

# 食管癌的全基因组关联研究进展

王世东<sup>1</sup>, 陈祖华<sup>2</sup> 综述, 宋启斌<sup>1</sup> 审校

(1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430061; 2. 北京大学肿瘤医院, 北京 100142)

**摘要:** 基因—环境和基因—基因交互作用在食管癌发生发展中起着重要作用。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已发现一些与食管癌相关的易感位点和区域, 为食管癌的预防和诊治提供了新的思路和方向。文章对近几年来关于食管癌的 GWAS 进展进行综述, 分析 GWAS 在食管癌研究中的优点和应用前景。

**关键词:** 全基因组关联研究; 食管肿瘤; 单核苷酸多态性; 拷贝数变异

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)11-0922-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.11.B013

## Research Progress in Genome-wide Association Studies of Esophagus Cancer

WANG Shi-dong<sup>1</sup>, CHEN Zu-hua<sup>2</sup>, SONG Qi-bin<sup>1</sup>

(1. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China; 2. Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China)

**Abstract:** Gene-gene and gene-environment interaction play important roles in the pathogenesis of esophageal cancer. Genome-wide association study(GWAS) have discovered a series of susceptibility genes and loci which provide us new strategies for the prevention, diagnosis and treatment of esophageal cancer. In this article, the progress in GWAS of esophageal cancer is reviewed, and the advantages as well as the perspective of its application are discussed.

**Subject words:** genome-wide association study; esophageal neoplasms; single nucleotide polymorphism; copy number variation

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一, 鳞癌和腺癌是食管癌最常见的组织类型。食管腺癌是西方发达国家主要的组织类型, 而亚洲发展中国家主要的组织类型是食管鳞癌<sup>[1,2]</sup>。吸烟、饮酒、营养匮乏、家族史以及高温饮食都是食管鳞癌的高危因素<sup>[3]</sup>, 但是暴露在这些危险因素的人中, 只有极少一部分最终会患食管鳞癌<sup>[4]</sup>。由此可见基因差异能影响个体对食管鳞癌高危因素的易感性。Barrett 食管是食管腺癌最常见的癌前病变, 每年约有 0.12%~0.5% 的 Barrett 食管会进展成食管腺癌<sup>[5]</sup>, 对 Barrett 食管患者的监测能发现早期食管腺癌以达到提高治愈率的目的。

国际人类基因组计划 (human genome project, HGP) 的测序和单核苷酸多态 (single nucleotide

polymorphism, SNP) 单体型图谱构建完成, 为食管癌遗传易感性的研究提供了大量数据支持。在此基础上经济高效的高通量基因分型技术的成熟, 使得在全基因组范围内筛选与食管癌关联的 SNPs 成为可能。2005 年, 第 1 项与年龄相关的视网膜黄斑变性的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 发表在《Science》杂志<sup>[6]</sup>, 之后不少关于食管癌的 GWAS 陆续发表。本文就目前食管癌的 GWAS 作简要概述。

## 1 GWAS 相关概念

GWAS 包括单核苷酸多态性 GWAS (SNP-GWAS) 和少量的拷贝数变异 GWAS (copy number variation GWAS, CNV-GWAS)<sup>[7]</sup>。SNP 是指不同个体的同一条染色体或同一位点的核苷酸序列中, 绝大多数核苷酸序列一致, 而只有一个碱基不同的现象<sup>[8]</sup>,

**通讯作者:** 宋启斌, 主任, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 9 号 (430061); E-mail: qibinsong@163.com

**收稿日期:** 2014-10-06; **修回日期:** 2014-12-09

是人类基因组 DNA 序列中最常见的变异形式。从整个基因组 SNP, 到导致氨基酸编码改变或基因表达调控改变的 SNP, 最后到导致蛋白质活力改变的 SNP, 数目都在迅速递减。联合 SNPs 和肿瘤表型的研究, 可以为肿瘤预测、诊断和药物敏感性分析提供精确的遗传标志。拷贝数变异(CNV)指人类基因组中广泛存在的, 在 1000bp 到数百万 bp 范围内的缺失、插入、重复和复杂多位点变异<sup>[9]</sup>。CNV 是染色体结构性差异的一种形式。CNV 通过改变基因的份数影响表达程度, 打乱基因编码区结构, 改变基因调控序列的位置或长度, 暴露隐形突变等方式影响个体表型<sup>[9]</sup>。SNP-GWAS 和 CNV-GWAS 的研究路线均分为常见变异和罕见变异两种路线。其中 SNP-GWAS 的实验设计和数据分析流程比较成熟<sup>[10]</sup>。

