

青年型肺癌的临床和基因表型特征研究现状

潮力格尔¹, 彻力格尔^{2#} (1. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古自治区通辽市 028007; 2. 科尔沁右翼中旗蒙医医院, 内蒙古自治区兴安盟 029400)

摘要: 我国肺癌人均发病年龄约为 72 岁, 若年龄在 18~40 岁, 临床称为青年肺癌, 其占患肺癌者总数的 5% 左右^[1]。与一般的肺癌相较而言, 青年肺癌的起病十分隐匿, 临床体征不显著, 通常情况下较难发现, 当被察觉时病情已处于疾病末期, 且大部分患者病变部位附近的淋巴转移活跃度高, 且会出现向远处转移现象^[2]。然而, 大部分青年肺癌患者为单器官发生病灶转移, 少数为多个器官发生病灶转移。现阶段, 经过大量临床医疗研究发现, 青年肺癌的基因表型特征有着一定的特异性, 其癌变的驱动基因突变丰度相对很高, 并与其临床具体表征、治疗预后存在紧密联系^[3]。近几年, 青年肺癌一直是整体医学领域关注重点, 本文就青年肺癌及其基因性状的特点作一综述, 以期对后期青年肺癌的临床治疗、研究提供参考。

关键词: 青年; 肺癌; 干预; 基因表型特征

肺癌为异质性疾病, 其在全球范围内有着较高患病率与死亡率, 对国民的生命健康构成较大威胁。肺癌的产生、病程进展、病灶部位的转移等各项因素非常复杂, 通常与肿瘤细胞自身、肿瘤微环境因素具有相关性^[4]。大部分肺癌的癌变细胞为肺上皮细胞, 其由人体上皮细胞损伤引起的癌变细胞无限增殖, 严重时快速转移至胸腔、肺门淋巴和远端器官, 如脑、肝、肾脏等。2021 年数据统计, 全世界约有 1950 万肺癌新患病例与 980 万肺癌死亡病例; 到 2022 年, 全球将会比去年增加 222 万新肺癌病例与 170 万肺癌死亡病例。其中, 我国肺癌新病例占据约 35%, 死亡病例约占 37.8%。此外, 在所有肺癌患者中, 男性远多于女性, 各自占比为 2.20:1^[5]。基于上述, 临床对青年肺癌病症行进一步研究, 探索其本身和微环境对癌变分子的发病机制认知, 帮助肺癌患者提高生存质量和时间, 为肺癌诊断和治疗提供重要的理论依据。

1 青年型肺癌临床特点

当前, 我国大部分民众在意识中认为肺癌属于老年性疾病。其实不然, 随着社会发展以及给国民

带来的各种影响, 使肺癌累及到年轻人。国际知名杂志《JAMA Network Open》中曾发表了一篇文章, 表示 30~40 岁中青年人患有肺癌占比以往上升了 30% 左右; 有数据显示, 在所有肺癌患者中, 有半数以上的发病年龄在 50~75 岁, 35% 年龄在 75 岁左右, 大约 10% 年龄在 50 岁以下^[6]。其中, 虽然老年肺癌患者远高于青年肺癌患者, 但愈发多青年成为肺癌患者, 其严重性与威胁性依旧不容小觑。青年肺癌患者的癌细胞转移一般是单一部位, 其胸膜、骨、肝和脑在临床病例中较常见。青年肺癌与老年肺癌其差异在于病程进展, 未见显著差异。而青年肺癌患者出现显著症状时, 一般已临近癌症末期, 且大多为转移性 IV 期肺癌。诊断与治疗延误成为了青年肺癌患者高发病率与死亡率的关键性因素^[7]。好在由于青年肺癌患者年轻, 只要存在救治机会, 其所呈现的总体治疗效果就相对良好。

青年肺癌患者的诊断和其他年龄组基本无较大差异, 也是经 CT 检查、支气管镜活检等。治疗预案则是依据其不同病情或肿瘤分期开展针对性治疗, 即为手术、化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗等几项^[8]。研究表明, 18~35 岁青年肺癌患者的最近 5 年生存率已达到了 53.3%, 远高于其他年龄组

通信作者: 彻力格尔, 1490509229@qq.com。

的肺癌患者 18% 的生存率。虽然年轻肺癌患者在诊断时大多已处在癌症末期，但比老年患者疾病的治疗更加积极，且整体的身体素质与状况较老年患者要更好些，预后效果也会更优于同一阶段相同病理类型的老年患者。因此，临床认为靶向药物更适合青年肺癌患者，对青年肺癌患者予以相应的基因突变检测，以期帮助患者获得更为长久的无进展生存。

