



肺癌

——“男性杀手”背后的基因组变化

撰文 元码基因

肺癌是全球主要死因之一，长期吸烟导致了将近90%的肺癌。烟草会使肺细胞基因突变率大大提高，但肺癌细胞染色体存在大量基因多拷贝和重排，大量的噪音导致难以发现真正的致癌突变。随着测序技术迅猛发展，大规模基因组学研究极大地促进了我们对肺癌基因的了解。

来自伦敦大学癌症研究中心和华盛顿大学医学院的查尔斯·斯旺顿（Charles Swanton）博士和拉马斯瓦米·戈尔迪（Ramaswamy Govindan）博士在《新英格兰医学杂志》发表综述总结了最常见的三种肺癌——腺癌(adenocarcinoma)、鳞癌(squamous-cell carcinoma)和小细胞癌(small-cell carcinoma)的大规模基因组学最新的研究进展及临床意义。

为什么要大规模的基因组学研究？

肺癌和吸烟有很大的关系，90%的肺癌患者都是吸烟者，男性吸烟患肺癌的几率是不吸烟者的23倍，女性则是13倍。吸烟

会导致肺细胞基因突变率升高，如胞嘧啶突变成腺嘌呤(C to A)。全基因组测序显示，不吸烟者肺癌细胞基因突变率是平均每百万碱基0.8~1个突变，而吸烟者是8~10个，是前者的10倍。

大量的背景突变掩盖了真正的致癌突变，而且肺癌细胞染色体存在大量基因多拷贝和重排，只有通过大规模基因组研究才能增强信噪比，提高发现新的致癌突变的机率。如现在正在进行的TRACERx【Tracking Cancer Evolution through Treatment (Rx)】项目，通过长期对多个病人基因组进行测序，将构建肺癌基因组学的动态全景图。

三种肺癌有哪些基因组变化？

染色体变异

对肺癌细胞的染色体变异分析发现有些变化是不同肺癌共有的，而有些则集中在一些肺癌亚型中。如在第三条染色体的短臂包含了很多肿瘤抑制基因，所以在所有肺癌类型早期中都发现了该片段缺失。还有一些共同缺失的片段，如*CDKN2A*，其编码蛋白调节p53和CDK4/6等。另外还有一些含有特定原癌基因的染色体片段发生了重复，且倾向亚型特异性，如鳞癌和小细胞癌中第三条染色体的长臂上的*SOX2*重复，腺癌中第十四条染色体长臂上的*NKX2-1*重复等。

基因突变

高通量测序技术使单核苷酸突变检测的灵敏度和准确度都大大提升。腺癌主要是*KRAS*、*EGFR*、*TP53*突变。然而在从不吸烟的肺癌患者中，*EGFR*和*ALK*突变更常见，都超过50%。鳞癌除了常见突变(如*TP53*、*CDKN2A*)外，丢失抑癌基因的概率更高。小细胞癌则表现为基因失活突

变较多,如*TP73*、*RB1*、*RBL1*、*RBL2*、*TP53*、*PTEEN*等。

通路变化

整合全基因组和转录组信息分析发现:在腺癌中,RTK-RAS-RAF(76%)通路大多受到了影响,其他通路还有细胞周期调节(cell-cycle regulation, 64%)、p53 (63%)、染色质和RNA剪切(chromatin and RNA-splicing factors, 49%)和氧化应激反应(oxidative stress response, 22%)。

在鳞癌中,主要是氧化应激反应和鳞癌分化途径受到影响。在小细胞癌中,细胞周期、Notch信号通路和神经内分泌细胞分化(neuroendocrine differentiation)受到影响。根据肺癌亚型的基因组变化特异性,推断三种癌细胞的起源可能:腺癌是II型肺泡细胞,鳞癌是基底细胞,小细胞癌是神经内分泌细胞。

这些发现有什么临床意义呢?

鉴别药物作用靶点

肺癌靶向小分子药已获得不少成果,主要靶点有EGFR、ALK。有*EGFR*突变的病人服用特定的靶向药,反应率和无进展生存期显著提高。靶向*ALK*突变的特定抑制剂在转移性非小细胞肺癌也获得了良好的结果。随着新靶点不断发现,靶向新靶点的药物也在开发中。利用基因测序鉴定肺癌突变,个性化靶向治疗已经越来越多地在临床中应用。

预测免疫治疗的效果

治疗非小细胞肺癌晚期的肿瘤免疫治疗正在研发中。Rizvi等人发现抗PD-1的免疫疗法是否有效与吸烟及其突变压力有关,另外肿瘤的消退与新抗原反应有关。



这预示着肺癌的基因组信息可用于个性化的免疫疗法。

循环肿瘤生物标记

灵敏的测序技术可以用于检测体液(如血液)中的循环肿瘤DNA。研究表明,肺癌病人的循环肿瘤DNA数量、长度分布和正常人或其他疾病并不相同,可用于检测肿瘤染色体变异和基因突变,可用于检测早期和晚期肺癌,也可监控肺癌发展,同时避免重复活体取样。

未来的研究方向是什么?

1. 提高基于循环肿瘤DNA的测序灵敏度,用于肺癌早期筛查,作为影像学筛查的补充。
2. 不仅要鉴定药物靶点突变,对手术易复发突变、转移过程和肺癌后期的生物标记也要加以鉴定。
3. 如生物进化一般,肿瘤的进化过程受病人基因组、基因突变进程和微环境影响,深入了解基因组时空动态变化可能为肺癌的治疗提供新方法。
4. 针对*EGFR*和*ALK*突变,近几年开发出了多个疗效非常不错的新型靶向药物,而*KRAS*突变目前没有特效药。*KRAS*是现在最火的药物靶点之一,希望尽早有药物上市。

(责编 桑新华)