## 2 食管癌 SNP-GWAS

2009 年至今, 国内外学者开展了多项食管癌 GWAS 研究, 在遗传学研究方面取得了一定进展, 发现了与之相关的易感位点与区域(Table 1)。

### 2.1 亚洲人群食管癌 SNP-GWAS

2009 年, 第 1 项关于食管癌的 GWAS<sup>[11]</sup>报道了日本人群中乙醇脱氢酶 1B (ADH1B) 的 rs1229984 和乙醛脱氢酶-2(ALDH2)的 rs671 两个易感位点。回归分析提示 SNP rs671、rs1229984、饮酒和吸烟是食管鳞癌发病的独立危险因素, 而同时具有基因和生活方式高危因素的个体患食管鳞癌的发病率比两者都不具有个体的发病率高出了近乎 190 倍。

2010 年, Wang 等<sup>[12]</sup>研究发现 10q23 上的磷脂酶 Cε1 (PLCE1) 和 20p13 上的核黄素转运蛋白 (C20orf54) 两个易感位点与食管鳞癌发生高度相关。PLCE1 可能参与调节细胞生长、分化、凋亡以及血管生成; C20orf54 则负责核黄素的转运, 而核黄素的缺乏已被证实为食管癌和胃贲门腺癌的危险因素。同年, Abnet 等<sup>[13]</sup>针对中国人群食管鳞癌和胃腺癌的研究中, 同样发现 PLCE1 与食管鳞癌和胃腺癌显著相关, 其研究结果显示 PLCE1 上的一个非同义 SNP rs2274223 与食管鳞癌和胃腺癌显著相关, 并且在胃腺癌中, 越靠近贲门, 之间的关联越强。

2011 年, Wu 等<sup>[14]</sup>学者报道了 5q11、6p21、10q23、12q24 和 21q22 上的 7 个易感位点与食管鳞癌高度

相关( $P$  为  $7.48 \times 10^{-12} \sim 2.44 \times 10^{-31}$ ), 其中, 5q11、6p21 和 21q22 是新发现的 3 个位点。12q24 位点上 3 个具有高度连锁不平衡性的变异以基因—环境交互的方式与吸烟和饮酒一起, 显著提高了食管鳞癌发病风险。2012 年, Wu 等<sup>[15]</sup>完成的一项针对中国人口的大样本全基因组基因关联—环境交互研究, 发现了 9 个食管鳞癌易感位点, 位于 4q23、16q12.1、17q21、22q12、3q27、17p13 和 18p11 上的 7 个位点与食管鳞癌具有显著边缘效应( $P$  为  $1.78 \times 10^{-39} \sim 2.49 \times 10^{-11}$ ); 而位于 2q22 和 13q33 上的两个位点只在基因—饮酒交互作用中与食管鳞癌显著相关。该研究揭示了基因和基因—饮酒相互作用在食管鳞癌发病风险中的重要作用。

3 个基于中国人口的大样本 GWAS<sup>[12-14]</sup>显示 PLCE1 基因上的 SNP rs2274223 与食管鳞癌的发生显著相关。2013 年, Duan 等<sup>[16]</sup>就这一发现以及该位点另外 2 个未被报道的 SNPs (rs17417407 和 rs2274224)进行了验证, 结果显示 SNP rs2274223 与食管鳞癌风险升高独立显著相关; 而 SNP rs2274224 与食管鳞癌风险降低相关; 3 个 SNPs (rs17417407T, rs2274223G 和 rs2274224G) 呈剂量依赖方式与食管鳞癌风险升高相关。基因—环境交互分析显示, rs2274223、rs2274224 家族史和吸烟 4 个因素能提高食管鳞癌风险 3.67 倍 ( $OR=3.67, 95\%CI: 2.74 \sim 4.92$ )。

