

- 基因多态性的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2011(2): 528-531.
- [18] Severa M, Giacomini E, Gafa V, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape[J]. Eur J Immunol, 2013, 43(1): 147-158.
- [19] Hu Z, Usherwood EJ. Immune escape of herpesviruses from adaptive immunity[J]. Rev Med Virol, 2014, 24(6): 365-378.
- [20] Salek-Ardakani S, Arrand JR, Mackett M. Epstein-Barr virus encoded interleukin-10 inhibits HLA-class I, ICAM-1, and B7 expression on human monocytes: implications for immune evasion by EBV[J]. Virology, 2002, 304(2): 342-351.
- [21] Strowig T, Brilot F, Arrey F, et al. Tonsillar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN-gamma[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(2): e27.
- [22] 盛康亮, 张玲玲, 魏伟. 树突状细胞参与免疫调节的相关受体及其介导的信号转导通路研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(9): 997-1000.
- [23] Ariza ME, Rivailler P, Glaser R, et al. Epstein-Barr virus encoded dUTPase containing exosomes modulate innate and adaptive immune responses in human dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69827.
- [24] Ariza ME, Glaser R, Williams MV. Human herpesviruses-encoded dUTPases: a family of proteins that modulate dendritic cell function and innate immunity[J]. Front Microbiol, 2014, 5: 504.
- [25] Munz C. Dendritic cells during Epstein Barr virus infection[J]. Front Microbiol, 2014, 20(5): 308.
- [26] Bonaccorsi I, Morandi B, Antsiferova O, et al. Membrane transfer from tumor cells overcomes deficient phagocytic ability of plasmacytoid dendritic cells for the acquisition and presentation of tumor antigens[J]. J Immuno, 2014, 192(2): 824-832.
- [27] Smith C, Khanna R. A new approach for cellular immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(8): 1440-1442.
- [28] Li F, Song D, Lu YE, et al. Delayed-type hypersensitivity (DTH) immune response related with EBV-DNA in nasopharyngeal carcinoma treated with autologous dendritic cell vaccination after radiotherapy [J]. J Immunother, 2013, 36(3): 208-214.
- [29] Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-DLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Oncol, 2012, 23(4): 988-997.
- [30] Boudreau JE, Bonehill A, Thielemans K, et al. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy[J]. Mol Ther, 2011, 19(5): 841-853.

(收稿日期: 2015-07-12 修回日期: 2015-07-25)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.043

分子靶向药物治疗原发性肝癌的进展

朱端权¹, 袁方超², 龚建平^{2△}

(1. 重庆市万州区第一人民医院急诊科 404100; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

[关键词] 肝肿瘤; 分子靶向治疗; 手术治疗; 综合疗法

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4440-04

肝癌传统治疗手段包括手术切除、肝移植、或局部消融, 而经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolisation, TACE)治疗也被用作姑息治疗手段^[1-2]。但由于这些治疗手段适用范围并不广泛, 只在肝癌早期才能取得较好的疗效, 很多肝癌晚期患者得不到有效的治疗。化疗被用作晚期肝癌也已有 50 余年历史, 包括阿霉素在内的传统化疗药物并未给患者带来生存优势^[3]。直至索拉菲尼等靶向治疗药物的问世, 给肝癌晚期患者的治疗提供了新的选择。索拉菲尼具有潜在抗血管生成和促进凋亡的活性, 因此具有显著的抗肿瘤效应^[4]。作者汇总了相关临床数据, 并对靶向药物疗效和安全性及单独或联合运用的疗效作了总结, 报道如下。

1 目前传统治疗手段的局限性

1.1 手术切除治疗的局限性 肝细胞癌(HCC)目前的首选治疗手段仍然是手术治疗。手术切除治疗主要适用于 0 期的 HCC 患者或者肝功能 Child-Pugh A 级并不伴有门脉高压的

HCC 患者。胆红素正常, 没有明显的门脉高压症状的 HCC 患者术后发生肝功能衰竭的风险很低, 5 年生存率高达 70%^[5]。手术切除治疗是不伴有肝硬化单发小结节 HCC 患者最理想的治疗手段, 但这只适用于临床上少于 5% 的患者^[6]。实际上大部分的 HCC 患者都伴有潜在的肝硬化, 为预防手术切除后肝功能失代偿的发生, 术前需要对患者进行仔细的评估。胆红素高于 1 mg/dL 或伴有门脉高压症状患者术后 5 年生存率仅达 30%。HCC 患者手术切除后 5 年内复发率超过了 70%^[7]。对患者一般情况的要求, 严重地限制了手术切除的应用范围。

