

肿瘤异质性：精准医学需破解的难题*

涂超峰^{1, 2)} 蔡鹏²⁾ 李夏雨³⁾ 莫勇真²⁾ 李小玲^{1, 2, 3)}
 熊炜^{1, 2, 3)} 曾朝阳^{1, 2, 3)**} 李桂源^{1, 2, 3)**}

¹⁾中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南省肿瘤医院, 长沙 410013;

²⁾中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室及教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078;

³⁾中南大学湘雅三医院疾病基因组研究中心, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013)

摘要 肿瘤异质性是恶性肿瘤的重要特征, 表现为同一种恶性肿瘤不同患者个体之间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在的差异. 这种差异可表现为不同的遗传背景、不同的病理类型、不同的分化状态、不同的基因突变谱和转录组、蛋白质组表达谱等, 体现了恶性肿瘤在演进过程中的高度复杂性和多样性. 肿瘤异质性给肿瘤的治疗带来极大的困难, 一直是肿瘤发生发展机制研究领域重要的科学问题. 本文综述了肿瘤异质性的生物学特征及其可能的形成机制, 并对“精准医学”时代如何针对肿瘤异质性设计更为有效的个性化治疗方案进行了思考.

关键词 肿瘤, 异质性, 精准医学

学科分类号 R73, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0214

肿瘤异质性是指同一种恶性肿瘤在不同患者个体间或者同一患者体内不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在的差异. 这种差异发生在不同个体中可表现出不同的遗传背景如染色体量与质的差异, 不同细胞病理类型、不同临床阶段不同分化程度细胞演进的多样性, 同质肿瘤在分子水平也存在显著差异: 比如基因表达谱、网络调控、突变谱等方面的不同. 发生在同一肿瘤患者体内可表现出不同部位肿瘤细胞间的突变基因谱和生物学特性等方面的不一致, 体现了恶性肿瘤在演进过程中的高度复杂性和多样性. 同一患者体内不同部位的肿瘤细胞间的异质性又包括瘤间(不同病灶, 如原发肿瘤与转移瘤)异质性和瘤内(同一病灶内不同部位)异质性, 它们都是由于肿瘤组织内部存在不同亚型的肿瘤细胞, 因此不同肿瘤细胞表现出免疫特性、生长速度、侵袭能力等表型方面的差异, 最终导致对不同抗肿瘤药物的敏感性不同或放疗敏感性的差异. 影响瘤间异质性和瘤内异质性的因素主要有肿瘤细胞遗传学与表观遗传学改变、肿瘤细胞或肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的起源、肿瘤微环境的选择作用等方面^[1]. 肿瘤异质性的存在往往给肿瘤的

个体化治疗带来极大的困难^[2-6].

近年来, 随着基因组测序技术的快速进步^[7-12]以及生物信息与大数据科学的交叉应用在肿瘤研究中不断取得的突破, 加速了研究人员对肿瘤异质性的认识, 并提出了以个体化医疗为基础的“精准医学(precision medicine)”模式. 该模式试图通过传统的症状和体征以及疾病的分子分型对疾病进行分类, 在分子层面找到最适合的药物或治疗手段, 最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的. 因此, 深入解析肿瘤异质性的生物学特性及产生机制, 对以个性化治疗为目标的精准医学模式的转变具有重要意义^[13].

* 国家高技术研究发展计划(863)(2012AA02A206), 国家自然科学基金(81172189, 81272298, 81372907, 81301757, 81472531, 81402009, 81528019, 81572787)和湖南省自然科学基金(14JJ1010, 2015JJ1022)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 0731-84805383

曾朝阳. E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

李桂源. E-mail: lgy@csu.edu.cn

收稿日期: 2015-07-17, 接受日期: 2015-09-10

1 恶性肿瘤个体间的异质性

1.1 遗传背景的异质性

恶性肿瘤个体之间在遗传背景上存在一定的异质性, 表现为不同肿瘤的遗传倾向性存在地域差异, 比如林东昕院士团队为了探索中国人群食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的易感位点, 对 2 031 例 ESCC 患者和 2 044 个正常对照组进行了全基因组遗传变异的关联研究, 确定了 9 个新的食管鳞状细胞癌易感位点, 其中 7 个分别定位在 4q23、16q12.1、17q21、22q12、3q27、17p13 和 18p11 染色体区域, 具有显著的边际效应; 另外 2 个定位在 2q22 和 13q33 染色体区域, 只在基因与饮酒相互作用中具有显著相关性^[14]. 由于食管癌具有显著的地域性分布差异和明显的家族聚集现象, 随后他们对三个中国人群 ESCC 的 GWAS 研究^[15-17]进行了两阶段联合分析, 确定了 2 个新的易感位点(位于 5q31.2 的 rs7447927 和位于 17p13.1 的 rs1642764), 联合分析还鉴别出了一些新的 ESCC 易感位点以及 ESCC 高风险的太行山区域人群所特有的一个新位点^[18].

鼻咽癌的发病特征也具有明显的种族和地域倾向性^[19-20], 曾益新院士团队对广东家族性鼻咽癌进行全基因组扫描和连锁分析(linkage analysis)将广东家族鼻咽癌易感区定位在 4 号染色体 4p15.1-q12 区域^[21], 通过全基因组关联分析又发现了 13q12 (TNFRSF19)、3q26(MDS1-EVI1)和 9p21(CDKN2A-CDKN2B) 3 个新的位点^[22]. 我们课题组则对 18 个湖南省鼻咽癌高发家系进行遗传连锁分析, 发现染色体 3p21 区与湖南家族性鼻咽癌发病紧密连锁^[23-24], 并进一步发现了位于 3p21 区的乳铁蛋白(lactotransferrin, LTF)基因^[25-27]上的 2 个 SNPs 位点(rs1126477 和 rs91110)与鼻咽癌的发病密切相关^[28]. 而台湾地区鼻咽癌易感位点则定位在 HLA-A 位点的 D6S510 和 D6S211 位点之间 132 kb 的范围内^[29]. 这些结果共同证实了同质瘤在发生发展过程中, 不同地区的患者在遗传背景上存在一定的异质性.

