

遗传性非息肉病性大肠癌 13 家系分析

王 达, 薛英威, 周宪军, 乔 凤, 张 妍, 李 辉, 赵亚双

王达, 哈尔滨医科大学科研处 黑龙江省哈尔滨市 150086
薛英威, 哈尔滨医科大学第三临床医学院腹外科 黑龙江省哈尔滨市 150040
周宪军, 乔凤, 张妍, 李辉, 赵亚双, 哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室 黑龙江省哈尔滨市 150001
王达, 男, 1961-11-27, 黑龙江省萝北县人, 汉族, 1985 年哈尔滨医科大学医学学士, 1993 年哈尔滨工业大学工学硕士, 副研究员
国家自然科学基金资助项目, No. 30371243
项目负责人: 赵亚双, 150001, 黑龙江省哈尔滨市东大直街 199 号, 哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室. zhao_yashuang@263.net
电话: 0451-53641308 传真: 0451-53648617
收稿日期: 2004-07-20 接受日期: 2004-11-22

Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: an analysis of 13 pedigrees

Da Wang, Ying-Wei Xue, Xian-Jun Zhou, Feng Qiao, Yan Zhang, Hui Li, Ya-Shuang Zhao

Da Wang, Division of Science and Technology, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Ying-Wei Xue, Department of Abdominal Surgery, Third Clinical Hospital of Harbin Medical University Harbin 150040, Heilongjiang Province, China
Xian-Jun Zhou, Feng Qiao, Yan Zhang, Hui Li, Ya-Shuang Zhao, Department of Epidemiology, College of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30371243
Correspondence to: Ya-Shuang Zhao, Department of Epidemiology, College of Public Health, Harbin Medical University, 199 Dong Dazhijie, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. Zhao_yashuang@263.net
Received: 2004-07-20 Accepted: 2004-11-22

Abstract

AIM: To characterize hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC) in assistance for its early diagnosis and treatment.

METHODS: Thirteen pedigrees of HNPCC were identified and analyzed after investigations of the inpatients of the Third Clinical Hospital of Harbin Medical University (Heilongjiang Cancer Hospital) from January 2001 to December 2002.

RESULTS: The patients who suffered from colorectal cancer in HNPCC pedigrees, with an average age of 47.4 ± 4.2 years old, were younger than those from general population. Most tumors (58.5%) were located in the right colon, with a high metastatic rate (26.8%). Besides colorectal cancer, stomach cancer was also frequently occurred in the rela-

tives of patients with colorectal cancer ($n = 4$).

CONCLUSION: The characteristics of HNPCC in Honglongjiang Province were similar to the previous reports in other areas. Great attention should be paid to HNPCC patients and their relatives in order to make an early diagnosis and treatment.

Key Words: Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome; Pedigrees; Stomach cancer

Wang D, Xue YW, Zhou XJ, Qiao F, Zhang Y, Li H, Zhao YS. Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: an analysis of 13 pedigrees. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;13(2):180-183

摘要

目的: 探讨遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)的家系特征, 为早期诊断和提高治疗水平提供依据。

方法: 对哈尔滨医科大学第三临床医学院(黑龙江省肿瘤医院)2001 - 01/2002 - 12 住院病例记录及信访、电话调查等方式查找 HNPCC 家系并进行分析。

结果: HNPCC 家系大肠癌发病年龄轻, 平均为 47.4 ± 4.2 岁, 右半结肠癌为主(58.5%), 且转移率高(26.8%)。患者亲属中大肠癌以外肿瘤以胃癌较为多见(4例)。

结论: 黑龙江省 HNPCC 特点与我国其他地区报道的类似。应对 HNPCC 患者及其家族严密监测随访, 以便早期诊断治疗。

关键词: 遗传性非息肉病性大肠癌; 家系; 胃癌

王达, 薛英威, 周宪军, 乔凤, 张妍, 李辉, 赵亚双. 遗传性非息肉病性大肠癌 13 家系分析. *世界华人消化杂志* 2005;13(2):180-183
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/180.asp>

