



华夏英才基金学术文库

李少林 陈晓品 吴凯南 主编

乳腺癌的生物学特性 和临床对策



科学出版社

www.sciencep.com



华夏英才基金学术文库

乳腺癌的生物学特性和 临床对策

主 编 李少林 陈晓品 吴凯南

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书内容主要包含乳腺癌的细胞遗传学、分子生物学、癌基因的表达、细胞内信号传递等。从分子生物学水平阐述乳腺癌的发生、发展、转移,论述乳腺癌的生物学特性、激素和激素受体的作用,阐明乳腺癌的发病机制、临床转归和预后。

在临床对策方面,就乳腺癌的病理特点、病理学诊断方法的选择及各种方法的比较,影像学诊断的进展,临床分期,血清标志物,乳腺癌引起的皮肤、腋窝以及全身的改变来论述临床诊断策略。同时比较了各种外科手术治疗方法的变革,不同的病人该选择什么样的方法,特别增加了乳房重建方法的介绍,以确保患者的生活质量和女性的形象。还结合目前的研究进展及临床工作需要,介绍了乳腺癌的内科治疗(化疗和内分泌治疗)、放射治疗以及基因治疗和反义寡核苷酸、单克隆抗体阻断乳腺癌细胞信号传导通路等生物治疗,还提出了分子放疗、分子化疗等新的思路。本书还对各种特殊类型的乳腺癌的特点、诊断治疗方法进行了专门的论述,对其他乳腺肿瘤也做了必要的阐明。总之,本书的内容将实现作者预定的宗旨:完全、创新、实用。

图书在版编目(CIP)数据

乳腺癌的生物学特性和临床对策/李少林,陈晓品,吴凯南主编. —北京:科学出版社,2004.7
ISBN 7-03-013207-6

I. 乳… II. ①李…②陈…③吴… III. 乳腺癌—研究 IV.R737.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 037974 号

责任编辑:李国红 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

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>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年7月第一版 开本:B5(720×1000)

2004年7月第一次印刷 印张:26 3/4

印数:1—2 000 字数:523 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《乳腺癌的生物学特性和临床对策》

编委会名单

主 编 李少林 陈晓品 吴凯南

副主编 吴永忠 谢 娟 段 红

编者名单 (按姓氏拼音顺序排列)

曹友德 陈晓品 戴晓波

杜 铭 段 红 俸家富

甘 露 黄碧有 黄家君

季 平 贾建忠 孔令泉

李 兵 李少林 李晓愚

刘晓宇 庞 华 彭志平

任庆兰 王 颖 吴凯南

吴永忠 谢 娟 余晓林

张 菊 张 玲 张 涛

张俊文 赵 涌

编写秘书 (按姓氏拼音顺序排列)

李 兵 刘方欣 张玉诺

前 言

近年来,对乳腺癌的细胞遗传学、分子生物学研究有了很大的发展,对受体以及细胞内信号传递的认识也更明确,进一步认识了乳腺癌的发病机制、临床转归和预后的分子作用机制。诊断、治疗方法也有很大进步,生存期相应延长。但乳腺癌仍是妇女最常见的肿瘤之一,在全世界范围内其发病率呈逐年上升的趋势。我国的乳腺癌发病率也逐年增加,严重威胁着妇女的健康。乳腺癌的早期诊断,及时、正确的治疗,不仅能提高治愈率,延长生存期,而且对维持女性患者的形态美,提高患者自信心,提高生活质量,都是十分有意义的。

本书主要特点是“完整性、先进性、实用性”。主要表现在:①本书从分子生物学水平阐述乳腺癌的发生、发展、转移,论述乳腺癌的生物学特性、激素的作用、癌基因的表达式、细胞内信号传递等,从基础理论、实验研究、临床研究结果来认识和改进乳腺癌的临床诊断、治疗方法,内容全面、创新。②结合作者自己的科研工作和临床工作积累编写,有实用意义和应用价值。③本书力争做到学术思想、编写内容、编写模式“新”,基础理论“深”,要能反映学科前沿、本领域的最新进展。应用技术要“活”,使读者易学易懂,学以致用。

本书编写中,作者参考了国内外有关乳腺癌的书籍、杂志的报道及各届 St. Gallen 和 San Antonio Breast Cancer Symposium 乳腺癌专门国际会议以及美国、欧洲等各国肿瘤学大会有关乳腺癌的最新报道,总结了一些新的见解并介绍了最新的卓有成效的方法。

本书内容主要包含乳腺癌的细胞遗传学、分子生物学,癌基因的表达、细胞内信号传递等。从分子生物学水平阐述乳腺癌的发生、发展、转移,论述乳腺癌的生物学特性、激素和激素受体的作用,阐明乳腺癌的发病机制、临床转归和预后的分子作用机制。

