

遗传、免疫和癌

癌的流行病学和预防丛书 第八分册

D.SCHOTTENFELD & J.F.FRAUMENI, Jr.原著 上海翻译出版公司

74114

癌的流行病学和预防丛书

第八分册 遗传、免疫和癌

原著者 D. SCHOTTENFELD &
J. F. FRAUMENI, Jr.

译者 上海市杨浦区肿瘤防治院
《癌的流行病学和预防丛书》翻译组



C0106854



上海翻译出版公司

ZY100/23

内 容 提 要

本书是《癌的流行病学和预防》丛书的第八分册。由原著第二十五章、第二十六章、第二十七章和第二十八章翻译而成，主要内容包括：单基因综合征(第一章)；家属素质(第二章)；免疫学因素(第三章)；遗传与环境之间的相互作用(第四章)。

本书前几章概括了有致癌危险的各种单一致癌因素，认为环境、宿主和遗传因素可分别引起人类的某些癌症；最后一章探讨与遗传和环境癌共有的模型特征，并复习那些通常有助于阐明致癌作用的遗传和环境相互作用的例证。

《癌的流行病学和预防丛书》编译委员会成员

吴传恩 闵绍植 俞鲁谊 屠基陶
穆怀廉 丁 生 张采宝 杨学仪

癌的流行病学和预防丛书

第八分册 遗传、免疫和癌

(美) D. Schottenfeld & 原著
J. F. Fraumeni, Jr.

上海市杨浦区肿瘤防治院

《癌的流行病学和预防丛书》翻译组 译

上海翻译出版公司

(上海武定西路1251弄20号)

本书由上海发行所发行 中图上海印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 3.375 字数 73,000

1985年9月第1版 1985年9月第1次印刷

印数 1-7,000

统一书号：14311·9 定价：0.84元

积极开展防癌工作
有利于健康长寿。

周谷城题



為開創全國性防
癌大业的珍島面而
奮斗

魏文伯



译者的话

由于癌症的危害日益明显,发病率和死亡率不断上升,引起了人民群众的普遍关注,特别是关于癌症是否能预防,更是大家想知道的。根据近年来的研究进展,我们可以说,“癌症是可以预防的”。但癌症的预防还是一门新兴的而且是范围极广的学科,国内还缺乏这种专著。为此,我们邀请了国内近百位有关专家将 Schottenfeld 和 Fraumeni 教授原著《癌的流行病学和预防》一书翻译出版,以供广大医务人员和有关的科研防治工作者参阅。该书内容比较新颖、详尽,大体上总结了1982年以前有关经典著作及近代文献中有关癌症流行病学和预防方面的资料。全书共分五个部分,按专题共列七十章,每章均附有大量的文献索引,可以认为是迄今为止最为完善的有关预防癌症的专著。

全书约200多万字,篇幅过大,不便翻阅,因此将有关章节分别合并成一册,共计19个分册,便于读者选购参阅。

本丛书在翻译过程中承蒙农工上海市委、上海市杨浦区委领导的关怀和支持,又蒙徐荫祥、范日新、钱士良、杨小石、任道性、孔令朋、潘启超、胡志伟、孟仲法、程锦元、黄嘉裳、任家树、潘希愚、胡雨田、钟会擘、顾凤声、蒋则孝、王震宙、凌国平、邹宜昌、冯照远、宋宁家、胡林华、胡从良、贾深山、王晓琳、陈伟祥、蔡相哲、陆百亮等教授、专家审阅了部分章节,谨在此表示衷心的感谢。

为了积极搞好全国性防癌普及工作,在本书的出版过程

中,又承常泽民、张浩、余启荣、袁溶、马恢仁、殷彦芴、汪金凤、徐敬根、徐国庆、董俊凯、徐民康、赵松龄、孙钧陶、李瑞雌、施惠丰、张道镛、谢仲达、朱钧庆、朱申康、陈毫孙、金家正、马中清、董岳岑、蒋继明、袁中汉、许声机、王坤伦、金云坤、施欣南、朱柏年、张国钧、甘韵麟、朱绍南、余明龙、周声浩、陈破读、杨翰、陆兴年等同志和医师各方面的支持和协助并此致谢。

