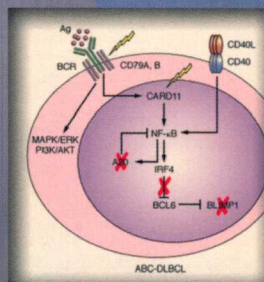
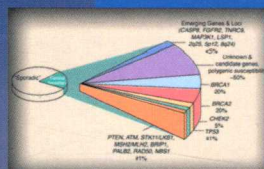
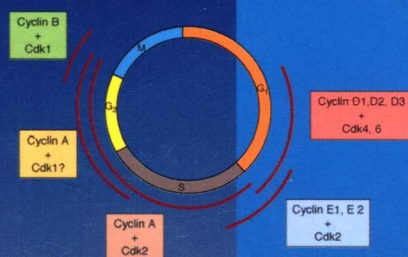
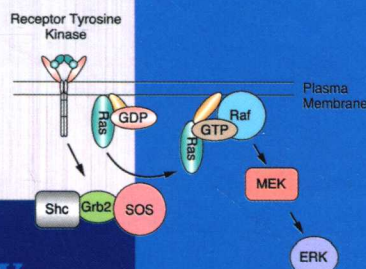


基础卷

Theodore S. Lawrence

Steven A. Rosenberg

主 译 李桂源 向娟娟 武明花



科学出版社

中文翻译版

癌 症

基础卷

Cancer: Principles & Practice of Oncology

Primer of the Molecular Biology of Cancer

主 编 Vincent T. DeVita, Jr.

Theodore S. Lawrence

Steven A. Rosenberg

主 译 李桂源 向娟娟 武明花

科 学 出 版 社

北 京

R73
D236.02
1

图字:01-2011-8194 号

内 容 简 介

本书为国际经典著作《癌症》(*Cancer: Principles & Practice of Oncology*)的基础卷,以前沿的视野介绍了癌症基础研究领域的最新研究成果。《癌症》(原书第9版)分基础卷和临床卷,由国际上肿瘤学权威专家撰写并多次再版。在本卷中,除了有经典的肿瘤学研究的基础理论,还加入了包括第二代测序技术、肿瘤代谢、肿瘤干细胞、侵袭转移模型、个体化医疗等新领域的最新发现,同时紧跟临床肿瘤学的发展,基础与临床相结合,重点阐明这些新的研究进展如何实现临床转化,从而影响对癌症患者的诊疗。

本书适宜于肿瘤和分子生物学、细胞生物学专业的高年级本科生,硕士、博士研究生,科研人员和临床医生参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

癌症·基础卷/(美)德维塔(DeVita, V. T.)等主编;李桂源,向娟娟,武明花译. —北京:科学出版社,2012. 5

ISBN 978-7-03-033695-8

I. 癌… II. ①德… ②李… ③向… ④武… III. 肿瘤学:分子生物学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 034558 号

责任编辑:杨小玲 / 责任校对:林青梅 钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg: *Cancer: Principles & Practice of Oncology—Primer of the Molecular Biology of Cancer*

ISBN 978-1-4511-1897-1

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.

This is a Chinese translation published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, Inc., USA.

本书限中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾)销售。

本书封面贴有 Wolters Kluwer Health 激光防伪标签,无标签者不得销售。

本书中提到了一些药物的适应证、不良反应和剂量,它们可能需要根据实际情况进行调整。读者须仔细阅读药品包装盒内的使用说明书,并遵照医嘱使用,本书的作者、译者、编辑、出版者和销售商对相应的后果不承担任何法律责任。

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年5月第一版 开本:787×1092 1/16

2012年5月第一次印刷 印张:31 1/4 插页:8

字数:739 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《癌症》(基础卷)翻译人员

主 译 李桂源 向娟娟 武明花

副主译 熊 炜 彭淑平 李夏雨

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

李桂源 李夏雨 李小玲 卢建红

马 健 彭淑平 谭 琛 唐敬群

武明花 向 波 向娟娟 肖 岚

熊 炜 杨 静 曾朝阳 周 鸣

周艳宏

CONTRIBUTORS

Anupriya Agarwal, PhD

Postdoctoral Fellow
Department of Hematology/Oncology
Center for Hematologic Malignancies
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