1.2 染色体变异的异质性

恶性肿瘤在发生发展过程中存在基因组不稳定及染色体变异的异质性, 如同质瘤的等位基因不平衡及其易感基因在染色体上的定位与不同肿瘤个体及区域分布相关. 我们课题组通过对 97 例鼻咽癌患者基因组 289 个微卫星(microsatellite)标记后进行等位基因不平衡分析, 发现 289 个微卫星位点中

有 270 (93.4%)个位点在鼻咽癌中显示不同程度的等位基因不平衡. 为了了解鼻咽癌遗传学改变的特征, 我们又采用比较基因组杂交(comparative genome hybridization, CGH)技术检测了 20 例湖南鼻咽癌患者基因组的不平衡即 DNA 的丢失或扩增. 结果发现, 鼻咽癌常见的扩增的染色体是 1q、2、3q、7q、8q 和 12, 而常见的缺失的染色体为 3p、9p、11q 和 16q^[30]. 进一步将我们发现的结果与之前三项用 CGH 研究中国其他地区(广东、中国香港、中国台湾)鼻咽癌遗传学改变的研究结果进行比较^[31-33], 发现既存在相同点, 亦有差异. 四个地区共同的扩增染色体有 1q、12, 而共同丢失的为 3p、9p、11q. 此外, 湖南、广东、香港三地区有别于台湾的特点是 8q 的扩增及 16q 的丢失. 而湖南、广东一致的还有 3q 的扩增, 湖南特有的改变是 2、7q 的扩增. 这些结果表明各地区鼻咽癌发生发展涉及的分子机理存在一定的差异, 从而导致了染色体变异的异质性.

1.3 基因多位突变的异质性

同质瘤的多步演进, 即少数正常细胞内的基因组发生突变形成具有无限增殖和侵袭能力的恶性肿瘤细胞, 在肿瘤细胞进一步增殖过程中伴随着一系列基因的突变, 导致不同阶段的多步演进存在一定的差异. Baca 等^[34]对 57 例前列腺癌患者的肿瘤/正常配对组织进行全基因组测序, 从中探索前列腺癌的克隆演进情况, 发现前列腺癌组织细胞在克隆演进过程中基因突变情况差异很大. 此外, 基因突变位点的异质性还可表现在肿瘤分化水平及肿瘤细胞功能水平上, 例如结肠癌具有多阶段发病特点, 很大一部分原因就是结肠癌肿瘤演进过程中与发病相关基因的表达存在差异. Dalerba 等^[35]利用单细胞基因组分析技术逐个地对数百个结肠癌细胞中的基因表达情况进行了分析, 获得了人类结肠癌异质性图谱, 鉴别出 47 种差异性表达的基因, 并基于这些结果对结肠癌组织的细胞进行了亚型分类. 他们发现, 结肠癌组织显示与正常结肠上皮相似的谱系多样性, 其中包括不成熟祖细胞样细胞和成熟的特化细胞, 发现结肠癌细胞的形成遵循了正常结肠细胞的分化过程, 细胞形成机制与正常细胞完全相同, 只是小部分的细胞类型发生了不正常的扩大或减少.

随着癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)在 2014 年年底宣告完成, 研究者发现了近 1 000 万个与癌症相关的基因突变; 以获取

50 种癌症相关的癌症基因突变目录为目标的国际肿瘤基因组计划 (International Cancer Genome Consortium, ICGC) 也已经完成了大部分肿瘤基因组变异图谱的绘制工作. 这些结果进一步证实了肿瘤在发生发展过程中伴随着大量的突变, 而且不同阶段的同质瘤的突变谱存在一定的差异. Zhang 等^[36]对来自 11 个手术切除局限性肺腺癌的 48 个肿瘤区域进行了全外显子组测序, 他们鉴别出 7 269 个突变, 发现 76% 的突变以及 21 个已知癌症相关基因突变中的 20 个存在于同一肿瘤的所有区域; 在平均 21 个月的临床随访中, 其中有 3 名患者复发, 这 3 名复发患者在原发性肿瘤灶中存在亚克隆突变的比例明显比其余未复发患者的要大. Wang 等^[37]对两种类型的人乳腺癌中多个单细胞基因组进行了测序, 他们并没有发现在遗传学上一模一样的两个肿瘤细胞, 证实了在肿瘤中的大部分细胞都含有大量的突变; 他们还使用数学方法对肿瘤组织单个细胞内的突变率进行了估算, 发现生长速度更低的 luminal 亚型乳腺癌细胞的突变率也相对更低, 而来自侵袭性更强的三阴性乳腺癌细胞内的突变率, 则比正常细胞高出 13 倍.

1.4 同质肿瘤基因表达谱的异质性

同质瘤的基因表达谱之间也存在差异, 表现为基因的转录(转录组)及蛋白翻译(蛋白质组)水平上的差异, 使得肿瘤在临床上呈现出不同的亚型. 我们课题组对 16 例鼻咽部纯化组织进行表达谱分析, 共筛选出 139 个与鼻咽癌发病相关的候选靶基因^[38]. 对所筛选出的候选靶基因进行聚类, 发现早期鼻咽癌组(临床 1、2 期)、晚期鼻咽癌组(临床 3、4 期)与正常对照组分别聚为 3 类, 组间差异较明显; 对 16 例鼻咽部组织表达谱 614 个候选靶基因按 WHO 分类标准重新分类、聚类, 能够将鼻咽部组织标本大致分为 3 组, 即正常鼻咽组织组、WHO II 型组(非角化性分化癌)和 WHO III 型组(非角化性未分化癌). 我们后续一系列的研究结果也都表明鼻咽癌不同病理类型不同临床阶段的基因表达谱之间存在着明显的异质性^[39-41]. 在蛋白质组水平, 我们课题组对不同病理分级的鼻咽癌活检组织通过使用激光捕获显微切割技术获取肿瘤样品后, 结合抗体芯片和二维电泳-质谱技术来分析检测鼻咽癌发生发展相关的差异表达蛋白, 结果共找到 26 个差异表达的蛋白, 其中 2 个蛋白 ENO1 和 CYP11B1 可以作为潜在的诊断早期鼻咽癌分子标记物^[40].

