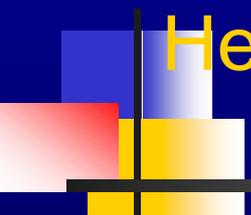


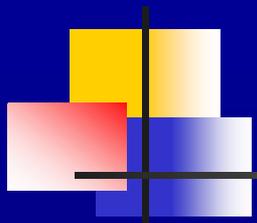
遗传性非息肉病性大肠癌

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

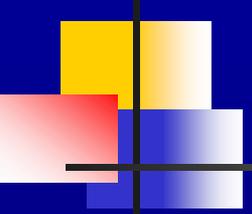


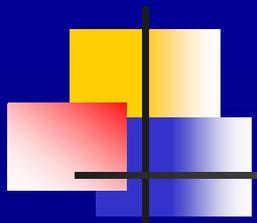
温州医学院附属第一医院胃肠外科

朱冠保

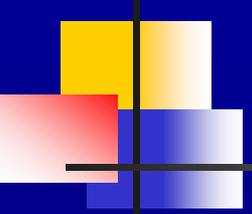


- 大肠癌 (*colorectal cancer, CRC*) 是最常见恶性肿瘤之一,近年来其发病率呈上升趋势
- 环境原因及遗传原因在其发病过程中起主要作用

- 
-
- 遗传原因造成大肠癌主要有两种
 - 家族性大肠腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis , FAP)造成大肠癌,约占CRC总数1%
 - 遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer,HNPCC), 约占CRC总数15%~18%。

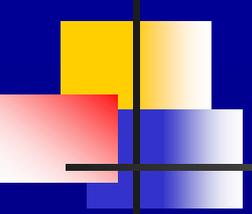


一 HNPCC分子机制研究 及分子病理检测



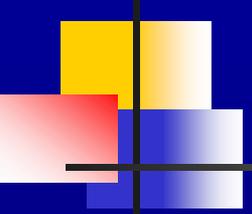
分子机制研究及分子病理检测

- HNPCC是一个常染色体显性遗传性疾病,其遗传学基础为错配修复基因(mismatch repair,MMR)突变
- 当前已克隆出错配修复基因有hMLH1、hMSH2、hMSH6、hPSM1、hPSM2、hMSH3、hMSH5
- MMR表示产物为错配修复蛋白,为一个核酸水解酶,在DNA复制过程中水解错配碱基从而使DNA能准确地复制,确保人类遗传保守性和稳定性。



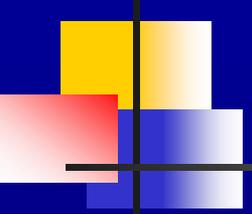
分子机制研究及分子病理检测

- 假如该基因发生突变,错配修复蛋白表示量就会下降、不表示或出现截短,使DNA复制错误增加,微卫星不稳定(MSI)而致大肠癌及其它肠外肿瘤发生。



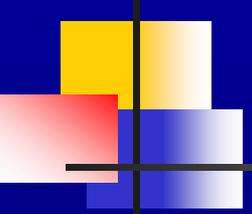
分子机制研究及分子病理检测

- MMR基因家族中各种基因在HNPCC发病中所起作用不一样
- 约在40%~70%HNPCC病人中检测到MMR基因错义、移码等突变
- hMLH1及hMSH2突变约占全部突变80%,说明hMLH1及hMSH2在HNPCC发病中起主要作用。



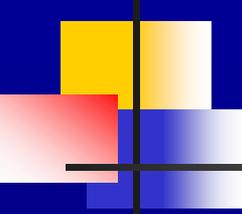
分子机制研究及分子病理检测

- 携带hMLH1、hMSH2基因突变人
 - 其在70岁前发生大肠癌绝对危险为70%
~90%
 - 其它肠外肿瘤如子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌等发生率显著升高



分子机制研究及分子病理检测

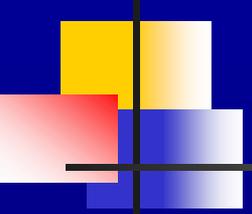
- 分子水平对HNPCC了解有利于区分子其它散发性大肠癌特征,了解基因诊疗在HNPCC临床诊治中价值
- HNPCC发生主要分子遗传学基础是错配修复基因突变
- 检测该基因突变是确定HNPCC最根本标准,含有前瞻性作用,能够在HNPCC病人和家眷未发病前了解其发病危险程度,从而进行随防,以发觉早期癌和预防癌。



