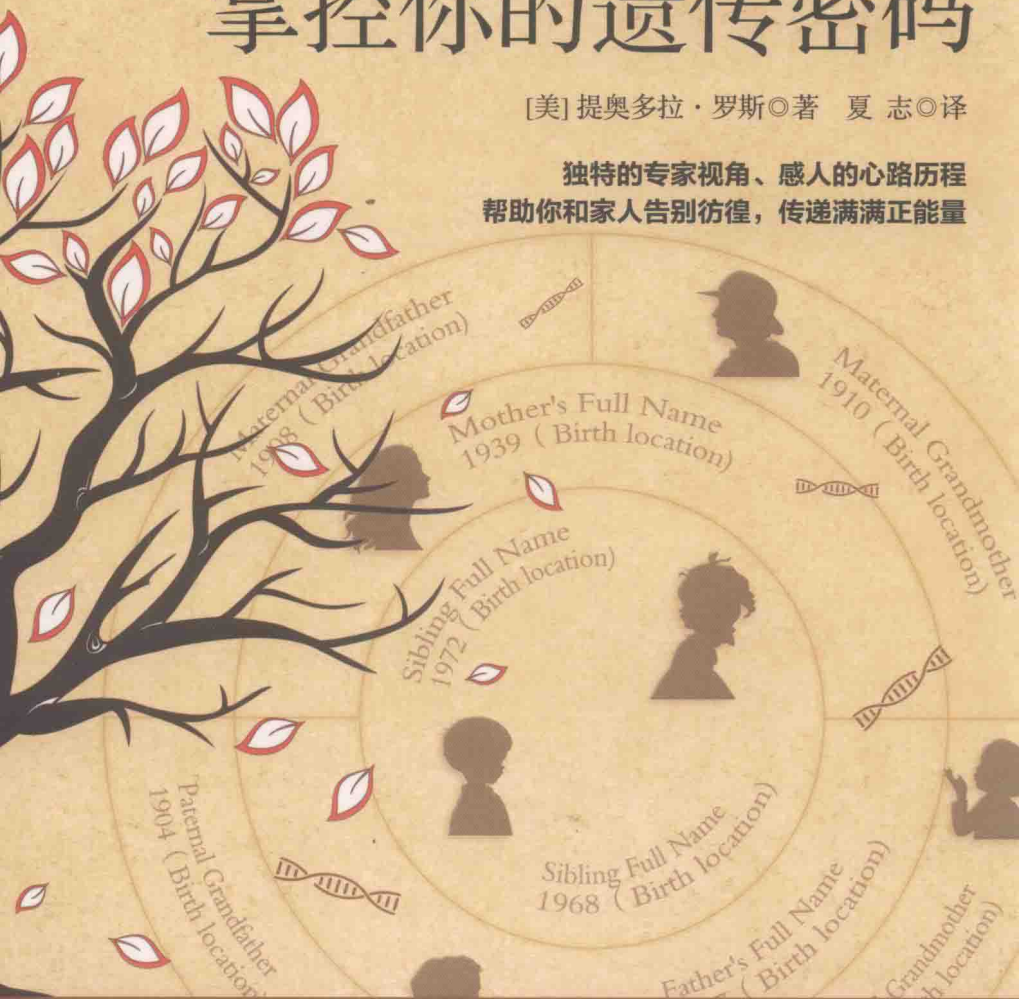


# 癌症基因

## 掌控你的遗传密码

[美] 提奥多拉·罗斯◎著 夏志◎译

独特的专家视角、感人的心路历程  
帮助你和家人告别彷徨，传递满满正能量



A CANCER IN THE FAMILY

Take Control of Your Genetic Inheritance

清华大学出版社

A CANCER IN THE FAMILY  
Take Control of Your Genetic Inheritance

# 癌症基因

## 掌控你的遗传密码

[美] 提奥多拉·罗斯◎著 夏志◎译



清华大学出版社  
北京

Authorized translation from the English language edition titled *A Cancer in the Family: Take Control of Your Genetic Inheritance* ©2016 by Theodora Ross, published by Avery, an imprint of Penguin Random House. This Simplified Chinese translation published by agreement with Baror International, Inc. Armonk, New York, U.S.A. through The Grayhawk Agency Ltd.

Simplified Chinese edition copyright ©2018 by Tsinghua University Press.

