

# 染色体不稳定性在实体瘤中的分子机制及临床意义——以肺癌为重点

包 娅, 李升锦\*

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月3日

## 摘 要

染色体不稳定性(Chromosomal Instability, CIN)是指细胞有丝分裂过程中染色体错误分离频率异常升高, 导致染色体数目和结构持续改变的动态过程, 是癌症的标志性特征之一。CIN主要表现为数目异常(非整倍体、全基因组加倍)和结构异常(缺失、扩增、易位、染色体碎裂等), 其发生机制涉及纺锤体组装检查点缺陷、姐妹染色单体粘连异常、DNA复制应激、端粒功能障碍及DNA修复缺陷等多个层面。CIN的检测方法涵盖传统细胞遗传学、高通量测序(WGS、WES、SNP芯片)及单细胞与液体活检技术。在实体瘤中, CIN通过驱动肿瘤异质性、促进转移、重塑免疫微环境及调控治疗应答发挥核心作用。CIN通过激活cGAS-STING通路、诱导上皮-间质转化及免疫抑制, 促进肿瘤侵袭转移; 其水平与免疫细胞浸润及免疫治疗疗效密切相关。CIN70基因标签等高通量指标在多种癌症中具有预后评估价值。在肺癌中, 约60%~80%的非小细胞肺癌存在CIN, 并与TP53、FAT1、STK11等驱动基因突变密切相关。吸烟通过抑制FANCD2表达诱导CIN发生。CIN通过慢性激活cGAS-STING通路导致EGFR突变型肺癌对EGFR-TKI耐药, 而STK11突变型肺癌则呈现高CIN及免疫治疗抵抗。基于CIN脆弱性的靶向策略(如cGAS-STING通路、DNA修复通路)展现出临床应用前景。未来, CIN研究需解决动态监测标准化及临床转化问题, 有望成为指导肺癌个体化治疗的新型生物标志物。

## 关键词

染色体不稳定性, 肺癌, 分子机制, 临床意义, 治疗耐药, 生物标志物

## Molecular Mechanisms and Clinical Significance of Chromosomal Instability in Solid Tumors: A Focus on Lung Cancer

Ya Bao, Shengjin Li\*

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 包娅, 李升锦. 染色体不稳定性在实体瘤中的分子机制及临床意义——以肺癌为重点[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1333-1345. DOI: 10.12677/acm.2026.1641366

## Abstract

Chromosomal instability (CIN) is a hallmark of cancer characterized by an elevated rate of chromosome mis-segregation during mitosis, leading to persistent numerical and structural chromosomal alterations. CIN manifests as aneuploidy, whole-genome doubling, deletions, amplifications, translocations, and chromothripsis, arising from spindle checkpoint defects, cohesion abnormalities, replication stress, telomere dysfunction, and DNA repair deficiencies. Detection methods include cytogenetics, high-throughput sequencing (WGS, WES, SNP arrays), and liquid biopsy. In solid tumors, CIN drives heterogeneity, metastasis, immune remodeling, and treatment response. CIN promotes invasion and metastasis via cGAS-STING activation, epithelial-mesenchymal transition, and immunosuppression. CIN levels correlate with immune infiltration and immunotherapy efficacy, with metrics like the CIN70 signature showing prognostic value across cancers. In lung cancer, CIN occurs in 60%~80% of non-small cell lung cancer cases and associates with TP53, FAT1, and STK11 mutations. Smoking induces CIN via FANCD2 suppression. CIN drives EGFR-TKI resistance in EGFR-mutant lung cancer through chronic cGAS-STING activation, while STK11-mutant tumors exhibit high CIN and immunotherapy resistance. Targeting CIN vulnerabilities (e.g., cGAS-STING, DNA repair pathways) shows clinical promise. Future efforts should focus on standardizing dynamic CIN monitoring and facilitating clinical translation, positioning CIN as a novel biomarker for personalized lung cancer therapy.

## Keywords

Chromosomal Instability, Lung Cancer, Molecular Mechanisms, Clinical Significance, Treatment Resistance, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 染色体不稳定性的概念与分子基础

### 1.1. 染色体不稳定性的定义及其分类

染色体不稳定性(Chromosomal Instability, CIN)是细胞在有丝分裂过程中染色体结构或数量发生异常变化的倾向,在人类癌症中尤为常见,被认为是癌症的标志性特征[1]。形成CIN的原因多种多样,包括有丝分裂错误、同源重组缺陷、断裂-融合-桥循环等,同时染色体不稳定性具有复杂的后果,包括驱动基因的缺失或扩增、局部重排、微核产生,因此染色体不稳定性通常作为一个总结性术语使用[2]。而CIN的最佳定义是染色体在细胞有丝分裂过程中发生错误分离的频率高于正常水平,是一种持续错误分离的动态过程,偶尔会在正常组织中发生,但在癌症细胞中,错误分离的发生频率明显升高[3][4]。

CIN的表现形式多样,CIN大致可分为数目改变和结构改变,染色体数目的改变,即非整倍体,是指整条染色体的获得或丢失;染色体结构的改变包括染色体的缺失、倒位、易位、重复、环状染色体、双着丝粒染色体等变化[5]。非整倍体可以由染色体错误分离引起,这种错误分离通常发生在有丝分裂过程中,导致染色体分配不均[6]。此外,全基因组加倍也是数量性CIN的一种表现形式,其在多种癌症类型中被观察到[4]。结构性CIN则涉及染色体结构的改变,包括染色体断裂、重排、缺失、扩增以及复杂的

染色体异常如染色体碎裂[7][8], 这些结构异常通常与 DNA 修复机制的缺陷有关, 例如同源重组修复的失调, 导致染色体断裂无法正确修复, 从而引发基因组不稳定(Genomic Instability, GI) [6]。

基因组稳定性是每个生物为了保留并忠实地将遗传物质从一代传到下一代, 或从一个体细胞传到另一个体细胞, 这包括遗传物质的无误复制以及修复复制错误或受损的 DNA。GI 是指细胞基因组中发生突变的频率显著高于正常水平的现象, 即是 DNA 序列的改变, 如碱基替换、缺失或插入、拷贝数变异、染色体畸变以及表观遗传修饰的改变[9]。肺癌基因组的不稳定性分为核苷酸水平与染色体水平 2 种类型。在核苷酸水平, 不稳定性通常表现为 DNA 修复功能缺失、MSI 上升以及相关生物标志物的改变等[10]。

## 1.2. CIN 发生的机制

DNA 复制应激是结构性 CIN 的主要来源之一, 当复制叉停滞或进展缓慢, 干扰了 S 期的及时且无误完成时就会发生[11]。失控的 DNA 复制可能源于复制叉的停滞、逆转和崩溃, 导致复制应激, 进而引发 DNA 双链断裂形成、染色体重排或异常重组事件[12]。近期研究表明, 癌前细胞表现出复制应激的证据, 形式为单链 DNA 增加、复制叉终止和 DNA 双链断裂, 提示复制产生的 DNA 断裂是 GI 的初始触发因素[13]。