分子机制研究及分子病理检测

惯用直接检测MMR基因突变方法：

- 单链多态性分析
- 蛋白截断试验
- 变性凝胶电泳
- 直接测序等
- 各种检测方法均不能检测出**全部**HNPCC病人

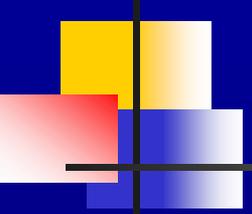


当前惯用检测方法

(1) 扩增、检测其基因组DNA:

提取组织或淋巴细胞中基因组DNA,利用内含子、外显子交界处设计引物,分别扩增多个外显子,然后进行琼脂糖电泳或SSCP。

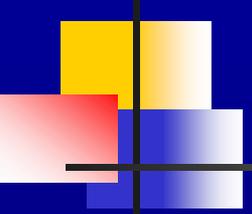
该方法优点是用DNA作模板,防止了RNA操作繁琐与RNA酶降解危险性,且检测完整无遗漏。缺点是需要多对引物及屡次PCR,耗资费时



当前惯用检测方法

(2) 分段扩增患者及正常对照hMSH2、hMLH1之cDNA,然后电泳及SSCP检测

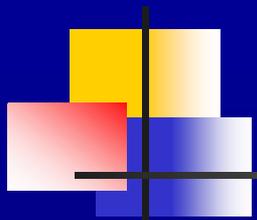
(3) IVSP(invitrosynthesizedprotein)法:即提取mRNA,反转录出cDNA,再经PCR扩增,产物进行体外转录、翻译,电泳比较蛋白产物,依据缺点性蛋白,再检测其基因改变



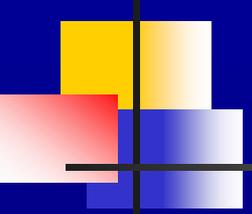
当前惯用检测方法

(4) 检测突变相对集中hMSH2ex-on5。因为exon5突变率约占HNPCCC突变总数10%,能够将exon5PCR产物经MSeI消化,正常产生69nt和17nt两个片段;而突变者产生39、30、173个片段

此法检验相对热点exon5较为快捷,但漏诊率高

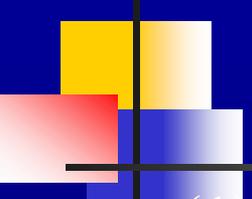


二 临床特点



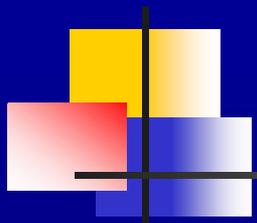
二 临床特点

- HNPCC是起源于DNA错配修复基因突变常染色体显性遗传疾病
- 遗传这些突变个体一生患结直肠癌风险为80%
- 与FAP不一样是HNPCC病人极少表现为腺瘤性息肉,但显示结直肠癌早发和转移,从而显示快速腺瘤到癌过程。

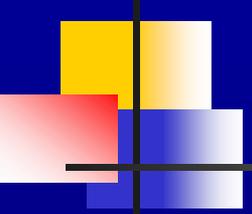


发病特点

- (1) 早期发生大肠癌，其诊疗年纪平均为45岁,易于发生在右半结肠。这同散发性结直肠癌平均65岁和主要发生于左半结肠相有所区分
- (2) HNPCC病人多发生同时性或异时性结直肠癌,而且显示黏液百分比增加和肿瘤分化低,肿瘤边缘淋巴细胞增生
- (3) 常有大肠以外多器官受累，如子宫内膜癌、小肠癌、泌尿系统肿瘤、胰腺癌，胃癌等
- (4) 有较高生存率,这可能与部分HNPCC病人早期诊疗相关



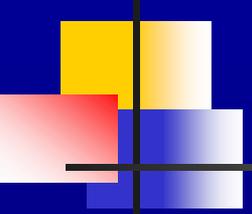
三 诊疗标准



三 诊疗标准

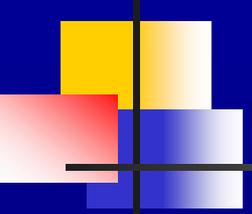
- 1991年成立了HNPC国际合作组织(ICG-HNPC),并同时制订了HNPC临床诊疗标准,即所谓

Amsterdam 标准



Amsterdam标准

- (1) 一家族中在连续2代人中最少有3例大肠癌病人;
- (2) 最少1例为其它2例一级亲属;
- (3) 最少1例在50岁前发病;
- (4) 排除家族性腺瘤性息肉病(FAP)



三 诊疗标准

- 符合Amsterdam标准HNPC家系
含有以下特征：
 - 发病早
 - 肠外肿瘤多见
 - 肿瘤位于近段结肠
 - 黏液腺癌多见
 - 预后相对很好

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/587150124131006124>