0 引言

大肠癌(colorectal cancer, CRC)常见遗传因素在发病中起作用较多, 30%左右与遗传因素有关^[1]。遗传因素导致大肠癌的疾病主要有(1)家族性大肠腺瘤息肉病(FAP)约占 CRC 总数的 1%; (2)遗传性非息肉病性大肠癌综合征(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)约占 CRC 总数的 2-18%^[2-5]。近年发现 HNPCC 与错配修复基因(MMR)的突变有关^[6-9]。HNPCC 家

系特点及基因突变的研究对早期诊断和治疗大肠癌有重要意义. 最近国内有关HNPCC家系及临床特点相继报道^[10-13], 但在北方地区的研究尚无文献报道. 我们搜集了哈尔滨医科大学第三临床医学院(黑龙江省肿瘤医院)近2 a的家系进行描述如下.

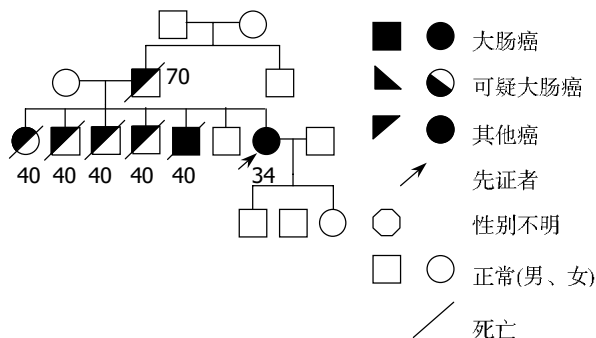
1 材料和方法

1.1 材料 2001-01/2002-12哈尔滨医科大学第三临床医学院(黑龙江省肿瘤医院)收治的所有大肠癌病例经检索、信访及电话调查的形式搜集到较完整的HNPCC家系13个。

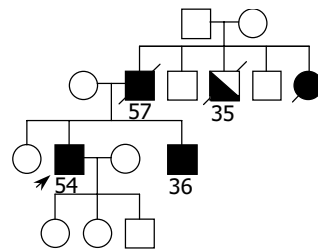
1.2 方法 定义为:(1) 发病年龄:首次确诊年龄;(2) 肿瘤发生部位:以结肠脾曲为界,近侧为右半结肠(包括盲肠、升结肠、横结肠、肝曲),远侧为左半结肠(直肠、直-乙交界、乙状结肠、降结肠);(3) 多发癌:手术时所见大肠有两处以上癌灶者为多发癌;(4) 转移:手术时大肠癌伴有肠外淋巴结、腹腔脏器及远隔器官转移。HNPCC的Amsterdam标准见Cancer 1996;77:2013. 日本诊断标准见J Natl Cancer Inst.1997 Dec 3;89(23):1758. 探讨HNPCC的家系特征并以先证者为核心绘制家系图。

2 结果

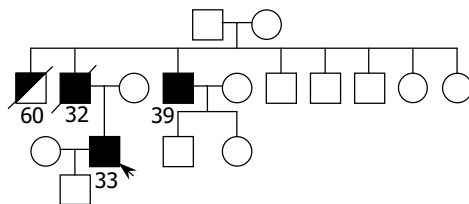
本组 13 个家系中, 家系 2, 3, 4, 5 符合 Amsterdam 标准, 余者符合日本标准. 共 41 例 HNPCC 患者, 男 21 例, 女 17 例 (性别不明 3 例). 先证者一级亲属 22 例, 二级亲属 4 例, 三级亲属 2 例; 每一家系内患者最少 2 例, 最多 8 例; 发病年龄 18~72 (平均 47.4 ± 4.2) 岁; 24 例 (58.5%) 为右半大肠癌, 多发异时性原发大肠癌 1 例 (2.4%, 1/41), 转移 11 例 (26.8%, 11/41); 伴大肠外癌 1 例 (胃癌) (2.4%, 1/41), 伴息肉 3 例 (7.3%, 3/41). 先证者家族成员中, 大肠癌 27 例, 胃癌 4 例, 脑瘤 2 例, 肝癌 1 例.