端粒功能障碍是通过激活断裂-融合-桥循环引发 CIN 的关键机制。维持功能性端粒对于防止 GI 至关重要, 因为端粒侵蚀或解保护会通过染色体融合, 随后在有丝分裂期间形成桥, 并在重复的 BFB 循环中进一步断裂, 从而产生灾难性的染色体不稳定性[12]。持续增殖会导致端粒磨损和染色体末端稳定性降低, 从而激活染色体融合-桥-断裂循环并增加易位发生率[14]。在癌症进展的早期阶段, 细胞过度增殖可导致端粒磨损, 这进一步增加了染色体融合和断裂-融合-桥循环的频率, 导致复杂的染色体重排[15][16]。

多种机制已被证实可导致数目和结构形式的 CIN, 包括纺锤体组装检查点缺陷、姐妹染色单体粘连缺陷、着丝粒处微管与染色体连接的调控缺陷以及中心体复制缺陷[17]。目前已确定导致 CIN 的三条主要通路: 纺锤体组装检查点缺陷、异常着丝粒连接和粘连缺陷[18]。纺锤体组装检查点是细胞进行正确有丝分裂的一种保护机制, 能够防止有丝分裂中后期染色体动粒在未附着或不正确附着微管的情况下继续有丝分裂[10]。锤体诱导的 DNA 损伤由未校正的异常着丝粒连接引起, 这会导致着丝粒扭曲、着丝粒处的染色体断裂, 并可能激活 DNA 损伤修复通路[19]。姐妹染色单体粘连缺陷是 CIN 的另一主要机制。该机制涉及由于粘连蛋白的蛋白水解切割不完全而导致姐妹染色单体粘连无法解除, 进而在凝缩蛋白耗竭时产生大量的异常着丝粒连接[20]。染色体桥(相互缠绕的姐妹染色单体区域)由此产生, 但未被检查点检测到; 当细胞进入后期时, 这些染色单体连接可能会通过后期晚期的 DNA 双链断裂得到解离[20]。这些断裂可能导致杂合性丢失, 并易于诱发染色体易位[20]。

染色体灾难事件是 CIN 最极端的表现, 其特点是大量结构重排在短时间内迅速发生, 而非随时间逐渐累积。三种主要机制阐明了染色体破碎发生过程中不同但相互重叠的通路: 染色体碎裂、染色体编织、染色体重构, 每种机制都导致广泛的基因组重塑, 常常破坏肿瘤抑制基因并扩增癌基因[21]。染色体碎裂是一种特别值得注意的灾难性突变现象, 其特征是染色体发生大规模、成簇的重排, 通常是“一次性”产生的[22][23]。目前提出了几种机制来解释染色体碎裂, 其中最受关注的假说涉及微核中染色体的粉碎, 随后通过 DNA 修复将片段错误地重新组装, 以此来解释观察到的复杂重排的成簇性质[24]。

## 2. CIN 的检测与评估方法

### 2.1. 传统细胞形态学与遗传学检测方法

传统 CIN 检测主要基于细胞形态学和细胞遗传学技术, 从有丝分裂异常的直接观察到核型与染色体

计数分析。这些方法在 CIN 研究初期具有基础性地位, 但随着肿瘤样本复杂性的增加和临床样本处理标准的提高, 其局限性也逐渐显现。

细胞生物学方法是在显微镜下直接观察有丝分裂异常, 通过固定和实时显微镜观察细胞有丝分裂过程中结构异常, 研究人员通常观察处于“分裂期的细胞”, 识别特定的异常表型, 常见的观察特征包括滞后染色体、极性染色体、桥接染色体、多极纺锤体, 是最直观、直接的检测有丝分裂缺陷的方式, 被认为是“金标准”, 但许多人类肿瘤为石蜡包埋组织或间期细胞, 无法进行活体实时观察, 因此不适用于临床肿瘤样本[4]。

细胞遗传学方法是通过对细胞进行染色体计数、核型分析, 评估不同细胞之间的染色体数目和结构变化, 从而间接推断 CIN 的存在。如传统染色体计数是通过直接观察有丝分裂中期细胞, 逐条计数其染色体数量, 以评估染色体数目是否在不同细胞之间变化(即非整倍体), 从而推断 CIN, 此方法需要较多处于分裂期的细胞, 难以应用于石蜡组织切片或间期细胞, 且染色体结构变异(如断裂、易位)难以识别, 仅能反映数目变化。核型分析指通过对细胞中期染色体进行染色、计数与形态观察, 绘制染色体图谱, 用于检测染色体数目和结构的异常。通过使用荧光标记的 DNA 探针与指定染色体着丝粒特异性结合, 可以定量肿瘤细胞染色体数量的变化情况, 此方法适合检测非分裂细胞间期; 且可在肿瘤组织中应用, 临床可行性高; 但每次只能检测 1~3 种染色体, 无法全基因组评估[4]。这些方法可在固定组织切片或临床样本上操作, 适用于人类肿瘤样本, 但这些方法都是间接推测 CIN 的存在, 且肿瘤中任何活细胞的分析都会受到细胞选择的偏倚, 因为许多严重 CIN 的细胞会经历程序性死亡或被清除, 从而被排除在分析之外[4]。

## 2.2. 基于高通量测序的 CIN 评估

过去十年中高通量测序技术的开发成为一个重要转折点, 使我们能够在全基因组范围、单碱基分辨率下对基因组改变进行分析。高通量测序技术的核心在于其“可逆终止化学”原理, 通过合成测序实现大规模并行测序。这一技术不仅能够快速生成海量数据, 还能够精确识别基因组中的点突变、插入缺失、拷贝数变异(Copy Number Variation, CNV)以及结构变异(Structural Variation, SV) [25]。高通量测序中全基因组测序(Whole Genome Sequencing, WGS)和全外显子测序(Whole Exome Sequencing, WES)是最常用的方法, 这些都是大规模基因组测序。WGS 能够覆盖整个基因组, 包括非编码区域, 从而全面揭示染色体的结构异常; 而 WES 则专注于编码区域, 适用于检测与功能相关的突变[26]。单核苷酸多态性基因芯片检测技术已经被应用于确定全基因组拷贝数的变化。此外, 靶向测序技术通过设计特异性探针, 能够高效检测特定基因或染色体区域的变异, 特别适用于已知与染色体不稳定性相关的热点区域[26]。通过这些方法可以得到单核苷酸变异、CNV、SV 等数据, 其中通过 WGS、WES、与单核苷酸多态性芯片技术得到 CNV 常被用来作为替代指标来计算 CIN, 如有的研究整理 TCGA 项目的 CNV 数据, 通过计算数值和/或结构异常来定义 CIN: 数值评分如基础片段数、基因组改变比例, 结构评分如断点数、拷贝数异常, 整体评分如总畸变指数与修订版总畸变指数[27]。有研究利用 TCGA 数据得到一个稳健、系统的 CIN 分析框架, 对 33 种癌症类型进行泛癌分析, 定量测量跨癌种的不同类型 CIN, 可以方便地应用于临床环境中的马尔福林固定肿瘤样本[2]。但大规模的高通量测序只能呈现出癌症的拷贝数变化的瞬时结果, 而 CIN 是一个持续的动态变化, 不能够持续观察 CIN 的变化。

尽管高通量测序技术在 CIN 研究中具有显著优势, 但其应用仍面临一些挑战。数据的复杂性和大规模性对生物信息学分析提出了高要求, 如何高效处理和解读海量测序数据是当前研究的重点之一, 尽管测序技术的成本虽然已大幅降低, 但在一些资源有限的地区, 其普及仍受到限制[26]。