在临床对策方面,就乳腺癌的病理特点,病理学诊断方法的选择及各种方法的比较,影像学诊断的进展,临床分期,血清标志物,乳腺癌引起的皮肤、腋窝以及全身的改变来论述临床诊断策略。同时比较了各种外科手术治疗方法的变革,不同的病人该选择什么样的方法,特别增加了乳房重建方法的介绍,以确保患者的生活质量和女性的形象。还结合目前的研究进展及临床工作需要,介绍了乳腺癌的内科治疗(化疗和内分泌治疗)、放射治疗以及基因治疗和反义寡核苷酸、单克隆抗体阻断乳腺癌细胞信号传导通路等生物治疗,还提出了分子放疗、分子化疗等新的思路。本书还对各种特殊类型的乳腺癌的特点、诊断治疗方法进行了专门的论述,对

其他乳腺肿瘤也做了必要的阐明。总之,本书的内容将实现作者预定的宗旨:完全、创新、实用。

乳腺癌的基础研究和临床诊断、治疗是现代医学中发展较快的领域之一。本书虽竭尽全力,力求能反映本领域的最新进展、最新的内容,但不尽人意之处也在所难免,希望读者能提出宝贵意见。

李少林

2003年10月

目 录

第一章 乳腺癌分子生物学	(1)
第一节 乳腺癌遗传学和基因表达改变.....	(1)
第二节 类固醇激素和生长因子对乳腺癌生长和转移的调控.....	(9)
第三节 细胞周期和细胞凋亡调控	(16)
第四节 c-erbB2 基因及其过度表达与乳腺癌的发生、发展及治疗	(19)
第五节 乳腺癌的血管生成与调控	(24)
第二章 乳腺癌细胞内分子信号转导	(33)
第一节 细胞信号转导系统概述	(33)
第二节 与乳腺癌有关的重要细胞信号转导途径	(38)
第三章 乳腺癌危险因子及普查	(53)
第一节 乳腺癌的危险因子	(53)
第二节 乳腺癌的预防策略	(57)
第三节 高危人群的管理	(62)
第四章 乳腺癌的发生及转移机制	(65)
第一节 乳腺癌流行病学	(65)
第二节 乳腺癌的发生	(67)
第三节 乳腺癌的浸润和转移	(83)
第五章 乳腺癌相关的肿瘤标志物	(94)
第一节 肿瘤标志物的确立及应用评价	(94)
第二节 乳腺癌常见肿瘤标志物	(97)
第三节 端粒和端粒酶.....	(121)
第四节 乳腺癌基因标志.....	(126)
第五节 乳腺癌标志物的免疫组化检测.....	(133)
第六节 人组织激肽释放酶.....	(136)
第七节 肿瘤特异性生长因子.....	(143)
第八节 核仁组织区相关蛋白.....	(145)
第六章 乳腺癌的病理学及进展	(149)
第一节 可疑乳腺病变病理检查技术.....	(149)
第二节 不同病理学诊断技术的应用及评价.....	(153)

第三节	乳腺癌的病理组织学分型·····	(157)
第四节	乳腺癌腋窝淋巴结病理学·····	(172)
第五节	前哨淋巴结检查的意义及方法·····	(175)
第六节	乳腺癌放射治疗、化学治疗和超声治疗后的病理学改变·····	(176)
第七章	乳腺癌的影像学特征·····	(180)
第一部分	乳腺 X 线摄影和超声诊断·····	(180)
第一节	乳腺摄影检查·····	(180)
第二节	乳腺超声诊断·····	(187)
第二部分	乳腺肿瘤红外线检查·····	(193)
第一节	乳腺肿瘤近红外线检查·····	(193)
第二节	乳腺肿瘤红外热象图的诊断·····	(198)
第三部分	乳腺癌正电子发射型断层显像·····	(201)
第一节	概述·····	(201)
第二节	PET 在乳腺癌诊断治疗中的应用·····	(203)
第八章	乳腺癌的临床表现和诊断方法·····	(207)
第一节	乳腺癌的临床特点·····	(207)
第二节	乳腺癌的临床诊断策略与鉴别诊断·····	(212)
第三节	乳腺癌的临床分期及其意义·····	(219)
第九章	乳腺癌的手术治疗·····	(224)
第一节	乳腺癌手术治疗的发展简史·····	(224)
第二节	乳腺癌的常用手术·····	(226)
第三节	前哨淋巴结活检·····	(235)
第四节	乳腺癌手术的并发症及防治·····	(239)
第十章	乳房再造术·····	(246)
第一节	乳房再造的适应证和时机·····	(246)
第二节	乳房再造方法·····	(248)
第三节	乳头、乳晕再造·····	(257)
第四节	乳房再造后健侧乳房的整形处理·····	(258)
第五节	乳房再造术后的并发症及防治·····	(259)
第十一章	乳腺癌的放射治疗·····	(262)
第一节	放射治疗的作用·····	(262)
第二节	根治术后预防性辅助放射治疗·····	(264)
第三节	早期乳腺癌乳房保留手术后的放射治疗·····	(265)
第四节	放射治疗的并发症·····	(273)