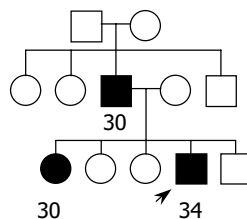
家系1: 先证者, 女, 58岁。31岁手术病理诊断为胃巨大溃疡型腺癌; 34岁确诊为结肠腺癌, 38岁确诊为乙状结肠腺癌, 56岁确诊为直肠隆起型腺癌; 1a后发现肺、肝转移。其父70岁患胃癌, 未治, 已亡。其姐死于脑瘤。其大哥、二哥均死于胃癌, 三哥死于肝癌, 四哥患直肠癌术后3a死亡。其姐及兄长患病的确诊年龄均在40岁左右, 小于50岁。



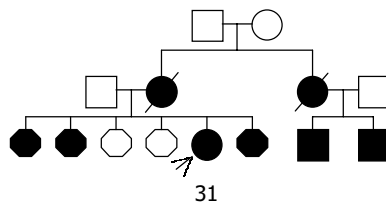
家系 2: 先证者, 男, 57 岁。54 岁肠镜检查病理诊断为升结肠低分化腺癌, 淋巴结转移。其弟 36 岁确诊为结肠癌。其父 57 岁确诊为结肠癌, 术后 8 d 死亡。其叔 35 岁确诊为结肠癌, 69 岁死亡。其姑死于结肠癌。



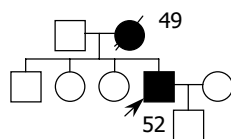
家系3: 先证者, 男, 33岁。钡灌肠发现大肠癌, 病理诊断为回盲部隆起型腺癌, 右侧腹壁转移。其父32岁确诊为大肠癌, 因术后吻合口水肿致肠梗阻死亡。其叔父39岁确诊为直肠癌, 现健在。其伯父60岁死于胃癌。



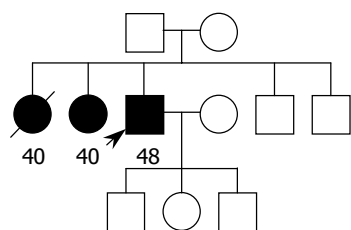
家系 4: 先证者, 男, 34 岁。结肠镜检查病理诊断为右半结肠浸润溃疡型腺癌, 淋巴结转移。其父 30 岁确诊为结肠癌, 现健在。其大姐 30 岁确诊为直肠癌, 现健在。



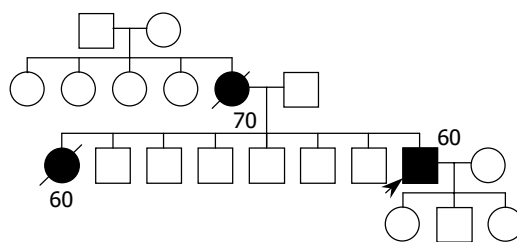
家系 5: 先证者, 女, 31 岁。结肠镜检查病理诊断为升结肠隆起型低分化腺癌, 周围淋巴结转移。兄妹中另有 3 人患结肠癌。其母及姨母均死于结肠癌。其姨表兄 2 人确诊为结肠癌。术后健在。



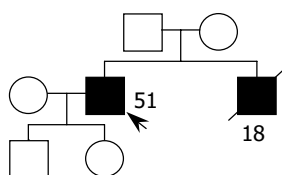
家系 6: 先证者, 男, 52 岁。阑尾切除术中发现右半结肠肿物, 病理诊断为右半结肠溃疡型腺癌, 已转移。其母 49 岁确诊为直肠癌, 3 a 后死亡。



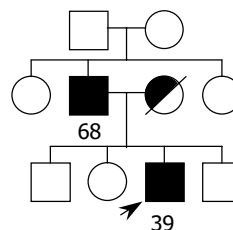
家系7: 先证者, 男, 48岁。肠镜检查病理诊断为结肠脾曲和直肠浸润溃疡型黏液腺癌, 肠系膜根部淋巴结转移。其大姐40多岁死于直肠癌。其二姐40多岁确诊为直肠癌, 术后健在。