Nishant Agrawal, MD

Department of Otolaryngology-Head and
Neck Surgery
Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Matthew L. Anderson, MD, PhD

Assistant Professor
Division of Gynecologic Oncology
Baylor College of Medicine
Attending Surgeon
Texas Cancer Institute
Saint Luke's Episcopal Hospital
Houston, Texas

Cristina R. Antonescu, MD

Department of Pathology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Vivek K. Arora, MD, PhD

Fellow
Human Oncology & Pathogenesis Program
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

David A. Barbie, MD

Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Alberto Bardelli, PhD

Laboratory of Molecular Genetics
Institute for Cancer Research and Treatment
University of Torino Medical School
Candiolo, Italy

John C. Byrd, MD

Division of Hematology and Comprehensive
Cancer Center
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Joseph Califano, MD

Department of Otolaryngology-Head and
Neck Surgery
Johns Hopkins Medical Institutions
Milton J. Dance Head and Neck Center
Greater Baltimore Medical Center
Baltimore, Maryland

Lewis C. Cantley, PhD

Clinical Oncology
Merck Research Laboratories
Upper Gwynned, Pennsylvania

David P. Carbone, MD, PhD

Professor of Medicine & Cancer Biology
Department of Medicine/Hematology &
Oncology
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Chris L. Carpenter, PhD

Division of Signal Transduction
Department of Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Webster K. Cavenee, PhD

Director and Distinguished Professor
Ludwig Institute for Cancer Research
University of California, San Diego
La Jolla, California

Jan Cerny, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine
Department of Medicine
Division of Hematology and Oncology
University of Massachusetts
University of Massachusetts Memorial
Medical Center
Worcester, Massachusetts

Yu Chen, MD, PhD

Fellow
Human Oncology & Pathogenesis Program
Fellow
Department of Medicine
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Lynda Chin, MD

Professor of Dermatology
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Gina G. Chung, MD

Assistant Professor
Department of Internal Medicine
Yale Cancer Center
Yale University School of Medicine
Smilow Cancer Hospital
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut

Riccardo Dalla-Favera, MD

Professor and Director
Institute for Cancer Genetics
Columbia University
New York, New York

Alan D. D'Andrea, MD

Dana Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Michael W. Deininger, MD, PhD

Maxwell M. Wintrobe, MD Presidential
Endowed Chair in Internal Medicine
Chief, Division of Hematology and
Hematologic Malignancies
Department of Internal Medicine University of
Utah/Huntsman Cancer Institute
Salt Lake City, Utah

Ronald A. DePinho, MD

Director
Belfer Institute for Applied Cancer Science
Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Professor
Department of Medicine
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

John E. Dick, PhD

Professor
Department of Molecular Biology
University of Toronto
Canada Research Chair in Stem Cell Biology,
Senior Scientist
Department of Cellular and Molecular Biology
University Health Network
Toronto, Ontario, Canada

Lee M. Ellis, MD

Professor of Surgery and Cancer Biology
Department of Surgical Oncology and Cancer
Biology
University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Levi A. Garraway, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine, Harvard
Medical School
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Senior Associate Member, The Broad Institute
of Harvard and MIT
Cambridge, Massachusetts

David J. Gordon, MD, PhD

Instructor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Department of Hematology/Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Joe W. Grisham, MD

Senior Scientist
Laboratory of Experimental
Carcinogenesis
Center for Cancer Research, NCI, National
Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Patrick K. Ha, MD

Department of Otolaryngology-Head and
Neck Surgery
Johns Hopkins Medical Institutions
Milton J. Dance Head and Neck Center
Greater Baltimore Medical Center
Baltimore, Maryland

William C. Hahn, MD, PhD

Associate Professor
Department of Medicine
Harvard Medical School
Division Chief
Department of Molecular and Cellular
Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Lyndsay N. Harris, MD

Associate Professor
Yale Cancer Center, Section of Medical
Oncology
Co-Director Breast Disease Unit
Smilow Cancer Hospital
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut

Lee J. Helman, MD

Scientific Director for Clinical Research
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Erin W. Hofstadter, MD

Assistant Professor
Yale Cancer Center, Section of Medical
Oncology
Yale University
Smilow Cancer Hospital
Yale-New Haven Hospital
New Haven, Connecticut