第十二章	乳腺癌化学治疗的研究与应用	(277)
第一节	乳腺癌化学治疗研究的历史和现状.....	(277)
第二节	治疗乳腺癌的药物.....	(284)
第三节	不同类型乳腺癌患者的化疗选择.....	(288)
第十三章	乳腺癌内分泌治疗的理论和临床实践	(293)
第一节	内分泌治疗的生物学基础.....	(293)
第二节	雌激素受体检测及临床意义.....	(295)
第三节	内分泌治疗的分类与作用机制.....	(297)
第四节	内分泌治疗的临床策略.....	(310)
第十四章	乳腺癌的基因治疗和其他生物学治疗	(319)
第一节	乳腺癌基因治疗的理论基础.....	(319)
第二节	乳腺癌的基因治疗.....	(323)
第三节	免疫基因治疗.....	(331)
第四节	分子化疗.....	(331)
第五节	分子放疗.....	(332)
第六节	其他生物学治疗.....	(335)
第七节	乳腺癌治疗新药 Herceptin	(336)
第八节	蛋白质组学及其在乳腺癌诊治中的应用.....	(337)
第十五章	特殊乳腺癌的处理	(341)
第一节	双侧原发性乳腺癌.....	(341)
第二节	炎性乳腺癌.....	(348)
第三节	广泛转移乳腺癌的处理.....	(358)
第四节	复发性乳腺癌.....	(371)
第五节	乳腺叶状肿瘤.....	(380)
第六节	男性乳腺癌.....	(385)
第十六章	影响乳腺癌预后的因素	(390)
第一节	临床预后因素.....	(390)
第二节	临床分期及病理学因素.....	(391)
第三节	分子生物学预后指标.....	(395)
附录	英汉名词对照索引	(411)

第一章 乳腺癌分子生物学

乳腺癌的发生是一个多因素、多步骤的过程,由多种遗传变异产生,是多种异常的癌基因、抑癌基因作用的累积,这些变异通常需要数年。癌基因激活和抑癌基因失活导致宿主细胞糖、脂肪和蛋白质三大代谢发生改变,使细胞增殖和死亡失衡,诱导癌变,这是肿瘤发生的根本原因。癌基因蛋白和抑癌基因蛋白与正常细胞的生长、分化和死亡以及细胞的恶性转化过程密切相关。癌基因产生突变或扩增,其编码的蛋白促进肿瘤细胞的生长和转移;抑癌基因缺失、异型或失活,促进肿瘤形成,其表达的蛋白调控细胞生长,是肿瘤生长的负调控因子。乳腺癌过度表达癌基因 c-erbB2、c-myc、MDR1、cyclin D1、Bcl-2 和 Bcl-x 等,密切相关的抑癌基因有 p53、Rb-1、CD44、BRCA 等。在进展期乳腺癌与乳腺癌细胞系中,还可以检测到端粒酶高表达,特别是乳腺癌转移患者中端粒酶基因的表达可达 70%^[1]。

第一节 乳腺癌遗传学和基因表达改变

一、乳腺癌发生的遗传学基础

遗传性和家族性乳腺癌,估计分别占乳腺癌患者的 1% 和 5%,发病率远远低于散发性乳腺癌。家族性患者的体细胞基因具有遗传缺陷,现已经确定的家族性乳腺癌基因有 p53、BRCA-1 和 BRCA-2。

(一) p53 基因与乳腺癌

抑癌基因 p53 位于染色体 17p13.1,全长约 20kb,由 11 个外显子和 10 个内含子组成。第一个外显子不编码,外显子 2、4、5、7、8 分别编码 5 个进化上高度保守的结构域,即第 13~19、117~142、171~192、236~258、270~286。人类肿瘤中 p53 基因突变主要在高度保守区内,以 175、248、249、273、282 位点突变率最高。编码区 p53 基因转录成 2.5kb mRNA,编码 393 个氨基酸组成的 53kD(kilo dalton)的核内磷酸化蛋白。野生型 p53 基因是肿瘤抑制基因,能抑制细胞的恶性转变,控制细胞生长,是细胞生长的负调节因子,也是乳腺癌中显示能够遗传的第一个抑癌

