

# 遗传性非息肉病性大肠癌（HNPCC综合症）

## 简介

发达国家因肿瘤致死的疾病中，大肠癌高居第二。在法国年诊断病例约 36,000 例，其中 40% 导致死亡。男女性别罹患大肠癌的危险性相同，70 岁人群中，大约每 25 人中就有一人发病。

预测肿瘤发生比早期诊断和准确评估肿瘤分期从而提高治愈率更为有效。

在少数病例中，存在家族性肿瘤易感基因导致大肠癌发生，如：遗传性非息肉病性大肠癌（HNPCC综合症），指遗传性无息肉的大肠癌。或称林奇综合症（Lynch），约有2%的大肠癌发病率。HNPCC综合症可诱发同一家庭中数人罹患大肠癌并且有发病确诊年龄异常年轻化的倾向。在此类家庭中，观察到较普通人群高发的（子宫体）子宫内膜癌。

基因学研究致力于在这样的家庭中发现相关基因，特别是导致HNPCC综合症的突变基因。一个突变基因携带者将比无突变基因的普通人有更高的风险发展成为大肠癌，在女性群体中将可能发展为子宫内膜癌，甚至侵袭其它器官。本宣传册旨在介绍导致大肠癌、子宫内膜癌的各种危险因素和情形，以及在家庭中遗传的危险因素。随访HNPCC综合症携带基因个体的生活方式与易感基因检测的利弊在本册中均有涉及。

## 结肠或大肠

结肠是消化道的一部分，自小肠末端延续至直肠最终到达肛门。其主要功能是重吸收经消化食物残渣中的水份，也就是说食物经过小肠后，结肠和直肠既无消化分解功能又不能象小肠一样吸收营养。

## 大肠癌

肿瘤的定义是非正常细胞失控增生。可以发生在人体的任何器官、组织、系统。人体发生肿瘤的可能性被称为“危险性”。危险性因人而异，在某些人群中存在某一个危险性占主导地位，较其它危险性更易诱导肿瘤发生。某一要素提供危险性被称为“危险因素”。越多危险因素危险性越高，大大增加发展成癌症的可能性。举例来说：大肠癌

➤ 随着年龄增长患病的危险性增长。

大部分大肠癌出现在55岁左右，男女比例无差异，而在有遗传易感性存在时，出现时间将提前10~15年或更早。

➤ 某些生活方式提高致病危险性

大部分的肿瘤由遗传因素和环境因素联合导致，饮食方面：大肠癌的危险因素似乎有些特别，摄入经过度烹调的动物油脂和/或缺乏水果和蔬菜的饮食结构；缺乏体育锻炼和吸烟以及其它一些环境因素协同作用会增加大肠癌的危险性。

- 患有多发性腺瘤息肉或腺瘤，这种被认为是结肠良性肿瘤的人，发展成大肠的危险性明显增加。
- 在有一个患大肠癌患者的家庭，其它家庭成员得大肠癌的危险增加。

### 遗传性非息肉病性大肠癌即无息肉的遗传性大肠癌

在某些罹患大肠癌的患者，主要危险因素是出现基因的不正常突变从而导致功能发生变化。在与HNPCC有关的众多基因中，最基本的两个基因是：**MSH2**和**MLH1**。

这两个基因在细胞中参与相同的功能，确保遗传基因的完整性和增殖。该功能的丧失结果是表现出肿瘤细胞特征，被称为MSI(微随体不稳定)或者RER(复制错误)。约70%的HNPCC综合症的原因是由于该功能的丧失。

在缺乏MSI特征的病例中很可能存在其它未知的基因与HNPCC综合症有关。在约30%的家庭中，未发现任何基因突变。家庭成员罹患大肠癌的危险性或者归因于已知、并且重要的某个基因突变，或者观察到下列情况（至少一项）：