Leora Horn, MD, MS

Assistant Professor
Department of Internal Medicine
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Ralph H. Hruban, MD

Department of Pathology
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

C. David James, PhD

Professor
Department of Neurological Surgery
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Peter A. Jones, MD

Distinguished Professor
Department of Urology, Biochemistry
and Molecular Biology
Keck School of Medicine of
University of Southern California
Director, Cancer Center
University of Southern California/Norris
Comprehensive Cancer Center
Los Angeles, California

Vassiliki Karantza, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Medicine-Medical
Oncology
Cancer Institute of New Jersey
Attending Physician
Robert Wood Johnson University Hospital
New Brunswick, New Jersey

Jacob Kaufman

Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Robert S. Kerbel, PhD

Professor
Department of Biophysics
Senior Scientist
Department of Molecular & Cellular
Biology Research
Sunnybrook Health Sciences Centre
Toronto, Ontario, Canada

Scott E. Kern, MD

Professor
Department of Oncology
Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Margaret A. Knowles, PhD

Professor of Experimental Cancer Research
Section of Experimental Oncology
Leeds Institute of Molecular Medicine
St. James's University Hospital
University of Leeds
Leeds, United Kingdom

Raju Kucherlapati, PhD

Paul C. Cabot Professor of Genetics
Department of Genetics
Harvard Medical School
Professor of Medicine
Departments of Medicine and Genetics
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

W. Marston Linehan, MD

Chief
Urologic Oncology Branch
National Cancer Institute
National Institute of Health
Bethesda, Maryland

Carlos López-Otín

Departamento de Bioquímica y Biología
Molecular
Instituto Universitario de Oncología
(IUOPA)
Universidad de Oviedo
Oviedo, Spain

David N. Louis, MD

James Homer Wright Pathology Laboratories
Massachusetts General Hospital and
Harvard Medical School
Pathology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

David Malkin, MD, FRCPC

Professor
Department of Pediatrics
University of Toronto
Senior Staff Oncologist
Division of Hematology/Oncology
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Joan Massagué, PhD

Member and Chair
Cancer Biology and Genetics Program
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Matthew Meyerson, PhD

Department of Medical Oncology and Center for
Genome Discovery
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts
Broad Institute of Cambridge, Massachusetts
Broad Institute of Harvard and M.I.T.
Cambridge, Massachusetts

Karin B. Michels, ScD, PhD

Associate Professor
Harvard Medical School
Co-Director
Obstetrics and Gynecology
Epidemiology Center
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Andy J. Minn, MD, PhD

Assistant Professor, Assistant Investigator
Department of Radiation Oncology
Abramson Family Cancer Research Institute
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Torsten O. Nielsen, MD, PhD, FRCPC

Associate Professor
Department of Pathology and
Laboratory Medicine
University of British Columbia
Pathologist
Provincial Pathology Program
British Columbia Cancer Agency
Vancouver, Canada

Urban Novak, MD

Research Scientist
Institute for Cancer Genetics
Columbia University
New York, New York
Klinik und Poliklinik für Medizinische
Onkologie
INSELSPITAL, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
Switzerland

Kunle Odunsi, MD, PhD

Professor and Chairman
Department of Gynecologic Oncology
Roswell Park Cancer Institute
Buffalo, New York

Laura Pasqualucci, MD

Associate Professor
Department of Pathology and
Cell Biology
Institute for Cancer Genetics
Columbia University
New York, New York

Tanja B. Pejovic, MD, PhD, FACOG

Assistant Professor, Division Chief
Gynecological Oncologist
Department of Obstetrics and Gynecology
Knight Cancer Institute
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

David Pellman, MD

Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Glen D. Raffel, M.D., Ph.D.