本书由企鹅兰登书屋旗下艾弗里出版社出版的提奥多拉·罗斯所著的以上英文版图书翻译出版。中文简体字版由巴罗国际公司和光磊代理公司共同代理版权。

北京市版权局著作权合同登记号 图字：01-2018-2865

版权所有，侵权必究。侵权举报电话：010-62782989 13701121933

### 图书在版编目 (CIP) 数据

癌症基因：掌控你的遗传密码 / (美) 提奥多拉·罗斯著；夏志译. — 北京：清华大学出版社，2018

书名原文：A Cancer in the Family: Take Control of Your Genetic Inheritance  
ISBN 978-7-302-51136-6

I. ①癌… II. ①提… ②夏… III. ①癌发生 - 医学遗传学 - 研究  
IV. ①R730.231

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第202035号

责任编辑：肖路 王华

封面设计：施军

责任校对：赵丽敏

责任印制：董瑾

出版发行：清华大学出版社

网 址：<http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址：北京清华大学学研大厦A座 邮 编：100084

社总机：010-62770175 邮 购：010-62786544

投稿与读者服务：010-62776969, [c-service@tup.tsinghua.edu.cn](mailto:c-service@tup.tsinghua.edu.cn)

质量反馈：010-62772015, [zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn](mailto:zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn)

印装者：北京鑫海金澳胶印有限公司

经 销：全国新华书店

开 本：148mm × 210mm 印 张：9.5 字 数：193千字

版 次：2018年11月第1版 印 次：2018年11月第1次印刷

定 价：49.00元

---

产品编号：078557-01

## 题 记

致我的家人。我非常感激格莱美(Grammy)、格鲁普(Grumpy)、杰克(Jack)叔叔和比伊(Bea)所给予我的灵感。我知道通过他们的故事来帮助别人,使更多的人能了解自己的遗传基因而变得更健康、更长寿,会让他们感到开心。同时我也非常感谢家族成员肖恩(Sean)能以谨慎的态度阅读各章,并认可这本书是“除了体育画报之外,唯一让我哭泣的文学作品”。

---

作者注:为了保护患者的隐私,隐去了大多数患者及其家属的姓名,并在必要时掩盖了他们的真实身份。

## 序 言

提奥多拉·罗斯（Theodora Ross）关于癌症遗传学的杰出著作是对该领域的一项重要贡献。请允许我介绍一些历史背景。自从20世纪70年代后期以来，研究人员已经确定了涉及癌症的几个基因。实际上，所有这些研究都表明基因突变会导致生长异常，最终致使正常细胞的癌变。许多突变是在我们有生之年获得的。但值得注意的是，这些突变中的一些是可以遗传的。

可遗传的致癌突变给有癌症家族史的男男女女带来了诸多困惑。这些基因中，有多少是已知的，又有多少是未知的呢？这样的一个基因与患病的风险之间到底存在多大关系呢？我们可以通过哪些检测或策略来降低患病风险呢？如果我们携带了一个已知能致癌的基因，可这一基因所带来的风险又会如何呢？我们将来能够在自己或我们的孩子身上检测这些基因吗？

作为一名医生、科学家和癌症研究人员，罗斯在这方面拥有丰富的经验，因此尤为适合对这些问题作出指导。她在华盛顿大学拿

到了生物化学的医学学位和博士学位。在与知名白血病研究人员加里·吉利兰（Gary Gilliland）一起开展癌症遗传学研究之前，她在哈佛医学院的一家知名医院（布莱根妇女医院）接受了内科医学培训，然后在达纳-法伯癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute）从事肿瘤学研究工作。在吉利兰的实验室里，她克隆了一种导致白血病的新型癌症基因。自1999年以来，她一直在运营自己的独立实验室，试图了解癌症基因促进正常细胞向癌细胞转化的机制。她曾是密歇根大学的教授，如今在达拉斯的得克萨斯大学西南医学中心（UT Southwestern）领导癌症遗传学项目。

罗斯的一项最主要成就是将实验室癌症基因的研究与临床癌症患者的护理相结合。这样一个项目用于找到那些具有癌症遗传倾向，却尚未发现基因突变的患者。通过对来自这些患者的数千个基因进行测序，罗斯的研究小组发现了一系列新的高风险突变。她的实验室和得克萨斯州的遗传学项目已经发表了第一批共278名这类患者的序列，建成了一个宝贵的遗传信息库。

但是还有个更深层次的个人原因，使得该书显得尤为深刻和迫切：罗斯本身就有BRCA1突变，并且有着很明显的癌症家族史。她在对变异的认知中生活了12年，经历了复杂的情感交织，包括焦虑、失落、回避、主观臆断以及癌症家族史赋予她的选择权。阅读该书就像是与一位充满激情的医生及研究人员一起舒心地聊天，而他同时也是你的朋友，一个可以将实用的科学、个人故事和实际建议融汇在一起的朋友。

