

The Analysis of Chromosome Amplification in Different Tumors

Bo Liu^{1*}, Zhi Wang¹, Yixiong Liu^{2#}, Linni Fan^{2#}

¹Seventh Company, Second Battalion, First Brigade, The Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

²School of Basic Medical Sciences, The Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Email: 8744904@qq.com, [#]liuyixiong1985@163.com, [#]fanlinni@fmmu.edu.cn

Received: Dec. 2nd, 2016; accepted: Dec. 20th, 2016; published: Dec. 23rd, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

As more and more scientific research scholars focus on the tumor gene, the relationship between chromosome amplification and malignant tumors has been revealed and validated. By discussing the chromosome variation in different malignant tumors, this paper reveals the rule of common chromosome mutations, concisely provides the new detection methods and clinical therapeutic targets and helps the application of new technologies and drugs.

Keywords

Chromosome, Tumors, Amplification

不同肿瘤染色体的扩增分析

刘 博^{1*}, 王 智¹, 刘一雄^{2#}, 范林妮^{2#}

¹第四军医大学, 一旅二营七连, 陕西 西安

²第四军医大学基础部, 陕西 西安

Email: 8744904@qq.com, [#]liuyixiong1985@163.com, [#]fanlinni@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2016年12月2日; 录用日期: 2016年12月20日; 发布日期: 2016年12月23日

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘博, 王智, 刘一雄, 范林妮. 不同肿瘤染色体的扩增分析[J]. 医学诊断, 2016, 6(4): 89-93.

<http://dx.doi.org/10.12677/md.2016.64016>

摘要

随着越来越多的科研学者将肿瘤关注的重点投入到基因方面，染色体扩增与恶性肿瘤的关系不断被揭示和验证。本文通过探讨不同恶性肿瘤中染色体变异情况，揭示了常见染色体突变的规律，同时简洁地为临床上新的检测方法和治疗靶点提供了依据。有助于新技术和新药物的应用开展。

关键词

染色体，肿瘤，扩增

1. 引言

近年来我国有越来越多的学者将精力投入到肿瘤研究上，在流行病学、病因、基础、诊断与治疗等方面的研究均取得了可喜的成绩。特别是在基因水平上进行了深入的研究。大量文献表明肿瘤的发生与癌基因激活和抑癌基因失活有密切关系。而染色体拷贝数变异在肿瘤的发生发展过程中起到了一个重要事件。染色体扩增可导致癌基因表达上调，而染色体缺失可导致抑癌基因表达缺失。DNA 异倍体是染色体异常的表型，也是细胞癌变的特征指标，与恶性肿瘤的异常增殖相关[1]，一般来说在染色体水平鉴定循环肿瘤细胞(CTC)更为客观及准确。不同实体瘤存在不同的染色体异常情况，具体分析说明如下：

2. 乳腺癌

乳腺癌患者中 8 号及 17 号染色体异常表达情况较为普遍，阳性率较高[2] [4]，并且同位于其上的 c-myc/HER2/TOP2A 等基因及乳腺癌 Ki67/ER/病理分型等临床指标密切相关[3]，针对 8/17 号染色体倍体情况的分析，可以给予乳腺癌临床诊治判断提供有效的依据。

例如 8 号染色体的异常表达是浸润性导管癌的不良预后相关[4]。而在 17 号染色体的倍体分析中，与病理分级/ER 表达/Nottingham 指数等多种不良预后预测因子显著相关[3] [5] [6]。在治疗方面，多中心临床试验证实 CEP17 多体情况下 CEF 方案组患者获益明显强于 CMF 组[7]。对于 TOP2A 基因调控的蒽环类药物治疗方面，CEP17 多体情况下同蒽环类药物敏感性可获得提升[3] [8]。在靶向治疗预测方面，在 IHC 方法 HER 3+情况下，CEP17 非多体的患者对于单纯靶向方案不敏。

