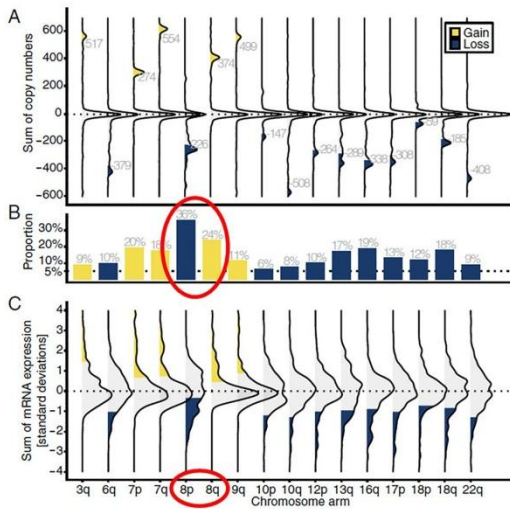


# 新进展：染色体异倍体检测在肿瘤早筛、早诊及指导治疗中更具临床意义！

染色体异倍体作为肿瘤细胞的标志性特征，已被广泛采用为肿瘤细胞的鉴定手段，并成为国内外肿瘤领域关注、研究的热点。最近，美国斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)、麻省理工 (MIT)、哈佛 (Harvard) 医学院等多所科研院校，联合报道了应用全转录组分析技术研究染色体异倍体在肿瘤早期诊断、指导临床用药、患者预后及复发评估等方面的特殊临床意义<sup>[1]</sup>。

基于 400 多例前列腺癌患者的该研究发现，肿瘤细胞内的多条染色体存在异倍体特征，其中 8 号染色体最为显著。



该研究进一步发现，在肿瘤形成的非常早期阶段，因拷贝数变化导致的染色体异倍体就已经发生。染色体富含大量癌基因及抑癌基因，异倍体导致的染色体缺失或扩增可对这些基因的表达造成显著的影响，能够促进肿瘤的致死性进展 (driving lethal progression)。肿瘤早期诊断时的异倍体程度 (异倍体数目高低, degree of aneuploidy, DA) 和丰度与肿瘤细胞恶性度及肿瘤致死率高度密切相关。如果患者存在大量 DA 较高的多倍体 ( $\geq 5$  倍体) 肿瘤细胞，尤其是含有

*c-myc* 的 8 号染色体数目增加，该患者的肿瘤转移、死亡及复发几率均明显高于 DA 较低的患者。研究提示，染色体异倍体程度 DA 不仅可以作为肿瘤进展的预测指标，同时也与患者的预后密切相关，可用于临床患者的风险分级 (risk stratification)，对肿瘤患者的治疗 (尤其是新辅助化疗) 具有积极的指导意义。

与美国 FDA 批准的 FISH 方法检测 8 号染色体异倍体可作为识别实体瘤肿瘤细胞的重要标志相比，虽然全转录组分析染色体异倍体的敏感性不如金标准 FISH 方法，但该研究进一步揭示了染色体异倍体在肿瘤早期诊断与指导治疗方面的最新重要临床意义。

## 染色体异倍体在肿瘤细胞中的重要作用

与天生的体质性染色体异倍体 (constitutional aneuploidy) 不同，人体内某些异常细胞呈现高频的异常染色体分离现象，即染色体不稳定性 (chromosomal instability, CIN)，其可导致体细胞异倍体 (somatic aneuploidy) 的产生<sup>[2]</sup>。有丝分裂偏差、细胞融合等均可使染色体缺失形成单倍体，或扩增形成非二倍体的异倍体 ( $2+n$ )。染色体异倍体是肿瘤细胞最常见的特征，能够影响染色体上几百种基因的表达及细胞内众多信号传导通路，进而产生显著的表型变化，导致肿瘤细胞的高异质性。异倍体与肿瘤的发生、进展、耐药与转移密不可分。

大量实验已证明，异倍体数目的高低 (DA) 与肿瘤细胞的恶性度成正比。肿瘤细胞内的染色体异倍体数目 DA 值越高，其癌基因 *KRAS* 及抑癌基因 *TP53* 的突变频率越高<sup>[3]</sup>。异倍体数目 DA 值较高的肿瘤细胞更常见于恶性度

高的低分化肿瘤<sup>[4, 5]</sup>，它们与肿瘤细胞增殖及患者较差预后密切相关<sup>[5]</sup>。华西医院肿瘤中心的大量 SE-iFISH 临床数据显示，以鼻咽癌为例，治疗前 CTC 以 3 倍体为主，治疗后肿瘤进展、耐药、转移及复发的 CTC 则以多倍体 ( $\geq 5$  倍体) 为主<sup>[6]</sup>。

### 异倍体肿瘤细胞在肿瘤早筛、早诊中的特殊意义

在肿瘤发生与进展的时间轴上，肿瘤细胞的异倍体特征出现在肿瘤形成的最早阶段。随着肿瘤的不断进化(evolution)，后续逐步出现了构成 ctDNA 检测基础的肿瘤基因突变与修饰（包括甲基化等）<sup>[7, 8]</sup>。美国加州大学-伯克利分校 (UC Berkeley) Duesberg 团队指出，从肿瘤早期诊断与早期筛查角度而言，有效检测异倍体肿瘤细胞更具实际临床意义<sup>[9]</sup>。