本书是集体翻译,虽经一再核审,但由于时间匆促和水平限制,谬误疏漏之处在所难免,幸希读者们批评指正。

上海市杨浦区肿瘤防治院

《癌的流行病学和预防丛书》翻译组

1985年1月

目 录

译者的话

第一章	单基因综合征.....	1
第二章	家属素质.....	19
第三章	免疫学因素.....	44
第四章	遗传与环境之间的相互作用.....	74

第一章 单基因综合征

引 言

临床上有 1000 多种综合征,其遗传模式明显属于孟德尔式遗传,所以被假定为单基因遗传(McKusick, 1978)。对每种遗传方式(常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传和伴 X 染色体隐性遗传)来说,只有比较少的综合征有根据说明,受影响的人生癌的可能性比普通人群似乎多得多。具有任何一种综合征的患者似乎容易患某些特殊癌症,而与普通人群的癌症年龄分布比较,这些癌症常发生在幼年时期。伴癌的单基因综合征常使人们有机会了解,关于大多数人类癌肿易感性的遗传学和生化基础,所以是重要的。本文将依据孟德尔的遗传模式来讨论这些单基因综合征。

常染色体隐性综合征

虽然伴癌的常染色体隐性综合征患者相对地比较少见,但这些综合征在癌症遗传学方面是重要的。其理由如下:首先,因为常染色体隐性综合征是一种最便于生化检查的遗传病,所以隐性综合征可能会证明,在遗传学上有患癌倾向的人缺乏特殊酶的主要例证。这一点对理解癌症发病学方面的价值是明显的。其次,每一种伴癌的常染色体隐性综合征,其杂合子的基因携带者在人群中的比例相当可观;对某些综合征

来说,有证据表明,其杂合子携带者也易患某些特殊癌症。所以,这些综合征提供了鉴定和分析许多在遗传学上确定具有癌症倾向患者的一种独特方法。

那些常染色体隐性综合征在临床上遗传学上特点确切,而且从临床报告中清楚地知道其纯合子的癌症发病率者,包括毛细血管扩张性共济失调、Fanconi 氏贫血、着色性干皮病、Bloom 氏综合征和 Werner 氏综合征。

毛细血管扩张性共济失调

毛细血管扩张性共济失调(简称 AT)虽然更常见于地中海地区的人群中 (Sedgwick 和 Boder, 1972),但在美国,估计每千万出生的婴儿中就有一个。所有的 AT 患者在儿童时期即有小脑共济失调,以后表现出具有特征的眼-皮肤毛细血管扩张。许多患者有免疫球蛋白缺乏,并严重到足以引起反复的鼻窦-肺感染而死亡。此病早期诊断较为困难,因为首先出现的是神经系统紊乱体征,而后才出现具有一定特征的毛细血管扩张。几乎所有 AT 患者,都有血清甲胎蛋白升高,因此通过检验血清甲胎蛋白可用以确定诊断。

未死于感染的 AT 患者,在儿童和年轻时就特别容易患某些恶性肿瘤。据报告,伴发于 AT 的恶性肿瘤最常见的是淋巴细胞性淋巴瘤、组织细胞性淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病、何杰金氏病、胃癌、卵巢癌和中枢神经系统肿瘤。到目前为止,AT 患者几乎没有生存超过 30 岁的,他们大都夭折于感染和恶性肿瘤。虽然很大一部分恶性肿瘤发生在 AT 患者没有被报道,但从许多病例报告以及从已出版或未出版的癌免疫缺陷的登记册中搜集来的资料,已充分地说明了这两者的关系 (Filipovich 等,1980)。这些报告反映了个别观察者或搜

集登记册的人的兴趣,因此,不可能用作衡量 AT 患者发生肿瘤的总发病率和肿瘤类型的确切分布。然而,这些报告的确提供了关于 AT 患者非常频发的肿瘤类型的有用资料。

尽管已有报告指出 AT 患者的许多临床和实验室检查异常,但在遗传学上起决定意义的生化缺陷却仍不清楚。除个别例外,来自 AT 患者的人工培养的淋巴细胞和成纤维细胞在培养基中生长不良。染色体畸变细胞在 AT 患者的淋巴细胞和成纤维细胞中所占的比例明显增高。然而,另外还有许多报告提到,AT 患者的淋巴细胞和成纤维细胞包括一种有特殊“标记”染色体的细胞克隆。如果使用分带技术时,总会发现标记涉及物质易位到染色体 14 的长臂上(McCaw 等,1975)。一方面,对这种标记染色体与 AT 患者潜在的生化缺陷的关系曾有相当多的推测;另一方面,也有人推测标记染色体在 AT 患者发生肿瘤中的作用。

