

“i•FISH 组织活检” 定量检测 “区域性癌变”

肿瘤发生的起始阶段，少至单个癌细胞通过特定途径与周围正常组织中的细胞共享其致瘤突变基因及相应蛋白表型变化，具有这些叠加变化的同系祖细胞不断扩增，形成富含肿瘤致敏细胞 (cancer-primed cells) 的区域，人们将此过程称之为“区域性癌变” (field cancerization)，其中包含的肿瘤致敏细胞亦可称为区域性癌变细胞 (field cancerized cells)。区域中的某些癌变细胞在促瘤微环境中逐渐进化，由于额外基因突变而发展为恶性肿瘤细胞，进而发展为恶性肿瘤原发灶。此过程可见于所有实体肿瘤^[1]。区域性癌变的临床意义与相关研究近来受到人们的密切关注。

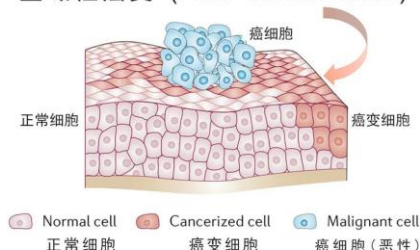
nature reviews cancer

CANCER ORIGINS

An evolutionary perspective on field cancerization

Kit Curtius, Nicholas A. Wright and Trevor A. Graham

区域性癌变 (Field Cancerization)



Curtius et al. 2018 Nat Rev Cancer 18:19

恶性肿瘤原发灶是建立在区域性癌变基础之上的，区域性癌变细胞与恶性肿瘤细胞共享很多基因突变与蛋白变化的信息，且区域性癌变的范围在恶性肿瘤生长过程中也在不断扩增。需要特别指出的是，**区域性癌变在常规组织病理学镜下可呈现完全正常的细胞形态**，多篇文章都已明确指出：**常规组织、细胞病理学检查不适于区域性癌变的检测**^[1]，而分子层面的检测才是界定区域性癌变的首选。M.D. Anderson 肿瘤中心的 Kadara and Wistuba 在其有关非小细胞

肺癌 NSCLC 区域性癌变的论著中将染色体异倍体作为相关检测的首选^[2]。

恶性肿瘤原发灶中的肿瘤微环境富含异倍体肿瘤细胞 (tumor cell, TC) 及 CD31⁺ 异倍体肿瘤血管内皮细胞 (tumor endothelial cell, TEC)^[3]。肿瘤组织中的 TEC 近来已广受人们的密切关注，其重要生物学与临床意义，包括 TEC 单细胞多组学分析^[4]、华大基因开展的肺癌 TEC 单细胞转录组分析^[5]等已被相继报道。

nature reviews cancer

<https://doi.org/10.1038/s41568-023-00989-5>

Review article

Check for updates

Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics

Qun Zeng¹, Mira Mousa^{1,2}, Aisha Shigna Nadukkandy^{1,2}, Lies Franssens^{1,2}, Halima Alnaqbi^{1,2}, Fatima Yousef Alahmadi^{1,2}, Habiba Al Safar^{1,2} & Peter Carmeliet^{1,2,3}

Cancer Cell

Article 肺癌TEC单细胞转录组分析

CellPress

An Integrated Gene Expression Landscape Profiling Approach to Identify Lung Tumor Endothelial Cell Heterogeneity and Angiogenic Candidates

Jermaine Goveia^{1,2,3}, Katerina Rohlenova^{1,2,3}, Federico Taverna^{1,2,3}, Lucas Treps^{1,2,3}, Lena-Christin Conradt^{1,2,3}

- 参与肿瘤血管生成
- 促进肿瘤进展与转移
- 抑制肿瘤癌患者的免疫机能
- 对细胞凋亡具有更高的耐受性
- 静脉TEC具有干细胞特性
- 化疗后TEC上的药物外排性转运子表达明显增高

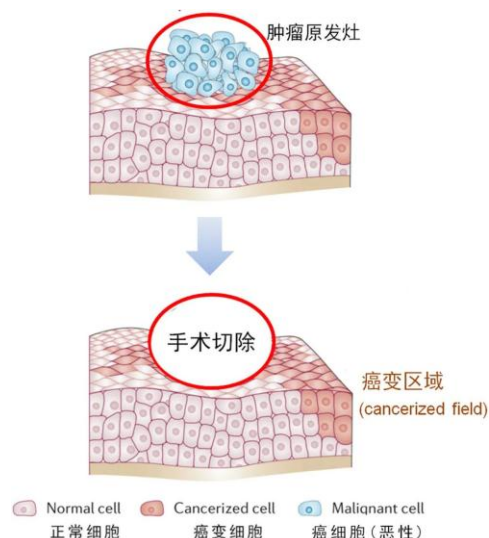
鉴于肿瘤原发灶组织中表达了多种肿瘤标志物的异倍体肿瘤细胞及肿瘤血管内皮细胞 TEC 具有重要临床意义，赛特生物成功开发出了“i•FISH 组织活检”技术，在避免常规病理石蜡包埋标本切片过程中致使部分细胞核及染色体缺失的基础上，可针对从新鲜病理组织标本中制备的游离、完整的 TC 及 TEC 单细