## 2.3. 单细胞与液体活检技术

单细胞测序技术的出现进一步推动了 CIN 研究的深入。不同于大规模基因组测序, 该技术能够在单细胞水平上解析基因组变异, 不对细胞间的差异进行平均处理, 揭示肿瘤异质性和克隆演化过程, 为癌症的精准治疗提供了新的视角[4][28]。例如, 单细胞 D-R 光学映射技术能够在兆碱基尺度上直接可视化基因组结构, 检测到传统测序方法无法识别的复杂重排事件[29]。单细胞 RNA 测序技术通过测量单个细胞的转录组, 能够识别不同细胞亚群中基因表达的异质性, 从而揭示 CIN 对细胞功能和表型的影响[30][31]。

CIN 是一种持续发生染色体错误分离的动态生物学过程, 具有时空异质性。目前主流的 CIN 评估方法多基于静态样本, 在单一时间点对染色体异常进行检测, 难以全面反映其动态演变特征。此外, 多时间点监测通常依赖于反复获取组织样本, 操作侵入性强、取材过程复杂, 限制了其在临床中的广泛应用。而基于血液的生物标志物可以作为一种动态方法, 用于监测肿瘤进展和治疗过程中染色体错误分离率的变化[3]。循环肿瘤细胞作为液体活检的重要组成部分, 近年来在癌症诊断、预后评估及治疗监测中展现出巨大潜力, 可以通过荧光原位杂交技术特异性探针标记特定染色体区域, 从而直观地观察染色体异常, 荧光原位杂交技术的局限性在于其通量较低, 且无法全面评估全基因组范围内的染色体变化。也可以通过单细胞全基因组测序技术对循环肿瘤细胞的全基因组进行分析, 尽管单细胞全基因组测序具有高分辨率和全面性, 但其成本较高且数据分析复杂, 制约了其在实际临床中的推广。

血液中循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA) 是正常细胞和肿瘤细胞凋亡、坏死时释放入血的核酸碎片, 尤其是在癌症等疾病中, cfDNA 的片段化模式与染色体的不稳定性及表观遗传修饰密切相关。通过分析 cfDNA 的片段大小和分布, 可以推断出肿瘤细胞中染色体的断裂、重排和 CNV 等事件, 从而为 CIN 的定量评估提供依据[32][33]。此方法取材方便、非侵入性创伤小, 减轻患者痛苦, 提高患者的配合度, 尤其对晚期无法获得组织标本的患者, 是较为理想的选择[34]。但 cfDNA 的浓度通常较低, 尤其是在早期癌症患者中, 这限制了其检测的灵敏度和可靠性。此外, cfDNA 的片段化模式可能受到样本处理和分析方法的影响, 导致结果重编程为肿瘤细胞提供了转移优势[35]。研究表明, 抑制 STING 或 ER 应激信号通路可以显著减少 CIN 驱动的肿瘤转移, 特别是在免疫系统完整的条件下。基于血浆 cfDNA 的 CIN 评估为实现肺癌 CIN 的无创动态监测提供了一种有前景的策略。低深度 WGS 可通过计算 I-score 等指标量化全基因组不稳定水平。有研究显示, 肺癌患者基线 I-score 与肿瘤负荷呈正相关, 且放疗后 I-score 的动态下降与治疗反应相关, 提示其在疗效监测中的潜在应用价值[36]。计算建模方法可对 cfDNA 拷贝数改变谱进行二元分类, 从而识别染色体不稳定相关表型(如 UCP)。研究表明, 不稳定拷贝数谱患者更倾向于具有较高转移负荷( $\geq 3$  个转移灶)及肝转移。在免疫治疗过程中, 不稳定拷贝数谱状态的持续存在或新出现更常见于早期死亡或超进展患者, 提示基于 CIN 的拷贝数谱分类在免疫治疗风险分层中具有潜在应用价值[37]。

## 3. CIN 的分子机制及其在实体瘤中的作用

### 3.1. CIN 与肿瘤的转移机制

CIN 通过多种复杂的分子机制促进肿瘤的转移扩散, CIN 导致染色体数目和结构的大量变异, 产生高度异质的细胞群体, 某些克隆可能获得更强的迁移、侵袭或耐受压力(如缺氧、免疫攻击)的能力, 被正向选择; 某些 CIN 诱导的拷贝数变异或 WGD 可在未转移前就赋予细胞适合转移的特性。TRACERx 研究发现, 染色体不稳定导致亚克隆结构形成, 部分亚克隆在转移灶中成为主导。在分子机制层面, CIN 导致的染色体错误分离会形成微核, 这些微核的核膜容易破裂, 释放 DNA 到细胞质中, 进而激活 cGAS-STING 通路, 这个通路促进了肿瘤细胞之间的信号传递, 从而促进了肿瘤的转移, 然而, CIN 诱导的慢

性 STING 激活会导致 IFN 信号的下调, 同时增加内质网应激反应, 这种信号重编程为肿瘤细胞提供了转移优势[35]。研究表明, 抑制 STING 或 ER 应激信号通路可以显著减少 CIN 驱动的肿瘤转移, 特别是在免疫系统完整的条件下。

在表观遗传层面, CIN 通过诱导广泛的染色质重塑和基因表达的改变, 进一步推动肿瘤的进展。例如, CIN 导致的染色体异常可以影响 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传标记, 从而改变关键基因的表达模式[4]。这种表观遗传重新编程不仅增强了癌细胞的侵袭性和迁移能力, 还通过激活与肿瘤转移相关的基因网络, 如上皮-间质转化相关基因, 促进肿瘤细胞的扩散[4]。此外, CIN 还可以通过诱导基因组区域的重复和缺失, 改变基因的剂量效应, 进而影响细胞信号通路的平衡, 如 PI3K/AKT 和 MAPK 通路, 这些通路的异常激活与肿瘤的转移密切相关[3]。

### 3.2. CIN 与免疫调控及治疗应答

在免疫逃避方面, CIN 介导的免疫逃逸是一个复杂的进化选择过程。CIN 介导的免疫逃逸是一个复杂的进化选择过程。在免疫系统的选择性压力下, 肿瘤会“逃逸”, 通过多种机制变得不那么免疫原性, 例如无法表达 MHC I 类抗原[38]。这种免疫编辑过程导致具有抗原丢失的变异株被选择性地保留下来, 因为它们对免疫细胞的可识别性降低[39] [40]。染色体水平的改变为免疫逃逸提供了直接的分子机制。CIN 可能通过 6 号染色体的臂水平或局灶性缺失导致人类白细胞抗原杂合性缺失来介导免疫逃逸, 这种现象在约 40% 的非小细胞肺癌中被检测到[41] [42]。具有人类白细胞抗原杂合性缺失的癌细胞产生更少的新抗原, 对免疫捕食的敏感性降低, 在肿瘤中具有选择性优势[41]。慢性 CIN 激活导致免疫信号传导的重新布线和抑制。为了避免触发 cGAS-STING 通路, 癌细胞通常通过通路突变或转录沉默来破坏该通路[43]。慢性 CIN 和由此产生的非整倍体最终导致免疫逃逸, 这与干扰素感知和信号传导通路的失调有关[44]。慢性 cGAS-STING 激活可以激活免疫抑制性内质网应激信号传导, 促进免疫逃逸, 并且这种效应与内质网应激反应密切相关[35] [45] [46]。