基因。在家族性乳腺癌中,p53 的基因突变明显高于散发性乳腺癌。在少见的、被称为 Li-Fraumeni 的乳腺癌与肉瘤综合征家族中 p53 突变很常见。p53 突变与遗传不稳定性有关,在乳腺癌恶性进展以至广泛转移的过程中,经常发生 p53 的突变、失活、丢失或表达下调。视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma gene,Rb-1)定位于染色体 13q14,与 p53 基因的突变率分别在 20%与 50%左右。p53 突变能使 Rb-1 的肿瘤抑制活性丢失,获得促发肿瘤的功能。非突变的 p53 基因产物是一种寡聚 DNA 结合蛋白,其功能是激发细胞对 DNA 损伤的反应,因而被称为“基因组卫士”(guardian of the genome)。P53 通过蛋白-蛋白相互作用及转录调节来发挥作用,P53 蛋白在 DNA 损伤时,可能作为一个 G₁-S 与 G₂-M 的检查点控制元件(checkpoint controller)发挥其延缓细胞生长、诱导 DNA 修复的功能。如果损伤过重以至不能修复,便激发细胞以凋亡的方式死亡。P53 通过诱导 P21(WAF1/Cip1),在细胞周期的多个位点诱导细胞停止生长。P21 是一种细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)的抑制剂,能与 CDK 结合并抑制其活性,致使细胞周期停滞在 G₁ 期,以修复受损伤的 DNA。P53 诱导的最终结果是细胞凋亡,在这一过程中,Bcl-2 蛋白的转录受到直接抑制。Bcl-2 是一种阻止凋亡的蛋白,通常在 p53 突变的细胞中表达,与一种称做 Bcl-xl 的同系化合物一起形成异二聚体,抑制死亡诱导蛋白 Bax 的功能。研究显示,雌激素能够通过诱导 Bcl-2 来促进乳腺癌对化疗产生耐药,p53 突变也能够导致对化疗耐药。

(二) Bcl-2 基因与乳腺癌

Bcl-2(B cell lymphoma-2,B 淋巴细胞瘤基因-2)是一种细胞凋亡控制基因,最初从 B 细胞淋巴瘤中分离鉴定,主要调节细胞凋亡或细胞程序性死亡,是公认的影响肿瘤发生和产生耐药的重要基因。该基因定位于第 18 号染色体,由染色体 t(14;18)易位断裂而激活,其分子结构有三个外显子(exon),编码 224 个氨基酸,分子量为 26kD 的 Bcl-2 蛋白。该蛋白是一种细胞内膜蛋白,含 4 个保守区域(BH1~BH4),近羧基端有膜锚着区,定位于线粒体膜、内质网膜和连续的核周膜,具有离子通道(ion channel)和停靠蛋白(docking protein)的双重功能,在介导细胞凋亡的途径中起关键作用。Bcl-2 蛋白通过调控内质网 Ca²⁺ 参与的核内外物质转运及膜通透性转换(PT)来阻止细胞色素 C 从线粒体中释放,达到阻止细胞凋亡的级联反应过程,可保护细胞免受某些生物或化学因素所诱导的细胞凋亡。迄今已至少鉴定出 15 种 Bcl-2 同源蛋白,包括 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w、Blf-1、Bag-1、Mcl-1、Mcl-A1 蛋白和促凋亡基因 Bax、Bak、Bcl-xs、Bad、Bid、Blk、Hrk 蛋白。Bcl-2 和 Bax 蛋白间的平衡是细胞接受死亡信号的一个检查点(checkpoint),这一平衡决定了细胞的存活或凋亡。乳腺癌高表达 Bcl-2 蛋白,许多研究证明 Bcl-2 蛋白水平的高低与肿瘤细

胞对化疗的敏感性相关^[2]。

(三) BRCA 基因与乳腺癌

乳腺癌易感基因 BRCA-1(breast cancer predisposing gene-1)和 BRCA-2 (breast cancer predisposing gene-2)在 30%~40% 乳腺癌患者中表达,表现出对这种疾病的相对特异性。BRCA-1 和 BRCA-2 的基因结构、功能异常与乳腺癌的发病密切相关。研究表明,这两个基因有可能成为某些特定乳腺癌亚群分期和随访的有力工具。BRCA-1 定位于染色体 17q21,只包含一个与 DNA 结合的“锌指”(zinc finger),其编码 1863 个氨基酸残基的核内磷酸化蛋白,在细胞转录调节和 DNA 修复中起着多种特殊的作用。BRCA-1 在乳腺癌中的主要改变形式是等位基因杂合型丢失和突变。BRCA-1 突变削弱了其修复和调节的功能,从而增加乳腺癌发病的危险度。野生型 BRCA-1 可诱导凋亡并抑制雌激素依赖型乳腺癌转录通路,该通路与乳腺上皮细胞增生有关,基因突变后抑制作用丧失而致癌。另外,BRCA-1 蛋白通过 CDK 抑制因子 P21 使细胞周期停滞于 S 期,BRCA-1 基因突变时,上述抑制功能丧失。BRCA-1 在调节基因表达时还与 P53 有相互作用,大多数有 BRCA-1 基因突变的乳腺癌有 p53 基因突变,因此 p53 基因正常功能的缺失可能是 BRCA-1 突变细胞生长的先决条件。

