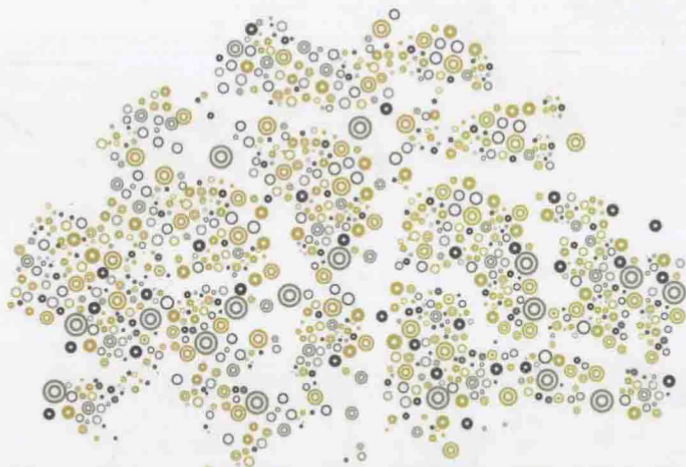


BREAST CANCER
CLINICAL MOLECULAR
MEDICINE

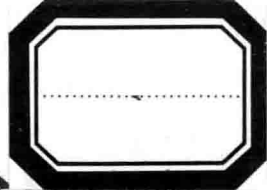
乳腺癌临床 分子医学

张积仁 金 曦 岑东芝 主编



天津出版传媒集团

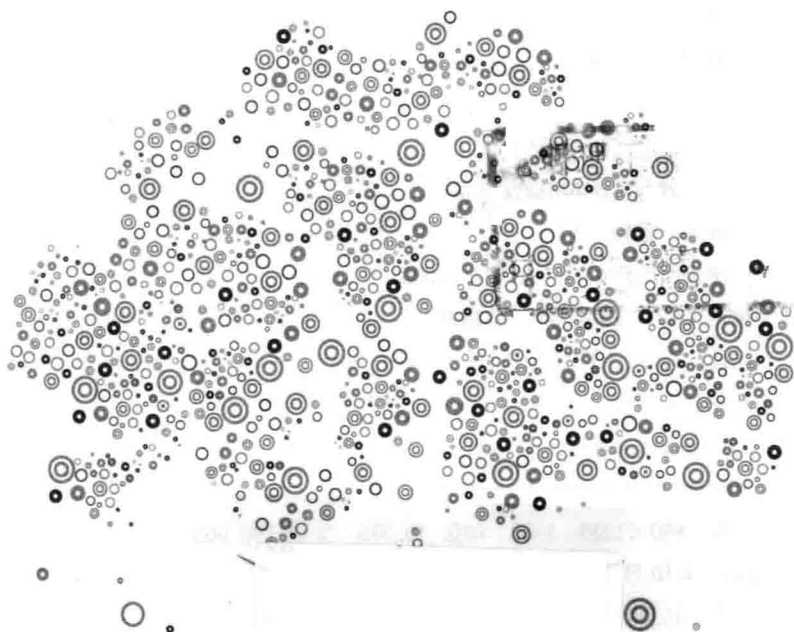
 天津科学技术出版社



乳腺癌临床分子医学

BREAST CANCER CLINICAL MOLECULAR MEDICINE

张积仁 金 曦 岑东芝 主编



天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

乳腺癌临床分子医学 / 张积仁编著. — 天津 : 天津科学技术出版社, 2013. 4
ISBN 978-7-5308-7883-5

I. ①乳… II. ①张… III. ①乳腺癌—临床医学—生物分子学—研究 IV. ①R737.9
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 084994 号

责任编辑: 王朝闻 刘 磊

责任印制: 张军利

版式设计: 王颖会

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社 出版

出版人: 蔡颢

天津市西康路 35 号 邮编: 300051

电话 (022) 23332400 (编辑室)