CIN 与治疗反应之间的关系具有矛盾性且高度依赖于具体情境。研究表明, 中等水平的 CIN 通常通过提供肿瘤细胞适应治疗压力所需的基因组多样性来促进治疗耐药性[47] [48]。非整倍体肿瘤比整倍体肿瘤能更快地获得促进耐药性发展的遗传修饰, 值得注意的是, 即使在治疗过程中持续存在的、最初染色体稳定的癌症, 也是通过获得 CIN 来实现的[47]。这表明, 无论初始基因组稳定性状态如何, 获得 CIN 代表了规避癌基因依赖性的一个基本机制。关于 CIN 与药物敏感性, 已出现针对特定治疗模式的规律。具有高 CIN 的 HER2+ 肿瘤对蒽环类和铂类疗法敏感, 而低 CIN 的肿瘤则对紫杉烷类药物敏感[49] [50]。相反, 过高的 CIN 水平可增加多种癌症类型对顺铂和 5-氟尿嘧啶等细胞毒性疗法的敏感性[51]。在三阴性乳腺癌中, 紫杉烷类药物诱导的过度 CIN 会造成不可逆的损伤, 从而增强细胞毒性作用[52]。

CIN 与治疗反应之间的矛盾关系可归因于 CIN 的剂量效应和类型特异性的相互作用。适度水平的 CIN 为肿瘤提供足够的基因组多样性以筛选耐药克隆, 促进治疗耐受; 而过高的 CIN 则会超出肿瘤细胞的耐受极限, 引发有丝分裂灾难或激活致死性应激通路, 从而增强细胞毒性治疗[3]。研究表明, 染色体错误分离可导致 CIN 水平升高, 当 CIN 超过一定阈值时, 会降低细胞适应性并导致细胞死亡[53]。此外, 不同类型的 CIN 可能导致不同的生物学后果。数值性 CIN 主要通过驱动非整倍体形成, 促进肿瘤克隆进化; 而结构性 CIN 则可通过产生 DNA 断裂及微核结构, 增加细胞质 DNA 暴露, 从而激活 cGAS-STING 通路并诱导免疫相关反应[11]。

### 3.3. CIN 与肿瘤预后评估价值

多项临床研究已经确立了 CIN 与癌症患者不良预后之间的密切关联。研究显示, CIN 导致核型异质

性, 并与治疗抗性、转移和不良预后密切相关[48]。CIN 的预后价值在多种癌症类型中得到了验证。通过 CIN70 基因表达标签的分析, 研究发现该标签的过表达能够预测 12 个数据集中 6 种肿瘤类型的不良临床结局, 包括淋巴瘤、肺腺癌(Lung Adenocarcinoma, LUAD)、胶质瘤、髓母细胞瘤、间皮瘤和乳腺癌[54]。在肺鳞状细胞癌(Lung Squamous Cell Carcinoma, LUSC)患者中, CIN 阳性患者的总生存率为 33.3%, 而 CIN 阴性患者为 76.7%, 风险比达 3.47 [55]。

CIN 作为预后生物标志物在临床应用中显示出巨大潜力, 其预测价值有时甚至超过传统的预后决定因素如肿瘤分级和分期[56]。多个 CIN 基因标签已被开发并验证用于临床预后评估, 其中 CIN70 基因表达标签是应用最广泛的标志物之一。CIN70 基因标签在多种癌症类型中表现出强大的预后预测能力。研究表明, CIN70 标签的异常表达可预测多种癌症类型的不良预后, 包括宫颈癌、淋巴瘤、LUAD、胶质瘤、髓母细胞瘤和间皮瘤, 并能预测原发性未治疗胃肠道间质瘤的转移扩散[55] [57]。DNA 倍体性作为 CIN 的反映, 已被用作多种癌症类型的预后标志物, 包括 LUSC、胰腺腺癌、卵巢上皮癌、胃腺癌、子宫内膜癌、前列腺腺癌、小儿神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤, 通常发现这是最重要的预后标志物, 独立于原发肿瘤部位、组织学类型或 TNM 分期状态[57]-[59]。在 LUSC 中, 基于 FISH 技术的 CIN 检测显示出强大的预后价值。CIN 阳性患者的总生存率为 33.3%, 而 CIN 阴性患者为 76.7%, 风险比达 3.47。多变量分析证实 CIN 的存在是生存的预测因素[56]。

## 4. CIN 在肺癌中的分子机制与临床意义

### 4.1. 肺癌中 CIN 的分子特征

肺癌中 CIN 的分子机制涉及多个相互关联的通路, 这些通路破坏了细胞分裂过程中正常的染色体分离。其中最显著的机制之一涉及有丝分裂纺锤体装置的缺陷。癌细胞常在前中期组装多极纺锤体, 这导致形成单根着丝粒与来自相反纺锤体极的微管相连的异常连接[60]。虽然大多数多极前中期细胞在后期开始前会恢复为双极分裂, 但残留的异常连接会因后期滞后染色体而导致染色体错误分离[40]。DNA 复制应激是驱动 CIN 的另一个核心机制。与染色体稳定细胞相比, 具有 CIN 的癌细胞表现出复制叉进程受损和 DNA 复制应激增加, 而结构性的染色体异常则促使有丝分裂中发生染色体错误分离[61] [62]。这形成了一个相互强化的循环, CIN 与复制应激相互驱动, 使癌细胞在适应挑战性环境时获得选择性优势[62] [63]。环境因素, 特别是香烟烟雾, 为肺癌中的 CIN 提供了特定的分子诱因。香烟烟雾冷凝物会抑制正常气道上皮细胞中 FANCD2 mRNA 的翻译, 而 FANCD2 表达的抑制足以诱导遗传不稳定性和程序性细胞死亡, 这种致癌物介导的 FANCD2 基因表达抑制为支气管癌变过程中的 CIN 提供了一个合理的分子机制[64]。

多项基因和通路已被确定为肺癌 CIN 的关键驱动因素。TP53 是涉及 CIN 最重要的肿瘤抑制基因之一, 在 60% 的人类恶性肿瘤中存在其基因改变[65] [66]。TP53 编码一种控制正常细胞增殖、DNA 损伤修复和凋亡的核磷蛋白, 其失活或突变与 CIN 表型直接相关[65]。FAT1 已成为另一个关键基因, 其基因改变会导致同源重组修复缺陷和 CIN, FAT1 缺失可引起持续性复制应激、有丝分裂失败率升高、核变形以及结构性 CIN (包括染色体易位和放射状染色体)增加[67]。在 EGFR 突变的 NSCLC 中, CIN 激活 cGAS-STING 信号通路, 导致 EGFR-TKI 耐药, 该通路的激活导致上皮-间质转化增强和 IL-6 等促肿瘤细胞因子的产生[68]。与 CIN 相关的其他基因包括 APC、BRCA1、Bub3 和 EB1, 而特定的癌基因如 EGFR 突变、ALK 基因重排和 ROS-1 改变常见于 NSCLC 循环肿瘤细胞中, 并促进 CIN 的发展[65] [69]。肺癌细胞常常出现多个染色体区域的缺失, 3p、13q、17p 是肺癌中 LOH 高发的染色体臂, 在小细胞肺癌中 >90%, 在非小细胞肺癌中 >70%。5q、10q、22q 在 SCLC 中发生 LOH 的几率 >60%, 同样 6q、9q、19q 在 NSCLC