肿瘤细胞中包含了肿瘤突变基因、修饰基因（如甲基化）和肿瘤标志物蛋白表达的完整信息。在肿瘤细胞异倍体的基础上，将肿瘤细胞三要素（核酸、蛋白、细胞形态）统筹兼顾，利用 SE-iFISH 可以联合检测 CTC 及循环肿瘤血管内皮细胞 CTEC<sup>[10]</sup> 中的染色体异倍体、肿瘤标志物（如 HER2、PD-L1、前列腺癌 PSMA、肝癌 AFP、胃癌 Claudin、肠癌 CEA、卵巢癌 HE4/CA125、神经胶质瘤 GFAP 等）以及具有不同临床意义的各种形态细胞。对 CTC 及 CTEC 全方位的有效检测，可协助判别肿瘤细胞组织来源、肿瘤细胞恶性程度、评估放化疗、靶向及免疫治疗可行性，有效预测肿瘤转移、疗效、预后及复发。同时也为肿瘤的早期筛查与诊断提供其它任何检测手段（包括核酸 ctDNA 检测）所不具备的、眼见为实的全面客观依据。

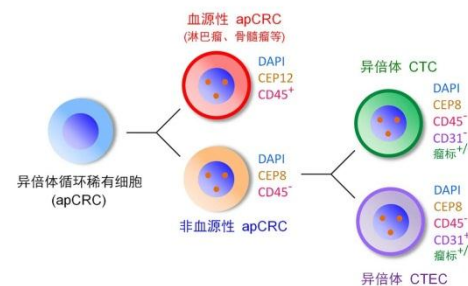
#### A. 肿瘤细胞三要素



#### B. iFISH® 同步、原位检测异倍体与肿瘤标志物蛋白表达



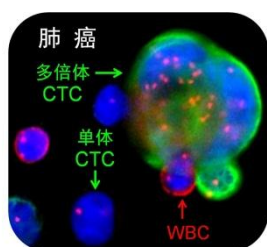
#### C. SE-iFISH® 联合检测异倍体CTC与CTEC



### 小结

- 异倍体是肿瘤形成过程中最早出现的特征，早于肿瘤基因突变及 DNA 修饰的发生，在肿瘤早期诊断过程中具有特殊重要意义
- 染色体异倍体程度 (DA) 与肿瘤细胞的恶性程度成正比。染色体异倍体数目越多，DA 值越高，肿瘤细胞恶性程度也就越高。多倍体 ( $\geq 5$  倍体, multiploid) 肿瘤细胞的恶性程度高于三倍体细胞 (triploid)
- 多倍体肿瘤细胞数量较高的患者，其肿瘤转移、复发几率及死亡率均高于多倍体肿瘤细胞数目较低的患者
- 多倍体肿瘤细胞数目对肿瘤治疗（如新辅助化疗）具有潜在的积极指导意义

- 肿瘤早筛、早诊与复发监测：肿瘤早期形成过程中，染色体异倍体的出现要早于肿瘤基因突变与修饰，肿瘤细胞含有各种突变基因及多种肿瘤标志物蛋白的完整信息。相对于单一检测血液中浓度足够高的突变或修饰的肿瘤基因 (ctDNA)，iFISH 联合检测血液中表达了不同肿瘤标志物、具有不同细胞形态及不同 DA 值的各种异倍体 CTC、CTEC 亚类细胞，在肿瘤早筛、早诊过程中更具临床意义。正常人体中偶尔也会出现异倍体细胞，但这类异常细胞会被体内免疫系统清除掉，如果受检者体内异倍体细胞数目持续较高，应引起高度警觉。



中国医学科学院肿瘤医院、国家癌症中心赫捷院士、院长团队及北京清华大学长庚医院董家鸿院士、院长团队，应用赛特 SE-iFISH<sup>®</sup> 分别揭示了异倍体 CTC、CTEC 的不同亚类细胞在肺癌早期诊断<sup>[11]</sup> 与肝癌术后复发监测<sup>[12]</sup> 方面的特殊作用。目前国内外正在积极开展的有关 CTC、CTEC 的多瘤种、多中心临床研究，结合 iFISH<sup>®</sup> CTC/CTEC 单细胞 NGS 测序，将进一步阐明 CTC、CTEC 不同亚类细胞在肿瘤早筛、早诊、指导治疗以及实时监测肿瘤耐药、转移与复发等方面的重要临床意义。

#### 相关文献

1. Stopsack et al., 2019. Aneuploidy drives lethal progression in prostate cancer. *PNAS* 116:11390.
2. Sansregret et al., 2017. The Role of Aneuploidy in Cancer Evolution. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 7:a028373.
3. Danielsen et al, 2016. Revisiting tumour aneuploidy - the place of ploidy assessment

in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 13:291.

4. Knouse et al., 2017. Aneuploidy in Cancer: Seq-ing Answers to Old Questions. *Annu Rev Cancer Biol* 1:335.
5. Krajcovic et al., 2012. Mechanisms of ploidy increase in human cancers: a new role for cell cannibalism. *Cancer Res* 72:1596.
6. Zhang et al., 2018 Circulating tumor cells with karyotyping as a novel biomarker for diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 18:1133.
7. Durrbaum et al., 2016. Effects of aneuploidy on gene expression: implications for cancer. *FEBS J* 283:791.
8. Wang et al., 2014. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature* 512:155.
9. Duesberg et al., 2004. Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer. *Cell Cycle* 3:6.
10. Lin, 2020. Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells* 9:1539.
11. Lei et al., 2020. Combined detection of aneuploid circulating tumor-derived endothelial cells and circulating tumor cells may improve diagnosis of early stage non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Med* e128.
12. Wang et al., 2018. Quantified postsurgical small cell size CTCs and EpCAM(+) circulating tumor stem cells with cytogenetic abnormalities in hepatocellular carcinoma patients determine cancer relapse. *Cancer Lett* 412:99.