1. 大肠癌将出现在同一个家庭的数代人中；
2. 其中之一出现在50岁以前；
3. 同时发现数个肿瘤，在结肠的数个部位或累及其它器官，例如子宫内膜。

出现其它脏器（卵巢、胃、尿道、胆道和小肠）肿瘤的危险性在罹患有HNPCC综合症的家庭远高于普通人群，但是在普通人群筛查时未被确诊的风险只是轻度提高。

### 基因和染色体

基因通过密码的形式提供信息。在人体发生、成长和调控方面担负重要的作用。携带基因的结构称作为染色体。在每个染色体上，存在着数以千计的基因。

基因是指包含特殊信息的DNA片段。这些DNA双链并列片段卷曲组成染色体。人体的全部基因由23对染色体组成。每一对染色体中的一条染色体源自于母亲，另一条源自于父亲。生殖细胞（卵细胞或者精子）仅包含成对染色体中的一条，也就是说仅23条染色体。在受精的时候，包含23条染色体的精子与同样包含23条染色体的卵子结合形成23对染色体。

自受精卵阶段始，所有的细胞均包含23对染色体直到出生，并且延续终身。和染色体的组成形式一样，基因也是成对的。

每对基因包含的信息轻微差异。大部分差异不会导致任何后果，我们称之为基因的多态性。

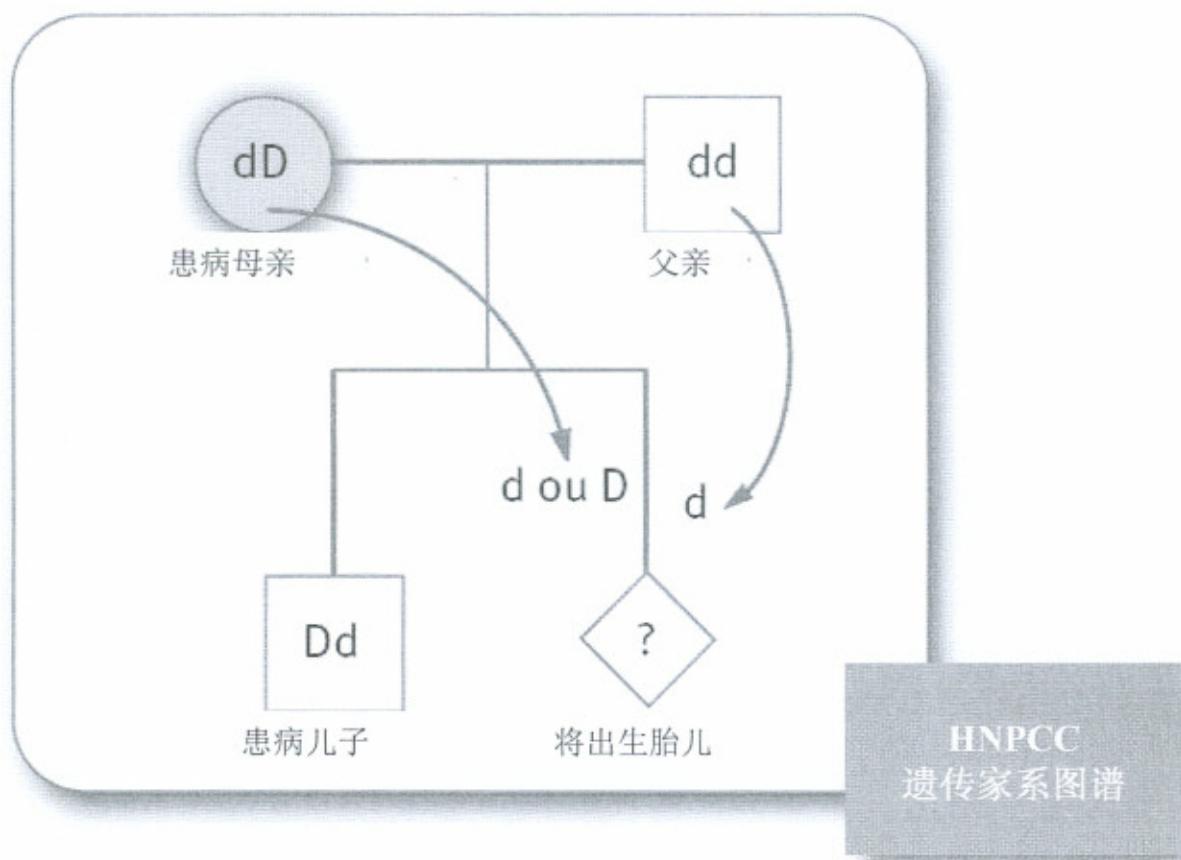
有时成对的基因中出现一个变化将表现出明显后果，以控制眼睛颜色的信息调控为例。某人有两个蓝眼睛的基因编码，那么他的眼睛就是蓝色的，如果此人有一个基因编码是蓝眼睛另一个基因编码是褐色眼睛，那么他的眼睛就是褐色的。在这个例子中，编码蓝眼睛的基因是隐性基因，而编码褐色眼睛的基因是显性基因。总之，只有基因编码变异导致疾病时，才称为突变。