中发生 LOH 的几率亦 >60% [5]。

## 4.2. CIN 与肺癌的转移及免疫微环境

CIN 促进转移的作用已在多种癌症类型中得到证实, 其中 LUAD 的 CIN 与转移负荷之间显示出特别强的相关性[70][71]。大规模基因组分析显示, 大多数复发性臂水平拷贝数改变在转移样本中富集, 特定的缺失区域(17p13.3-q11.2 和 19p13.3)在 LUAD 转移灶中显著富集[72]。

CIN 在肺癌中与免疫系统形成了一种矛盾关系: 初始的免疫原性反应最终演变为深度的免疫抑制。与基因组较稳定的肿瘤相比, 具有高 CIN 的人类肿瘤其免疫原性显著降低, 这通过肿瘤淋巴细胞浸润程度来判断[73]。这种免疫抑制表型的特点是, 细胞毒性免疫细胞类型和促炎性细胞因子的标志物表达减少, 同时对检查点阻断免疫疗法的反应也受到抑制[11][74]。

与 CIN 相关的免疫抑制通过多种细胞机制体现, 这些机制共同塑造了一个促肿瘤的微环境。在肺腺癌小鼠模型中, 肿瘤邻近非肿瘤区域中的非整倍体细胞会招募肿瘤相关巨噬细胞等免疫细胞, 导致肺泡巨噬细胞和中性粒细胞增多, 细胞毒性 CD8+ T 细胞减少, IFN- $\gamma$  水平降低, 这表明非整倍体细胞创造了一种有助于肺肿瘤发生和进展的免疫抑制特征[75]。

临床证据表明, 肺癌患者的高 CIN 与不同的免疫细胞组成模式和治疗结果相关。高 CIN 风险的患者表现出显著更高水平的 T 细胞耗竭特征, 但细胞毒性 T 细胞特征水平较低[75]。相反, CIN 相关风险评分较低的患者则表现出更高的 B 细胞、CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和髓样树突状细胞浸润, 并从免疫治疗中获得更大益处[76]。

免疫系统会主动抑制 CIN 的发展, 但这种保护机制在肿瘤进展过程中会受到损害。对 LUAD 的综合分析显示, 扩增/插入型拷贝数改变受到包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞和白细胞在内的多种免疫细胞的抑制, 而缺失型改变则主要受到受白细胞外渗信号引导的白细胞抑制[77]。然而, 小鼠模型表明, 过继免疫缺陷状态会导致更具侵袭性的肺腺癌发展, 免疫系统的两个主要分支 CD80 和钙网蛋白等信号介质的调节失常而被削弱[78]。

肺癌的时间演变过程显示 CIN 水平和免疫组成均发生渐进性变化。追踪从癌前病变到浸润性肺腺癌进展过程的研究观察到, 突变、染色体畸变、全基因组加倍和基因组不稳定性逐渐增加, 同时先天免疫细胞逐渐减少, 适应性免疫细胞(CD8+ T 细胞和  $\gamma\delta$  T 细胞除外, 它们在后期阶段减少)则被逐步招募[79]。在转移性疾病中, 与原发肿瘤相比, 远处转移灶往往表现出 CD8+ T 细胞水平降低和染色体不稳定性增加, 其特征是免疫抑制和免疫逃逸[80][81]。

## 4.3. CIN 与肺癌治疗应答及耐药

CIN 与肺癌治疗应答的关系在不同治疗模式下表现出不同的特征。有研究显示 CIN 评分、Treg 细胞密度、CD8+细胞毒性 T 细胞、CD45RO+记忆 T 细胞、CD56+ NK 细胞密度是 NSCLC 免疫治疗无效的影响因素[82]。CIN 与免疫治疗耐药之间的关系构成了一个尤为复杂的临床挑战。与 CIN 风险评分较低的患者相比, 高风险患者的临床结局更差, 且免疫浸润模式不同, 表现为 B 细胞、CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和髓样树突状细胞的浸润水平更低, 所以 CIN 相关风险评分较低的患者能从免疫治疗中获得更大益处[76]。CIN 的治疗意义延伸至针对 CIN 根本机制的新型治疗策略, 染色体不稳定的肿瘤会形成对 cGAS-STING 通路的生存依赖性, 这使得该通路成为一个潜在的治疗靶点[40][70]。

新兴证据表明, CIN 与治疗反应之间的关系可能具有情境依赖性。一些研究报告称, 在非小细胞肺癌中, 高水平的肿瘤非整倍体反而与免疫检查点阻断联合放射治疗的更好反应相关[70]。这突显了在制定肺癌患者治疗策略时, 需要采用精准医学方法, 综合考虑特定的 CIN 水平及其潜在的分子机制。

## 5. 结语与展望

CIN 是肿瘤发生发展的核心特征之一, 在实体瘤尤其是肺癌的发生、进展及治疗反应中发挥着重要作用。近年来的研究表明, CIN 不仅通过有丝分裂异常、DNA 损伤修复缺陷、复制压力及端粒功能障碍等多种分子机制驱动肿瘤基因组改变, 还通过增加肿瘤异质性、促进转移潜能以及重塑免疫微环境, 对肿瘤生物学行为产生深远影响。随着高通量测序、单细胞测序及液体活检等技术的发展, 研究者能够更加精确地评估肿瘤中的染色体异常, 为理解 CIN 在肿瘤演化中的作用提供了重要工具。

在肺癌中, CIN 与关键驱动基因(如 TP53、FAT1 等)的突变密切相关, 并与肿瘤转移、免疫逃逸及治疗耐药等临床重要过程密切联系。大量研究表明, CIN 不仅能够影响肺癌患者的预后, 还可能决定其对化疗、靶向治疗及免疫治疗的反应。因此, CIN 相关指标(如 CIN70 基因特征、拷贝数改变比例及非整倍体评分等)有望成为新的分子生物标志物, 用于患者分层和治疗策略优化。

尽管近年来关于 CIN 的研究取得了显著进展, 但仍存在若干亟待解决的问题。首先, 目前大多数 CIN 评估方法仍基于静态样本, 难以全面反映 CIN 这一动态演化过程; 其次, CIN 在不同肿瘤类型及不同分子亚型中的生物学作用具有明显的情境依赖性, 其具体机制仍有待进一步阐明; 此外, 如何将 CIN 相关分子特征转化为可操作的临床检测指标, 并用于指导个体化治疗, 仍需要更多临床研究加以验证。

未来, 随着多组学技术、单细胞分析及人工智能算法的发展, CIN 的动态监测和精准量化将成为可能。同时, 针对 CIN 相关信号通路(如 cGAS-STING 通路)的靶向治疗策略也展现出潜在的临床应用前景。深入解析 CIN 在肿瘤进化及免疫调控中的作用机制, 将有助于推动肺癌精准医学的发展, 并为新型抗肿瘤治疗策略的开发提供重要理论基础。