Assistant Professor of Medicine
Department of Medicine
Division of Hematology and Oncology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Steven I. Reed, PhD

Professor
Department of Molecular Biology
The Scripps Research Institute
La Jolla, California

Anil K. Rustgi, MD

T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics
Chief of Gastroenterology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Yardena Samuels, PhD

Assistant Professor
Cancer Genetics Branch
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Charles L. Sawyers, MD

Investigator
Howard Hughes Medical Institute
Chairman
Human Oncology & Pathogenesis Program
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Laura S. Schmidt, PhD

Principal Scientist
SAIC-Frederick, Inc.
NCI-Frederick
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Norman E. Sharpless, MD

Associate Professor
Department of Medicine and Genetics
The University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Ramesh A. Shivdasani, MD, PhD

Associate Professor
Department of Medicine
Harvard Medical School
Associate Professor
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Samuel Singer, MD

Professor of Surgery
Department of Surgery
Weill Cornell Medical College
Member with Tenure-of-Title
Chief, Gastric and Mixed
Tumor Service
Department of Surgery
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
New York, New York

Snorri S. Thorgeirsson, MD, PhD

Chief
Laboratory of Experimental
Carcinogenesis
Center for Cancer Research
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Matthew G. Vander Heiden, MD

Koch Institute for Integrative Cancer Research
at M.I.T.
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Jean C.Y. Wang, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Medicine
University of Toronto
Affiliate Scientist
Division of Stem Cell and Developmental Biology
Ontario Cancer Institute
Toronto, Ontario, Canada

Samuel A. Wells, Jr., MD

Senior Clinician
Medical Oncology Branch
National Cancer Institute
Center for Cancer Research
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Eileen White, PhD

Professor
Department of Molecular Biology and
Biochemistry
Rutgers University
Associate Director for Basic Science
Cancer Institute of New Jersey
New Brunswick, New Jersey

Kwok-Kin Wong, MD, PhD

Associate Professor
Department of Medical Oncology
Dana Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Attending Physician
Department of Medicine
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

前 言

随着分子生物学信息的发展,其对理解癌细胞恶性转化的性质和独特行为产生了深远的影响。由于在分子水平对生物学过程的深入了解,几乎所有的癌症研究领域都发生了转变。这场在分子生物学上彻底变革的转变已渗透到临床肿瘤学的各个方面,涵盖预防、筛查、精确诊断和合适治疗的选择。新的分子信息迅速积累,从事研究的科学家和临床肿瘤学专家正在不懈努力,以跟上信息发展的步伐。

在本书中,我们将癌症分子生物学基础科学知识综合了起来。本书的编排设计十分适合对癌症研究感兴趣的科研人员以及需要了解新进展的肿瘤学科医生,这些新进展对于癌症患者的诊疗将会产生深远影响。

分子生物学和临床肿瘤学领域的顶尖科学家和临床医生为本书贡献了他们精湛的专业知识。本书分为两个部分。第一部分包括 13 章,主要讲述癌症分子生物学的基本原理,为了解癌细胞的行为提供了基本框架。第二部分包括这些新进展如何影响 19 种常见癌症的生物学研究,重点阐明这些新的研究进展如何实现临床转化,从而影响对癌症患者的诊疗。本卷书是从我们的一本综合性的教科书 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 浓缩而成,以期在这个快速发展的领域为科研工作者和临床医生提供简明的信息。

Vincent T. DeVita, Jr., MD

Theodore S. Lawrence, MD, PhD

Steven A. Rosenberg, MD, PhD

目 录

第一部分 癌症的基本原理

第一章	癌症基因组	(3)
第二章	基因组不稳定的机制	(27)
第三章	癌症的表观遗传学	(54)
第四章	端粒、端粒酶与癌症	(64)
第五章	细胞信号、生长因子及其受体	(78)
第六章	细胞周期	(95)
第七章	细胞死亡的机制	(115)
第八章	肿瘤代谢	(129)
第九章	血管生成	(144)
第十章	侵袭与转移	(162)
第十一章	肿瘤干细胞	(185)
第十二章	个性化癌症医学生物学	(204)
第十三章	小分子激酶抑制剂的靶向治疗	(216)

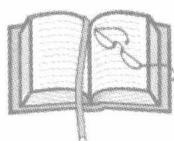
第二部分 各种常见肿瘤的分子生物学

第十四章	头颈部肿瘤	(237)
第十五章	肺癌	(246)
第十六章	食管癌和胃癌	(262)
第十七章	胰腺癌	(269)
第十八章	肝癌	(277)
第十九章	结直肠癌	(286)
第二十章	肾癌	(302)
第二十一章	膀胱癌	(312)
第二十二章	前列腺癌	(325)
第二十三章	妇科肿瘤	(338)
第二十四章	乳腺癌	(352)
第二十五章	内分泌肿瘤	(366)
第二十六章	肉瘤	(379)
第二十七章	皮肤黑色素瘤	(395)
第二十八章	中枢神经系统肿瘤	(410)
第二十九章	儿童癌症	(422)
第三十章	淋巴瘤	(436)
第三十一章	急性白血病	(456)
第三十二章	慢性白血病	(476)