罗斯用惊人的坦诚、清晰的思维以及开放和坚持的态度引导我们一览此景。她解释说，只有同时游走于医生和患者的世界才能拥有同情心。我们所有人（专业人士和非专业人士），无论有没有癌症家族史，都应该来帮助帮助大家理解遗传学。我们需要共同发掘我们的家族史，以在面对这些历史的时候，作出保护我们和家人的决定。当你读完该书的时候，你会了解癌症遗传学以及这些知识会如何挽救你的生命。

如果你已经开始阅读该书，恭喜你，你已开始了自己的探索之旅。面对癌症的家族史并思考遗传学的具体细节可能会令人感到无所适从。不过，最终，阅读该书所获得的知识会武装你，拯救你以及你至爱的生命。

悉达多·穆克吉博士（Siddhartha Mukherjee）

《众病之王：癌症传》作者

普利策奖得主

美国哥伦比亚大学医学院助理教授

# 目 录

## 1

**能够拯救生命的知识 // 1**

“检测一下”有何不可？ // 9

癌症家族史：为健康保驾护航的有力工具 // 13

## 2

**双螺旋：生物学不能决定一切 // 19**

所有癌症都是遗传性的 // 21

遗传学极简教程 // 22

遗传性与偶发性癌症 // 24

你的家人有癌症基因吗？寻找这些迹象 // 27

遗传性癌症综合征 // 29

癌症和家族秘密 // 31

绘制家族健康图谱 // 38



## 3

### 以家族史为例：沉默还是爆发 // 43

挽救家系图 // 51

模糊的事实：当家族的癌症真相迷失于历史长河 // 63

不为人知的民族史 // 65

在被收养的情况下该如何了解你的基因遗传 // 75

去看医生的最佳时间 // 78

## 4

### 医生是否值得相信，你又能信任自己吗？ // 81

医生所说的遗传性癌症 // 83

当医疗记录说谎时 // 91

HIPAA：利大于弊 // 93

那我呢？你呢？如何直面事实 // 96

## 5

### 遗传咨询、基因检测以及与家人沟通 // 103

你需要遗传咨询吗？ // 104

遗传咨询师如何帮助你 // 108

怎样更好地利用遗传咨询 // 113

基因检测是怎样一个过程？ // 116

直接面向消费者的基因检测怎么样？ // 118

理解基因检测的结果 // 119

获取信息 // 125

“神秘患者”可以帮助我们理解基因组 // 128

对于保险政策和就业的影响 // 130

告知家人癌基因突变的消息 // 130

## 6

**当信息有限时该如何进行癌症风险管控 // 137**

癌症风险管控及其影响 // 138

常见的家族性癌症综合征的风险管控选择 // 140

决策的困难 // 142

化解决策纷争的工具 // 155

## 7

**靶向治疗癌症：现实、神话、可能性 // 165**

什么是靶向治疗？ // 168

激素疗法 // 172

激酶抑制剂 // 175

PARP 抑制剂 // 177

治疗性抗体 // 181

免疫疗法 // 182

联合疗法 // 185

如何去伪存真 // 186

为什么我们需要临床试验 // 190

是否需要为种系或肿瘤进行全基因组测序？ // 196

## 8

**科学是一个集体项目：数据点和你** // 201

隐私、知情同意以及良好的数据共享 // 207

让我们为癌症遗传学建立数据共享计划 // 210

为加速癌症研究，家庭可以做些什么 // 214

致谢 // 219

附录 1 遗传性综合征 // 223

附录 2 遗传性癌症综合征的风险管理 // 245

资源 // 267

参考文献 // 281

# 1

## 能够拯救生命的知识

几年前，当我还是研究癌症细胞的研究人员和治疗癌症患者的医生时，我的生活曾被完全改变过。这一经历使我确信，人们需要更多的资源来帮助他们了解遗传性癌症，并在家族中出现癌症患者时帮助其制定行动计划。这本书是我个人经验的汇总，仅供参考。

那是2004年3月，我和丈夫肖恩坐在密歇根大学癌症中心六楼办公室的圆桌旁。我有一个大小合适的办公室，桌子上摆放着几台计算机、实验室成员和特殊患者以及我们为孩子们扮鬼脸的照片。有些架子上摆满了患者的小饰物，还有一些关于癌症生物学和癌症护理的书籍。当桌子上的电话响起时，肖恩和我都跳了起来。我们知道来电会告诉我们我的基因检测结果——我们将了解我是否有遗传性癌症的风险。我打开电话的扬声器，这样我们都可以听到这个消息。听完电话，我们两个人一时无语，都不由得站了起来，走到窗前，凝望着窗外的白雪。