3. 肺癌

肺癌患者中 8 号染色体异常表达情况较为普遍，呈现较高比例的非整倍体性[9]；生存方面分析显示：CEP8 非整倍体比例同生存期呈负相关(显著性差异)，即 CEP8 扩增比例大，5 年生存期短[10]；同时，位于 8 号染色体上的 c-myc 基因扩增表达提示预后差，同时两种(CMYC 扩增/P53 缺失)同转移相关。而 CEP8 的扩增同位于其上的 c-myc 及 P53 的表达呈正相关，故 CEP8 的扩增与 CEP17 的缺失具有指导预后及转移的作用[11]。8 号染色体扩增的 CTC 在不同分期的非小细胞肺癌患者中均有相对较高比例的表达，同时在以正常人及肺部良性疾病患者的对照组中，呈现较高的特异性，与其他肺癌相关瘤标对比，基于 8 号染色体扩增的 CTC 检测的灵敏性优于瘤标检测；在接受化疗的晚期非小细胞肺癌患者治疗前、治疗后的 CTC 检测数目变化考察中，结果显示：CTC 评价疗效结果显示与影像学的高度一致性；同时以 CTC 基线值及变化值为考量因素，则对患者的 PFS 有更精准的预测[12]。

4. 肝癌

肝癌患者中 1 号及 8 号染色体呈现高比例的异常表达[13]; 其中 1 号染色体尤其是位于 1 号染色体上的三体情况较为普遍且在正常肝组织与良性病灶中无异常, 显示出较高的特异性[14]。

同时, 基于 FISH 技术考察 1/8 号染色体在于高/中/低分化程度的肝细胞癌中的分布情况。结果显示随着病理去分化程度的上升, 1/8 号染色体倍体数目呈现明显的上升趋势($p \leq 0.0002$), 提示染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)程度随病理分化程度的下降而提升[15]。

5. 结直肠癌

结直肠癌患者中呈现不同比例的 7 号、8 号染色体扩增情况[16]。7 号染色体多体现象显示出与 MET 和 MACC1 高表达相关[17]。而在肝转移患者中往往呈现 7 号染色体高频异常, 8 号染色体出现缺失、增益、扩增等现象[16]。

6. 卵巢癌

卵巢癌患者中 8 号染色体扩增表达在晚期浆液性卵巢癌患者中呈现高表达, 早期浆液性中则表达较少[18]。8 号染色体上的 c-myc 有无扩增与年龄及预后相关, 其中 c-myc 扩增与卵巢子宫内位位的恶性转化相关[19]。8 号染色体扩增型 CTC 在浆液性及非浆液性卵巢癌患者中均有不同比例的表达, 同时 CTC 数目与 CA125 水平存在相关性, 且较之 CA125, 灵敏性更高[20]。

7. 胰腺癌

胰腺癌患者中 8 号染色体存在不同比例的扩增及缺失现象[21]。针对胰腺导管癌的研究显示: 8 号染色体上的 c-myc 基因的表达在胰腺癌侵袭过程中呈现下降的现象, 结果指出 c-myc 扩增可能与胰腺导管癌早期发生发展有关, 而与局部肿瘤的侵袭性相关性不大[22]。以 8 号染色体扩增为鉴别标识的 CTC 的检测研究中显示: 不同分期的胰腺癌患者均有较高的 CTC 检出率; 对接受手术的胰腺癌患者的随访显示: 术后 CTC 阳性患者有更差的预后生存[23]。

8. 胃癌

胃癌患者中的 17 号染色体多体同肿瘤位置/远端转移/姑息手术效果/术后并发症存在显著相关性。其中的 HER2 扩增与低度浸润/高分化呈现极高相关性[24]。在进展期胃癌患者中, 无论是治疗前还是治疗后 8 号染色体扩增的 CTC 均有较高的检出率。对接受化疗的 AGC 患者分别于治疗前、治疗后分别进行 CTC 检测结果显示: PR 的患者治疗前 8 号染色体三体所占比例最低。治疗后: PR 和 SD 的患者 8 号染色体四体及多体比例都明显下降, 而 PD 患者中却上升。提示 8 号染色体三体存在原始性耐药, 而四体与多体与用药敏感性及获得性耐药相关[25]。

