与家族聚集性肺癌发病风险的关系。具备肺癌家族史并携带染色体 15q24-25.1 区双拷备 SNPs 变异位点 rs8034191 和/或 rs1051730 的研究对象,肺癌发病风险高出对照组五倍以上。随后,McKay 等应用 GWAS 手段并结合对人群的分层发现,除了 15q25.1 的变异 SNPs,和 5p15.33 区域变异 SNPs 密切相关的两种候选基因 TERT (端粒酶诱导癌变的重要组分)和 CLPTM1L(诱导凋亡)可能使患肺癌的几率显著增加,但具体成因仍不明<sup>[20]</sup>。由此,我们意识到即

便专到肺癌,也是一种高度异质性的疾病,大样本量的基因组研究,如果能结合临床资料、细胞类型和依赖的不同信号通路等分层变量,目标定位于一系列机制相关的基因,也许能得出更有意义的结果。

疾病的早期预测并非 GWAS 研究预期中简单,在已实施的多项 GWAS 分析中发现,许多是罕见的基因变异而不是关键基因,一些变异仅与疾病危险因素、诱发因子、影响因子有关,而不是疾病直接相关联的基因。最近加拿大研究者报告因细胞所处的组织环境的不同,细胞内的 DNA 可能发生变化。如果用 GWAS 分析这一基因的 SNPs,该取信哪个样本的结论? 基因多态性差异被广泛用于寻找基因与复杂疾病的相关性,然而相关性和因果关系之间还隔着数重山。在生物机制尚不明确之前,下任何结论都是草率的。

## 2 遗传物质在肿瘤细胞间的传递

50 多年前,Slaughter 等<sup>[21]</sup>就注意到部分烟瘾大或口腔粘膜长期嚼食槟榔汁等含致癌物的高危人群中,口腔粘膜的鳞状上皮出现弥漫的癌前病变并最终发展为多发肿瘤,他们把这一现象命名为区域性癌化或致癌场(field)。这一现象在多个器官肿瘤上被发现,而同一病理类型的肺部多灶性肿瘤在肺癌相当普遍。

如何解释肺癌的患者通过手术治愈后一段时间,甚至在初诊的同期,肺部的其他区域出现同一病理类型的病变? 目前有两种假说机制:① 肺野的多发病灶来源于主病灶单一克隆,通过直接侵犯、淋巴管、气道和血道的扩散;② 肺内多灶性的肿瘤各自独立起源。Martini 等<sup>[22]</sup>曾提出针对这种情况的外科指引,如果各独立病灶来源于多原发,应针对每个肿瘤单独手术治疗;相反,如果考虑为转移,则应视为不可切除病灶。但是其后 30 年间接近 2 000 个相关的研究没有明确告诉我们应该怎样去判别这两种情况。

最近,Wang 等用了三种方法鉴别病灶间的克隆相似度:杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)分析 6 个已知的多态微卫星标记,TP53 基因的突变状态和类型,以及 X 染色体失活分析。由于在 77% 的患者中检测到了大致相仿的基因改变,由此作者认为大多数多灶性肿瘤有共同的克隆起源,并推论来源于肺内的区域或远处转移<sup>[23]</sup>。

Wang 的证据能否令人信服地得出这个结论呢? 在 LOH 和突变检测矛盾的情况下,如何鉴别 TP53 新出现的突变是第二原发还是转移过程中的

优势克隆获取?在作者完全没有提供临床资料的情况下,也可能存在第三种机制。曾有报道在某些吸烟者的支气管粘膜广泛出现等位基因缺失和体细胞 TP53 点突变<sup>[24]</sup>,上文也谈及一个通过种系传递的 EGFR T790M 突变家系<sup>[12]</sup>。由此提示已发生变化的祖细胞克隆已经广泛落户于呼吸道粘膜上皮,在均一的癌前病变背景容易进一步独立发生具有共同特征分子变化的肿瘤,由此也可以理解 Slaughter 用“场”(field)来表达这一现象,也许“场”归因于吸烟等环境因素和众多遗传易感性共同构筑的更适合种子发芽和传播的土壤。正如本期循证评价 Huan Mo 等提及,要证实这一假说,需要应用目前热门的全基因组手段。商品化的基因芯片已经允许通过单次操作而完成超过一百万 SNPs 位点的检测,这些分析可识别出多个等位基因不平衡位点,并清楚地标记具体的边界,不仅能获取克隆关联信息,而且能提供各病灶间遗传信息传递的“分子钟”和进化距离<sup>[25]</sup>。