彩图

第一部分

癌症的基本原理



第一章 癌症基因组

人们普遍认为癌症本质上是一种遗传病,体细胞基因组分子改变的累积是癌症发展的基础(图 1-1,彩图 1-1)。在过去的五年中,人类基因组序列的获得以及 DNA 测序技术的进步,极大地提高了人们对这类疾病的认识。这些新的见解正从多个层次改变着肿瘤学领域:

- 1. 基因组图谱正在重构肿瘤分类学,推动其从基于组织学水平向基于遗传学水平转变。
- 2. 针对在肿瘤发生过程中发生改变的分子而设计的抗癌药物获得成功,证实了体细胞遗传改变是癌症治疗的恰当靶标。
- 3. 肿瘤基因分型正在帮助临床医生寻找针对患者肿瘤的最佳治疗方案,以进行个体化治疗。
- 4. 肿瘤特异性的 DNA 改变作为高度灵敏的生物标记可用于疾病的检测和监控。
- 5. 对多种癌症基因组进行分析将鉴定更多的靶点,针对这些靶点进行深入的药理学研究无疑会产生新的治疗方法。

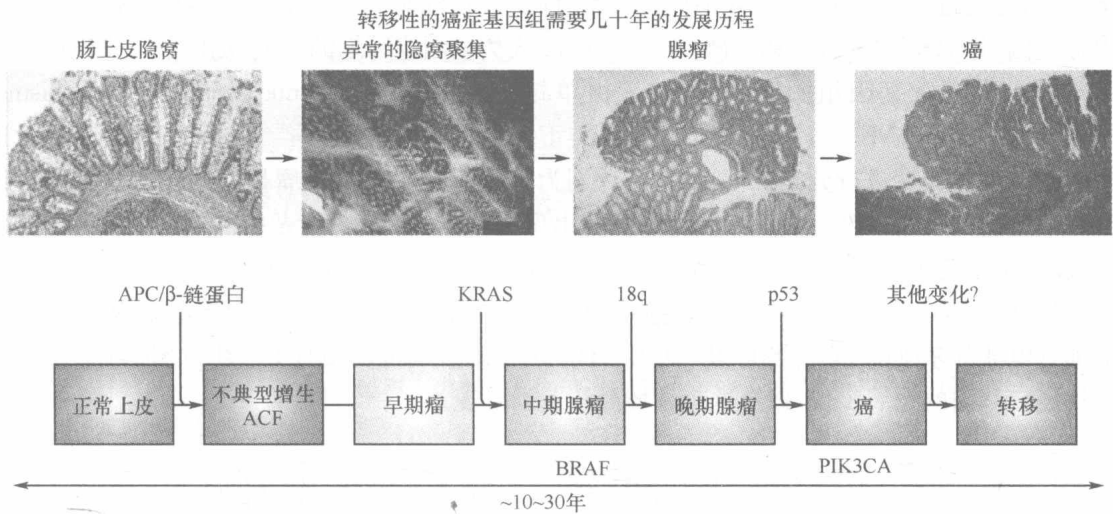


图 1-1 与肿瘤演进相关的基因组和组织病理学发展步骤代表性草图:从起源细胞发生初始突变到转移的形成(彩图 1-1)

它令人信服地展示了像胰腺癌和结肠癌等实体瘤的基因组全貌,这要求积累许多遗传学事件,该过程需要几十年才能完成。这个时间段为疾病的早期诊断(通常与非常好的预后相关)提供了不可多得的机会

本章将综述散发性癌症遗传基础方面的进展。有关家族性癌症的专题详见第十二章。本章重点介绍新的整合的基因组研究方法,以全面系统地评价肿瘤演进过程中发生的遗传学改变。利用这些强有力的工具,在未来的十年中,癌症的研究、诊断和治疗将从容转型。