随着越来越多的学者将肿瘤研究的关注点转移到基因水平, 人们对肿瘤的检测和治疗也上升了一个新的高度。目前已有许多基因 ALK, HER2, EGFR 等靶向药物投入临床, 在提高肿瘤病人的生存期和改善预后等方面取得十分积极的成果。另一方面, 现代医学诊疗手段特别是病理分子技术的日渐成熟已经为肿瘤疾病的诊治提供了新的依据和方法。诸如 FISH 技术, 以及基于 FISH 原理的 CTCS 和肿瘤相关的巨噬样细胞(CAMLS)均普遍运用于临床检测。虽然目前分子诊断还不能取代传统的组织活检, 但是新技术的运用大大提高了临床病理报告的准确性和可靠性。每一项新技术的出现和普及都要经过一个较长的过程, 但是笔者相信随着对于染色体的研究更加深入成熟, 在此基础上衍生出来的技术和手段终将会成为人类攻克肿瘤的一大利器。

参考文献 (References)

- [1] 王彦. 多倍体细胞与肿瘤关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2010, 37(6): 420-422.
- [2] Tse, C.H., Hwang, H.C., Goldstein, L.C., Kandalaf, P.L., Wiley, J.C., Kussick, S.J. and Gown, A.M. (2011) Determining True *HER2* Gene Status in Breast Cancers with Polysomy by Using Alternative Chromosome 17 Reference Genes: Implications for Anti-*HER2* Targeted Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4168-4174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.0107>
- [3] Tibau, A., López-Vilaró, L., Pérez-Olabarria, M., Vázquez, T., Pons, C., Gich, I., *et al.* (2014) Chromosome 17 Centromere Duplication and Responsiveness to Anthracycline-Based Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Neoplasia*, **16**, 861-867. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.08.012>
- [4] Afify, A. and Mark, H.F.L. (1997) Fluorescence *in Situ* Hybridization Assessment of Chromosome 8 Copy Number in Stage I and Stage II Infiltrating Ductal Carcinoma of the Breast. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **97**, 101-105. [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(96\)00361-5](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(96)00361-5)
- [5] Watters, A.D., Going, J.J., Cooke, T.G. and Bartlett, J.M.S. (2003) Chromosome 17 Aneusomy Is Associated with Poor Prognostic Factors in Invasive Breast Carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, **77**, 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.08.012>
- [6] Krishnamurti, U., Hammers, J.L., Atem, F.D., Storto, P.D. and Silverman, J.F. (2009) Poor Prognostic Significance of Unamplified Chromosome 17 Polysomy in Invasive Breast Carcinoma. *Modern Pathology*, **22**, 1044-1048. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.61>
- [7] Pritchard, K.I., Munro, A., O'Malley, F.P., Tu, D.S., Li, X., Levine, M.N., *et al.* (2012) Chromosome 17 Centromere (CEP17) Duplication as a Predictor of Anthracycline Response: Evidence from the NCIC Clinical Trials Group (NCLC CTG) MA₅ Trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, **131**, 541-551. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1840-4>
- [8] Bartlett, J.M., Munro, A.F., Dunn, J.A., McConkey, C., Jordan, S., Twelves, C.J., *et al.* (2010) Predictive Markers of Anthracycline Benefit: A Prospectively Planned Analysis of the UK National Epirubicin Adjuvant Trial (NEAT/BR9601). *The Lancet Oncology*, **11**, 266-274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70006-1)
- [9] 李璐. 肺癌染色体非整倍体的间期核荧光原位杂交研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2007.
- [10] Kubokura H., *et al.* (2001) Relations of the c-myc Gene and Chromosome 8 in Non-Small Cell Lung Cancer: Analysis by Fluorescence *in Situ* Hybridization. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **7**, 197-203.
- [11] Yakut, T., Egeli, U. and Gebitekin, C. (2003) Investigation of c-Myc and p53 Gene Alterations in the Tumor and Surgical Borderline Tissues of NSCLC and Effects on Clinicopathologic Behavior: By the FISH Technique. *Lung*, **181**, 245-258. <https://doi.org/10.1007/s00408-003-1026-x>
- [12] Chen, Y.Y. and Xu, G. (2014) Effect of Circulating Tumor Cells Combined with Negative Enrichment and CD45-FISH Identification in Diagnosis, Therapy Monitoring and Prognosis of Primary Lung Cancer. *Medical Oncology*, **31**, 240. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0240-0>
- [13] Wilkens, L., *et al.* (2001) Diagnostic Impact of Fluorescence *in Situ* Hybridization in the Differentiation of Hepatocellular Adenoma and Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Molecular Diagnostics*, **3**, 68-73. [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60654-X](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60654-X)
- [14] Nasarek, A., Werner, M., Nolte, M., Georgii, A. and Klempnauer, J. (1995) Trisomy 1 and 8 Occur Frequently in Hepatocellular Carcinoma but Not in Liver Cell Adenoma and Focal Nodularhyperplasia. A Fluorescence *in Situ* Hybridization Study. *Virchows Archiv*, **427**, 373-378. <https://doi.org/10.1007/BF00199385>
- [15] Wilkens, L., *et al.* (2004) Induction of Aneuploidy by Increasing Chromosomal Instability during Dedifferentiation of Hepatocellular Carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 1309-1314. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305817101>
- [16] Sayagués, J.M., *et al.* (2010) Intratumoural Cytogenetic Heterogeneity of Sporadic Colorectal Carcinomas Suggests Several Pathways to Liver Metastasis. *Journal of Pathology*, **221**, 308-319. <https://doi.org/10.1002/path.2712>
- [17] Galimi, F., *et al.* (2011) Genetic and Expression Analysis of MET, MACC1, and HGF in Metastatic Colorectal Cancer: Response to Met Inhibition in Patient Xenografts and Pathologic Correlations. *Clinical Cancer Research*, **17**, 3146-3156. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3377>
- [18] Hu, J., Khanna, V., Jones, M.M.W. and Surti, U. (2002) Genomic Imbalances in Ovarian Borderline Serous and Mucinous Tumors. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **139**, 18-23. [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(02\)00603-9](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(02)00603-9)
- [19] Darcy, K.M., *et al.* (2009) Prognostic Relevance of c-MYC Gene Amplification and Polysomy for Chromosome 8 in Suboptimally-Resected, Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancers: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **114**, 472-479. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.012>
- [20] Ning, N., *et al.* (2014) Improvement of Specific Detection of Circulating Tumor Cells Using Combined CD45 Staining