## 基金项目

重庆市自然科学基金(CSTB2023NSCQ-MSX0454)和重庆医科大学附属第二医院医疗技术创新项目“揭榜挂帅”。

## 参考文献

- [1] Chen, X., Agustinus, A.S., Li, J., DiBona, M. and Bakhom, S.F. (2025) Chromosomal Instability as a Driver of Cancer Progression. *Nature Reviews Genetics*, **26**, 31-46. <https://doi.org/10.1038/s41576-024-00761-7>
- [2] Drews, R.M., Hernando, B., Tarabichi, M., Haase, K., Lesluyes, T., Smith, P.S., *et al.* (2022) A Pan-Cancer Compendium of Chromosomal Instability. *Nature*, **606**, 976-983. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04789-9>
- [3] Al-Rawi, D.H., Lettera, E., Li, J., DiBona, M. and Bakhom, S.F. (2024) Targeting Chromosomal Instability in Patients with Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 645-659. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00923-w>
- [4] Lynch, A.R., Bradford, S., Zhou, A.S., Oxendine, K., Henderson, L., Horner, V.L., *et al.* (2024) A Survey of Chromosomal Instability Measures across Mechanistic Models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2309621121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2309621121>
- [5] 芮萌, 刘长庭. 染色体不稳定性与肺癌[J]. 军医进修学院学报, 2006(2): 150-152.
- [6] Chan, S.H. and Ngeow, J. (2017) Germline Mutation Contribution to Chromosomal Instability. *Endocrine-Related Cancer*, **24**, T33-T46. <https://doi.org/10.1530/erc-17-0062>
- [7] Namløs, H.M., Khelik, K., Nakken, S., Vodák, D., Hovig, E., Myklebost, O., *et al.* (2023) Chromosomal Instability and a Deregulated Cell Cycle Are Intrinsic Features of High-risk Gastrointestinal Stromal Tumours with a Metastatic Potential. *Molecular Oncology*, **17**, 2432-2450. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13514>
- [8] Richardson, T.E., Walker, J.M., Abdullah, K.G., McBrayer, S.K., Viapiano, M.S., Mussa, Z.M., *et al.* (2022) Chromosomal Instability in Adult-Type Diffuse Gliomas. *Acta Neuropathologica Communications*, **10**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01420-w>
- [9] Tubbs, A. and Nussenzweig, A. (2017) Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. *Cell*, **168**, 644-656. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.002>
- [10] 闫娣, 何审文, 杨盈盈, 等. 肺癌基因组不稳定性发生、发展机制及潜在治疗方法研究进展[J]. 检验医学与临床

- 床, 2025, 22(24): 3440-3446, 3452.
- [11] Wilhelm, T., Said, M. and Naim, V. (2020) DNA Replication Stress and Chromosomal Instability: Dangerous Liaisons. *Genes*, **11**, Article 642. <https://doi.org/10.3390/genes11060642>
- [12] Georgoulis, A., Vorgias, C., Chrousos, G. and Rogakou, E. (2017) Genome Instability and  $\gamma$ H2AX. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1979. <https://doi.org/10.3390/ijms18091979>
- [13] Anand, R.P., Tsaponina, O., Greenwell, P.W., Lee, C., Du, W., Petes, T.D., *et al.* (2014) Chromosome Rearrangements via Template Switching between Diverged Repeated Sequences. *Genes & Development*, **28**, 2394-2406. <https://doi.org/10.1101/gad.250258.114>
- [14] Diaz-Cano, S.J. (2012) Tumor Heterogeneity: Mechanisms and Bases for a Reliable Application of Molecular Marker Design. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 1951-2011. <https://doi.org/10.3390/ijms13021951>
- [15] Sikder, S., Bhattacharya, A., Agrawal, A., Sethi, G. and Kundu, T.K. (2024) Micro-RNAs in Breast Cancer Progression and Metastasis: A Chromatin and Metabolic Perspective. *Heliyon*, **10**, e38193. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38193>
- [16] Hosea, R., Hillary, S., Naqvi, S., Wu, S. and Kasim, V. (2024) The Two Sides of Chromosomal Instability: Drivers and Brakes in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01767-7>
- [17] Bakhoun, S.F. and Swanton, C. (2014) Chromosomal Instability, Aneuploidy, and Cancer. *Frontiers in Oncology*, **4**, Article 161. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00161>
- [18] Ali, J. (2018) Chromosomal Instability and Aneuploidy: A Conundrum in Cancer Evolution. *University of Ottawa Science Undergraduate Research Journal*, **1**, 28-32. <https://doi.org/10.18192/osurj.v1i1.3690>
- [19] Guerrero, A.A., Martínez, C.A. and van Wely, K.H. (2010) Merotelic Attachments and Non-Homologous End Joining Are the Basis of Chromosomal Instability. *Cell Division*, **5**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-5-13>
- [20] Strunnikov, A.V. (2010) One-Hit Wonders of Genomic Instability. *Cell Division*, **5**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-5-15>
- [21] Li, G., Wu, N., Ghabrial, J., Stinnett, V., Klausner, M., Morsberger, L., *et al.* (2025) Chromoanagenesis in Osteosarcoma. *Biomolecules*, **15**, Article 833. <https://doi.org/10.3390/biom15060833>
- [22] Mendez-Dorantes, C. and Burns, K.H. (2023) LINE-1 Retrotransposition and Its Dereglulation in Cancers: Implications for Therapeutic Opportunities. *Genes & Development*, **37**, 948-967. <https://doi.org/10.1101/gad.351051.123>
- [23] Stephens, P.J., Greenman, C.D., Fu, B., Yang, F., Bignell, G.R., Mudie, L.J., *et al.* (2011) Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single Catastrophic Event during Cancer Development. *Cell*, **144**, 27-40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055>
- [24] Nazaryan-Petersen, L., Bjerregaard, V.A., Nielsen, F.C., Tommerup, N. and Tümer, Z. (2020) Chromothripsis and DNA Repair Disorders. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 613. <https://doi.org/10.3390/jcm9030613>
- [25] Rodriguez, R. and Krishnan, Y. (2023) The Chemistry of Next-Generation Sequencing. *Nature Biotechnology*, **41**, 1709-1715. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01986-3>
- [26] Schwab, T.C., Perrig, L., Göller, P.C., Guebely De la Hoz, F.F., Lahousse, A.P., Minder, B., *et al.* (2024) Targeted Next-Generation Sequencing to Diagnose Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, 1162-1176. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00263-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00263-9)
- [27] Taluri, S., Oza, V.H., Soelter, T.M., Fisher, J.L. and Lasseigne, B.N. (2023) Inferring Chromosomal Instability from Copy Number Aberrations as a Measure of Chromosomal Instability across Human Cancers. *Cancer Reports*, **6**, e1902. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1902>
- [28] Torchinsky, D. and Ebenstein, Y. (2016) Sizing Femtogram Amounts of dsDNA by Single-Molecule Counting. *Nucleic Acids Research*, **44**, e17. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv904>
- [29] Marie, R., Pedersen, J.N., Bærlocher, L., Koprowska, K., Pødenphant, M., Sabatell, C., *et al.* (2018) Single-Molecule DNA-Mapping and Whole-Genome Sequencing of Individual Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 11192-11197. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804194115>
- [30] Van de Sande, B., Lee, J.S., Mutasa-Gottgens, E., Naughton, B., Bacon, W., Manning, J., *et al.* (2023) Applications of Single-Cell RNA Sequencing in Drug Discovery and Development. *Nature Reviews Drug Discovery*, **22**, 496-520. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00688-4>
- [31] Khan, S.U., Huang, Y., Ali, H., Ali, I., Ahmad, S., Khan, S.U., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing (scRNA-Seq): Advances and Challenges for Cardiovascular Diseases (CVDs). *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article ID: 102202. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102202>
- [32] Koval, A.P., Khromova, A.S., Blagodatskikh, K.A., Zhitnyuk, Y.V., Shtykova, Y.A., Alferov, A.A., *et al.* (2023)