HNPCC综合症是在一对染色体上的等位基因中一个基因突变的结果。这一突变为显性的。HNPCC综合症基因携带者将遗传获得来自父母双亲中一方的突变携带基因，

而从另一方获得正常的基因。一个HNPCC综合症基因携带者将突变基因传递给下一代的可能性是50%。

有时，一个儿童可能更象父母双亲中的一方。貌似，他是否可能收到了来自双亲中一方比另一方更多的基因。事实上儿童获得分别来自父母双亲的基因数目是完全相同的。在HNPCC中，并不会因为孩子更像是双亲中某一方，就倾向于更容易携带上与该父系或母系相同的HNPCC基因。与HNPCC相关的基因与决定人相貌的基因无任何关联。

如图所示，载有HNPCC综合症突变基因的基因表示为D，相应的正常等位基因由d表示。在本例中，母亲患有HNPCC综合症，她拥有一条D基因和一条正常的d基因，父亲完全正常，有两条d基因。对于每个孩子，将遗传获得来自父亲的一个基因与来自母亲的一条基因，其获得HNPCC致病基因D与获得正常d基因的机率各半50%，无论男孩还是女孩患病的风险相同。并且这种风险对于每个出生的孩子都是50%，即使已经有两个孩子出生时携带D基因，第三个孩子出生仍然有50%携带致病基因D的风险。



## 基因分析

既然与HNPCC相关的基因大部分可鉴识出来，就可以知道一个人是否携带有该突变基因。遗传分析是通过提取血液中白细胞的DNA来进行的。

建议在罹患有HNPCC综合症的病人及家属中进行基因分析，可以检出家族中存在的致病的突变基因；或者由于有家族癌症史，极高暗示可能罹患HNPCC综合症的家庭。通过检测，可以提供单一个体罹患HNPCC风险的信息。

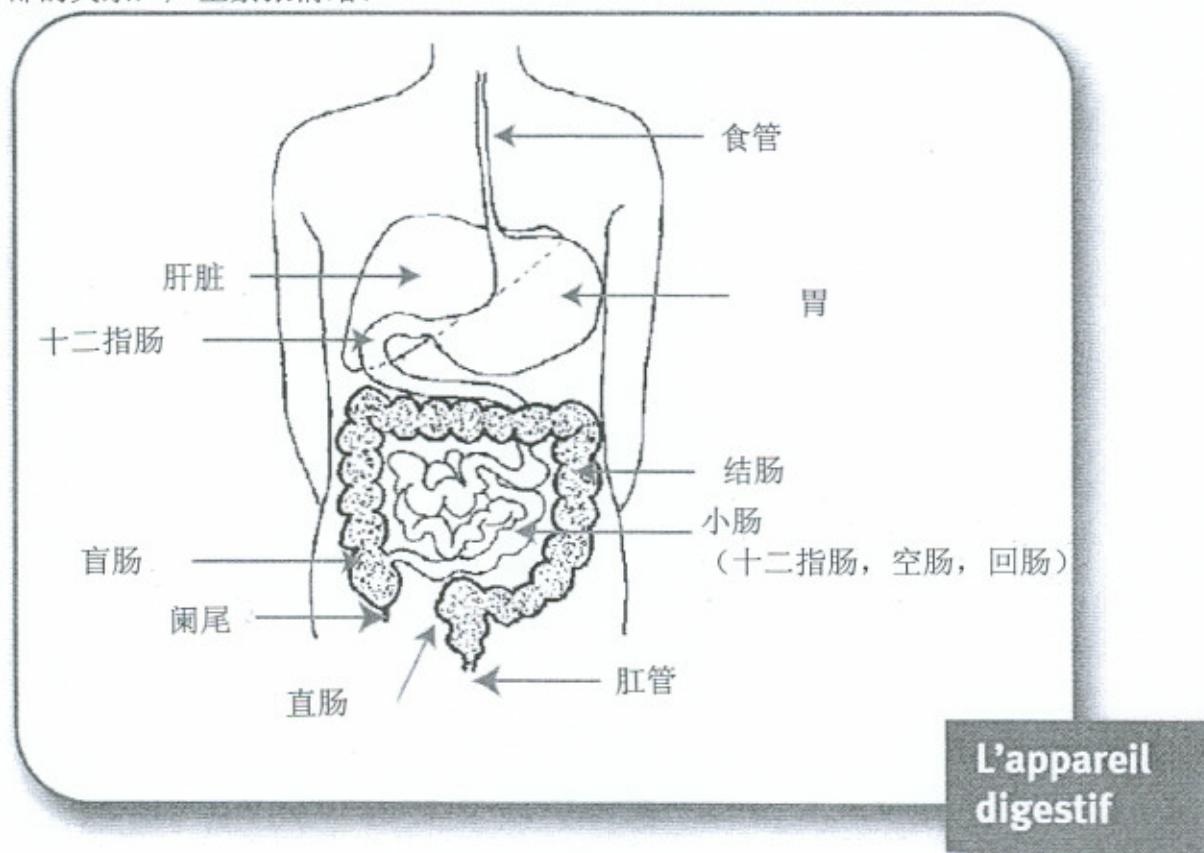
遗传分析的第一步是在罹患有大肠癌或子宫内膜癌的患者中找到突变基因。据我们目前所知，该技术的敏感性使我们能够在高达70%以上的病例中确定一个基因突变。