网址: www.tjkjcbbs.com.cn

新华书店经销

北京俊林印刷有限公司印刷

开本 880×1230 1/32 印张 10.375 字数 290 000

2013 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

定价: 45.00 元

乳腺癌临床分子医学

Breast Cancer Clinical Molecular Medicine

主 编：张积仁、金 曦、岑东芝

副主编：黄东兰、王贻镨、郑燕芳、潘乃柱、杨琦、谢 菲

编 者：（按姓氏笔画为序）

丁为民	南方医科大学珠江医院
王 勇	上海靶向分子医学研究所
王贻镨	上海靶向分子医学研究所
孙 遥	南方医科大学珠江医院
李纪强	南方医科大学珠江医院
李许峰	南方医科大学珠江医院
岑东芝	广州医科大学附属第三医院
麦仲伦	南方医科大学珠江医院
宋述杰	南方医科大学珠江医院
肖明星	南方医科大学珠江医院
张积仁	南方医科大学珠江医院
汪森明	南方医科大学珠江医院
杨 琦	中国疾病预防控制中心妇幼保健中心
杨 菲	上海靶向分子医学研究所
邹建军	广州市胸科医院
金 曦	中国疾病预防控制中心妇幼保健中心
郑燕芳	南方医科大学珠江医院
姜兆静	南方医科大学珠江医院
姜茂竹	南方医科大学珠江医院
黄东兰	南方医科大学珠江医院
谢 菲	南方医科大学珠江医院
曾 融	南方医科大学珠江医院
彭黎明	南方医科大学珠江医院
潘乃柱	上海靶向分子医学研究所

主编介绍



张积仁，南方医科大学主任医师、教授、博士生导师，兼任上海靶向分子医学研究所所长。主要从事肿瘤分子免疫与肿瘤靶向治疗的基础与临床研究。发表论文100余篇，参加研究的课题曾获得军队科技进步二等奖、国家科技进步奖二等奖和广东省科技进步二等奖，被授予“全国百名医学中青年科技之星”，“解放军总后勤部科技新星”和“广东省优秀归国留学人员”称号，享受政府津贴。目前担任国际肿瘤标志学会（IATMO）理事、国际冷冻外科学会（ISC）理事、中华冷冻治疗学会主席、中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗专业委员会理事长、中国抗癌协会肿瘤微创专业委员会副主任委员、中国细胞生物学会生物专业委员会副主任委员、广东省细胞生物学学会理事长。



金屹，中国疾病预防控制中心妇幼保健中心副主任、研究员、硕士生导师。从事儿童保健研究与管理工作的近20年。先后从事儿童营养、儿童眼保健、儿童保健健康教育和全国妇幼卫生管理及研究等多个领域的研究与管理工作的。承担多项卫生部和国际合作项目，内容涉及妇幼保健机构标准设置、妇幼卫生服务保健

服务项目成本测算、妇幼保健机构绩效评估、妇幼保健机构产科床位设置等多个研究课题，并将研究成果转化为指导性文件，对全国妇幼保健工作进行业务指导。自2006年开始，负责组织实施妇幼保健基因检测项目，包括相关技术规范的制定和研究课题的设计与推广。现担任中国妇幼保健协会副秘书长、中华预防医学会初级卫生保健分会理事、《中国妇幼卫生杂志》和《中国妇幼健康研究》杂志副主编。



岑东芝，广州医科大学附属第三医院肿瘤中心主治医师，博士毕业，主要从事肿瘤生物靶向治疗及免疫治疗的临床和科研，参与了乳腺癌个体化靶向综合治疗基础研究与临床方案的设计，对肿瘤生物医学信息学及分子靶向治疗具有较深入的研究，发表SCI论文及国内核心期刊论文多篇。参加专利申请5项。现任中国生物医学工程学会靶向治疗技术分会理事。

序 言

随着经济的发展、生活方式的改变和人口老龄化的加剧化,近几十年来,我国疾病结构已经发生了显著的变化。当前,心血管疾病、肿瘤、糖尿病、慢性呼吸道疾病等慢性非传染性疾病已成为威胁我国人民健康的重要公共卫生危害及影响社会经济发展的问题。恶性肿瘤同传染病相比,病程长,预后差,致残致死率高,由其造成的其他疾病负担更为严重,已成为我国城乡居民的第二大死亡原因。因而探索适合我国国情且行之有效的肿瘤防控关键技术,是减低我国疾病负担的当务之急。