流行病学和 GWAS<sup>[11, 14, 17, 18]</sup>研究已经发现了与 ADH 和乙醛脱氢 (ALDH) 相关的 SNP 与食管癌相关。2013 年, Wu 等<sup>[19]</sup>对中国人口中的 ADH1B (rs1229984)、ADH1C(rs698)和 ALDH2(rs671)多态性进行了验证。结果证明, ADH1B(rs1229984)位点上高危型患者患食管癌的风险提高 1.34 倍 ( $95\%CI: 1.08 \sim 1.66$ ), 并且与饮酒和吸烟的程度没有关联; ALDH2 (rs671)与食管癌的关系则与饮酒的程度有关, 中度和重度饮酒人中 ALDH2 (rs671)高危型患者患食管癌的风险提高 1.64 倍 ( $95\%CI: 1.12 \sim 2.40$ ), 而在从不饮酒和轻度饮酒的人中, ALDH2(rs671)位点则与食管癌无关 ( $OR=0.75, 95\%CI: 0.54 \sim 1.03$ ); ADH1C 位点的多态性与食管癌的发生并无关联。

此外, 研究还发现了新的易感位点。2012 年, Jin 等<sup>[20]</sup>基于基因组中重要位点上的变异与多种肿瘤的发病风险相关的假设, 通过对已经报道的肺癌、非贲