当与HNPCC相关的是一个突变在一个家庭中被检出，遗传分析就提供给该家庭成员了解自己是否有继承这一突变基因。我们称之为“症状前测试”或“预测检验”。如果突变出现在一位男性，他在70岁前发展为大肠癌的自发危险性（即缺乏适当监督随访）达到70~80%。如果突变出现在一位女性，她在70岁前发展为大肠癌的自发危险性达到30~40%，发展为子宫内膜癌的危险性达到30~40%。并且这些人群同时还有可能罹患HNPCC综合症相关的其它肿瘤，但是发病率较前者低很多。重点在于知道不是因为由于携带有HNPCC综合症突变基因而在将来有发展成癌症的确定性。而在于一个人如果未从家庭中遗传到该疾病相关的突变基因，就不会垂直遗传给下一代。无突变基因的人，发展成结直癌或子宫内膜癌的危险性与普通人群相同。

## 基因分析的利弊

基因分析最主要的优点是更好地了解罹患癌症的风险，基因分析不仅使个人获益，而且还对他的后代有益。此外，建议可以根据基因分析的结果有针对性地进行癌症筛查，因为在检出突变基因的个体中，罹患相关癌症的风险大幅增加。

至少，某些人认为，如果他们能够了解自己的遗传状态生活质量会好于对此一无所知。但是某些人认为，遗传分析结果可能会导致其相对于家族中其他成员产生不平等的感觉。阳性的分析结果可能导致焦虑或抑郁。有时，遗传分析可能会改变家庭内部的关系，产生紧张情绪。



同样的由于卷入某种不确定性，也可能会面临工作状态的不稳定。在这种情况下，应尽可能的在“启动基因分析”的测试前，等待分析结果及获得结果的全程提供心理干预支持。

患者很可能认为一个阳性的基因分析结果，极可能会导致保险公司的政策，或者提高保险费，或者减少覆盖范围。虽然如此，在法国，于2002年3月4日（由民法修订的第16章13款）保护公民不受基因特征歧视。

## 筛查方法

在有大肠肿瘤家族史和存在HNPCC综合症相关突变基因的家庭，具有罹患结肠、直肠和子宫内膜癌高风险的人群中

### 全结肠和直肠内窥镜检查监测

结肠镜通常在全麻下进行，由专业的消化内窥镜医生（消化科医师）操作，经电子结肠镜检查全结肠和直肠内壁粘膜的情况。这项检查有助于发现结肠、直肠内壁不规则区域，鉴别良恶性，或许需要通过活检钳取少许粘膜活检分析以辨别其正常与否。全结肠镜检查是必不可少的，不可由乙状结肠镜检查替代，因状后者无法观察到右侧结肠即升结肠，而在HNPCC综合症中2/3的结肠癌发生在升结肠。