21世纪,随着人类基因组研究技术在医学中的使用,分子生物学和分子遗传学理论和技术开始用于肿瘤分子流行病学研究、患癌风险监控、个体化预防和治疗,标志着肿瘤的防控进入分子医学新时代。从分子水平上阐明肿瘤发生、发展、复发转移机制,为肿瘤的个体化早期诊断、疗效监控、预后判断和个体化治疗提供分子医学决策是当今肿瘤学研究的热点。

乳腺癌是我国城市中发病率及死亡率增长最快的癌症,其发病年龄也呈逐渐年轻化,已成为名列第一的“红颜杀手”,如何开展乳腺癌的个体化防控、干预和治疗是目前慢病防控和临床医疗面对的重要挑战。本书作者运用现代生物医学信息学研究方法,对乳腺癌临床分子医学发展,乳腺癌临床分子医学研究内容、研究方法、研究现状和乳腺癌临床分子医学决策进行系统的文献回顾、挖掘整理、统计分析和深入研究,提出了乳腺癌临床分子医学的新概念和未来的发展趋势及方向,对乳腺癌遗传易感性、早期诊断、分子分型,乳腺癌放疗敏感性、内分泌治疗、靶向治疗的分子基础以及复发、转移及预后的分

子机理进行了系统的阐述。本书对于我们在乳腺癌防治中全面、系统、准确地理解和运用分子医学理论和技术具有重要的理论和应用价值，为创建我国乳腺癌研究综合支撑实验区和建立我国乳腺癌分子遗传信息平台提供了研究依据，并为读者系统地理解和科学应用临床分子医学技术开展乳腺癌个体化防控和临床医疗提供参考。

中国疾病预防控制中心慢病中心

王临虹

二〇一三年五月

前 言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一，在我国的发病率近年来不断上升，严重危害妇女的身心健康。如何开展乳腺癌的个体化防控和医疗是目前临床面对的重要挑战。随着人类基因组计划的完成及功能基因组学和功能蛋白组学的研究进展，越来越多的分子生物学标志物被发现与乳腺癌发生、发展、分型、干预防控、诊断治疗及预后判断等密切相关，这些研究成果就像叶叶轻舟散乱地漂浮于浩瀚的信息海洋之中。我们将近10年国内外乳腺癌临床分子生物学研究成果和进展，应用现代生物医学信息技术进行综合提炼、整理归纳、计量分析，根据个体化医疗的时代要求，应用分子生物学和分子遗传学理论与成果来解决乳腺癌综合防治问题，提出“临床肿瘤分子医学”新理念。乳腺癌临床分子医学主要是将乳腺癌分子医学研究成果应用到乳腺癌的筛查、防控、临床诊断和治疗的临床实践中，让基因组学及蛋白质组学不再只是未来研究的课题，而成为乳腺癌个体化防治的重要决策技术和工具。

由于分子生物学的名词术语对大部分肿瘤防控和临床肿瘤工作者都较晦涩难懂，国内外对分子医学的大规模多中心临床循证研究进展缓慢，基础分子生物学专家、肿瘤防控、临床医生及分子医学技术企业之间交流和理解存在一定差异，肿瘤分子医学技术与临床个体化防控的结合目前缺乏必要的指引，肿瘤分子医学尚缺乏标准的临床入路和决策，其应用规范仍需要分子生物学与临床工作者的共同努力。根据中国疾病预防控制中心国家妇幼中心分子遗传科技专项课题的委托，并参考中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗技术分会和国际肿瘤靶向分

子医学专家的建议和指导，我们检索了近十年Medline/Pubmed数据库、Embase数据库及BIOSIS Preview数据库3个收录范围既有交叉又有区别的权威数据库，共查阅文献1万余篇，组织国家妇幼中心、南方医科大学、上海靶向分子医学研究所经验丰富的专家、归国学者、医学博士、硕士研究生集中阅读，统计筛选，挖掘整理，最终通过生物医学计量分析、关键基因分析及芯片分析三种不同的研究方式将乳腺癌临床分子医学研究成果展现在读者面前，为乳腺癌的个体化医疗和防控，建立乳腺癌分子遗传数据库和临床分子医学决策系统提供参考。