1.2 肝移植术的局限性 肝移植是另一种能达到 HCC 治愈目的的治疗手段。对伴有失代偿肝硬化(Child-Pugh B、C 级), 残存肝功能低下的患者来说, 肝移植是最可行的治疗手段^[8]。满足米兰标准的患者, 大多通过肝移植能取得很好的疗效。总的来说, 肝移植因为其较低的 HCC 复发率, 以及同时对 HCC 与肝硬化都有良好的治疗效果, 被认为是优于手术切除的治疗

方式。但是,优于肝源的缺乏,以及高昂的费用和术后严重的排斥反应严重限制了肝移植在治疗 HCC 患者中的应用^[2]。

外科手术治疗肝癌的历史已经超过百年,肝移植手术运用也已经超过 40 余年。但是单独的外科治疗并未达到对 HCC 治疗的预期。所以研究者们也在积极地寻找其他的治疗方案。例如肝癌的靶向治疗。

2 肝癌的靶向治疗的常用药物

2.1 索拉菲尼 索拉菲尼是一种口服的多激酶抑制剂,对 Raf-1、B-Raf、VEGFR2、PDGFR 及 c-Kit 等多种受体有拮抗作用^[9]。除此之外,索拉菲尼还有抗血管生成和促凋亡的作用。这些特性使得索拉菲尼有显著的抗肿瘤效果。索拉菲尼是第 1 个被发现对提升晚期肝癌患者生存率有益的药物,现在也被用于 HCC 的常规治疗。在西方国家进行的 SHARP 实验,是 1 个多中心,双盲,安慰剂对照的 III 期研究。之前没有接受过系统治疗的 602 位患者被随机分配到口服索拉菲尼 400 mg 2 次/d 的实验组或安慰剂组。索拉菲尼组中位总生存时间是 10.7 个月,而安慰剂组中位总生存时间是 7.9 个月^[10]。第 2 次设计类似的试验是在乙型肝炎病毒(HBV)作为更为常见的病原学因素的亚太地区进行的。索拉菲尼的疗效与 SHARP 试验中很相似,索拉菲尼组的中位总生存时间达到 6.5 个月,而安慰剂组的中位总生存时间为 4.2 个月^[11]。在 SHARP 和亚太地区的试验中,患者对索拉菲尼都能很好地耐受,但和其他同级别药物一样,索拉菲尼也会引起一系列的不良事件。在 SHARP 试验中严重不良反应发生率治疗组为 52%,安慰剂组 54%。3 级药物相关不良事件在索拉菲尼组中更为常见。包括腹泻(8%),手足皮肤反应(8%),高血压(2%)和腹痛(2%)。在亚太地区的试验中,最常见的 3、4 级药物相关不良事件分别是手足皮肤反应(10.7%),腹泻(6.0%)和乏力(3.4%)。最常见的导致患者要求减低剂量的不良事件是手足皮肤反应(11.4%)和腹泻(7.4%)。但这些不良事件是可控的,很少导致索拉菲尼治疗的中断。这些临床试验证实了索拉菲尼在治疗 HCC 中的有效性和可耐受的不良反应。目前更深入的研究仍在进行中。例如如何优化索拉菲尼在伴有肝功能 Child-Pugh B 级的肝硬化的 HCC 患者治疗中的运用,调整剂量使用规则的可能性,寻找有效的关于疗效的实验室或基因的生物学标记^[12]。

2.2 舒尼替尼 舒尼替尼也是一种口服的多激酶抑制剂。与舒尼替尼主要针对包括 VEGFR1、VEGFR2、PDGFR- α /beta、c-KIT、FLT3 和 RET 激酶等在内的酪氨酸激酶受体^[13]。在国内进行的一项试验显示,34 名患者每日口服舒尼替尼 37.5 mg 1 次/d,6 周为一个疗程,其中 4 周用药,2 周停药。34 患者的中位无进展生存时间为 3.9 个月,总生存时间 9.8 个月^[11]。另一个在欧亚地区进行的试验中,患者每 6 周中至少 4 周内每天服用 50 mg 舒尼替尼。37 名患者的中位无进展生存时间为 3.7 个月,中位总生存时间 8.0 个月^[14]。舒尼替尼的不良反应主要包括出血、血小板减少、中性粒细胞减少等血液毒性反应,乏力和转氨酶升高。当剂量提升到 50 mg/d,舒尼替尼会导致 3~4 种毒性反应,并会提高患者病死率。严重的小血小板减少症和中性粒细胞减少症会导致治疗的中断。这些严重的不良反应,以及在 1 073 个患者的大样本试验中均提示舒尼替尼并没有表现出较索拉菲尼的优越性,因此限制了舒尼替尼在临床上治疗 HCC 的运用^[15]。