那一刻让我陷入沉思。回想起去年夏天，肖恩和我在海滩上时，

他指着我腿上的一个小痣。它已经存在了一段时间了，不过肖恩发现它的外观已然改变。回到家后，我决定让一位皮肤科医生看看是怎么回事，医生说 he 不知道这是什么，但他建议将其去除（这倒不是由于他怀疑这是癌症，而是出于皮肤科医生的习惯：在皮肤上看到他们所不认识的东西时，他们能做的事情就是移除这个东西）。一周后，我被诊断出患有黑色素瘤。我，黑色素瘤！我有意大利、俄罗斯和犹太人的血统。我的头发、眼睛连同皮肤都是深褐色。像我这样肤色的人不应该得黑色素瘤。连皮肤科医生都对此感到很是惊讶。因为如果没有典型的风险特征，如白皙的皮肤和晒伤史，黑色素瘤是不太可能产生的……除非看不见的基因突变增加了我的风险。幸运的是，我的黑色素瘤处于早期阶段，可通过手术治愈。不过，肖恩还是敦促我咨询遗传学专家。

我预约了一次遗传诊断，并安慰自己这是在迁就肖恩。尽管如此，我知道其实几年前我就该进行基因检测。还是在上小学的时候，我就曾由于杰克叔叔死于家人所认为的肾上腺癌而感到震惊。随着年龄的增长，在我的家族中再次出现癌症，我最终意识到我想成为研究医学奥秘的科学家或治疗患者的医生。最后，通过坚持不懈的努力，我两者兼备。我在圣路易斯的华盛顿大学医学院攻读了医学博士学位，学习如何治疗疾病以及如何对病因和治疗方法进行研究。到我毕业的时候，罹患癌症的家人之多，需要我用双手才数得过来：除了杰克叔叔以外，我的母亲、父亲、姨妈、姐姐以及我的一个哥哥均已患上不同的癌症。当我心爱的姐姐比伊在 38 岁死于

乳腺癌时，我还在接受医学培训。我决心加倍努力。

在比伊去世后的几年里，我无法摆脱这样一系列问题：比伊所罹患的是那种由于年龄增长、基因突变增多而引发的偶发性癌症吗？实际上，绝大多数癌症病例（约 90%）是偶发性的。或者说，导致她患病的基因是遗传性的，是由我们的父母遗传而来的吗？由于比伊还很年轻，所以是遗传性癌症的概率比较大。如果比伊的癌症是遗传性的，那么我也可能会携带相同的突变。我的哥哥和比伊的孩子，以及我们的表兄弟和他们的孩子们也同样存在携带这种基因的可能。癌症涉及这么多家人，是不是我们全家都处于危险之中了呢？

比伊去世的时候是 20 世纪 90 年代早期，人们知道癌症综合征可能会经由家族传承下去，但那时检测 DNA 是否有突变的技术并不存在。我花了很多时间反复思索，首先提出了我们家族中的各种癌症是由突变引起的论点，然后发现这些癌症突变更易在家族中出现，并不符合现有的任何模式。我们很是不幸，但这已然发生。

我和肖恩坐在我办公室的时候，比伊已过世 10 年有余，我也成为肿瘤学家和癌症生物学家。我渴望研究“乳腺癌基因”BRCA1 和 BRCA2。这些基因在 1% 的人群中发生了突变，但某些人群中更可能有这些突变，如德系犹太人后裔。携带这些基因突变的人罹患乳腺癌和卵巢癌的风险非常高，他们得各种其他癌症的风险也有一定程度的增加。但我没有做这项研究的资金，并且也没法心无旁骛地获取那些精心收集的临床资料。隐私法和医学伦理都使我们难

以访问和获取这些资料。因此，到2004年3月，我调整了职业目标，当时外面下着雪。我开始专注于研究令正常细胞转变为癌细胞的基本机制，以及使某些癌细胞对靶向药物产生耐药性的原因。对乳腺癌发生发展的各个阶段，我都十分关心。这不是我最初着手要做的工作，但它十分具有挑战性、教育性和实用性。在我温暖的办公室里，我感到安心——安心且繁忙。由于忙着思考我的家族是否携带有导致遗传性癌症的突变，我心里想得太多，不愿去做遗传咨询。我太过心烦意乱，不过既然如今基因检测已然可行，我便将自己的DNA样本提交给了实验室。