书中对相关论文发表的期刊分析统计，列出乳腺癌研究领域的核心出版物，有利于后续研究人员关注重点期刊，提高阅读效率；对核心作者及其所属研究机构的分析，有利于读者了解那些在本学科领域研究中造诣较深的学科带头人；对乳腺癌相关基因研究次数的分析、基因的功能分类、代谢通路分析、关键基因分析、芯片数据等综合分析，有利于把握乳腺癌相关基因的研究重点和发展方向，为读者系统理解和科学应用分子医学技术、开展乳腺癌个体化防控和临床医疗提供参考。

本书尽量为读者展现较多的原始内容、文献分析及研究结果，以供读者分析斟酌取舍。由于涉及文献及数据分析工作量巨大、编写人员能力有限，书中对乳腺癌临床分子医学的理解和认识尚存不足，仅供读者参考。同时对本书编辑出版给予支持的国家妇幼中心、南方医科大学附属珠江医院肿瘤中心、上海靶向分子医学研究所的相关专家表示衷心的感谢。

编委会

2013年5月

目 录

概 述.....	1
第一章 乳腺癌临床分子医学研究内容.....	3
一 乳腺癌遗传易感性	3
二 乳腺癌早期诊断	4
三 乳腺癌分子分型	5
四 乳腺癌化疗药物敏感性及耐药分子基础 ...	6
五 乳腺癌放疗敏感性分子基础	9
六 乳腺癌内分泌治疗分子基础	10
七 乳腺癌靶向治疗敏感性分子基础	12
八 乳腺癌复发、转移及预后分子基础	13
第二章 乳腺癌临床分子医学研究方法.....	20
一 DNA多态性、突变、甲基化的检测	20
二 RNA转录检测	26
三 蛋白质表达检测	29
四 代谢组学技术	33
第三章 乳腺癌分子遗传数据库.....	38
一 乳腺癌普查与分子流行病学研究	39
二 国际标准化标本库	42

三	临床信息管理平台	44
四	乳腺癌临床分子医学信息管理平台	46
第四章	乳腺癌临床分子医学决策.....	49
一	乳腺癌临床决策系统	49
二	乳腺癌临床分子医学决策系统	51
三	乳腺癌临床分子医学决策系统应用目标 ...	52
第五章	乳腺癌临床分子医学研究现状分析方法71	
一	乳腺癌临床分子医学相关文献检索	71
二	相互作用网络分析	75
三	相互作用网络关键基因分析	77
四	乳腺癌临床分子医学相关芯片数据检索及分析	80
五	基因功能分析	88
六	通路分析	89
第六章	乳腺癌临床分子医学研究现状.....	96
第一节	乳腺癌遗传易感性分子基础	96
一	文献计量学分析	96
二	文献中筛选基因的关键基因分析	103
三	该领域部分重点基因介绍	106
第二节	蒽环类化疗药敏感性的分子基础	131
一	文献计量学分析	131
二	文献中筛选基因的关键基因分析	135
三	芯片检索及差异基因分析	136
四	该领域部分基因介绍	138

第三节 紫杉类化疗药敏感性的分子医学基础	153
一 文献计量学分析	153
二 文献中筛选基因的关键基因分析	157
三 该领域部分重点基因介绍	158
第四节 放疗敏感性的分子基础	173
一 文献计量学分析	173
二 文献中筛选基因的关键基因分析	177
三 该领域部分重点基因介绍	178
第五节 内分泌治疗	188
一 文献计量学分析	188
二 文献中筛选基因的关键基因分析	193
三 相关基因芯片分析	194
四 该领域部分重点基因介绍	197
第六节 曲妥珠靶向治疗	213
一 文献计量学分析	214
二 文献中筛选基因的关键基因分析	218
三 该领域部分重点基因介绍	219
第七节 乳腺癌复发风险	231
一 文献计量学分析	231
二 文献中筛选基因的关键基因分析	238
三 相关基因芯片分析	239
四 该领域部分重点基因介绍	242

第八节 乳腺癌转移风险	275
一 文献计量学分析	275
二 文献中筛选基因的关键基因分析	281
三 相关基因芯片分析	283
四 该领域部分重点基因介绍	284
 第九节 乳腺癌预后	 309
一 文献计量学分析	309
二 文献中筛选基因的关键基因分析	314
三 相关基因芯片分析	316
四 该领域部分重点基因介绍	318
 附件 卫生部乳腺癌筛查项目技术方案.....	 338
一、人群的选择	339
二、筛查流程图	340
三、筛查程序	342
四、标本处理及病理诊断	344
五、队列随访	345
六、主要评价指标	345
七、质量控制	346