### 3 结 语

今年初,Greenwald 等回顾了近百年癌症分子流行病学 32 个里程碑式的事件,肺癌出现的三次均为 1972 年前关于吸烟的研究,后半世纪乳腺癌、前列腺癌、大肠癌和卵巢癌这些遗传易感性更强的肿瘤成为了主角<sup>[26]</sup>。站在今天看过去(表 1),肺癌可以这样描述(图 1):肺癌在持续累积的环境暴露和遗传易感性的共同作用下发病,遗传易感性部分决定着环境暴露,随时间推移,高易感人群有早年发病、多原发和家族聚集的倾向,而低易感人群在环境暴露的持续作用下,也会经历一系列的分子事件和形态学时相,跨越癌变的促进、激发和进

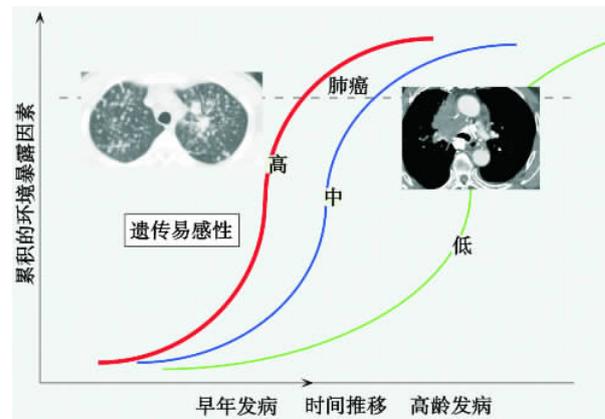


图 1 环境、基因和肺癌的相互关系

展阶段。随着大样本量全基因组研究的深入,依赖不同信号通路分层的系列肺癌相关基因将被相继克隆,从而将在易感倾向的基础上提出早期筛查和基因防治的措施;如果能清晰预见未来,再反过头来看今天,也许可以知道如何调整研究方案。但谁又能准确地描绘未来?仿若置身于基因的沙漠迷宫,研究人员仍将继续漫长的摸索,动态地调适方向。

#### [参 考 文 献]

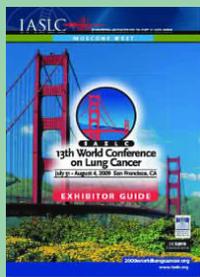
- [1] Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors [J]. *BMJ*, 1956, 2(5001):1071-1081.
- [2] Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1963, 30:289-312.
- [3] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(2):78-85.
- [4] Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(7):825-833.
- [5] Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: Data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study [J]. *Chest*, 2006, 130(4):968-975.
- [6] Jin Y, Xu Y, Xu M, et al. Increased risk of cancer among relatives of patients with lung cancer in China [J]. *BMC Cancer*, 2005, 5:146.
- [7] Cote ML, Kardia SL, Wenzlaff AS, et al. Risk of lung cancer among white and black relatives of individuals with early-onset lung cancer [J]. *JAMA*, 2005, 293(24):3036-3042.
- [8] Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type [J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(3):451-457.
- [9] Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, et al. Evidence for Mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(15):1272-1279.
- [10] Xu H, Spitz MR, Amos CI, et al. Complex segregation analysis reveals a multigene model for lung cancer [J]. *Hum*

表 1 肺癌遗传易感性研究大事记

年份	研究者	事 件
1956	Doll	揭示肺癌和吸烟的关系
1963	Tokuhata	第一个肺癌家族聚集研究
1990	Malkin	Li-Fraumeni 家族癌综合征
1990	Sellers	早发肺癌的常染色体孟德尔共显性遗传规律
2000	Lichtenstein	癌症双生子队列研究
2004	Bailey-Wilson	家族聚集肺癌的 6q23-25 位点
2005	Xu	多基因和环境因子的交互作用模型
2005	Bell	EGFR-T790M 种系突变肺癌家系
2005-2007	Schwartz/Cote	早发型肺癌在不同人种中的研究
2008.4-5	Amos/Hung	散发性肺癌的 15q25.1 位点
2008.11	Mckay	定位 5p15.33 肺癌基因易感区
2009.4	You	6q23-25 位点 RGS17 基因
2009.4	Wang	多灶性肺癌的克隆起源