2 基因表型特征

表型，又称为表现型，其为在特定环境条件下有着一定特定基因型的个体的特征总和^[9]。表型是基因型与环境相互作用的产物，也就是特定基因型在特定环境条件下所表达的形式。基因型的作用是生物体的遗传组成的反映，即为从父母那里得到的所有基因的总和。在临床遗传学中使用的特定基因型通常指某一性状的基因型。表型的功能是指表型在特定基因型生物在特定环境条件下的性状特征。由此得出，表型 = 基因型 + 环境条件。其中，基因型掌控着整个生物个体的表型，为表型的根本决定因素，但却不是唯一因素，其与生物个体的特定环境条件一同发挥着相应作用，使表型表现出多样性。

早期的医疗文献中探讨青年肺癌基因表型的内容相对较少，一是受到医学认知不全面的影响，对肺癌驱动基因理解存在一定的局限性，二是早期医疗数据库中相关基因统计数据的欠缺。然而，伴随临床医学对肺癌肿瘤基因表型的持续深入研究，有更多的青年肺癌临床实验逐步开始侧重于肿瘤驱动基因的进一步探索。在有关医学的文献中表明，青年肺癌的病理种类多是以肺腺癌为主，大约占据 50%，鳞状细胞癌、未分化癌次之。在许多突变率较高的基因中，ALK 重排和青年肺癌发病率的关联性较为密切。ALK 为人体中一种间变性淋巴瘤激酶，其最早在间变性大细胞淋巴瘤的一个亚型中被科研人员检测出来。人体中表皮生长因子受体（EGFR）突变和间变性淋巴瘤激酶重排为最显著的肺癌肿瘤驱动基因。利用肺癌肿瘤驱动基因来进一步研究青年非小细胞肺癌（NSCLC）患者与老年非小细胞肺

癌患者的基因丰度是不是有着明显差异，可有效反映基因表型在青年肺癌中的作用。

考虑到间变性淋巴瘤激酶的基因重排在所有肺癌驱动基因中的所占比例不高，因此有必要深入探讨青年肺癌的间变性淋巴瘤激酶重排率与非小细胞肺癌患者的 ALK 重排率之间所存在的显著差异。现阶段，临床上有一些学者对青年肺癌的基因表型持有了不同的看法。对 20 例年轻肺癌患者的肿瘤组织展开体细胞突变基因检测，通过对肿瘤组织和正常样本序列的联合分析，可以检测到年轻肺癌患者肿瘤细胞 DNA 中的突变、插入和缺失。后将其与老年肺癌患者的突变基因检测进行比较，发现两组间 ALK 重排和 EGFR 突变、K-RAS 突变的发生率并无明显差异。与青年患者发病年龄关系最密切的两个基因为 FRG1 癌基因、KMT2C 癌基因，且在不吸烟的青年肺癌患者中 kmt2e 基因突变的检测到的概率较低，而在 TP53 抑癌、tgfr2 癌基因、mlh3 癌基因和 ELAC2 癌基因上的突变发生概率更高。

3 远期生存状况

据统计，近 5 年间肺癌患者的生存率约为 9%~20%。尽管有外科手术、新辅助化疗和靶向药物治疗等各种新晋医疗措施，肺癌患者的预后情况始终未能做到完善。不管患者的病程处于哪个阶段，若未能及时治疗，SCLC 会迅速在机体中分化、转移，大部分患者在确诊后的中位生存时间也仅剩能维持 2~4 个月，只有 10% 的肺癌患者，可以在接受初始治疗后的两年内无病生存，而这两年也是最易复发的时期。研究显示，联合治疗能显著提高局限期非小细胞肺癌患者的长期生存率。尽管临床行单纯手术或化疗也能够获得长期生存，然而化疗联合胸部放疗（TRT）对患者有着更好的治疗效果。与单纯化疗相比，TRT 联合化疗能够使肺癌患者的生存率提高 5% 左右，多项临床试验分析也证实了联合治疗法相对于单一化疗的效果更佳。有证据表明，在目前的医疗水平条件下，过早使用 TRT 治疗的效果并不显著。