2.3 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是重组的人化的针对 VEGF 的单克隆抗体,是最早运用于 HCC 临床试验的靶向药物之

一。贝伐珠单抗抗肿瘤的作用主要是通过它抑制肿瘤新生血管的生成的功能来实现的,因为它能识别结合 VEGF 的所有亚型,并能抑制 VEGF 与受体结合。在临床试验中,患者每 2 周一次静脉注射贝伐珠单抗 5 mg/kg 和 10 mg/kg。最终,46 位患者的中位无进展生存时间是 6.9 个月,中位总生存时间是 12.4 个月。贝伐珠单抗的 3、4 级不良事件主要是高血压(15%)和血栓(6%)。11% 患者发生 3 级及以上出血^[16]。因此仍需要进行大量大样本的临床试验来确保贝伐珠单抗的安全性及临床效益,在此之前,贝伐珠单抗治疗晚期 HCC 的推广仍将面临不小的阻力。

2.4 布立尼布 布立尼布能双重抑制 VEGFR 和成纤维细胞生长因子受体信号通路。因此能抑制肿瘤的生长^[17]。科学家们进行了一个二期试验来评估布立尼布的有效性和安全性。101 位患者的布立尼布作为一线治疗手段,每日用量为 800 mg,中位无进展生存时间为 2.7 个月,中位总生存时间为 10.0 个月,初步证明了布立尼布的抗肿瘤作用。布立尼布用作二线治疗药物时,中位总生存时间 9.78 个月,肿瘤进展时间 2.7 个月^[18]。布立尼布最常见的不良反应事件包括乏力,高血压,恶心和腹泻。对索拉菲尼无效的患者,用布立尼布替代治疗后,总生存时间并没有显著地延长。与索拉菲尼比较,布立尼布对 HCC 的治疗效果并没有显著的提升,但其不良反应的发生率更高。研究者们对布立尼布在晚期 HCC 患者治疗中的应用前景并不乐观。

3 肝癌靶向治疗的最新进展

3.1 分子靶向药物与 TACE 的联合运用 TACE 是不能切除的 HCC 的一种重要局部治疗手段^[19]。化疗造成的肿瘤缺血缺氧状态会促进如血管内皮生长因子的促血管生成因子的释放。血管内皮生长因子的血管生成作用会抵消 TACE 预期的疗效。新生血管生成对 HCC 的病理发展至关重要,所以也对 TACE 与如索拉菲尼等血管再生抑制剂的联合运用提供了理论基础^[20]。很多联合治疗的方法还在研究当中,韩国和日本的科学家将 458 例伴有不能手术切除的 HCC,Child-Pugh A 级肝硬化,TACE 术后 1~3 月内瘤体有大于 25% 的坏死或减小的患者随机分为两组。予以试验组患者 400 mg 索拉菲尼 2 次/d,对照组患者安慰剂。试验的主要终点是肝癌术后进展/复发的时间。试验结果显示大于 50% 的患者从 TACE 术后第 9 周开始服用索拉菲尼和安慰剂。实验组肝癌进展或复发的中位时间是 5.4 个月,对照组肝癌进展或复发的中位时间是 3.7 个月,对应的风险比为 0.87,95% CI:0.70~1.09, $P=0.252$ ^[21]。研究显示,TACE 与索拉菲尼的联合运用能够改善 TACE 术后患者预后,但术后索拉菲尼干预的最佳时序并未确定,使得索拉菲尼的对 TACE 治疗效果提升有限。

3.2 分子靶向药物与化疗的联合运用 化疗也是 HCC 晚期的主要治疗手段之一。美国化疗新药来拉度胺在晚期肝癌患者临床试验中已被证实有抗肿瘤活性。研究者们发现,来拉度胺和索拉菲尼联用能产生重要的协同的抗肿瘤效应如延缓肿瘤的生长,提高动物生存率。联合运用的协同抗肿瘤效应与分泌干扰素- γ 或分泌颗粒酶,穿孔素的 CD8⁺ T 细胞密切相关。研究发现,联合治疗能加快肿瘤细胞的凋亡和肿瘤组织内血管分布的正常化^[22]。另外一个二期临床试验比较实验组索拉菲尼(400 mg,2 次/d)与阿霉素(60 mg/m²,每 3 周 1 次)联用和单独运用阿霉素(60 mg/m²,每 3 周 1 次)的对照组的疗效,结果显示总生存时间实验组 13.7 个月,对照组 6.5 个月, $P=0.006$ 。放射反应率实验组 62%,对照组 29%。两者都显