在预先服用催泻药有效清肠后进行结肠镜检查是安全和可靠的。结肠镜是一项有效的检查，确定粘膜异变后（尤其是息肉），可以在尚未恶变为癌症前就在镜下摘除。不仅仅是一种诊断手段也是一种治疗手段。

尚无其它方法可以取代结肠镜检查。这项检查在携带HNPCC综合症突变基因的家庭中已被证明大大降低了因大肠癌死亡的危险度。凡携带有该突变基因的人，应每两年进行一次结肠镜检查，最晚从25岁开始，最好从20岁开始。如观察到息肉增长，次年增加一次结肠镜检查为佳。每次结肠镜检查，推荐使用靛胭脂红染料，称为“色素内镜”是一种无任何风险的染料。

### 筛查子宫内膜癌与癌前状态

建议有突变基因携带的女性自30岁开始筛查，旨在症状出现前及早发现子宫内膜癌前状态(图示中黑色和灰色部分)或早期癌症。国际上推荐每年检查一次，盆腔B超和子宫内膜活检。临床检查有助于发现异常症候，及时通知及考虑避孕问题，或绝经治疗等等。

盆腔B超可探测子宫内膜厚度，异常的子宫内膜增厚必需通过完善检查来区分其病变特征（息肉，纤维瘤，增生，癌等）。由于操作简便、安全、高效因此非常适合筛查。

子宫内膜活检会在征求受检者意见后进行。它将有效区分正常与病变的子宫内膜，明确是否需要进一步探查或治疗。综合上述三项检查将使各单项检查的漏诊率降低。

另外子宫腔镜检查可直接观察到子宫内膜，子宫内超声则通过超声波来评估子宫内膜，这两项检查目前均正在评估中。似乎有必要回顾一下筛查的好处，尽管目前尚未经过科学证明，然而无可争议的是在出现任何异常出血或经期延长时，不要拖延，立即就诊咨询。

## 推荐疗法

在携带有HNPCC综合症突变基因的人中：

患有大肠癌的携带者，外科手术干预方式与非携带者相同，切除病变部位，视病灶部位、大小决定手术范围。即结肠部分切除术，重建自然消化腔道至肛门（除非病灶非常靠近肛口）。外科手术干预可能会短期内影响消化功能。但多数情况下，不会改变饮食习惯，以保持正常的消化。可能需要一些辅助疗法。

有时对HNPCC综合症患者会采取全结肠结除术，不仅切除病变部分，而且可能建议患者几乎切除全部结肠。当然选择必须是“慎重”的，即病人在与医护人员充分交流意见，了解情况的前提下愿意接受。

无大肠癌的携带者，不推荐进行预防性结肠切除术。

患有子宫内膜癌的携带者，治疗方式与非携带者相同。预防性切除子宫与卵巢摘除术降低妇科癌症的风险。针对45岁以上，不再希望怀孕的妇女可以考虑。

## 罹患其它癌症的风险、筛查与治疗

由于突变基因的存在，其它部位的癌症风险也会增加，例如小肠，泌尿道，卵巢，胃和胆道。但到70岁时罹患这些部位癌症的风险低于10%。因此不推荐任何筛查。症状监测应权衡利弊，治疗同非携带者。

## 结论

我们希望这本小册子中的内容能使您及您的家人获益。它旨在提供给您准确、恰当的信息，帮助您在面临一项基因测试时做出清晰英明的决定。科研进展日新月异，本册将定期更新，以提供最新的进展。据此，使具有高大肠癌危险因素的人们能够更好的理解突变基因的后果，及对于您这一代人及后代的影响。

本手册由法国科学委员会编撰，法国HNPCC协会出版发行。尽管内容已涉及HNPCC综合症的很多方面。如果您或您的任何一位家人有疑问，或者希望就本册中某些简短提到的特殊情况进行讨论，您可以在以下的网址 <http://hnpcc.france.fr>，找到更多更详尽的信息及专题文章，或者与我们联系。我们将尽力为您提供与有关专家交流的平台以满足您的期望。

翻译：邱菁华  
校译：吴浩荣