AT 细胞对 X 线和抗癌抗生素——博莱霉素的杀灭细胞的作用非常敏感。这个发现与临床观察是一致的,AT 患者可由于治疗淋巴瘤所给的放射治疗剂量而出现致命并发症。因为自发性染色体畸变和人工培养细胞对放射性较敏感,因此有人推测 AT 患者的主要基因缺陷涉及一种与 DNA 修复有关的酶(Paterson 和 Smith, 1979)。用以证明 AT 细胞的 DNA 特殊损害的修复存在明显缺陷的直接试验是阴性的。在某些实验条件下的 AT 细胞里,修复减少的证据无论如何都没有证明这种基本的生化缺陷是在 DNA 的修复酶方面。

诚然,就 AT 本身而言,它是相当有趣和重要的;但另外的一些资料表明,了解 AT 基因的代谢活动及这种基因在癌症发病学中的作用则更为迫切。这种基因的杂合子似乎相当

常见。根据 Hardy-Weinberg 氏原理，如果 AT 是同质的 (AT 几乎肯定不是同质的)，在人群中它的发病率是 $1/40000$ ，那么 AT 杂合子在人群中的比例应为 1%；当人群中的发病率大于 $1/40000$ 时，正如在摩洛哥犹太人当中那样，或者 AT 是异质的，那么在人群中杂合子的比例将会更大。如果 AT 杂合子有患癌倾向，那么他们在癌病患者中的比例就会相当可观。

通过 27 个 AT 患者家系的癌发病率和死亡率的调查 (Swift 等, 1976)，已得到 AT 杂合子易患特殊肿瘤的证据。将这些家系的死亡率与来自美国人口统计的预计数字进行对照，就会发现因癌而致死的人数多得惊人，特别是在较年轻的人群中。这种过多的癌死亡集中在白血病-淋巴瘤组、胃癌、肝胆系统原发癌及年轻妇女的卵巢癌。胰腺癌的过多死亡则不明显，而在 45 岁以前因癌死亡的数字是明显的，在美国人口的随机抽样里观察数为 15，而预期值为 5.1，形成明显对比。虽然在 54 个专性杂合子 (Obligatory heterozygote) 中大多数的人 (AT 患者的双亲)，年龄不太老 (平均年龄 45 岁)，还没有达到易生癌的年龄，但在这种杂合子中已有 8 个发生了一次原发癌。专性杂合子可患何杰金氏病、单核细胞白血病及乳腺、宫颈、直肠等癌肿和皮肤基底细胞癌。

一般来说，在临床上不可能区别 AT 杂合子与普通人群中的其他人。据报告，他们中有少数人眼的毛细血管会扩张或出现与他们的纯合子后代相似的轻度免疫异常。但是，取自专性杂合子的人工培养细胞，染色体畸变频率常常升高 (Cohen 等, 1975)，与对照细胞相比对 X 线和 γ 射线更为敏感。从敏感性和特异性的角度来说，光凭 AT 杂合子与对照细胞间的这些差别，还不足以辨认出人群中的 AT 杂合子。

Fanconi 氏贫血症

Fanconi 氏贫血症(FA)是另一系统性基因病,主要表现是生长迟缓、各种先天性畸形、牛奶咖啡样斑点(Cafe au lait spots)或弥漫性色素过度沉着以及常起自儿童期的进行性全血细胞减少(Schroeder 等,1976)。虽然有姑息性疗法,但许多患者仍死于血小板减少性出血或因多核白细胞缺乏而引起的感染。

在儿童期间发生恶性肿瘤的 FA 患者,几乎都伴有急性骨髓单核细胞性白血病。不幸的是,FA 患者发生急性白血病竟如此频繁,因而对于那些未死于全血细胞减少症的患者,临床医生应预计到他们将会发生这种并发症(Schroeder 等,1979)。已有报告,少数年轻的 FA 患者曾经发生主要是粘膜的鳞状细胞一类的癌症;而患肝脏肿瘤的 FA 患者则几乎都与长期应用雄性激素治疗有关,不过它们都是低度恶性的。