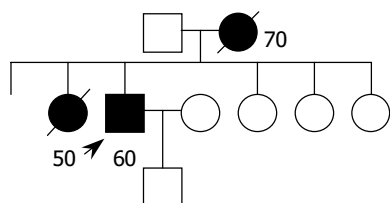
家系12: 先证者, 男, 63岁。60岁肠镜病理诊断为直肠腺癌, 伴直肠腺瘤样息肉。其母70岁死于直肠癌。其姐60多岁死于直肠癌。



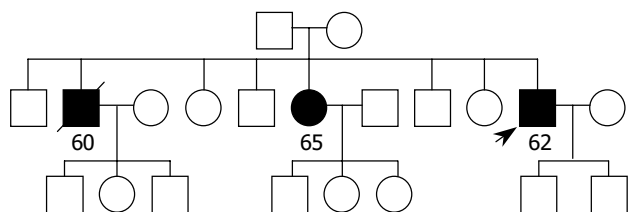
家系8: 先证者, 男, 54岁。51岁肠镜检查病理诊断为直肠隆起型腺癌, 淋巴结转移。其弟18岁确诊为结肠癌, 已亡。



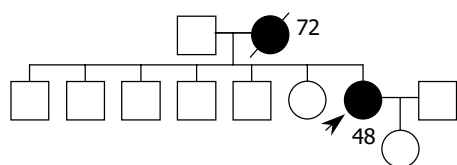
家系13: 先证者, 男, 39岁。肠镜检查病理诊断为直-乙交界处隆起型黏液腺癌, 淋巴结转移。其父68岁确诊为结肠癌, 现健在。其母死于脑瘤。



家系9: 先证者, 男, 60岁。肠镜检查病理诊断为结肠盘状隆起型腺癌, 淋巴结转移。其母70多岁死于结肠癌。其二姐50多岁确诊为结肠癌, 当年死亡。



家系10: 先证者, 男, 62岁。肠镜检查病理诊断为降结肠隆起型乳头状腺癌。其兄60岁死于直肠癌。其姐65岁确诊为结肠癌, 现健在。



家系11: 先证者, 女, 48岁。肠镜检查病理诊断为直肠隆起型腺癌, 转移。其母72岁确诊为直肠癌。

3 讨论

大肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, 其发生、发展受遗传与环境因素的影响。遗传性非息肉病性大肠癌不伴有结肠息肉病, 与遗传因素有关, 呈常染色体显性遗传病特点。1991年国际HNPCC制定的Amsterdam标准^[3]比较严格, 1993日本大肠癌研究会进行了修正^[4]。发病年龄年轻是HNPCC的发病特点, 国外报道一般人群中散发性大肠癌的高发年龄是60-70(平均67)岁^[14], 而HNPCC发病年龄15-70平均44岁^[15]。本组年龄18-72岁, 平均确诊年龄47.4岁。HNPCC病变部位多发于右半结肠(70)^[15]。宋敏 *et al*^[12]调查发现右半结肠癌患者占46.2%。本组大肠癌41例, 24例位于右半结肠(58.5%), 所以对年轻的右半结肠癌患者宜详细询问其家族史, 可能有助于HNPCC诊断。

HNPCC也称Lynch综合征。分Lynch I型和II型。Lynch I型表现为结、直肠癌。Lynch II的可伴有大肠以外癌。Watson *et al*^[16]报道HNPCC肠外肿瘤以泌尿生殖系统为主, 子宫内膜癌最为多见、其次是卵巢癌、下泌尿系统的异型细胞癌、胃癌、小肠癌, 另外淋巴瘤、脑胶质瘤也可发生。他们随访23个家系1300个成员, 53例患子宫内膜癌, 17例患胃癌。Aarnio *et al*^[2]发现HNPCC家系成员一生累计发病率子宫内膜癌为43%(女性), 胃癌为19%。本组发现肠外肿瘤胃癌4例、脑瘤1例、肝癌1例, 胃癌发生率明显高于子宫内膜癌, 与我国宋敏 *et al*^[12]报道的结果近似, 但与国外报道不同。其因素主要考虑以下几种可能: (1)本组和国内其他报道样本均较小, (2)基因本身突变位点或突