概 述

分子医学是分子生物学主要研究理论和技术体系在医学领域中的应用,是分子生物学飞速向医学领域广泛渗透而派生出的一门新型交叉学科。分子医学力求从分子水平上阐述疾病发生的分子机制、研究疾病的遗传学规律及指导临床分子医学诊治策略。1994年《Cancer Research》杂志发表长篇评论文章“分子医学的新方向”,详细介绍了分子医学的主要进展。同年,《Nature》杂志发表了短文“分子医学的挑战”评论了分子生物学对医学的影响及面临的问题。《Molecular Medicine》杂志的正式创刊,标志着现代生物医学进入了分子医学的新阶段,人类对疾病的认识和研究从传统医学模式扩展到了分子和基因水平。

分子医学在肿瘤研究领域中的应用主要是利用基因组学技术对肿瘤组织中大量基因的多态性、突变和表达谱进行检测;利用表观遗传学技术对肿瘤组织中基因启动子区域的DNA甲基化以及相关蛋白的结合情况进行检测;利用双向凝胶电泳联合质谱分析等蛋白质组学技术进行蛋白质的鉴定和分析等。肿瘤临床分子医学是分子医学研究成果在肿瘤临床诊疗、预防中的应用,从分子水平上阐明肿瘤的发生、发展、复发及转移机制,为肿瘤临床个体化干预、防控、早期诊断、疗效监控、预后判断和个体化治疗提供分子医学解决方案和理论依据,应用分子生物学和分子遗传学理论与技术来解决临床肿瘤问题、指导肿瘤临床实践,临床肿瘤分子医学的确立是肿瘤临床进入个体化医疗新时代的标志。

乳腺癌临床分子医学的实践，需要从事分子生物学技术研发的人员、基础医学研究人员和乳腺癌临床医师之间的密切合作，才能不断完善、规范和科学地使用及定义。应用现代生物医学信息技术，全面回顾、挖掘、分析和理解乳腺癌分子医学的最新进展、最新方法和最新研究成果，从分子水平上阐明乳腺癌的发生、发展、复发转移机制，为乳腺癌的个体化治疗提供系统分子医学决策，是乳腺癌临床分子医学发展的基础。随着分子生物学和分子遗传学理论技术的不断创新，临床分子医学循证研究的不断深入，分子遗传数据平台的系统建设，乳腺癌临床分子医学将会不断完善。乳腺癌临床分子医学的发展将促进临床个体化医疗的变革，为乳腺癌患者的治疗带来福音。

（张积仁、金曦）

第一章 乳腺癌临床分子医学研究内容

乳腺癌临床分子医学主要是应用分子生物学和分子遗传学理论的技术与研究成果,研究基因异常表达、突变、多态性、表观遗传学及相互作用与乳腺癌诊断、分型、分期、预后以及诊断治疗的关系,从分子水平上阐明乳腺癌的发生、发展、复发及转移机制,为临床乳腺癌的个体化干预、防控、早期诊断、疗效监控、预后判断和个体化治疗提供分子医学决策。随着分子医学领域研究手段的进步,乳腺癌临床分子医学的研究内容也会进一步扩展,下面将对主要的研究内容进行初步介绍:

一 乳腺癌遗传易感性

乳腺癌的病因及发病机制尚不完全清楚,其中个体的遗传易感因素起重要作用。一个世纪以前人们已注意到乳腺癌的家族聚集现象,遗传分子流行病学研究显示,有乳腺癌家族史的女性如果携带突变的 BRCA1或BRCA2基因,且活到70岁,其发生乳腺癌的概率可以达到80%;其中BRCA1突变者40岁以前发生乳腺癌的概率高达19%。然而,如果家族中有4~5位女性在60岁以前确诊为乳腺癌,但其家族的遗传易感性与BRCA1和BRCA2无明显相关,且家族中无卵巢癌等其他肿瘤的话,那么该家族的患癌风险就可能与其他高外显基因的突变有关,如TP53、PTEN、AR、ATM、CHKZ及STK11等肿瘤易感基因的突变^[1-3]。

在没有家族史的人群中,遗传多态性可能是导致个体对肿