然而，近几年来伴随临床研究对肺癌驱动基因

认知的加深,越来越多的肺癌靶向药物,如酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和碱性磷酸酶抑制剂(如凯佐替尼)被用于临床治疗。在对青年非小细胞肺癌患者研究中发现,与老年肺癌患者相比,青年肺癌患者的预后优于老年患者,青年肺癌患者接受手术、化疗等治疗率比例高出老年患者65%左右,围手术期死亡率仅为老年患者的1/2。另外,青年肺癌患者对术后综合治疗的反响相对较佳。通过部分临床研究证实,青年肺癌患者对靶向药物更具有敏感性,其所呈现出生存率以及预后效果更是显著,这和青年肺癌患者肿瘤组织中,肿瘤驱动基因丰度相关性更加紧密。通过对肺癌患者肿瘤组织中的驱动基因突变频率的检测,研究人员发现青年肺癌患者的驱动基因突变频率较低,其中位生存时间显著短于老年患者。在ALK阳性的青年肺癌患者之中,早期使用克唑替尼治疗的患者的预后疗效提升更大,IV型肺癌患者的预后改善情况也较好,可见靶向治疗可以为青年肺癌患者的预后带来更多收益。然而,对于IV型肺癌患者的预后,仍需进一步探索研究,以期发挥出更好的效果。

现阶段,临床医学上还完善关于青年肺癌靶向药物耐药性的研究。青年肺癌患者独特的基因表型具有两面性,肿瘤组织中高丰度的驱动基因以及高频基因突变是否会提升对靶向药物的耐药性,从而影响青年肺癌患者的预后效果,也需临床进行针对性研究来证实。

4 局限性

虽然临床正在进行的实验研究证实青年肺癌患者源于特异性基因突变,且与ALK在青年肺癌基因中同样起着重要作用,但研究过程仍有着较大局限性,这是因为现有的临床条件与对青年肺癌疾病的基因组学认识不足造成的。一是由于青年人患肺癌的比率只占肺癌总人数的2%,且发病时不易被察觉,在临床上比病例较少,致使临床中心所能纳入研究的病例样本很少;二是在临床治疗中,受肺癌患者的患病年龄、经济状况等社会多方面因素影

响;三是青年肺癌的研究仅限于现阶段对肺癌基因的认知程度,而ALK等经典肺癌基因在青年肺癌发病过程中是否起到了关键性作用,是否还存在着其他更为特异性基因,目前还没有定论,需临床今后进行更大规模的实验和研究。

5 结束语

到目前为止,关于年轻肺癌患者基因突变的研究越来越多。国家在临床肺癌研究领域投放了较大的人力、财力、物力,获取了前所未有的科学研究进展,但仍不尽善尽美。对肺癌发生、发展、转移和耐药性的分子机制的了解依旧非常有限,因此还需对青年肺癌特异性驱动基因的存在性开展更为深入的实验研究。对肺癌末期的青年患者治疗始终受到传统放疗、化疗的局限,不仅不良反应发生风险性大,医疗费用高,疗效还不明显。基于此,临床强化了对肺癌分子发病机制的医学研究,加深了对青年肺癌疾病认知,使肿瘤发生发展中起关键作用的癌变分子尽快找到,为肺癌的治疗提供新的靶点、新方向、新进展。

参考文献

- [1]潘贤慧.青年非小细胞肺癌患者的临床特征和预后分析[D].南京大学,2018.
- [2]廖金花.109例青年肺癌临床病理特点及预后分析[D].新疆医科大学,2018.
- [3]邹得娥.肺腺癌EGFR基因19,21外显子突变与临床病理特征及预后的关系[J].《中华肺部疾病杂志:电子版》,2021,21(6):711-716.
- [4]李传俊,罗燕,吴晓涛,等.周围型非小细胞肺癌CT特征与EGFR基因突变的相关性研究[J].《中国CT和MRI杂志》,2018,12(8):46-49.
- [5]李文思,苏雷.肺腺癌临床病理特征与EGFR基因突变的关系研究[J].《中国医学创新》,2021,12(11):160-163.
- [6]张睿娟,雷弋.早期肺腺癌临床病理特征及分子特征研究进展[J].《现代肿瘤医学》,2021,29(23):4246-4250.
- [7]任顺安,谭琴,唐敏,等.非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变状态与临床特征及疗效的关系[J].《肿瘤研究与临床》,2022,34(1):39-42.
- [8]覃翠妹,黎丽娜,李有才,等.小细胞肺癌临床与病理特征及CT诊断的研究进展[J].《世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)》,2021,13(11):25-26.
- [9]赵会懂,谢云,张翔.青少年肺癌临床特点及误诊现状研究进展[J].《临床误诊误治》,2020,33(11):114-116.