同质肿瘤基因表达谱之间的这种差异能够很好

地区分原位癌与转移癌, 因而具有重要的临床应用价值. 例如 Reis-Filho 等^[51]通过构建正常乳腺上皮-原位乳腺癌-浸润癌动态基因表达谱, 得到差异基因 415 个, 对其中 33 个侵袭转移相关基因进行了验证, 主要涉及氧化磷酸化、细胞通讯等信号通路, 提示这些信号通路的异常与乳腺癌侵袭转移密切相关, 接着对这 415 个乳腺癌差异表达基因进行聚类, 发现原位癌与浸润癌能够明显区分. 另一个课题组对不同临床分期阶段的结肠癌进行转录组水平动态监测, 发现结直肠癌早期发病和晚期侵袭转移两个阶段转录组水平的改变最为明显, 进一步在蛋白质水平上对 190 个差异蛋白进行点聚类分析, 发现早期发病和晚期侵袭转移两个阶段的改变也最为显著, 并从中鉴定了一些关键调控蛋白^[52]. 此外, Zhang 等^[53]利用先进的质谱技术, 收集了以往 TCGA 计划中已确定特征的 95 个人类结直肠癌肿瘤样本的蛋白质组数据, 并基于蛋白质含量确定了结直肠癌的 5 个亚型, 其中一个具有不良的预后.

1.5 肿瘤细胞表型的异质性

同一肿瘤中可以存在有很多不同的基因型或者亚型的细胞, 甚至同一个体身上的肿瘤细胞也存在不同的特性和差异, 即细胞表型的多样性, 当这些细胞在特定环境中表现出不同的分化状态时, 可以使同一种肿瘤在不同的个体身上表现出不一样的亚型. 例如鼻咽癌根据细胞种类及表型的多样性, 可以分为多种不同的亚型, 如鼻咽原发性杯状细胞癌、鼻咽分化差的黏液性腺癌、鼻咽分化差的鳞状细胞癌(主要由含糖原的棘细胞构成)、鼻咽分化型非角化性癌(梭形细胞亚型)、鼻咽分化良好的腺癌、鼻咽中等分化的腺癌、鼻咽分化差的腺癌、鼻咽黏液性或肠型腺癌等等^[54]. 此外, 正常组织向恶性肿瘤组织转变时, 在不同临床阶段其分化程度呈现出一定的多样性, 从而导致肿瘤异质性的产生. 如正常结肠黏膜组织向结肠癌组织演进时, 由于处在不同临床阶段的细胞所处的分化状态存在时空上的差异, 使得正常结肠黏膜首先经历炎症 1~4 级, 接着通过炎-癌转变形成轻-中-重度不典型增生, 最终癌变形成侵袭性结肠癌甚至远处转移, 导致癌变整个过程所经历的一系列变化最终使结肠癌呈现出异质性表型^[55-56]. 这些异质性表型进一步引起肿瘤患者对治疗反应的差异, 如转移性结肠癌患者相对于早期结肠癌患者对药物的治疗反应更差. 近年来的一些研究也表明肿瘤异质性表型对特定的药物治疗反应产生不同的耐受性, 最终限制了肿瘤治疗

的临床有效性^[57].

2 同一实体肿瘤内不同细胞间的异质性

随着新一代测序技术和单细胞测序技术的发展,科学家发现,在同一肿瘤不同部位的细胞之间也存在异质性,表现为基因组序列(基因突变类型、DNA 拷贝数等)、染色体核型、染色体畸变类型、基因表达谱等,甚至分化表型均存在极其明显的差异,肿瘤在演进过程中发生的这种瘤内异质性(intratumor heterogeneity)已在肾癌^[58-59]、乳腺癌^[60-61]、白血病^[62-64]、原发性胶质母细胞瘤^[65]、结肠癌^[66]、前列腺癌^[67]等恶性肿瘤中得到了证实.瘤内异质性是恶性肿瘤发生发展过程中不断变异-选择-进化的结果,瘤内异质性的存在导致了同一个肿瘤病灶中产生不同的亚型,表现出不同的病理形态、药物敏感性等特征,最终导致个体化治疗的失败,成为精准医疗新的重大挑战.现就相关肿瘤瘤内异质性的研究结果举例如下:

2.1 肾癌

Gerlinger 等^[58]将一名肾癌患者的原发肿瘤及其转移灶分为多个部分,采用外显子测序、染色体畸变分析和染色体整倍体分型等技术发现不同位置的肿瘤组织在基因组序列、表达谱、染色体核型等方面均存在显著的差异.利用外显子测序技术共发现了 101 个非同义突变,以及 32 个缺失,这些突变或缺失,其中一部分是所有部位的肿瘤组织均有的,一部分突变为原发灶所共有,一部分突变是转移灶共有,另一部分则是不同部位的肿瘤组织所独有的“个性化的”突变.进一步根据基因突变、缺失、染色体变异情况而描绘出的同一肾癌患者肿瘤细胞进化模式图,发现转移灶和原发灶在进化模式上存在巨大差异,如 VHL 和 SETD2 突变发生在肿瘤形成的早期,而 KDM5C 和 mTOR 激酶的自抑制域的突变则主要发生在肿瘤形成的晚期.因此,针对此例肾癌患者,应该采取的靶向治疗就必需充分考虑异质性干扰.此外,Shibata^[59]的研究也证实了晚期肾细胞癌患者中原位癌和转移癌之间也存在异质性.

2.2 乳腺癌

瘤内异质性的存在使个体肿瘤内部的细胞增殖率、侵袭和转移能力等产生差异,从而产生不同的亚克隆,并在临床上体现出不同的治疗反应.Yates 等^[61]对 50 位原发性乳腺癌患者(共 303 份样品)进行了全基因组测序和靶向测序,发现这些样

品具有多样化的亚克隆,其多样化程度存在个体和空间模式差异.一些常见的乳腺癌相关基因,如 PIK3CA、TP53^[68]、PTEN、BRCA2 和 MYC 等主要受点突变和重排影响,这些基因会随机地出现在个体肿瘤早期或者晚期阶段,这种影响并不具严格的时间顺序.在接受研究的 50 位患者中,有 13 位患者检测出了存在潜在靶向治疗突变位点的亚克隆,而与乳腺癌发展进程相关的一些标记,如化疗抗性、侵袭和转移能力等,也都可在亚克隆的前期病变过程中检测得到.因此,通过分析亚克隆结构及其肿瘤进程来进一步分析个体肿瘤的异质性,对于乳腺癌的临床治疗具有重要的参考价值.