癌症基因及其突变

癌症基因被广义地分为瘤基因和抑瘤基因。打个经典的比方,瘤基因可被比做是汽车的油门,所以瘤基因产生的突变将导致油门连续被踩下²。抑瘤基因则恰恰相反,起到“刹车”的作用²,当没有发生突变的时候它们能抑制肿瘤的生成。瘤基因和抑瘤基因可以根据它们在肿瘤中的体细胞突变特性来分类¹。瘤基因的突变往往发生于特定的突变热点,在不同肿瘤中常影响同一密码子或聚集于相邻的密码子。此外,瘤基因的突变大多为错义突变,并且突变常常只影响到一个等位基因,导致它们发生杂合改变。相反,抑瘤基因经常在整个基因都发生突变,大量的突变可导致编码蛋白的截短,并且通常同时影响两个等位基因,导致杂合性缺失。恶性肿瘤中体细胞突变的主要类型包括碱基替换、小的插入和缺失(indels)、染色体重排和拷贝数变异(将在第二章进一步阐述)。

癌症基因的鉴定

人类基因组计划的完成,标志着生物医学科学一个新时代的到来³。对人类基因组序列和结构的认识,使人们可以系统地分析肿瘤发生和发展过程中的遗传学改变。在人类基因组被解析前,已通过肿瘤病毒分析、连锁分析、杂合性缺失和细胞遗传学等方法成功地发现了几个癌症基因,如 *KRAS*、*TP53* 和 *APC*^{4,5}。2004 年,人类基因组计划的完成,提供了一张以序列为基础的人类正常基因组图谱,并构建了由单核苷酸多态(single nucleotide polymorphisms, SNPs)构成的 HapMap。HapMap 描绘了人类正常基因组的结构变异^{6,7},使我们能极高通量地对癌症体细胞突变进行分类。现在,这些计划为鉴定所有的人类肿瘤相关的遗传学改变提供了一个空前的机遇。这一宏伟的目标第一次出现在科学家们能力所及的范围内。已有研究表明,以系统鉴定癌症演进相关的体细胞突变为目标的策略是有效的。值得注意的是,人类基因组计划、HapMap 计划,以及下面将要描述的候选法和基于家系的基因克隆方法,都是采用以毛细管电泳为基础的 DNA 测序技术(第一代测序,又称 Sanger 测序)。图 1-2 清晰地说明了寻找癌症基因的发展步伐,以及这个领域最相关的发现。

癌症基因组研究:工具和质量控制

为了进行癌症基因组的突变分析,必须有高质量的试剂并完成一些质量控制以确定得到的数据是可靠的。在癌症中检测体细胞突变(即肿瘤特异的突变),需要有来自同一个体的肿瘤 DNA 和种系 DNA,特别是在正常人类基因组变异尚未完全弄清楚时。在研究实体瘤的时候,同一个体的正常基因组 DNA 可以从患者的血液或者癌旁组织中得到。

癌症样本(不论来自活检或者手术区)常包含恶性和非恶性(基质)的细胞。大部分基因组分析要求样本中高度富集肿瘤组织。这些样本可以通过肿瘤细胞系早期传代、小鼠异种移植或者在病理学家指导下对肿瘤组织选择性地在大体或显微切割而获得。这样可以分离肿瘤来源的 DNA 并灵敏地检测体细胞突变,否则由于正常组织的污染,突变将被掩盖。重要的是,得到的基因组 DNA 的质量可能受到其来源的影响。手术切除样本通常因