著提升,证明联合应用能带来较好的治疗效果。但是,伴随这些有益的变化,联合治疗也有较严重的毒副作用^[23]。目前,索拉菲尼和阿霉素联合运用的三期试验正在进行当中。

3.3 分子靶向药物自身的联合运用 分子靶向药物自身的联合运用的研究进展主要来自新一代靶向药物与索拉菲尼的联用。目前,有超过 20 个临床试验在进行中。但是,目前索拉菲尼与其他靶向药物联用试验的效果并没达到研究者的预期。如索拉菲尼与依维莫司联用的一期试验,依维莫司用量只达到每日 2.5mg,远未达到在人体内发挥生物学效应的有效剂量^[24]。Zhu 等^[25]比较索拉菲尼与厄洛替尼联用和索拉菲尼与安慰剂联用的治疗效果的三期试验也遇到了相似的困难。试验中索拉菲尼与厄洛替尼联用并不能提升治疗效果,而较短的治疗持续时间和较高的退出率也表明联合治疗难以耐受。

4 结 论

虽然索拉菲尼应用于 HCC 的治疗并取得了巨大的成功,但是仍然需要开发新的治疗 HCC 的靶向药物。HCC 是异质性并由很多病因学原因造成的。HCC 患者是否合并 HBV 或 HCV 感染对靶向药物的应答有很大的不同。对于 HCC 致瘤机制的研究能帮助发现更多有效的分子靶点。与治疗 HCC 比较,HCC 的早期筛查显得更为重要。对乙型肝炎或丙型肝炎患者定期的实验室检查是十分必要的。针对 HCC 靶向治疗的研究在不断地进行中,一系列新药如拉帕替尼,西地尼布、SU5416、埃罗替尼、ABT-869 等都处于不同的临床试验阶段。随着研究的深入,作者期待 HCC 的治疗能有巨大的突破。

参考文献

- [1] Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2012, 1(2): 71-82.
- [2] Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics[J]. *Hepat Med*, 2012, 4: 19-37.
- [3] Kudo M. Targeted therapy for liver cancer: updated review in 2012[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(9): 1062-1072.
- [4] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [5] Forner A, Bruix J. East meets the West—portal pressure predicts outcome of surgical resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(1): 14-15.
- [6] Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2010, 12(5): 302-310.
- [7] Poon RT. Prevention of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: a daunting challenge[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 757-759.
- [8] Alsina AE, Nakshabandi A, Makris AM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Puerto Ricans: underutilization of a curative therapy[J]. *P R Health Sci J*, 2014, 33(3): 170-176.
- [9] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(3): 378-390.
- [10] Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, et al. Sorafenib: from literature to clinical practice. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 2: ii30-37.
- [11] Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10): 1452-1465.
- [12] Kim S, Ding W, Zhang L, et al. Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: a review of clinical trials[J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 719-728.
- [13] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 3027-3035.
- [14] Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(8): 794-800.
- [15] Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4067-4075.
- [16] Fang P, Hu JH, Cheng ZG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e49717.
- [17] Germano D, Tinessa V, Barletta E, et al. Medical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Minerva Med*, 2013, 104(5): 545-561.
- [18] Park JW, Finn RS, Kim JS, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1973-1983.
- [19] Kim HY, Park JW. Clinical trials of combined molecular targeted therapy and locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: past, present, and future[J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(1): 9-17.
- [20] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(10): 3129-3140.
- [21] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(14): 2117-2127.
- [22] Ou DL, Chang CJ, Jeng YM, et al. Potential synergistic anti-tumor activity between lenalidomide and sorafenib in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(12): 2021-2031.

- [23] Forner A, Gilabert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(9):525-535.
- [24] Finn RS, Poon RT, Yau T, et al. Phase I study investigating everolimus combined with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1271-1277.

- [25] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):559-566.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-07-24)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.044

髓系肿瘤克隆演变的研究进展

苟 阳, 杨武晨, 杨 程 综述, 彭贤贵 审核
(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

[关键词] 髓系肿瘤; 克隆演变; 综述

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)31-4443-03

血液系统肿瘤包括髓系和淋系两大类, 最常见的髓系肿瘤有骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN), 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等。环境、年龄、机体本身等因素作用使得细胞的分化阻滞、异常增殖发生在机体造血的不同阶段, 引起不同血液系统肿瘤亚型的产生。近年来, 随着二代测序^[1], 单细胞分析技术^[2], 基因芯片, 基因表达谱分析等基因分析及异种移植技术等动物实验技术^[3]的成熟应用, 肿瘤细胞的基因特征、基因表达变化过程和致病特征已经越来越清晰。关于肿瘤基因相关致病机制的研究主要有肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)^[4]和克隆演变理论^[5], 本文将重点阐述克隆演变理论在髓系肿瘤发病机制中的应用。