至少，在拿到我的黑色素瘤诊断结果后，我并未感到慌乱。那时肖恩和我在我的办公室里等待着，想知道我是否携带有癌症突变，以确定是否可能有家人那样的风险。

“你好？”遗传咨询师希瑟（Heather）的声音传来。希瑟言语温和，但是，谢天谢地，她同时也很直率（没有什么比遗传咨询师不实言相告更糟的了）。“鉴于你很快就能拿到基因检测结果，我很遗憾地告诉你，你很可能已经有了突变。”

事实上，我不是没有想到这一点，而是一直在逃避现实。

“不幸的是，”她说，“这是BRCA1 5382insC 德系犹太人的突变。”在癌症遗传学的领域里，这是最常见的BRCA突变之一，在德系犹太人后裔中尤为流行。使人易患癌症的遗传突变可能发生在多个不同的基因中，每个基因、每种突变都会给不同类型的癌症带来不同的风险。单独的BRCA1基因可能发生几种类型的突

变。你或许听说过它们那令人眼花缭乱的名字：BRCA1 185delAG、BRCA1 1556del 以及 BRCA2 4449del 等。

一些遗传性癌症突变会使你患癌风险有一定程度的增加。然而，并不是每个突变都会立刻致病，有些突变通过筛选和进一步观察会得到很好的控制。但是 BRCA1 5382insC（其含义是会看到 5382 处插入了一个碱基 C）突变在很大程度上增加了罹患乳腺癌和卵巢癌的概率。例如，通常女性在一生中有 1%~2% 罹患卵巢癌的风险，可对于 BRCA1 5382insC 突变的女性而言，这一风险高达 40%。而通常女性在其一生中罹患乳腺癌的风险为 12%，根据其家族史情况的不同，带有 BRCA1 突变的患者有 50%~87% 的风险。BRCA1 5382insC 也增加了其他癌症（如黑色素瘤和前列腺癌）的罹患风险。

具有讽刺意味的是，突变缺陷是我渴望研究 BRCA1 的一个原因。要知道，大多数人的细胞中所携带的 BRCA1 基因是正常的非突变形式。与许多事情一样，除非发生缺失或突变，否则 BRCA1 对细胞正常生命过程的重要性不易被理解。正常的 BRCA1 基因努力保持我们的遗传物质完好，有助于保护我们免受癌症的侵害。当 BRCA1 突变时，其功能受损，对癌症的保护作用消失或下降，就好像一扇已经锁好的门被打开，癌症获邀进入。癌症不一定会接受邀请，但侵袭的可能性还是很大的。如果我们能够更好地了解 BRCA1 在正常情况下如何工作，便能找到科学的手段去预防和治疗由 BRCA1 突变所引发的癌症。

在我感觉到已暂时忘却所有遗传学知识时，希瑟通过推理逻辑



辑给了我们一些引导。正如她所指出的那样，在直到 20 世纪才居住于中欧和东欧的德系犹太后裔中，BRCA1 5382insC 突变最为常见。

“它一定源自于你父亲，”希瑟说，“你母亲不是犹太人后裔，但你父亲是。这种突变可以解释你父亲家族的许多癌症以及你的黑色素瘤。当然，你的姐姐比伊也一定有过突变，这就是她之所以在如此年轻的时候便患上乳腺癌的原因所在。提奥，这意味着你患卵巢癌和乳腺癌的风险高。我们建议你考虑双侧乳房切除并切除卵巢，以降低风险。我会向你发送带有数据的论文，以便让你可以看到支持这些建议的证据。而且你需要通知你的兄弟和其他父系亲属，以便他们及其子女能够接受基因检测。”

那段时间，受到比伊和我一起孩童时代所看的俗气电影《当基因猎人成为猎物》（*When the gene hunter becomes the hunted*）的启发，我成年之后一直在研究癌症，可现在我的细胞内却有了癌变。起初，我感到很是震惊，然后会对希瑟和肖恩知道这一事实而倍感尴尬。负面信息心理学研究表明，接下来的情绪会是愤怒、恐惧或悲伤，然而我感受到的却是释然。

多年以来，在经历了不知该如何面对癌症风险的煎熬，在无数次试图平息心头萦绕着的忧虑之后，我知道，这是改变我生活的契机。我并没有莫名地焦虑，没有把精力放在一味逃避上，终于得到了清晰可靠的信息。那驱使我选择职业的目标感重获新生。我能感觉到一个待办事项列表已经在脑海中成形：预约手术，下定决心。