在家族性和遗传性乳腺癌中 BRCA-1 和 BRCA-2 基因突变率较高,大约 45% 的家族性乳腺癌和 90% 的遗传性乳腺癌检测出 BRCA-1 基因突变,家族性乳腺癌中 BRCA-1 的丢失可能与遗传不稳定性有关。BRCA-1 在散在性乳腺癌中的突变很少见。分析在不同条件下 BRCA-1 mRNA 的表达水平,显示 BRCA-1 基因产物作为乳腺细胞增生的负调节因子在散发性乳腺癌组织中几乎无表达^[3],而正常乳腺组织比浸润性癌组织中 BRCA-1 mRNA 要高 5~10 倍,因此正常乳腺上皮细胞可能有赖于正常功能的 BRCA-1 负增长调节机制起作用,而 BRCA-1 表达水平降低则可能导致乳腺癌发生。目前,在家族性乳腺癌或卵巢癌中,已经识别了 300 多个胚系的 BRCA-1 突变,可是在散在性乳腺癌中只有几个体细胞的 BRCA-1 变异。现在认为 BRCA-1 低表达会引起其他癌变机制,如 CpG 甲基化。BRCA-1 基因编码一个 190kD 的与 granins 家族序列相似的蛋白,granins 是分泌性蛋白,其中有些(如 BRCA-1)由雌激素诱导分泌,目前功能还不完全清楚,可能协助包装向细胞外运输的肽类激素。BRCA-1 在细胞的生命活动中具有重要的调节作用,对肿瘤细胞的周期、细胞凋亡、信号转导、细胞分化等方面均产生影响。现在认为,BRCA-1 低表达或错误的亚细胞定位可导致 BRCA-1 丢失,对非家族性乳腺癌也具有重要影响,对散在性乳腺癌的发病机制和预后可能也有重要作用。

BRCA-2 在染色体 13q13 上,是与家族性的女性及男性乳腺癌有关的基因。

在乳腺和甲状腺组织中 BRCA-2 高表达,被认为是抑癌基因,但是在散发性乳腺癌中 BRCA-2 基因突变非常罕见。BRCA-2 和 BRCA-1 基因在快速增长的细胞中高表达,尤其是在 G₁-S 期。如果 BRCA-2 发生变异或缺失,会导致危险的基因错误累积而致癌。目前,BRCA-2 的确切功能尚未知道,但已明确其是一个肿瘤抑制基因,可防止癌症发展,其基因结构与 BRCA-1 的远端相同。BRCA-2 蛋白可直接与 DNA 产生交互作用,修补基因的损伤。当 BRCA-2 突变,无法修补基因损伤而导致染色体不稳定时,通常会引起癌症。无论是 BRCA-1 还是 BRCA-2 突变均能增加早发型乳腺癌的发病率,BRCA-2 与 BRCA-1 不同的是与卵巢癌的发病率无关,然而在男性乳腺癌家族中,BRCA-2 的突变率可达 80%。BRCA-1 的突变属于特异性微插入和点突变,而 BRCA-2 的突变则属于特异性微缺损。BRCA-2 蛋白的结构与其他 DNA 结合蛋白相似,研究显示 BRCA-2 会结合至 DNA 链发生缺损的区域,参与“双股螺旋”断裂的修补工作,使缺失的 DNA 信息通过同源重组从细胞的其他部分复制,阻止 DNA 双股螺旋断裂导致细胞遗传信息的丢失。

总体上家族性乳腺癌预后较差,有 BRCA-1 和 BRCA-2 基因突变的人群乳腺癌发生的危险度约为 85%,这部分人是乳腺癌发病的高危人群。BRCA-1 基因突变的乳腺癌较对照组分化恶性程度更高,细胞多形性及有丝分裂率更高,腺管形成较少,与 BRCA-1 和 BRCA-2 相关乳腺癌的癌细胞浸润性更强。