**Table 1 The susceptibility genes and loci of Esophageal cancer reported by GWAS**

| First Author(Year) | Screening sample<br>(Case/Control) | Validation sample<br>(Case/Control) | SNP        | Gene loci | Gene       | P                      | OR<br>(95% CI)    |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|------------|------------------------|-------------------|
| Cui R(2009)        | 705/1486<br>(Japan)                | 365/1350<br>(Japan)                 | rs1229984  | 4q21-23   | ADH1B      | $6.76 \times 10^{-35}$ | 3.84 (3.06~4.82)  |
|                    |                                    |                                     | rs671      | 12q24     | ALDH2      | $3.68 \times 10^{-68}$ | 3.69 (3.17~4.29)  |
| Wang LD(2010)      | 1077/1733<br>(Han nationality)     | 7673/11013<br>(Han nationality)     | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      | $7.46 \times 10^{-56}$ | 1.43(1.37~1.49)   |
|                    |                                    | 303/537<br>(Uigur nationality)      | rs13042395 | 20p13     | C20orf54   | $1.21 \times 10^{-11}$ | 0.86(0.82~0.90)   |
|                    |                                    |                                     | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      | $5.70 \times 10^{-4}$  | 1.53(1.21~1.95)   |
|                    |                                    |                                     | rs13042395 | 20p13     | C20orf54   | $7.88 \times 10^{-3}$  | 0.66(0.49~0.88)   |
| Abnet CC(2010)     | 1898/2100<br>(China)               | 217/1202<br>(China)                 | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      | $3.85 \times 10^{-9}$  | 1.34(1.22~1.48)   |
| Wu C(2011)         | 2031/2044<br>(China)               | 6276/6165<br>(China)                | rs10052657 | 5q11      | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs10484761 | 6p21      | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs11066015 | 12q24     | PLCE1      | —                      | —                 |
|                    |                                    |                                     | rs2074356  | 12q24     | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs11066280 | 12q24     | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs2014300  | 21q22     | PLCE1      |                        |                   |
| Wu C(2011)         | 2031/2044<br>(China)               | 8092/8620<br>(China)                | rs1042026  | 4q23      | ADH        | $1.78 \times 10^{-39}$ | 1.35(1.29~1.41)   |
|                    |                                    |                                     | rs4785204  | 16q12.1   | HEATR3     | $2.24 \times 10^{-20}$ | 1.24(1.18~1.29)   |
|                    |                                    |                                     | rs6503659  | 17q21     | HAP1       | $2.73 \times 10^{-16}$ | 1.27(1.20~1.34)   |
|                    |                                    |                                     | rs2239815  | 22q12     | XBP1       | $3.88 \times 10^{-15}$ | 1.18(1.13~1.23)   |
|                    |                                    |                                     | rs2239612  | 3q27      | ST6GAL1    | $5.74 \times 10^{-14}$ | 1.21(1.15~1.27)   |
|                    |                                    |                                     | rs17761864 | 17p13     | SMG6       | $2.21 \times 10^{-11}$ | 1.21(1.14~1.28)   |
|                    |                                    |                                     | rs2847281  | 18p11     | PTPN2      | $2.49 \times 10^{-11}$ | 1.20(1.14~1.26)   |
| Jin G(2012)        | 5368/4006<br>(China)               | 9001/11436<br>(China)               | rs2494938  | 6p21.1    | LRFN2      | $1.20 \times 10^{-12}$ | 1.15(1.10~1.19)   |
|                    |                                    |                                     | rs2285947  | 7p15      | SP4/DNAH11 | $1.26 \times 10^{-16}$ | 1.17(1.12~1.21)   |
| Duan F(2013)       | —                                  | 381/420<br>(China)                  | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      | 0.001                  | 2.80 (1.45, 5.39) |
|                    |                                    |                                     | rs17417407 | 10q23     | PLCE1      | 0.52                   | 0.84 (0.27~2.66)  |
|                    |                                    |                                     | rs2274224  | 10q23     | PLCE1      | 0.02                   | 0.65 (0.46~0.91)  |
| Wu M(2013)         | —                                  | 858/1081<br>(China)                 | rs1229984  | 12q24     | ADH1B      | 0.0005                 | 1.34 (1.08~1.66)  |
|                    |                                    |                                     | rs698      | 12q24     | ADH1C      | 0.9002                 | 0.97 (0.73~1.29)  |
|                    |                                    |                                     | rs671      | 12q24     | ALDH2      | 0.1954                 | 0.89 (0.71~1.12)  |
| Levine DM(2013)    | 1516/3209<br>(America)             | 2390/10120<br>(America)             | rs10419226 | 19p13     | CRTC1      | $3.6 \times 10^{-10}$  | 1.18 (1.12~1.24)  |
|                    |                                    |                                     | rs11789015 | 9q22      | BARX1      | $1.0 \times 10^{-9}$   | 0.83 (0.79~0.88)  |
|                    |                                    |                                     | rs2687201  | 3p14      | FOXP1      | $5.5 \times 10^{-9}$   | 1.18 (1.12~1.25)  |
| Bye H(2012)        | —                                  | 407/849<br>(South Africans)         | rs2274223  | 10q23     | PLCE1      |                        |                   |
|                    |                                    | 257/860<br>(Mestizo descendants)    | rs13042395 | 20p13     | C20orf54   |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs10052657 |           | PDE4D      |                        |                   |
|                    |                                    |                                     | rs2014300  |           |            | 0.0055*                | 1.33(1.09~1.63)   |
|                    |                                    |                                     | rs10484761 |           | UNC5CL     |                        |                   |

Note: \*:Only had statistical significance in mestizo descendants, other loci had no significance.

门胃癌和食管鳞癌相关的全基因组关联数据的重新分析。其结果证明,6p21.1上的rs2494938(LRFN2)和7p15上的rs2285947(SP4和DNAH11)与3种肿瘤的发病风险升高显著相关。Wu等<sup>[21]</sup>通过对中国东南部1493例食管鳞癌患者和1553名对照人群的基因间长非编码RNA(long intergenic non-coding RNAs,lincRNAs)位点相关的52个SNPs进行了GWAS分析。研究表明lincRNA-uc003opf.1外显子rs11752942在食管鳞癌患者和对照组中有显著差别。携带A/G或G/G者患食管鳞癌的风险比携带A/A者明显降低(OR=0.73;95%CI:0.63~0.84),并进一步通过体外和体内实验证明,G等位基因的携带者可通过与micro-RNA-149结合降低lincRNA-uc003opf.1的水平,进而影响细胞的增殖和肿瘤的生长。