- and Fluorescence *in Situ* Hybridization. *Clinica Chimica Acta*, **433**, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.02.019>
- [21] Zojer, N., *et al.* (1998) Chromosomal Imbalances in Primary and Metastatic Pancreatic Carcinoma as Detected by Interphase Cytogenetics: Basic Findings and Clinical Aspects. *British Journal of Cancer*, **77**, 1337-1342. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.223>
- [22] Schleger, C., Verbeke, C., Hildenbrand, R., Zentgraf, H. and Bley, U. (2002) C-MYC Activation in Primary and Metastatic Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Incidence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Modern Pathology*, **15**, 462-469. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880547>
- [23] Zhang, Y., *et al.* (2015) Patterns of Circulating Tumor Cells Identified by CEP8, CK and CD45 in Pancreatic Cancer. *International Journal of Cancer*, **136**, 1228-1233. <https://doi.org/10.1002/ijc.29070>
- [24] Ciesielski, M., *et al.* (2014) The HER2 Gene and HER2 Protein Status and Chromosome 17 Polysomy in Gastric Cancer Cells in Own Material. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **23**, 113-117. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000070>
- [25] Li, Y., *et al.* (2014) Clinical Significance of Phenotyping and Karyotyping of Circulating Tumor Cells in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncotarget*, **5**, 6594-6602. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2175>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: md@hanspub.org