变形势与发达国家是否存在差异, (3) 与人种、生活方式、环境等因素对基因表型的影响有关, 对此尚有待进一步研究证实。

近年来, 错配复制修复基因 MMR 在 HNPCC 家系中分离出来. HNPCC 和 HNPCC 样家系 MSH2 和 MLH1 病理性突变的频率在 15~60% 之间^[8-9]. 其家系基因携带者的终身肿瘤发病的风险为 70~90%. 过去 20 a 研究的证据支持 CRC 筛检和监测的有效性. 因而以 HNPCC 家系为线索, 借助分子流行病学研究, 了解其遗传缺陷及变异, 筛检高危人群, 对大肠癌的防治具有重要意义。

4 参考文献

- 1 de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:769-780
- 2 Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-Time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer(HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64:430-433
- 3 Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, Pedroni M, Percesepe A, De Pietri S, Ponz de Leon M. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77:2013-2021
- 4 Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome:meeting highlights and bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89: 1758-1762
- 5 Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer:an update review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-1549
- 6 Chuang DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 1995;109:1685-1699
- 7 Kolodner RD, Hall NR, Lipford J, Kane MF, Rao MR, Morrison P, Wirth L, Finan PJ, Burn J, Chapman P. Human mismatch repair genes and their association with hereditary non-polyposis colon cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994; 59:331-338
- 8 Peltomaki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer:database and results of a collaborative study. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997;113:1146-1158
- 9 Kowalski LD, Mutch DG, Herzog TJ, Rader JS, Goodfellow PJ. Mutational analysis of MLH1 and MSH2 in 25 prospectively-acquired RER+ endometrial cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18:219-229
- 10 莫善兢, 蔡宏, 蔡三军, 师英强, 傅红, 陈瑞武. 遗传性非息肉病性大肠癌(附 10 个家族报告). *中华消化杂志* 1996;16:326-328
- 11 徐烨, 蔡三军, 莫善兢, 管祖庆, 孙孟红, 蔡崎, 施达仁. 遗传性非息肉病性结直肠癌的临床特征与诊断原则. *中华消化杂志* 2002; 22:157-159
- 12 宋敏, 王振军, 赵博, 万远廉, 黄庭庭. 遗传性非息肉病性大肠癌 24 家系的临床特点和诊治. *腹部外科* 2002;15:160-162
- 13 盛剑秋, 李世荣, 牧虹. 遗传性非息肉性大肠癌的临床表型分析. *世界华人消化杂志* 2002;10:104-105
- 14 Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M, Franklin B, Karr B, Thorson A, Lynch HT. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998;83:259-266
- 15 Green SE, Bradburn DM, Varma JS, Burn J. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:3-12
- 16 Watson P, Lynch HT. Extra-colonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 被国际检索系统收录

ISI 编制出版的《科学引文索引》(Science Citation Index®-Expanded, SCI-E)是一种大型的综合性检索工具, 收录世界上 5876 多种权威科技期刊. 它具有严格的选刊标准, 是国际公认的进行科学统计与科学评价的主要工具, 是衡量期刊质量和论文学术水平的重要依据. 由于 SCI-E 特有的著者与著者、文献与文献之间的引用与被引用关系, 使之成为目前国际上最具权威性的科研成果评价体系. 一个国家或地区的科技期刊和论文被 SCI-E 收录和引用的多少, 被认为是评价该国或该地区科学研究水平高低的标志之一. 1998 年以来《World Journal of Gastroenterology, WJG》先后被美国《科学引文索引》(SCI-E, Research Alert®, Current Contents/Clinical Medicine®, Journal Citation Reports®, Clinical Medicine Citation Index®), 美国《医学索引》(Index Medicus / MEDLINE), 美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA), 荷兰《医学文摘库 / 医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM), 俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journals, AJ) 收录.