## 2.2 非亚洲人群食管癌 SNP-GWAS

2013年,Levine等<sup>[22]</sup>报道了第1篇关于食管腺癌和Barrett食管的GWAS。该研究发现与食管腺癌和Barrett食管都高度相关的3个新的易感位点:19p13上编码CRTC1的rs10419226,CRTC1的异常激活与肿瘤发生密切相关;9q22上编码BARX1的rs11789015,BARX1编码了与食管腺癌密切相关的转录因子;3p14上FOXP1的转录因子附近的rs2687201,FOXP1参与调控食管的发育。

2011年,Wu等<sup>[23]</sup>通过对335例白人食管腺癌患者354个肿瘤相关基因的1330个SNPs与患者发病年龄进行了关联分析。Logistic回归分析表明,10个SNPs(NOS3的rs2070744,BCL2的rs720321,BCL2的rs17757541,TNFRSF10A的rs11775256,CASP8的rs1035142,MMP14的rs223630,ABL1的rs4740363,GHRL的rs696217,CYP19A1的rs2445762以及VEGFR2/KDR的rs11941492)与食管腺癌的早发性显著相关( $\leq 55$ 岁 vs  $> 55$ 岁, $P < 0.05$ ),其中NOS3、BCL2、TNFRSF10A和CASP8基因上的5个SNPs已知与肿瘤细胞的凋亡相关。Kaplan-Meier分析显示,NOS3的rs2070744,BCL2的rs720321和CASP8的rs1035142均与食管腺癌的早发性显著相关。因此,肿瘤基因尤其是凋亡相关基因的SNPs在白人食管腺癌的早发性中发挥着重要的作用。

在南非黑人和混血祖先后裔中,食管鳞癌同样

为主要的组织类型。2012年,Bye等<sup>[24]</sup>对中国人口中食管鳞癌GWAS<sup>[19-21]</sup>发现的5个SNPs(PLCE1、C20orf54、PDE4D、RUNX1和UNC5CL)在南非黑人和混血后裔进行了验证。结果证明,5个位点上的SNPs与南非黑人食管鳞癌均不相关,而在中国人口中与食管鳞癌发病风险负相关的RUNX1位点上rs2014300却与混血后裔食管鳞癌发病风险正相关(OR=1.33,95%CI:1.09~1.63, $P=0.0055$ )。鉴于PLCE1位点变异在3个中国GWAS中均与食管鳞癌发病风险升高显著相关,研究者还对PLCE1位点其他变异进行了验证,结果证明,Arg548Leu(rs17417407)与南非黑人食管鳞癌发病风险降低显著相关(OR=0.74,95%CI:0.60~0.93, $P=0.008$ )。由此可见,相同位点上基因背景不同的人种间,食管癌的发病风险差异很大。

## 3 食管癌 CNV-GWAS

2009年,Wiech等<sup>[25]</sup>通过SNP基因芯片对食管腺癌(27例患者和17名正常对照)染色体CNV和杂合子丢失进行了GWAS分析。结果显示,至少25%患者的染色体拷贝数异常和至少19%患者的杂合子丢失与食管腺癌相关,8q24.21(CMYC)和8p23.1(SOX7)位点通过荧光原位杂交得到了验证。通过SNP基因芯片检测出的8q(CMYC)和20q13的扩增、3p(FHIT)和9p(CDKN2A)的缺失或杂合性丢失与之前研究报道的一致,而最频繁检出的2p23.3、7q11.22、13q31.1、14q32.31、17q23.2和20q13.2位点上则携带了新的候选基因。8p23.1上检出最高的拷贝数增加,而18q21.32和20p11.21位点的拷贝数则减少。因此,SNP基因芯片凭其高通量的特性能为食管腺癌候选基因的筛选提供极大便利。

2010年,Gu等<sup>[26]</sup>通过高通量SNPs芯片对20例Barrett化生(Barrett's metaplasia,BM)、19例低度畸变(low-grade dysplasia,LGD)、20例高度畸变(high-grade dysplasia,HGD)和42例食管腺癌(esophageal adenocarcinoma,EAC)4种连续进展时期共计101例患者的染色体异常情况进行了检测。结果表明,进展程度越高,染色体位点丢失的概率就越高。BM、LGD、HGD和EAC 4个时期每个染色体臂平均位点丢失数分别为0.30、3.21、7.70和11.90