1 克隆演变理论基础

Nowell^[6]在 1976 年首先提出肿瘤是由多步骤的体细胞突变成形, 经过不断克隆选择的一个进化的过程, 以后的众多研究也证实了这一点^[7-8]。细胞在不断的分裂过程中, 都有可能发生基因突变, 发生突变的细胞与未发生突变的细胞对环境的适应能力不一样, 适应力强的细胞优势生长, 某种基因突变赋予细胞的生存优势可用适应度值定量, 适应度值越大, 越利于细胞生长。Bozic 等^[9]用公式估计当肿瘤中某种突变的适应度大于 0.4% 时, 这个突变即为主导突变, 其余的为过客突变。同一个细胞克隆具有相同的生长能力, 细胞生长过程中多个主导突变的系列出现则可能产生多个细胞克隆群体。若最终的细胞克隆依次来源于相同的母细胞, 则为线性克隆演变模式; 若来源于不同的母细胞, 则为分支模式。

移植的成功首先证实了造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的存在, 造血也自此被描述为是由 HSC 不断分化、发育、成熟为各系的造血前体细胞及各阶段的成熟细胞的过程。在造血过程中, 若随机发生的某种突变在某种环境中的适应度值大, 则可能导致某个克隆群体的过度生长。当这种基因突变发生在仅有增殖能力(如成熟细胞)的细胞上时, 这些突变将随着细胞死亡而丢失; 但如果该种基因突变能使细胞的自我更新能力增加或发生在有自我更新能力的细胞上(如 HSC 和造血前体细胞), 则具有突变的细胞群体会不断壮大, 正常细胞群体不断缩小, 最终导致肿瘤形成。

2 髓系肿瘤的克隆演变

二代测序可通过 VAF 值^[10]及 Miller 等^[11]分析方法直接判断样本中的细胞克隆数, 通过细胞表面标志分离特定的细胞类型结合体外培养单克隆技术, 单细胞技术等对初诊与复发的、慢性与急性的髓系肿瘤, 以及 MDS 与 AML 前后的样本基因组进行比较分析等, 都可得到肿瘤的克隆演变情况, 更多的遗传学上的克隆分析方法也在越来越多地应用到肿瘤的研究中^[5]。

2.1 髓系肿瘤的克隆结构 在各种髓系肿瘤中, AML 平均基因突变数最多, MDS 次之, MPN 最少, 分别约为 13.0、1.8、0.6 个突变/样本^[12-14]。基因突变随着细胞分裂而发生, 众多的基因突变类型决定了最终肿瘤多克隆的存在(不同的细胞克隆基因突变类型不一样)。克隆结构最复杂为 AML, MDS 次之, MPN 最简单。200 个 AML 患者中超过 50% 有 1 个主克隆和 1~3 个亚克隆^[12]; 在 313 个具有 2 个以上突变的 MDS 患者中, 62% 的患者为单克隆, 34% 有亚克隆存在^[15]; 大部分 MPN 患者只有 1 个基因突变, 为单克隆的存在^[14]。

2.2 髓系肿瘤的克隆演变模式 在多克隆存在的情况下, AML、MDS 和 MPN 均有线性克隆演变模式和分支模式。有研究证明 1 个 MDS 患者中仅存在线性模式^[16]。在 6 个双克隆 MDS 中, 3 个样本中 CD34⁻ 细胞的基因突变与 CD34⁺ 细胞的突变相同, 说明这些 CD34⁻ 细胞由突变的 CD34⁺ 细胞来源, 而另外有 3 个则不是, 证明线性模式与分支模式均存在^[17]。在 8 个具有多基因突变的 MPN 中, 4 个为线性模式, 4 个为分支模式, 且其基因突变克隆演变图可以被完整描绘出^[14]。AML 的转化与复发也与克隆状态有关。对 7 个 MDS 和转化的 AML 比较说明 AML 的转化与 1 个亚克隆的过度生长有关^[18]。AML 复发后与复发前对比分析说明 AML 的复发可能为主要克隆增加额外突变, 或亚克隆增加突变进展导致^[19-21]。

2.3 髓系肿瘤的克隆演变原因及发病机制 不同的突变基因在不同环境下的不同增殖优势导致不同的肿瘤克隆形成。多克隆结构的存在取决于多种优势基因突变类型的先后出现, 若突变赋予的细胞的生长优势强, 则细胞倾向于线性增长模式, 若 2 个基因突变赋予细胞的生长优势都不是很强, 则可能导致