2.3 白血病

瘤内异质性与恶性肿瘤发展过程中肿瘤亚克隆的形成及其演进也密切相关.来自两个不同研究机构的科研小组对急性淋巴母细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者进行了全面的遗传异质性分析,并推断出了在疾病发展过程中不同亚克隆形成的演化途径.Anderson 等^[63]对 60 例 ETV60-RUNX1 阳性的 ALL 患者样品检测了单细胞中已知与 ALL 发病有关的其他基因突变;Notta 等^[64]则对 BCR-ABL1 阳性的 ALL 患者进行了全基因组拷贝数变异分析.通过对每个患者样品中的单个白血病细胞进行分析后,两个研究小组发现白血病干细胞亚群具有与样品中白血病细胞群相似的遗传异质性.此外,他们还成功地构建了癌症演化过程中亚克隆的演变模型,揭示了疾病发展过程中不同亚克隆突破瓶颈形成的演化过程.研究人员在对患者的多重白血病样本进行比较中发现尽管白血病亚克隆多样性得以维持,但在疾病进展及治疗后复发过程中白血病的优势亚克隆常常会发生改变.

2.4 原发性胶质母细胞瘤

瘤内异质性还体现在每个肿瘤的细胞组成比以往预测的更具有异质性,使得肿瘤内部的细胞产生多样化特征,由于肿瘤中的细胞各不相同,从而导致不同的突变或以不同的方式表达基因,这种多样性有可能导致肿瘤的耐药和复发.为了描绘出这些差异,Patel 等^[69]从 5 位患者的胶质母细胞瘤组织中分离出肿瘤组织,并制成单细胞悬液,对分离出来的 430 个肿瘤单细胞利用 RNA 测序(RNA-sequencing, RNA-Seq)技术^[70]进行转录组分析,成功获得了更精细的肿瘤细胞组成图谱.他们的结果显示每个胶质母细胞瘤都包含来自多种癌症亚型的细胞,肿瘤之间这些细胞的分布各不相同.进一步根据其相似

程度进行聚类, 虽然发现每个患者的细胞相似程度较高(高于个体间), 但仍存在一定的差异. 从同一患者不同肿瘤的单细胞 RNA-seq 结果中分析一些重要的细胞表面受体的表达情况, 发现不同细胞之间存在明显的差异. 这些肿瘤中的癌细胞以多种状态生存, 一些是干细胞样, 它们具有自我更新能力, 有可能在治疗后的肿瘤复发中起作用, 另一些更为成熟、分化的癌细胞则构成了肿瘤细胞群的大部分, 还有许多细胞则处于这两种细胞之间的中间状态. 由于每个肿瘤中存在多种亚群, 意味着在精准医学时代, 我们有可能需要基于每个肿瘤包含的全部细胞亚型, 而非仅仅针对最普遍的亚型来治疗恶性肿瘤.

3 肿瘤异质性的产生机制

关于肿瘤异质性的产生模式, 最早可以追溯到 1976 年, Nowell^[71]首次提出了肿瘤克隆进化学说, 认为肿瘤起源于单个突变细胞, 其复杂的病理和临床表现来源于进化过程中一系列的后续变化; 20 世纪 80 年代提出的“动态异质性”概念指出, 在肿瘤的进化过程中, 肿瘤细胞群体的异质性在不断的变化, 最终, 适应肿瘤发展的遗传异质性被选择出来. 然而针对肿瘤异质性产生的具体机制, 业界并无统一说法. 目前有三种解释肿瘤异质性的理论被大多数人认可: 克隆进化学说、肿瘤干细胞学说和肿瘤进化的树干-树枝理论^[72-77](图 1).

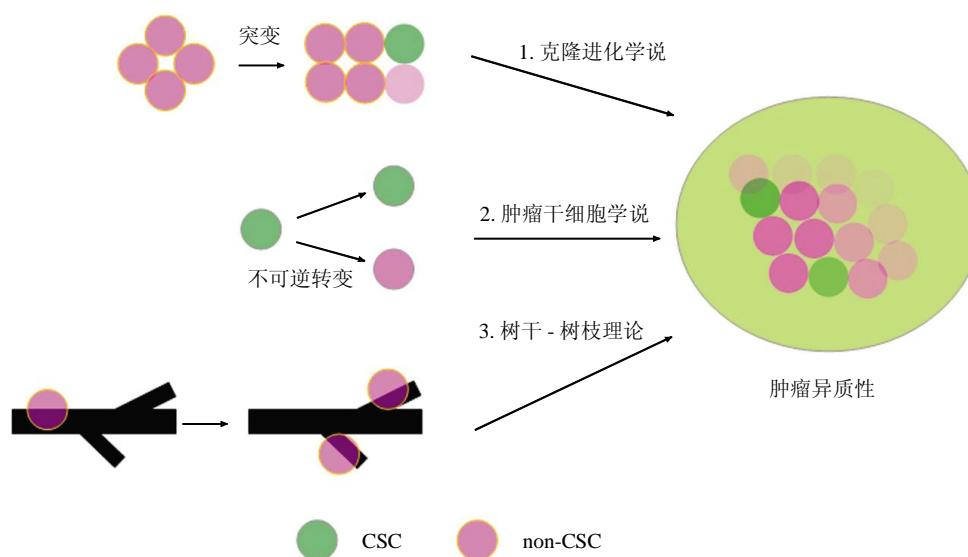


Fig. 1 The origins of tumor heterogeneity are explained by three theories

图 1 有关肿瘤异质性形成的三种学说

克隆进化学说认为, 肿瘤起源于正常细胞, 这些细胞在增殖能力和表型上存在异质性并传递给后代, 而后代细胞又发生突变形成大量的遗传变异癌细胞, 造成肿瘤细胞遗传水平和表型上的多样性和异质性. 肿瘤克隆进化可分为三类: 逐步演进模式、分阶段断续演进模式和大爆发模式. 目前比较认可的模式为逐步演进模式, Baca 等^[78]采用全基因组测序对 57 位前列腺癌患者正常 / 配对组织进行全基因组范围观察肿瘤形成和演进过程中这些突变的积累, 通过构建基因组重排起源模型, 在已经研究过的肿瘤中证实大量易位或缺失 DNA 中产生了一种高度互相依赖的行为, 并将该行为定义为

“染色体组崩塌(Chromoplexy)”, 它在前列腺癌基因的异常调节中扮演重要角色, 并能破坏癌基因之间的协调多样性. 染色体组崩塌模型提示: 在前列腺癌或者其他肿瘤中, 染色体组崩塌可能越过相对较少的事件来诱导大量基因组错乱, 进一步支持了肿瘤持续进化模型.