( $P=4.82\times 10^{-7}$ ); 平均 SNPs 等位基因缺失的比率分别是 0.1%、1.8%、6.6% 和 17.2% ( $P=2.64\times 10^{-6}$ )。这些染色体位点的缺失大多干扰了相关基因, 包括 *FHIT*、*WWOX*、*RUNX1*、*KIF26B*、*MGC48628*、*PDE4D*、*C20orf133*、*GMDS*、*DMD* 和 *PARK2*。然而, 染色体拷贝数增加并没有缺失常见, 而且主要出现在食管腺癌中。8q24 (包含 *Myc* 基因) 和 8p23.1 (包含 *CTSB* 基因) 是最常见的两个拷贝数增加的位点。该研究为染色体不稳定性在 Barrett 食管炎向食管腺癌转变中的作用提供了有力的证据。

2012 年, Ying 等<sup>[27]</sup>通过对食管鳞癌患者全基因组染色体拷贝数分析, 结果表明 DNA 拷贝高频增加区在 3q26-27、5p15-14、8p12、8p22-24、11q13、13q21-31、18p11 和 20q11-13 上频繁检出; 而高频缺失区则在 8p23-22、11q22、14q32 和 18q11-23 上频繁检出。尤其是 11q13.3-13.4 在食管鳞癌患者中变化最大, 癌基因 *CCND1* 位于该区, 该基因在食管鳞癌中的复制和表达都明显上调, 与食管鳞癌的淋巴结转移高度相关。

## 4 总结与展望

GWAS 具有高通量、高保真和无假设的特点。与常规的候选基因法和连锁分析法相比, GWAS 不需要假设候选基因即可发现大量的常见变异甚至发现未知基因。针对食管癌的 GWAS 发现了大量易感位点, 为深入研究其生物学发病机制提供了依据。

但是, 由于 GWAS 的自身局限性, 对低频 SNPs 的检出效能较低; 同时, 早期 GWAS 常忽略了基因—基因和基因—环境的交互作用, 发现的易感位点常常是假阳性的<sup>[28]</sup>; 或不区分人群中暴露因素的不同而混合后进行分析, 由于混杂效应使得发现关联的能力大为降低, 从而导致大量的遗传易感位点被掩盖。

“后 GWAS”时期致力于描述人群、肿瘤分子亚型与临床相关变异三者相互联系的流行病学特征; 探索基因—基因和基因—环境的交互作用以及不同暴露因素的组内分析。另外, 大样本量的采用、多阶段的重复验证以及强大的统计分析方法极大地提高了检出相关易感位点的效能。随着食管癌相关 GWAS 的不断深入, 通过将大量的易感位点形成遗传

易感谱进而建立风险预测模型, 不仅有利于将食管癌易感人群从人群中筛选出来, 还将对食管癌的治疗和预后起到积极作用。

## 参考文献:

- [1] Shibata A, Matsuda T, Ajiki W, et al. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993–2001 [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(7): 464–468.
- [2] Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(16): 1184–1187.
- [3] Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, et al. Environmental causes of esophageal cancer [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009, 38(1): 27–57.
- [4] Maley CC, Reid BJ. Natural selection in neoplastic progression of Barrett's esophagus [J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(6): 474–483.
- [5] Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barretts esophagus [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(15): 1375–1383.
- [6] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration [J]. *Science*, 2005, 308(5720): 385–389.
- [7] Guan YM, Chen JF. Research progress on genome-wide association studies of gastrointestinal cancer [J]. *The Oncology Progress*, 2012, 10(1): 35–40. [管延蒙, 陈锦飞. 全基因组关联分析在消化道肿瘤中的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2012, 10(1): 35–40.]
- [8] Li YP, Bie L. Research progress on genome-wide association studies of common cancer [J]. *Chinese Journal of Clinicians (electronic edition)*, 2012, 6 (11): 3046–3049. [李毅平, 别黎. 常见肿瘤全基因组关联研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2012, 6(11): 3046–3049.]
- [9] Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(2): 85–97.
- [10] McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(5): 356–369.
- [11] Cui R, Kamatani Y, Takahashi A, et al. Functional variants in *ADH1B* and *ALDH2* coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1768–1775.
- [12] Wang LD, Zhou FY, Li XM, et al. Genome-wide associa-