细胞遗传学研究表明,与多数肿瘤一样,乳腺癌最常见的遗传学异常是多位点的杂合子丢失(loss of heterozygosity, LOH)。在抑癌基因的等位基因上,LOH 丢掉了显性的正常的等位基因,使得隐性突变的等位基因得以发挥功效。目前已知在乳腺癌的发生发展中,BRCA 的两个位点以及 13q 与 17p 上的抑癌基因 Rb-1 和 p53 分别存在杂合子丢失。

乳腺癌中第二类常见的细胞遗传学改变是基因扩增,形成染色体外自我复制单位,即双链微小染色体(double-minute chromosome),这是基因扩增的第一步。然后将这些遗传成分永远并入染色体区域,称为同质染色区(homogeneous staining region)。在乳腺癌中已检测出的、主要的、已明确扩增的和有功能的致癌基因(显性癌基因)有生长因子受体基因 c-erbB2 与核转录因子基因 c-myc。编码细胞周期激酶调节蛋白的基因,细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)与细胞周期蛋白 E(cyclin E)也是候选癌基因。在乳腺癌中,细胞周期蛋白 D1 常见有扩增,而细胞周期蛋白 E 则功能失调。

总之,乳腺癌的遗传倾向是多基因共同作用的结果,其中任何一种基因损伤都有可能导致乳腺的增殖异常。癌基因 c-erbB2、c-myc、细胞周期蛋白 D1 的突变和扩增,抑癌基因 p53 与 Rb-1 的缺失,都是遗传不稳定性的最终表现。

二、乳腺癌基因表达的变异

(一) c-erbB2 基因表达异常

基因变异有基因突变、基因扩增或基因缺失三种形式,与生长调控因子密切相关,是肿瘤形成的根源。c-erbB2(Her-2/neu)与 c-myc 是乳腺癌的显性癌基因,在乳腺癌中呈现过度表达。c-erbB2 是生长因子受体基因,编码人类表皮生长因子受体-2,是一种原癌基因,在细胞生长因子信号转导通路以及正常细胞生长与分裂中起关键作用。c-erbB2 可促进蛋白水解酶的分泌,增强细胞的运动能力,从而促进肿瘤的侵袭和转移,是一种与侵袭性癌细胞生长有关的基因。其过度表达可导致乳腺癌细胞不可控制地增长,从而引发肿瘤的转移、复发,缩短病人的生存期。转基因小鼠研究已成功地证实 c-erbB2 基因产物有致癌作用,并在 c-erbB2 蛋白的细胞外区域检测到活化的突变。在 40% 无 c-erbB2 基因扩增的表皮生长因子受体过度表达的乳腺肿瘤中,预后也较差。

c-erbB2 蛋白与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)具有同源性,是一个 185kD(P185)的跨膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性,参与细胞内多种信号转导途径,其过度表达在人类乳腺癌中占 20%~30%^[4]。c-erbB2 与 c-erbB1、c-erbB3 组成一个信号转导单位,可与大量基质细胞来源的生长因子相结合。结合有生长因子的 c-erbB2 形成异源二聚体,可通过降低配体的解离率,相对减慢细胞的内化作用,抑制二聚体重返细胞表面等多种途径逃避正常的降解和灭活过程。因此,高度激活的信号可以持续通过 c-erbB2 信号转导网络进行转导,导致细胞周期蛋白 D、细胞周期蛋白依赖激酶复合物(cyclinD-CDK)的活性增加,细胞周期紊乱,逃避细胞凋亡,引起 c-erbB2 依赖的乳腺癌细胞对化疗耐受^[5]。

在乳腺癌病变过程中,对 c-erbB2、EGFR 和 p53 基因表达异常进行的研究表明,三种癌基因蛋白免疫组化染色的阳性率与乳腺癌进展的阶段之间有显著的相关性,即随着乳腺癌的进展,三种癌基因蛋白表达的阳性率逐渐上升。具有局部转移(regional metastasis)和远端转移(distant metastasis)的肿瘤细胞中三种癌基因蛋白免疫组化染色的阳性率显著高于未发生转移的肿瘤细胞的阳性率。而且肿瘤转移发生的位点越多,三种癌基因蛋白的阳性率也越高。在复发的肿瘤细胞中,三种癌基因蛋白的免疫组化染色的阳性率也显著高于无复发倾向的肿瘤细胞。P53 蛋白与肿瘤发展阶段有无转移、有无复发等进展性标志之间的相关性比 c-erbB2 和 EGFR 两种癌基因蛋白更为密切。所以,p53、c-erbB2 癌基因蛋白过度表达既可作为乳腺癌早期诊断指标,也可作为预后因素的判断指标。