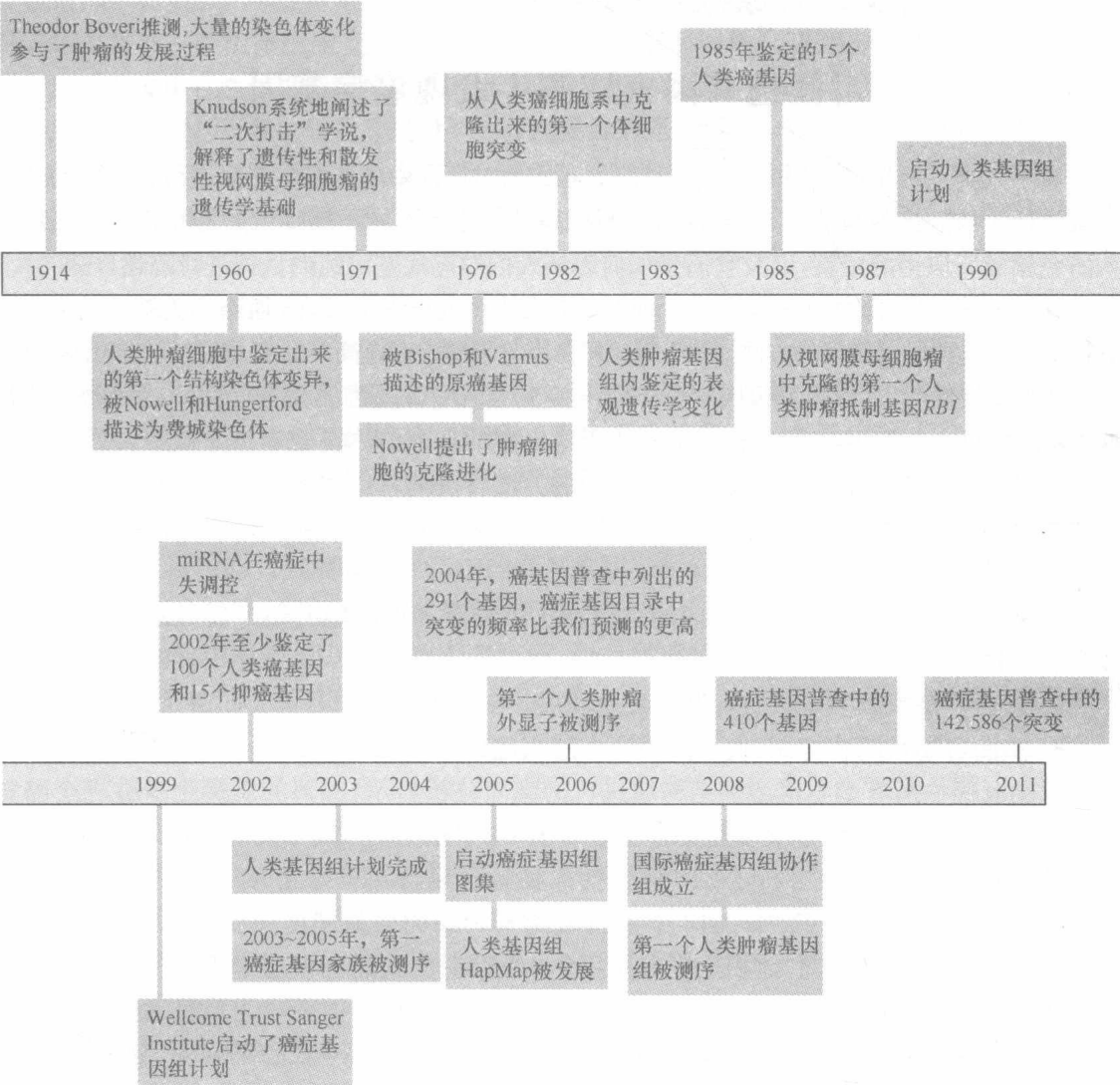


图 1-2 过去的一个世纪中,为增进对人类肿瘤发生的遗传病因学的了解,概括出一些开创性假说、研究发现和研究举措的时间表

公认的癌症基因数据来自于 Wellcome Trust Sanger 研究所的肿瘤基因组计划网站(<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP>)。根据参考文献 80 重绘

为量比较大而适合进行这类研究。然而,来自患者的活检组织含有的细胞常比较少,因此可用的基因组 DNA 的量会比较少。尽管基因组 DNA 含量低时可以进行全基因组扩增,但这种方法会增加人为的遗传变异⁹。另一个影响基因组 DNA 质量的负面原因是癌症样本(如肝转移癌),经常包含大量的坏死和凋亡细胞。如下详述,这些问题也可以通过采用新一代测序技术增加遗传覆盖度来解决¹⁰。