- Application of PCR-Based Approaches for Evaluation of Cell-Free DNA Fragmentation in Colorectal Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1101179. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1101179>
- [33] Takahashi, N., Pongor, L., Agrawal, S.P., Shtumpf, M., Gurjar, A., Rajapakse, V.N., *et al.* (2025) Genomic Alterations and Transcriptional Phenotypes in Circulating Free DNA and Matched Metastatic Tumor. *Genome Medicine*, **17**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13073-025-01438-4>
- [34] 李佳佳, 陈默, 尧良清. 基于循环肿瘤 DNA 的染色体不稳定性检测在卵巢癌中的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(7): 521-524.
- [35] Li, J., Hubisz, M.J., Earlie, E.M., Duran, M.A., Hong, C., Varela, A.A., *et al.* (2023) Non-Cell-Autonomous Cancer Progression from Chromosomal Instability. *Nature*, **620**, 1080-1088. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06464-z>
- [36] Cho, W.K., Lee, J., Youn, S.M., *et al.* (2023) Liquid Biopsy Using cfDNA to Predict Radiation Therapy Response in Solid Tumors. *Radiation Oncology Journal*, **41**, 32-39.
- [37] Tosello, V., Grassi, A., Rose, D., Bao, L.C., Zulato, E., Dalle Fratte, C., *et al.* (2024) Binary Classification of Copy Number Alteration Profiles in Liquid Biopsy with Potential Clinical Impact in Advanced NSCLC. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 18545. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68229-6>
- [38] Fehlker, M., Huska, M.R., Jöns, T., Andrade-Navarro, M.A. and Kemmner, W. (2014) Concerted Down-Regulation of Immune-System Related Genes Predicts Metastasis in Colorectal Carcinoma. *BMC Cancer*, **14**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-64>
- [39] Mihaila, R.I., Gheorghe, A.S., Zob, D.L. and Stanculeanu, D.L. (2024) The Importance of Predictive Biomarkers and Their Correlation with the Response to Immunotherapy in Solid Tumors—Impact on Clinical Practice. *Biomedicines*, **12**, Article 2146. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092146>
- [40] Bakhoun, S.F. and Cantley, L.C. (2018) The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment. *Cell*, **174**, 1347-1360. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.027>
- [41] Baudoin, N.C. and Bloomfield, M. (2021) Karyotype Aberrations in Action: The Evolution of Cancer Genomes and the Tumor Microenvironment. *Genes*, **12**, Article 558. <https://doi.org/10.3390/genes12040558>
- [42] McGranahan, N., Rosenthal, R., Hiley, C.T., Rowan, A.J., Watkins, T.B.K., Wilson, G.A., *et al.* (2017) Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution. *Cell*, **171**, 1259-1271.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.001>
- [43] Sokač, M., Ahrenfeldt, J., Litchfield, K., Watkins, T.B.K., Knudsen, M., Dyrskjøt, L., *et al.* (2022) Classifying cGAS-STING Activity Links Chromosomal Instability with Immunotherapy Response in Metastatic Bladder Cancer. *Cancer Research Communications*, **2**, 762-771. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-22-0047>
- [44] Requesens, M., Fojjer, F., Nijman, H.W. and de Bruyn, M. (2024) Genomic Instability as a Driver and Suppressor of Anti-Tumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1462496. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1462496>
- [45] Cheng, P., Singh, K., Reeves, R.H. and Davoli, T. (2026) The Hallmarks of Aneuploidy in Cancer and Congenital Syndromes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **26**, 103-138.
- [46] Xian, S., Dosset, M., Almanza, G., Searles, S., Sahani, P., Waller, T.C., *et al.* (2021) The Unfolded Protein Response Links Tumor Aneuploidy to Local Immune Dysregulation. *EMBO reports*, **22**, e52509. <https://doi.org/10.15252/embr.202152509>
- [47] Salgueiro, L., Buccitelli, C., Rowald, K., Somogyi, K., Kandala, S., Korbelt, J.O., *et al.* (2020) Acquisition of Chromosome Instability Is a Mechanism to Evade Oncogene Addiction. *EMBO Molecular Medicine*, **12**, e10941. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910941>
- [48] Thompson, L., Jeusset, L., Lepage, C. and McManus, K. (2017) Evolving Therapeutic Strategies to Exploit Chromosome Instability in Cancer. *Cancers*, **9**, Article 151. <https://doi.org/10.3390/cancers9110151>
- [49] Rangel, N., Forero-Castro, M. and Rondón-Lagos, M. (2017) New Insights in the Cytogenetic Practice: Karyotypic Chaos, Non-Clonal Chromosomal Alterations and Chromosomal Instability in Human Cancer and Therapy Response. *Genes*, **8**, Article 155. <https://doi.org/10.3390/genes8060155>
- [50] Swanton, C. and Caldas, C. (2009) Molecular Classification of Solid Tumours: Towards Pathway-Driven Therapeutics. *British Journal of Cancer*, **100**, 1517-1522. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605031>
- [51] Tamaki, S., Suzuki, K., Abe, I., Endo, Y., Kakizawa, N., Watanabe, F., *et al.* (2022) Overexpression of Satellite RNAs in Heterochromatin Induces Chromosomal Instability and Reflects Drug Sensitivity in Mouse Cancer Cells. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 10999. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15071-3>
- [52] Seachrist, D.D., Anstine, L.J. and Keri, R.A. (2021) Up to Your NEK2 in Cin. *Oncotarget*, **12**, 723-725. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27918>
- [53] Lynch, A.R., Arp, N.L., Zhou, A.S., Weaver, B.A. and Burkard, M.E. (2022) Quantifying Chromosomal Instability from Intratumoral Karyotype Diversity Using Agent-Based Modeling and Bayesian Inference. *eLife*, **11**, e69799.