(二) c-myc 基因表达异常

myc 是核转录因子基因,其家族有 6 个成员:c-myc、n-myc、l-myc、b-myc、r-myc 和 p-myc。其中 c-myc(首先发现于 B 细胞淋巴瘤)、n-myc(首先发现于神经母细胞瘤及视网膜母细胞瘤)和 l-myc(首先发现于小细胞肺癌)具有高度同源性,编码的蛋白质有相似的生物学功能。c-myc 定位于第 8 号染色体的 8q24 区,编码 439 个氨基酸残基的蛋白。l-myc 定位于第 1 号染色体的 1p32 区,编码产物是 364 个氨基酸残基的蛋白。n-myc 定位于第 2 号染色体的 2p23~2p24 区,编码 456 个氨基酸残基的蛋白。当机体发生肿瘤时,c-myc 基因家族成员可以发生染色体基因易位、基因扩增或过度表达。c-myc 癌基因的表达可以诱导细胞程序化死亡,是乳腺癌中最常见的遗传学改变之一,有近 30% 的乳腺癌患者存在 c-myc 基因扩增现象。应用反义寡核苷酸互补技术对 c-myc mRNA 所做的研究显示,c-myc 蛋白在雌激素诱导的乳腺癌增生中必不可少。c-myc 癌蛋白在肿瘤细胞中起着调节基因表达、促进肿瘤细胞生长、调节细胞黏附与免疫识别的作用。在多种肿瘤(如淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌),c-myc 基因会产生过量的蛋白促使癌细胞生长。c-myc 蛋白的半衰期很短,目前还没有有效的、能染石蜡切片的、高质量的单克隆抗体。但是,c-myc 基因的扩增与预后不良及绝经后疾病明显相关。研究表明,当喂食老鼠能封闭 c-myc 基因的分子物质后,c-myc 基因停止产生其蛋白质,癌细胞迅速逆转成正常的细胞。在 10 天以后,停止喂食能封闭该基因的分子物质,允许基因恢复表达产生蛋白质,而这些细胞却因不能继续转变成癌细胞而死亡。经过封闭 c-myc 基因 10 天的老鼠,比未做处理的老鼠存活时间长四倍。该结果提供了一个全新的角度去思考治疗癌症的方法,为治疗癌症开辟出一条新的道路,表明短暂封闭致癌基因也许可以达到抑制细胞癌化的效果。

(三) nm23 基因表达异常

位于 17q22 上的转移抑制基因(metastasis suppressor gene)nm23(non-metastasis 23)是抑癌基因,编码区有 533bp,产物是由 152 个氨基酸组成的 17kD 的核内及胞质蛋白,与核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase,NDPK)的氨基酸序列具有高度同源性,是调控肿瘤转移的基因,也参与细胞发育、增殖、分化和细胞游动性。目前认为,nm23 是一种具有 NDPK 功能的基因,通过影响微管聚合调节细胞运动,并通过影响 G 蛋白的信号传递发挥负向调节作用,抑制肿瘤转移。尽管 nm23 定位于一个杂合子丢失率通常较高的染色体区域,但是在转移性乳腺癌中一般不发生突变,表达通常受到抑制,表现出表达降低。人类的 nm23 基因有两个

亚型: nm23H1 和 nm23H2, 两者有 88% 的同源性。nm23H1 编码核苷二磷酸激酶 A, nm23H2 编码核苷二磷酸激酶 B。nm23H1 基因与肿瘤转移关系较为密切, 具有抑制肿瘤转移的作用。nm23H2 基因则可能是一个转录因子。Gohring 等^[6]对 325 例早期乳腺癌组织的免疫组化研究结果显示, 在侵袭性乳腺癌中 nm23 表达的阳性率为 66.2%, 是独立的预后指标。nm23 的表达与患者年龄、肿瘤的大小有关, 与肿瘤的分级、淋巴结转移状况、病理类型和甾体激素受体状态无关。nm23 低表达者肿瘤细胞的转移潜能增加, 高表达者的预后明显好于前者, 患者无复发, 生存时间较长^[7]。

(四) MTS1 和 CD44 抑癌基因

MTS1 (multiple tumor suppressor-1) 定位于第 9 号染色体 9q21 区, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成, 编码细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制蛋白 P16。P16 能特异地抑制 CDK4 的活性, 阻止细胞从 G₁ 期到 S 期。当机体发生肿瘤时, p16 基因突变或缺失。