肿瘤干细胞学说侧重于个体肿瘤克隆亚型的内部异质性, 认为肿瘤是由一小群具有无限自我更新能力的干细胞样细胞及其产生的分化程度不均的细胞团组成, 这群干细胞样的细胞被称为肿瘤干细胞, 当某一特定肿瘤中的肿瘤干细胞向肿瘤细胞分化时会产生肿瘤异质性. 此外, 极个别能促进癌症

形成的肿瘤干细胞很难被杀死, 这可以解释为什么大部分肿瘤常常在接受治疗得到缓解后仍然会复发.

近年来流行的肿瘤进化的树干-树枝理论认为, 早期的体细胞突变长时间促进肿瘤的生长和维持, 存在于“树干”部位, 例如肾癌中的 VHL 突变^[79]、乳腺癌中的 p53 或 PIK3CA 突变^[80], 几乎发生在肿瘤的全部克隆中, 另外一些发生在后期的突变则只发生于部分的肿瘤细胞(“树枝”)中, 使得同一肿瘤组织存在异质性. 该模型可以解释肿瘤细胞的耐药性以及远处转移等现象.

4 肿瘤异质性与精准医学

4.1 肿瘤异质性的检测

由于肿瘤异质性广泛存在, 时空变化特别显著, 如果能够对肿瘤内的多个部位在多个时间点进行检测, 就有可能鉴定出突变导致的肿瘤异质性, 从而为个体化治疗提供重要线索, 这正是精准医疗的目标. 早期检测肿瘤异质性的手段主要是基于某一特定基因或整个基因组水平进行分析. 前者主要包括等位基因丢失、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)^[81-82]等, 其优点在于能够简单、直接地分析特定基因在肿瘤演进中的作用, 并对某些特殊的肿瘤有效, 缺点在于关注的位点有限, 可能忽略潜在的、未知的重要差异, 低估遗传异质性的程度及方式. 后者主要包括基于染色体显带技术的核型分析以及针对基因组拷贝数目进行的高密度系统性分析, 如用 array CGH、tiling CGH 及 SNP 芯片等进行拷贝数分析. 针对全基因组范围研究的优势在于其不仅仅关注已知功能的基因, 还能够发现一些潜在的、未知的重要变异. 但需要注意的是所鉴定出的遗传差异有可能是中性进化的结果, 此外基因组水平的检测方法也受到检测成本的限制.

近年来, 随着新一代测序技术在肿瘤基因组应用的不断成熟, 使得从基因组水平对肿瘤展开深度的研究成为可能. 将基因组深度测序和组织学分析方法相结合, 在研究肿瘤的遗传复杂性和异质性方面正成为科学家们的主要研究手段, 相对比传统的肿瘤异质性检测技术, 由于新一代测序技术针对的是全基因组范围, 能够发现更多潜在的、用传统方法不易发现的重要差异, 尤其是利用单个细胞为研究对象, 能够更有效地了解基因异质性的特征. 例如 Navin 等^[83]利用拷贝数变异分析技术研究了乳腺癌 100 个单细胞的数据, 以此构建了乳腺癌细胞克

隆进化图谱, 推测肿瘤的进化可能是间断性的, 该结果挑战了经典的肿瘤渐进式演化模型.

此外, 研究异质性的另一个重要的挑战是如何对肿瘤样本进行取材. 由于肿瘤亚克隆之间不断发生新的变异, 这些新的亚克隆往往成为肿瘤靶向治疗是否成功的关键, 开发一些微创性取样技术, 动态监控肿瘤亚克隆进化程度, 有利于评估细胞毒性药物对于基因组不稳定性及瘤内异质性的影响, 从而提高个体化靶向治疗的成功性. 目前临床上选择的肿瘤治疗策略, 通常是取决于对单个原发灶或者转移灶进行的分析, 而瘤内异质性的存在对肿瘤治疗策略提出了重要的挑战.

4.2 肿瘤异质性对于肿瘤精准医疗的影响

由于肿瘤异质性的广泛存在, 不同患者对同一药物的敏感性也千差万别. 近年来, 随着肿瘤基因组学的快速发展, 科学家可以深入挖掘肿瘤基因组水平上存在的变异, 筛选出与肿瘤发病密切相关的致病突变靶点, 通过设计特定的靶向药物, 从而对不同肿瘤个体的分子分型及危险因素制定相应的个体化治疗方案. 例如, 携带有 BRAF 突变基因的转移性黑色素瘤患者能够利用该基因的靶向药物获得良好的治疗结果^[84].

TCGA 和 ICGC 计划的完成逐渐让基于高通量测序技术的基因检测走入临床实践, 如何能够在医疗实践中更好地将这些技术服务于临床已成为一项亟待破解的难题. 伴随着基因组、蛋白质组检测技术的快速进步, 以个体化治疗为基础的精准医疗时代已经来临, 与之前的个体化治疗不同, 精准医疗不仅强调疾病治疗的个体化, 更强调大规模的基因组信息应用于指导临床治疗. 通过了解不同个体间抗药性的差异, 给予每一位肿瘤患者基于个体差异的、更为合适的靶向药物; 此外, 借助于生物信息学与大数据科学之间的交叉应用, 还可以对个体基因进行健康管理, 从而对个体进行疾病预防. 目前“精准医疗”已经带来一些癌症治疗方式的转变, 有越来越多的肿瘤患者会在治疗中接受分子检测, 医生们可据此确定最佳治疗方案. 比如 Schwaederle 等^[85]采用高通量测序技术对 439 例不同类型的肿瘤患者(包括胃肠道肿瘤、乳腺癌以及脑癌)进行了基因检测分析, 发现这些患者一共携带了 300 个癌症相关的基因变异, 其中 96% 的患者肿瘤中至少存在一个基因突变, 平均存在 3 个突变, 大部分患者的突变类型与其他患者不同, 只有 7 个患者和其他患者具有相同的分子突变类型, 研

究人员进一步分析了有多少癌症相关变异基因可以使用已批准药物或正在研发的靶点药物进行治疗, 发现 90% 的患者至少携带有一个已批准或正在进行的药物临床试验的突变靶点, 这些发现强调了精准医疗的重要性. 这一发现并非个例, 在很多不同的恶性肿瘤中都存在这一现象, 因此对大部分患者来说, 通过基因检测能够为医生提供至少一种治疗方案.