- <https://doi.org/10.7554/elife.69799>
- [54] Hintzen, D.C., Soto, M., Schubert, M., Bakker, B., Spierings, D.C.J., Szuhai, K., *et al.* (2022) The Impact of Monosomies, Trisomies and Segmental Aneuploidies on Chromosomal Stability. *PLOS ONE*, **17**, e0268579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268579>
- [55] How, C., Bruce, J., So, J., Pintilie, M., Haibe-Kains, B., Hui, A., *et al.* (2015) Chromosomal Instability as a Prognostic Marker in Cervical Cancer. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 361. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1372-0>
- [56] Yoo, J., Seo, K.W., Jang, S.J., Oh, Y., Shim, T.S., Kim, W.S., *et al.* (2010) The Relationship between the Presence of Chromosomal Instability and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Fluorescence in Situ Hybridization Analysis of Paraffin-Embedded Tissue from 47 Korean Patients. *Journal of Korean Medical Science*, **25**, 863-867. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.6.863>
- [57] Vishwakarma, R. and McManus, K.J. (2020) Chromosome Instability; Implications in Cancer Development, Progression, and Clinical Outcomes. *Cancers*, **12**, Article 824. <https://doi.org/10.3390/cancers12040824>
- [58] Pradhan, M., Abeler, V.M., Danielsen, H.E., Sandstad, B., Tropé, C.G., Kristensen, G.B., *et al.* (2012) Prognostic Importance of DNA Ploidy and DNA Index in Stage I and II Endometrioid Adenocarcinoma of the Endometrium. *Annals of Oncology*, **23**, 1178-1184. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr368>
- [59] Tsavaris, N., Kavantzis, N., Tsigritis, K., Xynos, I.D., Papadoniou, N., Lazaris, A., *et al.* (2009) Evaluation of DNA Ploidy in Relation with Established Prognostic Factors in Patients with Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis. *BMC Cancer*, **9**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-264>
- [60] Silkworth, W.T., Nardi, I.K., Scholl, L.M. and Cimini, D. (2009) Multipolar Spindle Pole Coalescence Is a Major Source of Kinetochore Mis-Attachment and Chromosome Mis-Segregation in Cancer Cells. *PLOS ONE*, **4**, e6564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006564>
- [61] Giam, M. and Rancati, G. (2015) Aneuploidy and Chromosomal Instability in Cancer: A Jackpot to Chaos. *Cell Division*, **10**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13008-015-0009-7>
- [62] Burrell, R.A., McClelland, S.E., Endesfelder, D., Groth, P., Weller, M., Shaikh, N., *et al.* (2013) Replication Stress Links Structural and Numerical Cancer Chromosomal Instability. *Nature*, **494**, 492-496. <https://doi.org/10.1038/nature11935>
- [63] Ren, L., Chen, L., Wu, W., Garribba, L., Tian, H., Liu, Z., *et al.* (2017) Potential Biomarkers of DNA Replication Stress in Cancer. *Oncotarget*, **8**, 36996-37008. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16940>
- [64] Hays, L.E., Zodrow, D.M., Yates, J.E., Deffebach, M.E., Jacoby, D.B., Olson, S.B., *et al.* (2008) Cigarette Smoke Induces Genetic Instability in Airway Epithelial Cells by Suppressing FANCD2 Expression. *British Journal of Cancer*, **98**, 1653-1661. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604362>
- [65] Freitas, M.O., Gartner, J., Rangel-Pozzo, A. and Mai, S. (2020) Genomic Instability in Circulating Tumor Cells. *Cancers*, **12**, Article 3001. <https://doi.org/10.3390/cancers12103001>
- [66] Thompson, S.L. and Compton, D.A. (2010) Proliferation of Aneuploid Human Cells Is Limited by a P53-Dependent Mechanism. *Journal of Cell Biology*, **188**, 369-381. <https://doi.org/10.1083/jcb.200905057>
- [67] Hsu, T., Huang, C., Huang, C., Huang, M., Yeh, C., Chao, T., *et al.* (2019) Targeting FAT1 Inhibits Carcinogenesis, Induces Oxidative Stress and Enhances Cisplatin Sensitivity through Dereglulation of LRP5/WNT2/GSS Signaling Axis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, **11**, Article 1883. <https://doi.org/10.3390/cancers11121883>
- [68] Yonesaka, K., Kurosaki, T., Tanizaki, J., Kawakami, H., Tanaka, K., Maenishi, O., *et al.* (2025) Chromosomal Instability Is Associated with cGAS-STING Activation in EGFR-TKI Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cells*, **14**, Article 447. <https://doi.org/10.3390/cells14060447>
- [69] Pailler, E., Auger, N., Lindsay, C.R., Vielh, P., Islas-Morris-Hernandez, A., Borget, I., *et al.* (2015) High Level of Chromosomal Instability in Circulating Tumor Cells of Ros1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **26**, 1408-1415. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv165>
- [70] Dhital, B. and Rodriguez-Bravo, V. (2023) Mechanisms of Chromosomal Instability (CIN) Tolerance in Aggressive Tumors: Surviving the Genomic Chaos. *Chromosome Research*, **31**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s10577-023-09724-w>
- [71] Nguyen, B., Fong, C., Luthra, A., Smith, S.A., DiNatale, R.G., Nandakumar, S., *et al.* (2022) Genomic Characterization of Metastatic Patterns from Prospective Clinical Sequencing of 25,000 Patients. *Cell*, **185**, 563-575.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>
- [72] Zhang, J., Dong, S., Ji, L., Zhou, J., Chen, Z.H., Su, J., *et al.* (2022) Intratumoral Genetic and Immune Microenvironmental Heterogeneity in T4N0M0 (Diameter  $\geq 7$  cm) Non-Small Cell Lung Cancers. *Thoracic Cancer*, **13**, 1333-1341. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14393>
- [73] Tripathi, R., Modur, V., Senovilla, L., Kroemer, G. and Komurov, K. (2019) Suppression of Tumor Antigen Presentation during Aneuploid Tumor Evolution Contributes to Immune Evasion. *Oncot Immunology*, **8**, Article ID: 1657374.

- <https://doi.org/10.1080/2162402x.2019.1657374>
- [74] Bakhoun, S.F., Ngo, B., Laughney, A.M., Cavallo, J., Murphy, C.J., Ly, P., *et al.* (2018) Chromosomal Instability Drives Metastasis through a Cytosolic DNA Response. *Nature*, **553**, 467-472. <https://doi.org/10.1038/nature25432>
- [75] Alikhanyan, K., Chen, Y., Somogyi, K., Kraut, S. and Sotillo, R. (2021) Mad2 Induced Aneuploidy Contributes to Eml4-Alk Driven Lung Cancer by Generating an Immunosuppressive Environment. *Cancers*, **13**, Article 6027. <https://doi.org/10.3390/cancers13236027>
- [76] Guo, S., Li, T., Xu, D., Xu, J., Wang, H., Li, J., *et al.* (2022) Prognostic Implications and Immune Infiltration Characteristics of Chromosomal Instability-Related Dysregulated Cerna in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 843640. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.843640>
- [77] Rao, C.V., Xu, C., Farooqui, M., Zhang, Y., Asch, A.S. and Yamada, H.Y. (2021) Survival-Critical Genes Associated with Copy Number Alterations in Lung Adenocarcinoma. *Cancers*, **13**, Article 2586. <https://doi.org/10.3390/cancers13112586>
- [78] Yamada, H.Y., Kumar, G., Zhang, Y., Rubin, E., Lightfoot, S., Dai, W., *et al.* (2016) Systemic Chromosome Instability in Shugoshin-1 Mice Resulted in Compromised Glutathione Pathway, Activation of Wnt Signaling and Defects in Immune System in the Lung. *Oncogenesis*, **5**, e256. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2016.56>
- [79] Zhang, J., Hu, X., Zhu, B., *et al.* (2024) The Evolution of Lung Adenocarcinoma Precursors Is Associated with Chromosomal Instability and Transition from Innate to Adaptive Immune Response/Evasion. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4396272/v1>
- [80] Tang, W., Fan, X., Bao, H., Fu, R., Liang, Y., Wu, M., *et al.* (2023) Acquired DNA Damage Repairs Deficiency-Driven Immune Evolution and Involved Immune Factors of Local versus Distant Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology*, **12**, Article ID: 2215112. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2023.2215112>
- [81] Lee, W., Reuben, A., Hu, X., McGranahan, N., Chen, R., Jalali, A., *et al.* (2020) Multiomics Profiling of Primary Lung Cancers and Distant Metastases Reveals Immunosuppression as a Common Characteristic of Tumor Cells with Metastatic Plasticity. *Genome Biology*, **21**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02175-0>
- [82] 王雪春, 邱红美, 顾学红, 等. 基于 CIN 和 TILs 密度的联合模型对 NSCLC 免疫治疗疗效的预测价值[J]. 现代实用医学, 2025, 37(5): 471-475.