- Genet, 2005,116(1-2):121-127.
- [11] Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms [J]. Science, 1990,250(4985):1233-1238.
- [12] Bell DW, Gore I, Okimoto RA, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR [J]. Nat Genet, 2005,37(12):1315-1316.
- [13] Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25 [J]. Am J Hum Genet, 2004,75(3):460-474.
- [14] You M, Wang D, Liu P, et al. Fine mapping of chromosome 6q23-25 region in familial lung cancer families reveals RGS17 as a likely candidate gene [J]. Clin Cancer Res, 2009,15(8):2666-2674.
- [15] Schwartz AG. Lung cancer: Family history matters [J]. Chest, 2006,130(4):936-937.
- [16] Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease[J]. Nature, 2008, 452(7187):638-642.
- [17] Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25 [J]. Nature, 2008,452(7187):633-637.
- [18] Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1 [J]. Nat Genet, 2008,40(5):616-622.
- [19] Liu P, Vikis HG, Wang D, et al. Familial aggregation of common sequence variants on 15q24-25.1 in lung cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2008,100(18):1326-1330.
- [20] McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33 [J]. Nat Genet, 2008,40(12):1404-1406.
- [21] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin [J]. Cancer, 1953,6(5):963-968.
- [22] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975,70(4):606-612.
- [23] Wang X, Wang M, MacLennan GT, et al. Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 2009,101(8):560-570.
- [24] Franklin WA, Gazdar AF, Haney J, et al. Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field carcinogenesis [J]. J Clin Invest, 1997,100(8):2133-2137.
- [25] Gazdar AF, Minna JD. Multifocal lung cancers—clonality vs field cancerization and does it matter? [J]. J Natl Cancer Inst, 2009,101(8):541-543.
- [26] Greenwald P, Dunn BK. Landmarks in the history of cancer epidemiology [J]. Cancer Res, 2009, 69(6):2151-2162.

[收稿日期] 2009-08-07



肺癌的早期检测新方法

肺癌的总体疗效不佳与大部分患者初诊时即为晚期相关,如何有效进行早期肺癌的检测和诊断是肺癌综合防治的重要策略。在2009世界肺癌大会上出现了几个关于早期检测的重要技术初见端倪,值得关注。其一是科罗拉多大学(Colorado University)癌症中心Hirsch教授实验室通过气相色谱质谱技术(GC-MS)研制出肺癌细胞特有的“气味指纹谱”。由于技术的进步,对患者呼出气体中分子检测的灵敏度可由原来百万分之一(ppm)改进到万亿分之一(ppt)。研究者已经发现肺癌的3~5个特征分子,正在进行进一步验证。如果这项无创技术成功,可能为未来肺癌早期检测提供更灵敏且方便快捷的方法。只要通过收集患者的呼出气体即可进行早期肺癌的检测诊断。其二,VisionGate公司发展出细胞CT(CellCTM)的技术,通过一种激光三维(3D)成像为基础的肺细胞检测装置(LuCED)可以将痰液单个细胞在毛细管中进行计算机断层扫描(CT)成像。

这项技术可以从3D形态学上准确区分正常细胞和癌细胞,初步结果显示对正常痰液样本检测达到准确性100%,对含有癌细胞的痰液准确性达到90%。LuCED评分技术将在未来的早期肺癌筛查监测及诊断中发挥重要作用。其三,荷兰的研究者Thunnissen发现一般情况下痰液中在肺癌细胞出现之前,DNA含量就会已经增加。盲法比较分析显示一般痰液细胞学分析检出肺癌的敏感性只有29.5%,而通过痰液DNA的三种分子甲基化检测显示敏感性可达60%,特异性达90%。把DNA中单个分子RASSF1的甲基化与痰液细胞学结果结合起来分析,敏感性就可达54%,特异性达到98%。可见痰液DNA甲基化的检测也是肺癌早期检测的重要研究方向。

以上三种肺癌早期检测手段均是无创性、方便快捷的技术。如果发展成功,有望推动肺癌的早期检出率,从而提高治愈率。[http://www.2009worldlungcancer.org] 张绪超