由于肿瘤异质性的存在, 在以驱动基因为靶点的治疗过程中, 患者往往会产生不同程度的耐药, 导致无法从根本上治疗肿瘤. 在精准医疗模式下, 通过先进的微创性取样技术结合高通量测序找到致命亚克隆, 从而及时调整治疗策略, 将为肿瘤患者带来更为精准的诊断、分类和治疗. 精准医疗模式较于传统的诊疗手段具有很大的技术优势, 一方面通过基因测序可以找出癌症的突变基因从而迅速确定对症药物, 省去患者尝试各种治疗方法的时间, 提升治疗效果, 另一方面先进微创取样技术的发展, 可以减少诊断过程对患者身体的损伤. 可以预测在精准医学时代肿瘤患者的诊疗体验和诊疗效果将得到显著改善.

5 小结与展望

异质性的存在是肿瘤需要开展个体化治疗的主要原因, 也是今后精准医学的发展方向, 国际肿瘤基因组计划获得的大规模测序分析结果已进一步明确肿瘤个体间及肿瘤组织内的不同细胞间都存在广泛的异质性, 这些异质性导致了肿瘤耐药性和治疗的失败. 深入解析肿瘤从基因型到表型上存在的差异, 绘制出不同肿瘤的异质性图谱, 是提高肿瘤个体化靶向治疗的关键所在. 美国为首提出的精准医疗计划将通过分析至少 100 万名志愿者的基因信息, 更好地了解疾病形成机理, 进而为开发相应药物、实现精准施药铺平道路. 虽然精确医学的治疗前景十分喜人, 但是目前仍有多个障碍极大地限制了精确医学的临床推广. 例如精准医学计划共享的数据库可能会触及有关医学隐私权的法规规定, 生物信息学研究基础设施建设的投放资金不足, 耐药机制的研究工作进展缓慢等. 克服这些困难离不开各国政府的鼎力支持及科研团队之间的通力合作. 新一代测序技术及单细胞基因组分析技术已经在检测肿瘤异质性上体现出巨大的优势, 这为研究人员深度解析肿瘤基因组的复杂性和异质性, 研发出潜在的新的靶向治疗药物提供了技术支持, 随着测序

成本的降低以及促成精准医学发展所必需的计算机运算能力的提高, 将大大提高有关数据的分析能力, 而各国政府及监管机构对这一计划的大力支持与协作也将进一步促进该计划向前推进. 相信在不久的将来, 以精确、准时、共享、个体化为目标的精准医疗技术将应用到肿瘤患者的临床治疗中.

参 考 文 献

- [1] Melo F D S E, Vermeulen L, Fessler E, *et al.* Cancer heterogeneity—a multifaceted view. *EMBO Reports*, 2013, **14**(8): 686–695
- [2] Marjanovic N D, Weinberg R A, Chaffer C L. Cell plasticity and heterogeneity in cancer. *Clin Chem*, 2013, **59**(1): 168–179
- [3] Navin N E. Tumor evolution in response to chemotherapy: phenotype versus genotype. *Cell Rep*, 2014, **6**(3): 417–419
- [4] Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, *et al.* Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet*, 2014, **46**(3): 225–233
- [5] Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo S G, *et al.* Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(10): 4009–4014
- [6] Almendro V, Marusyk A, Polyak K. Cellular heterogeneity and molecular evolution in cancer. *Annu Rev Pathol*, 2013, **8**: 277–302
- [7] Chin F Y, Leung H C, Yiu S M. Sequence assembly using next generation sequencing data—challenges and solutions. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(11): 1140–1148
- [8] Gao Y, Xie B, Liu R. Delivering noninvasive prenatal testing in a clinical setting using semiconductor sequencing platform. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(7): 737–738
- [9] Cao X. Whole genome sequencing of cotton—a new chapter in cotton genomics. *Sci China Life Sci*, 2015, **58**(5): 515–516
- [10] Hu W, Chen J. Whole-genome sequencing opens a new era for molecular breeding of grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*). *Sci China Life Sci*, 2015, **58**(6): 619–620
- [11] Wang Y, Ding Y, Yu D, *et al.* High-throughput sequencing-based genome-wide identification of microRNAs expressed in developing cotton seeds. *Sci China Life Sci*, 2015, **58**(8): 778–786
- [12] Xie Q, Cao Y, Su J, *et al.* Genomic sequencing and analysis of the first imported Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) in China. *Sci China Life Sci*, 2015, **58**(8): 818–820
- [13] Chen G, Shi T. Next-generation sequencing technologies for personalized medicine: promising but challenging. *Sci China Life Sci*, 2013, **56**(2): 101–103
- [14] Wu C, Kraft P, Zhai K, *et al.* Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions. *Nat Genet*, 2012, **44**(10): 1090–1097
- [15] Abnet C C, Freedman N D, Hu N, *et al.* A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet*, 2010, **42**(9): 764–767