- tion study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J]. *Nat Genet*,2010,42(9):759-763.
- [13] Abnet CC,Freedman ND,Hu N,et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet*,2010,42(9):764-767.
- [14] Wu C,Hu Z,He Z,et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations [J]. *Nat Genet*,2011,43(7):679-684.
- [15] Wu C,Kraft P,Zhai K,et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions[J]. *Nat Genet*,2012,44(10):1090-1097.
- [16] Duan F,Xie W,Cui L,et al. Novel functional variants locus in PLCE1 and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma:based on published genome-wide association studies in a central Chinese population [J]. *Cancer Epidemiol*,2013,37(5):647-652.
- [17] Fang P,Jiao S,Zhang X,et al. Meta-analysis of ALDH2 variants and esophageal cancer in Asians [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2011,12(10):2623-2627.
- [18] McKay JD,Truong T,Gaborieau V,et al. A Genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE Consortium [J]. *PLoS Genet*,2011,7(3):e1001333.
- [19] Wu M,Chang SC,Kampman E,et al. Single nucleotide polymorphisms of ADH1B,ADH1C and ALDH2 genes and esophageal cancer:a population-based case-control study in China[J]. *Int J Cancer*,2013,132(8):1868-1877.
- [20] Jin G,Ma H,Wu C,et al. Genetic variants at 6p21.1 and 7p15.3 are associated with risk of multiple cancers in Han Chinese[J]. *Am J Hum Genet*,2012,91(5):928-934.
- [21] Wu H,Zheng J,Deng J,et al. A genetic polymorphism in lincRNA-uc003opf.1 is associated with susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations[J]. *Carcinogenesis*,2013,34(12):2908-2917.
- [22] Levine DM,Ek WE,Zhang R,et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus [J]. *Nat Genet*,2013,45(12):1487-1493.
- [23] Wu IC,Zhao Y,Zhai R,et al. Association between polymorphisms in cancer-related genes and early onset of esophageal adenocarcinoma [J]. *Neoplasia*,2011,13(4):386-392.
- [24] Bye H,Prescott NJ,Lewis CM,et al. Distinct genetic association at the PLCE1 locus with oesophageal squamous cell carcinoma in the South African population [J]. *Carcinogenesis*,2012,33(11):2155-2161.
- [25] Wiech T,Nikolopoulos E,Weis R,et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in Barrett's adenocarcinoma using single nucleotide polymorphism arrays [J]. *Lab Invest*,2009,89(4):385-397.
- [26] Gu J,Ajani JA,Hawk ET,et al. Genome-wide catalogue of chromosomal aberrations in barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma:a high-density single nucleotide polymorphism array analysis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*,2010,3(9):1176-1186.
- [27] Ying J,Shan L,Li J,et al. Genome-wide screening for genetic alterations in esophageal cancer by aCGH identifies 11q13 amplification oncogenes associated with nodal metastasis[J]. *PloS One*,2012,7(6):e39797.
- [28] Statnikov A,Li C,Aliferis CF. Effects of environment,genetics and data analysis pitfalls in an esophageal cancer genome-wide association study[J]. *PloS One*,2007,2(9):e958.

## 半山论道——2015 腹腔镜结直肠癌手术演示及 专题研讨会预告

时间:2015 年 12 月 11~13 日,地点:杭州,主办单位:浙江省肿瘤医院;会议内容:本次大会将邀请上海瑞金医院郑民华教授、福建协和医院池畔教授等国内外著名专家现场演示精准而规范化的腹腔镜结直肠癌手术,同时邀请了国内数十位知名专家举行专题讲座、手术视频分享等。欢迎广大肿瘤外科、胃肠外科、肛肠外科及普外科等同道通过零距离的接触,一起参与多样式的学习交流。