胞，原位开展多重染色体与瘤标表达鉴定，通过 3D 图像扫描，获得肿瘤细胞与染色体的完整信息。

常规病理石蜡包埋标本切片：丢失部分细胞核与染色体

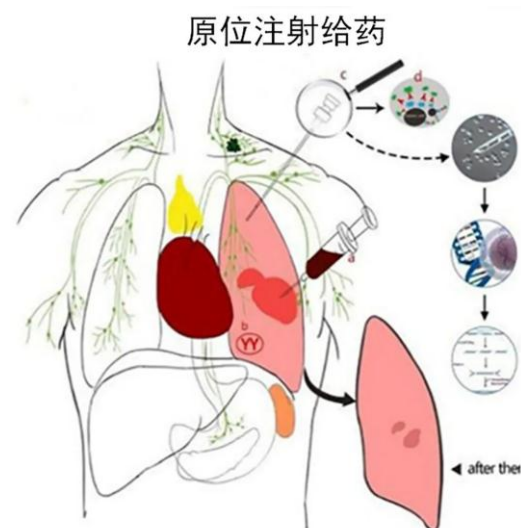


应用 i-FISH 组织活检定量检测技术，赛特生物与多家医院展开合作，在皮肤癌、脑胶质瘤、肝胆管癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌等多瘤种的肿瘤原发灶、癌旁、周边正常组织、转移淋巴结或宫颈刮片标本中定量检测出了表达多种肿瘤标志物的异倍体 TC、TEC（如 PD-L1、Ki67、p16、SCCA-1、Vimentin 等）。结果表明，切缘、甚至远离切除病灶、以往被认为是正常的组织中均可检测出 TC 及 TEC，且这些细胞随着取材部位不同，其数量具有明显的特定分布规律，它们作为区域性癌变细胞的主要组成部分，共同构成了区域性癌变。



北京清华大学长庚医院/301 医院董家鸿院士团队^[6]、北京协和医院外科戴梦华主任团队^[7]、北京大学肿瘤中心胸外科杨跃主任团队^[8]等单位与赛特生物联合报道了应用 SE-i-FISH 液体活检技术可在大部分肝癌、肝胆管癌、胰腺癌、肺癌患者体内检测到手术后升高的 MRD CTC、CTEC，并锁定了与术后复发密切相关的 EpCAM⁺ 或 CD44v6⁺ 干性 CTC、CTEC 亚类细胞。除了手术创伤可激活体内的休眠肿瘤细胞 (dormant cells) 造成术后 CTC、CTEC 升高因素以外，术后残留的周围组织中区域性癌变细胞的不断释放，有可能构成了与复发密切相关的术后 MRD CTC、CTEC 的另一重要来源。区域性癌变在肿瘤复发过程中的重要作用目前被严重低估！^[1]

如何控制、消除术后残留的区域性癌变细胞 TC、TEC 以降低肿瘤复发风险是人们普遍较为关心的议题。对肿瘤或区域性癌变部位原位注射给药也许可以为肿瘤界临床医生提供一个可行的选择^[9]。



随着包括组织与液体活检的“固/液双相 i-FISH”应用的不断普及，一系列临床亟需解答的重要问题，包括不同部位的区域癌变细胞的不同占比与患者伤口愈合、术后复发、术后治疗疗效等多项预后指标有什么相关性？肿瘤组织中的 TC-TEC、血液中 CTC-CTEC^[10]以及骨

髓、胸腹水、脑脊液中的 DTC-DTEC，这些细胞彼此间如何相互关联、相互协同 (synergize)，从而在肿瘤进展、转移、耐药、MRD、预后等过程中发挥重要作用等，将成为今后临床与基础研究的全新领域。

相关文献

1. Curtius et al. 2018 **Nat Rev Cancer** 18:19
2. Kadara et al. 2012 **Proc Am Thorac Soc** 9:38
3. Hida et al. 2004 **Cancer Res** 64:8249
4. Zeng et al. 2023 **Nat Rev Cancer** 23:544
5. Goveia et al. 2020 **Cancer Cell** 37:21
6. Wang et al. 2018 **Cancer Lett** 412:99
7. Xing et al. 2021 **Cancer Manag Res** 13:4417
8. Hong et al. 2021 **Front Oncol** 11:590952
9. Yu et al. 2023 **J Basic Clin Pharm** 14:10
10. Lin 2020 **Cells** 9:1539