在进行基因组分析前,应该对肿瘤和正常组织进行多重关键的质量控制。包括确认肿瘤样本中至少含有 75% 的癌细胞,这是能鉴定出纯合子及半合子缺失(homozygous and hemizygous deletions)、拷贝中性杂合性缺失(copy-neutral loss of heterozygosity)、重复及扩增的最低要求¹¹⁻¹³。为了清楚地确定肿瘤特异性的体细胞序列变异,对肿瘤和正常组织进

行 SNPs 的基因分型时,也要求它们来自同一个体。

对候选基因家族测序发现癌症基因

有了人类基因组序列,相比以往,我们更有希望对癌症中的体细胞突变进行大规模的全面搜索。该领域的进展与 DNA 分析通量不断提高及测序成本的不断降低紧密相连。下面就这一研究领域所取得的成就,以及它们是如何影响人们对癌症基因组的认识进行描述。

该领域的一项开创性工作,是在多种肿瘤中系统地进行 RAF-RAS 通路相关基因的突变谱分析。通过这种候选基因的方法,发现 *BRAF* 在黑色素瘤中存在高频突变,而在其他类型的肿瘤中突变频率较低¹⁴。后续研究很快发现,*BRAF* 突变与 *KRAS* 基因的改变相斥^{14,15},遗传学上强调这些基因在同一信号通路中发挥作用,此前在低等生物如线虫和果蝇中已有过此概念^{16,17}。

2003 年,鉴定癌症基因已经从候选基因的方法转变为基因家族的突变分析。那些参与蛋白质^{18,19}和脂质的磷酸化²⁰的基因家族第一个完成测序。最先关注这些基因家族是基于以下 3 个原因:

1. 当时已经知道这些基因对应的蛋白在正常细胞和癌细胞的信号转导和增殖方面发挥重要作用。
2. 蛋白激酶家族多个成员与肿瘤发生相关。
3. 激酶容易被药物抑制,使其成为令人感兴趣的药物靶标。

对结肠癌中所有酪氨酸激酶结构域进行的突变分析显示,30%的病例至少在一个酪氨酸激酶基因存在突变,这些突变全部发生在 8 个不同的激酶中,其中大部分从未被鉴定出与癌症相关¹⁸。另一项研究分析了 210 例包括人类乳腺癌、肺癌、胃癌、卵巢癌、肾癌、急性淋巴细胞白血病在内的不同肿瘤,518 个蛋白激酶基因编码外显子的突变情况,确定了大约 120 个基因的突变可能在肿瘤发生中有作用¹⁹。最近在皮肤黑色素瘤中进行的蛋白酪氨酸激酶体细胞突变分析发现 *ERBB4* 在 19%的病例中存在突变,使其成为黑色素瘤中突变率最高的蛋白酪氨酸激酶²¹。*ERBB4* 是 *ERBB4*/HER 受体酪氨酸激酶家族的成员。其他基因家族成员,包括 *ERBB1* (EGFR) 和 *ERBB2* (HER-2),已在许多癌症,包括肺癌、结肠癌和乳腺癌中存在突变或扩增。*ERBB4* 的这种高频率的突变,以及错义突变(nonsynonymous, NS)和同义突变(synonymous, S)的比例(24 : 3)大大超过非选择性突变(non-selected mutations)预期比例($P < 0.1$)²²,提示 *ERBB4* 突变在肿瘤发生过程中是选择性突变,从而促进黑色素瘤的发生。

由于激酶活性可以被去除磷酸基团的磷酸酶减弱,这些研究的下一步必然会是进行蛋白酪氨酸磷酸酶的基因突变分析。在结肠癌中对这些基因家族的突变分析发现,25%的病例在 6 个不同磷酸酶基因中(*PTPRF*、*PTPRG*、*PTPRT*、*PTPN3*、*PTPN13* 或 *PTPN14*)存在突变²³。联合分析蛋白酪氨酸激酶和蛋白酪氨酸磷酸酶发现,50%的结肠癌在一个酪氨酸激酶基因中,或在一个蛋白酪氨酸磷酸酶基因中,或在两者中同时存在突变,进一步强调了蛋白磷酸化在肿瘤进展中的关键作用。许多被鉴定出的基因以往就被发现与人类癌症有关,从而证实了突变谱分析的无偏性(unbiased)和全面性。这些里程碑式的研究导致了对更多基因家族的研究。

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)基因家族,由于在细胞增殖、黏附、生存和迁移中发挥作用,因