在培养淋巴细胞和成纤维细胞时,有染色体畸变的细胞所占的比例会显著增加。这一发现常可用以确定临床诊断。与对照细胞相比,FA 成纤维细胞的培养,在经过双功能烷化剂丝裂霉素 C 处理后,在存活方面有显著差别;这种差异是那么明显,以致根据这一点来做的测定可用来作为诊断检查,这比淋巴细胞染色体的畸变频率更为肯定。虽然有人解释说,FA 患者的 DNA 修复缺陷的表现在于用高剂量紫外线或丝裂霉素 C 以后发生的 DNA 沉降特征的异常,但根本的生化缺陷仍然不清楚。

几组病例报道提示了,FA 杂合子发生急性白血病的危险有所增加。较早的 8 个 FA 家系的调查似乎证明癌肿死亡

过多。但在最近的 25 个 FA 家系调查中还未发现,这种因癌而过多死亡的现象(Swift 等,1980)。在这些家系调查中,尚未看到特殊肿瘤与 FA 基因之间的肯定关系,虽然 FA 杂合子可能有患膀胱癌、肺癌、胃癌和绝经期后乳腺癌的倾向。

着色性干皮病

着色性干皮病(Xeroderma Pigmentosum, 简称XP)是指一组在幼儿时期对太阳过敏,并有发生皮肤恶性肿瘤明显倾向的病变(Kraemer, 1980)。XP 患者的皮肤癌显然与暴露于紫外线有关。有些 XP 患者在神经系统方面也有表现。极少数的 XP 患者的生长和智力严重迟缓,而且出现耳聋、共济失调和痉挛状态(DeSanctis-Cacchione 综合征)。更常见的是,XP 患者有较轻的神经系统异常,其中包括进行性感神经性听力丧失和智力退化。

XP 是与癌相关的常染色体隐性综合征,在这方面研究所取得的最大进展是确立了基因性生化缺陷(Kraemer, 1980)。来自XP患者的各种细胞在接触紫外线后都会出现异常反应,这与普遍认为XP患者的皮肤与眼的表现是由于接触紫外线的结果是一致的。各种不同技术表明,人工培养来源于XP患者的大多数细胞,对由于紫外线或作用于DNA的特异药造成DNA损伤,其修复能力正在减少。XP的原发缺陷可能是在内核溶解线(endonucleolytic strand)的裂解,这是一种由紫外线诱发的DNA损伤修复过程中的很早期步骤。但是,至今仍未能直接证明XP细胞里单个酶的原发缺陷。少数XP患者在这些实验观察中是不同的,他们的细胞除了DNA复制后修复不完全外,切除修复是正常的。

使用放射自显影术测定细胞融合后的DNA修复,就可

显示出 XP 的生化异质性。从父系和母系来的核融合成一个核时,所产生的核即称异质核(heterokaryon)。如果由不同的两个 XP 成纤维细胞培养形成的异质核,其接触紫外线后的 DNA 修复能力比父系或母系都大,那就可以说这两个系是互为补充的。可将 XP 细胞培养分成 7 个相互补充组,分别命名为 A 至 G 组。来自同一组的两个细胞培养的异质核,用放射自显影术测定即出现其 DNA 修复能力并不比父系或母系大的证据;而来自不同补充组的细胞异质核,其修复活动是增强的。大多数的 XP 病例报告属于 A 组、C 组或 D 组(Kraemer, 1980)。

因为皮肤癌通常与接触阳光有关,所以有人就会问 XP 杂合子是否容易导致皮肤癌。已发现,在 31 个 XP 家庭内有血缘关系的亲属当中与在那些家庭中作对照的配偶相比,皮肤癌有过多现象。这种过多现象集中在 31 个家庭中的 4 个,而这些人全都住在美国南部。这些资料证明,某些 XP 杂合子可能容易导致非黑色素瘤皮肤癌。在 31 个 XP 家庭中也观察到过多死于肺、胃和前列腺癌肿者。