CD44 是一种由单一基因编码的具有高度异质性的多功能跨膜蛋白, 属于白细胞黏附分子。根据其跨膜区是否含有一个可变区分为标准型 (CD44s) 和变异型 (CD44v), 前者主要表达于造血细胞, 参与信号传递介导的血细胞生成和凋亡; 后者主要表达于癌细胞, 增强癌细胞的黏附和运动能力, 与转移潜能相关。CD44 能与细胞骨架结合, 影响细胞伪足形成、迁移和运动, 参与细胞基质间的相互作用, 影响淋巴细胞“归巢”。乳腺癌、子宫内膜癌和膀胱癌都表达 CD44v。

单因素分析研究表明, 影响淋巴结阴性乳腺癌患者长期生存率的因素是肿瘤内微血管数 (micro vessel counter, MVC)、癌基因 c-erbB2、肿瘤间质组织蛋白酶 D 和 CD44。而多因素分析结果只有 MVC 是影响患者生存率的独立预后因素。

三、乳腺癌相关基因的最新研究进展

(一) DBC2 基因

美国冷泉港实验室和华盛顿大学最近发现, 在多达 60% 的乳腺癌中 DBC2 基因缺失或失去活性, 该基因在肺癌中也发生变异。DBC2 是首批明确与散发性乳腺癌有关联的肿瘤抑制基因之一。散发性乳腺癌不同于遗传性癌症, 是个人一生中随机发生的遗传意外的结果, 占有形式乳腺癌的 90%。研究表明, 乳腺癌细胞中产生的 DBC2 蛋白能够杀死癌细胞或阻止癌细胞生长。

(二) BP1 基因

美国研究员 Fu SW^[20] 2003 年在 *Breast-Cancer-Res* 杂志上报道了一个与乳腺癌有关的新基因 BP1, 是一个转录因子。该基因存在于 80% 的乳腺癌病人组织样本中, 只在乳腺癌细胞中异常表达, 可作为治疗乳腺癌的一个较好的靶点。研究发现, BP1 基因在所有三级乳腺癌中都存在, 从最早期到最晚期, 表明 BP1 在很早的阶段就被激活, 有望用于乳腺癌的早期诊断和治疗。该研究只检测了占乳腺癌病例 80% 的原位乳腺癌。进一步研究表明, BP1 与其他乳腺癌基因一样, 也是在胚胎发育早期激活, 后来被关闭。BP1 是一个转录因子, 其蛋白的作用是控制开关“其他基因”。现在对“其他基因”的研究正在进行中。BP1 最早发现在白血病中表达, 特别是急性粒细胞白血病, 抗白血病药物全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)显示能够抑制 BP1 的活性, 因此有可能开发出靶向这个基因的乳腺癌治疗药物。研究者认为这个新基因的发现将导致乳腺癌新疗法的产生。另外, 所有雌激素受体(ER)呈阴性的肿瘤, BP1 检查都呈阳性, 说明这些肿瘤都表达 BP1 基因, 为较难治愈的占 40% 的 ER(-)乳腺癌提供了新的疗法。

(三) KCNK9 基因

KCNK9 基因是又一个在近 50% 的乳腺癌样本中高水平异常表达的新基因, 在大约 30% 的肺癌样本中也过量表达。Powers 等^[21] 在 2003 年第 3 期的 *Cancer Cell* 上发表的研究, 识别出人类第 8 号染色体 8q24.3 上一个 550kb 的小区域在乳腺肿瘤的 DNA 中特异性扩增, 该区域两个基因中的一个在肿瘤发育中起着某种作用, 其编码钾通道蛋白。通过各种标准确定为 KCNK9 基因。64 个乳腺癌样本中的 28 个(44%)以及 35% 的肺癌样本中, KCNK9 表达的增加最少为正常水平的 5 倍, 最高达 100 倍。与此相反, KCNK9 基因在所有正常组织中的表达都不增加。研究者将 KCNK9 基因导入细胞, 对细胞培养物进行遗传改造, 使其 KCNK9 蛋白水平增加。然后检查这些细胞导入小鼠后是否比正常水平 KCNK9 蛋白细胞导入小鼠更易形成肿瘤。结果导入过量表达 KCNK9 蛋白细胞的小鼠, 3 个月内 5 只小鼠中的 3 只体内形成了肿瘤。对照组中 5 只导入正常水平 KCNK9 蛋白细胞的小鼠没有一只形成肿瘤。这个结果表明, KCNK9 蛋白水平的升高使其表达增加, 可以诱导细胞癌变。KCNK9 的发现被认为具有重大意义, 原因为: ①KCNK9 揭示了一个早先未被发现的癌基因活动机制, 即癌基因激活机制。②KCNK9 可作为开发癌症新疗法的一个分子靶。③在功能检测对照实验中, 发现 KCNK9 的过量表达促进了肿瘤的形成。这个发现支持了乳腺和肺部肿瘤活组织切片中发现的