- [16] Wang L D, Zhou F Y, Li X M, *et al.* Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54. *Nat Genet*, 2010, **42**(9): 759–763
- [17] Wu C, Hu Z, He Z, *et al.* Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*, 2011, **43**(7): 679–684
- [18] Wu C, Wang Z, Song X, *et al.* Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*, 2014, **46**(9): 1001–1006
- [19] Zeng Z, Huang H, Zhang W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: advances in genomics and molecular genetics. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 966–975
- [20] Zeng Z, Fan S, Zhang X, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 (EBER-1) could predict good prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*, 2015 Aug 11
- [21] Feng B J, Huang W, Shugart Y Y, *et al.* Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet*, 2002, **31**(4): 395–399
- [22] Bei J X, Li Y, Jia W H, *et al.* A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010, **42**(7): 599–603
- [23] Xiong W, Zeng Z Y, Xia J H, *et al.* A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*, 2004, **64**(6): 1972–1974
- [24] Zeng Z, Zhou Y, Zhang W, *et al.* Family-based association analysis validates chromosome 3p21 as a putative nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus. *Genet Med*, 2006, **8**(3): 156–160
- [25] Zhang W, Fan S, Zou G, *et al.* Lactotransferrin could be a novel independent molecular prognosticator of nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol*, 2015, **36**(2): 675–683
- [26] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, *et al.* Lactotransferrin: a candidate tumor suppressor-Deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway. *Int J Cancer*, 2008, **123**(9): 2065–2072
- [27] Huang H B, Deng M, Zheng Y, *et al.* Innate immune protein lactotransferrin prevents initiation and arrests progression of nasopharyngeal carcinoma. *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(4): 319–324
- [28] Zhou Y, Wang W, Zheng D, *et al.* Risk of nasopharyngeal carcinoma associated with polymorphic lactotransferrin haplotypes. *Med Oncol*, 2012, **29**(3): 1456–1462
- [29] Lu C C, Chen J C, Tsai S T, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma-susceptibility locus is localized to a 132 kb segment containing HLA-A using high-resolution microsatellite mapping. *Int J Cancer*, 2005, **115**(5): 742–746
- [30] 李忠花, 王 璐. 比较基因组杂交研究鼻咽癌遗传变异, *中华医学遗传学杂志*, 2001, **18**(5): 338–342
Li Z, Wang L, Zhang X, *et al.* Chinese Journal of Medical Genetics, 2001, **18**(5): 338–342
- [31] Fang Y, Guan X, Guo Y, *et al.* Analysis of genetic alterations in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, **30**(3): 254–260
- [32] Hui A B, Lo K W, Leung S F, *et al.* Detection of recurrent chromosomal gains and losses in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genomic hybridisation. *Int J Cancer*, 1999, **82**(4): 498–503
- [33] Chen Y J, Ko J Y, Chen P J, *et al.* Chromosomal aberrations in nasopharyngeal carcinoma analyzed by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, **25**(2): 169–175
- [34] Baca S C, Prandi D, Lawrence M S, *et al.* Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*, 2013, **153**(3): 666–677
- [35] Dalerba P, Kalisky T, Sahoo D, *et al.* Single-cell dissection of transcriptional heterogeneity in human colon tumors. *Nature Biotechnology*, 2011, **29**(12): 1120–1127
- [36] Zhang J, Fujimoto J, Wedge D C, *et al.* Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*, 2014, **346**(6206): 256–259
- [37] Wang Y, Waters J, Leung M L, *et al.* Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature*, 2014, **512**(7513): 155–160
- [38] Liu Z Q, Tian Y Q, Hu Y F, *et al.* Alteration of gene expression during nasopharyngeal carcinogenesis revealed by oligonucleotide microarray after microdissection of tumor tissue and normal epithelia from nasopharynx. *Chin Med J (Engl)*, 2009, **122**(4): 437–443
- [39] Zeng Z, Zhou Y, Xiong W, *et al.* Analysis of gene expression identifies candidate molecular markers in nasopharyngeal carcinoma using microdissection and cDNA microarray. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007, **133**(2): 71–81
- [40] Zeng Z Y, Zhou Y H, Zhang W L, *et al.* Gene expression profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals the abnormally regulated Wnt signaling pathway. *Hum Pathol*, 2007, **38**(1): 120–133
- [41] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, *et al.* Identification of candidate molecular markers of nasopharyngeal carcinoma by microarray analysis of subtracted cDNA libraries constructed by suppression subtractive hybridization. *Eur J Cancer Prev*, 2008, **17**(6): 561–571
- [42] Zhang W, Zeng Z, Zhou Y, *et al.* Identification of aberrant cell cycle regulation in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma by cDNA microarray and gene set enrichment analysis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, **41**(5): 414–428
- [43] Zhang W, Zeng Z, Fan S, *et al.* Evaluation of the prognostic value of TGF-beta superfamily type I receptor and TGF-beta type II receptor expression in nasopharyngeal carcinoma using high-throughput tissue microarrays. *J Mol Histol*, 2012, **43**(3): 297–306
- [44] Zhang W, Huang C, Gong Z, *et al.* Expression of LINC00312, a long intergenic non-coding RNA, is negatively correlated with tumor size but positively correlated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *J Mol Histol*, 2013, **44**(5): 545–554
- [45] Gong Z, Zhang S, Zeng Z, *et al.* LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis

- in the nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2. *PLoS One*, 2014, **9**(11): e110674
- [46] Liao Q, Zeng Z, Guo X, *et al.* LPLUNC1 suppresses IL-6-induced nasopharyngeal carcinoma cell proliferation *via* inhibiting the Stat3 activation. *Oncogene*, 2014, **33**(16): 2098–2109
- [47] Zeng Z, Huang H, Huang L, *et al.* Regulation network and expression profiles of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs and their potential target host genes in nasopharyngeal carcinomas. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(3): 315–326
- [48] Bo H, Gong Z, Zhang W, *et al.* Upregulated long non-coding RNA AFAP1-AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2015, **6**(24): 20404–20418
- [49] Li Y W, Wang Y M, Zhang X Y, *et al.* Progress of long noncoding RNA HOTAIR in human cancer. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(3): 228–235
- [50] Yang Y, Umetsu J, Lu Z J. Global signatures of protein binding on structured RNAs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(1): 22–35
- [51] Reis-Filho J S, Puzstai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *The Lancet*, 2011, **378**(9805): 1812–1823
- [52] Losi L, Baisse B, Bouzourene H, *et al.* Evolution of intratumoral genetic heterogeneity during colorectal cancer progression. *Carcinogenesis*, 2005, **26**(5): 916–922
- [53] Zhang B, Wang J, Wang X, *et al.* Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 2014, **513**(7518): 382–387
- [54] Cvitkovic E, Bachouchi M, Armand J. Nasopharyngeal carcinoma. Biology, natural history, and therapeutic implications. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1991, **5**(4): 821–838
- [55] Tang A, Li N, Li X, *et al.* Dynamic activation of the key pathways: linking colitis to colorectal cancer in a mouse model. *Carcinogenesis*, 2012, **33**(7): 1375–1383
- [56] Wang W, Li X, Zheng D, *et al.* Dynamic changes of peritoneal macrophages and subpopulations during ulcerative colitis to metastasis of colorectal carcinoma in a mouse model. *Inflamm Res*, 2013, **62**(7): 669–680
- [57] Huang H B, Liang F, Xiong W, *et al.* Bioinformatics accelerates drug repositioning. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(1): 35–44
- [58] Gerlinger M, Rowan A J, Horswell S, *et al.* Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*, 2012, **366**(10): 883–892
- [59] Shibata D. Cancer. Heterogeneity and tumor history. *Science*, 2012, **336**(6079): 304–305
- [60] Almendro V, Kim H J, Cheng Y K, *et al.* Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res*, 2014, **74**(5): 1338–1348
- [61] Yates L R, Gerstung M, Knappskog S, *et al.* Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med*, 2015, **21**(7): 751–759
- [62] Ding L, Ley T J, Larson D E, *et al.* Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, 2012, **481**(7382): 506–510
- [63] Anderson K, Lutz C, Van Delft F W, *et al.* Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*, 2011, **469**(7330): 356–361
- [64] Notta F, Mullighan C G, Wang J C, *et al.* Evolution of human BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature*, 2011, **469**(7330): 362–367
- [65] Patel A P, Tirosh I, Trombetta J J, *et al.* Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*, 2014, **344**(6190): 1396–1401
- [66] Buob D, Fauvel H, Buisine M-P, *et al.* The complex intratumoral heterogeneity of colon cancer highlighted by laser microdissection. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012, **57**(5): 1271–1280
- [67] Brocks D, Assenov Y, Minner S, *et al.* Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. *Cell Rep*, 2014, **8**(3): 798–806
- [68] Gong Z J, Huang H B, Xu K, *et al.* Advances in microRNAs and TP53 gene regulatory network. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(12): 1133–1144
- [69] Patel A P, Tirosh I, Trombetta J J, *et al.* Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*, 2014, **344**(6190): 1396–1401
- [70] Tang K, Wei F, Bo H, *et al.* Cloning and functional characterization of a novel long non-coding RNA gene associated with hepatocellular carcinoma. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(2): 153–162
- [71] Nowell P C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 1976, **194**(4260): 23–28
- [72] Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity. *Adv Cancer Res*, 2011: 112255–112281
- [73] Campbell L L, Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution?. *Cell Cycle*, 2007, **6**(19): 2332–2338
- [74] Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta*, 2010, **1805**(1): 105–117
- [75] Durrett R, Foo J, Leder K, *et al.* Intratumor heterogeneity in evolutionary models of tumor progression. *Genetics*, 2011, **188**(2): 461–477
- [76] Visvader J E, Lindeman G J. Cancer stem cells: current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell*, 2012, **10**(6): 717–728
- [77] Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res*, 2012, **72**(19): 4875–4882
- [78] Baca S C, Prandi D, Lawrence M S, *et al.* Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*, 2013, **153**(3): 666–677
- [79] Shah S P, Roth A, Goya R, *et al.* The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature*, 2012, **486**(7403): 395–399
- [80] Vaziri S A, Tavares E J, Golshayan A R, *et al.* Differing von hippel lindau genotype in paired primary and metastatic tumors in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Front Oncol*, 2012, **2**: 51
- [81] Shipitsin M, Campbell L L, Argani P, *et al.* Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer cell*, 2007, **11**(3): 259–273

- [82] Mora J, Cheung N L, Gerald K. Genetic heterogeneity and clonal evolution in neuroblastoma. *Br J Cancer*, 2001, **85**(2): 182–189
- [83] Navin N, Kendall J, Troge J, *et al.* Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*, 2011, **472**(7341): 90–94
- [84] Hyman D M, Puzanov I, Subbiah V, *et al.* Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2015, **373**(8): 726–736
- [85] Schwaederle M, Daniels G A, Piccioni D E, *et al.* On the road to precision cancer medicine: analysis of genomic biomarker actionability in 439 patients. *Mol Cancer Ther*, 2015, **14**(6): 1488–1494

Tumor Heterogeneity: The Challenge of Precision Medicine*

TU Chao-Feng^{1,2}, QI Peng², LI Xia-Yu³, MO Yong-Zhen², LI Xiao-Ling^{1,2,3},
XIONG Wei^{1,2,3}, ZENG Zhao-Yang^{1,2,3**}, LI Gui-Yuan^{1,2,3**}

¹Hunan Cancer Hospital and The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

²Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health and Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

³Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, Disease Genome Research Center, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Heterogeneity is an important feature of malignant tumor. It could appear as diversity from genotypes to phenotypes in different patients with the same type of cancer or different parts of tumor biopsies in a single cancer patient. The heterogeneity could appear in diverse genetic backgrounds, pathological patterns, differentiation stages, genetic mutation spectrum, transcriptomics and proteomics gene expression profile, *etc.*, which indicate the high complexity and diversity in cancer progression. Tumor heterogeneity is a great challenge of cancer treatment, and is also an important research field of tumorigenesis. In this paper, we reviewed the biological features of tumor heterogeneity and possible mechanisms of its occurrence, and gave our considerations on how to design more effective personalized treatment that aims tumor heterogeneity in the era of "precision medicine".

Key words tumor, heterogeneity, precision medicine

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0214

* This work was supported by grants from Hi-Tech Research and Development Program of China (2012AA02A206), The National Natural Science Foundation of China (81172189, 81272298, 81372907, 81301757, 81472531, 81402009, 81528019, 81572787) and The Hunan Province Natural Science Foundation of China (14JJ1010, 2015JJ1022).

**Corresponding author. Tel: 86-731-84805383

Zeng Zhao-Yang. E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

Li Gui-Yuan. E-mail: lgy@csu.edu.cn

Received: July 17, 2015 Accepted: September 10, 2015