Bloom 氏综合征

这种特别罕见的综合征的基本特征是,先天性毛细血管扩张性红斑、对阳光敏感以及在子宫内就开始的生长迟缓。牛奶咖啡样皮肤色素沉着和性腺机能不全,是其他可以看到的最常见的异常情况。所报告的病例中,几乎有一半发生在 Ashkenazi 犹太人,在以色列的 Ashkenazi 犹太人中本病的发病率估计可高达 1/58000 (German 等,1977a)。

尽管来自 Bloom 氏综合征患者的培养细胞与来自 FA 和 AT 患者的培养细胞,在染色体畸变所占比例很高这一方

面较为相似,但 Bloom 氏综合征有可能作为肯定诊断的特征性细胞遗传学的改变。同源染色体的染色单体之间物质交换所形成的四散放射(quadriradial)图像,在 Bloom 氏综合征细胞占很大的比例。给人以更深刻印象的是,每个中期细胞中姐妹染色单体之间交换的数目,比对照组细胞数要多 10 倍。但这些细胞遗传学观察和 DNA 合成的直接研究,还未澄清在遗传学上起决定意义的引起各种临床表现的酶的缺陷。

已经知道,有 16 例 40 岁以内的 Bloom 氏综合征患者发生恶性实体瘤或白血病(German 等,1979)。他们当中有 8 例是急性白血病,其中有 4 例是急性淋巴细胞性白血病,另外 2 例是淋巴肉瘤,2 例淋巴瘤,1 例网状细胞肉瘤;此外 4 例是舌根或食管的鳞状细胞癌,2 例是乙状结肠腺癌,有 2 人患 2 个原发癌。对少数已知 Bloom 氏综合征的病例进行了严密监视,从而可以推测:这种综合征在所有人类已知的隐性遗传病之间,可能是最易患癌者(German 等,1977b)。但这种推测并没有得到证据的支持,因为对于比 Bloom 氏综合征常见得多的毛细血管扩张性共济失调和 Fanconi 氏贫血症,还没有能同样地进行研究。

虽然 Bloom 氏综合征患者的双亲和其他家属已有患癌的轶事报告,但关于 Bloom 氏综合征家族中癌肿发病率还没有系统资料。因此还不清楚 Bloom 氏综合征杂合子基因是否容易患癌。这种资料对 Ashkenazi 犹太人来说尤有价值,在他们当中杂合子频率估计约为 1/120。

Werner 氏综合征

Werner 氏综合征患者在青年时表现过早衰老,少年白发并脱落、皮肤萎缩而过度角化、过早出现动脉粥样硬化、骨质

疏松、极易患糖尿病和较高的肿瘤发病率(Epstein等,1966)。目前还没有关于这种综合征发病率的统计,可是从已出版的报告和与父母系同宗家族所占的比例来判断,这种综合征特别罕见。

Werner氏综合征患者中恶性肿瘤发病率增加的印象,完全根据病例报告。这些报告给人们最深刻的印象是肉瘤发病率很高,伴有恶性肿瘤的Werner氏综合征患者约50%患肉瘤,发病年龄在35~47岁(Tao等,1971)。其余的恶性肿瘤是癌,尤其是肝癌,还有好几个脑膜瘤和一例伴发急性骨髓性白血病。

取自Werner氏综合征患者的皮肤成纤维细胞在人工培养时生长极为不良。有一个实验报告了来自四个Werner氏综合征患者的人工培养淋巴细胞中,染色体畸变频率增加。另一个观察说明,人工培养的成纤维细胞对X线和紫外线敏感性正常,DNA修复也正常。

免疫缺陷病

有好几种因素,使得对伴有免疫缺陷遗传综合征的癌发病率进行的分析变得复杂起来。首先是有确切的遗传异质性,例如严重的联合免疫缺陷(SCID)。有些病例是伴X染色体遗传,有些则是常染色体隐性遗传;在后者中,已鉴定出有相当一部分患者缺乏特异酶。另一件麻烦的事是SCID患者的死亡率很高,直到最近,大多数小孩仍在2岁以内死于SCID。第三种限制是关于免疫缺陷患者的遗传学资料相当缺乏。因此,联合免疫缺陷病和普通的各种免疫缺陷常常不包括在伴发癌的染色体隐性遗传里面,尽管有资料支持这两种遗传关系和遗传方式。