

癌症與基因

在後基因體時代的今天，除了外傷，幾乎所有的疾病都和遺傳因子有關。當人類的基因被解開時，意味著對疾病的預防、診斷及治療進入新紀元。特別是對癌症這種疾病而言，遺傳物質的差異對疾病的發生率、疾病的臨床過程、以及對不同治療的反應程度都將有一定程度的影響。目前診斷癌症主要是依據臨床徵候、身體檢查、血清腫瘤標記的檢測及一些精密儀器。

但當癌瘤被發現時，多數患者可能已是癌症末期或癌細胞已擴散至身體其他部位，此種情況之下，病人存活率並不高。因此如何早期發現以提高存活率，乃是一重要之課題。隨著分子生物醫學的進步，對於癌症的了解愈多，已發現許多癌症和基因之突變有關。如能及早偵測出可能基因之突變，就能夠有機會及早發現病灶，即時處理。

以目前之研究及了解，已在不同的癌症之中，陸續發現不同的基因，分別在不同的癌症生成及發展中佔有重要之角色，尤其一些特殊之基因突變，更是已發現和一些家族遺傳性之癌症息息相關。

遺傳性癌症和一般偶發性癌症最大之不同，乃在於這些家族遺傳性之癌症，會代代相傳，成為家族中揮之不去之夢魘，故如何早期找到這些高危險之病患及家族，施予預防性之醫療，乃是現今非常重要之工作及挑戰。

以下將針對現今最常見之兩大類與癌症相關之基因和大家做介紹。

乳癌及乳癌基因

什麼是乳癌基因

針對乳癌而言，乳癌之形成與某些特殊基因之突變，如 BRCA1 與 BRCA2 基因，有極強之關聯性。根據研究，約有 5~10% 的乳癌係來自遺傳，而這些家族性乳癌患者，約半數在 40 歲前就發現罹患乳癌，相較一般女性在 40 歲前罹患乳癌之機率只有 5%，這些家族性乳

癌患者罹患乳癌之平均年齡比一般婦女提早約 10 年。

根據歐美國家之統計，在一般族群裡，200 人中約有一人帶有 BRCA1 或 BRCA2 基因之突變，而在具有家族性或早發性乳癌之族群中，BRCA1 或 BRCA2 基因之突變發生率，更高達 30%~50%不等。女性如具有 BRCA1 基因之突變，80%在 70 歲前會罹患乳癌，63%在 70 歲前會罹患卵巢癌；如具有 BRCA2 基因之突變，80%在 70 歲前會罹患乳癌，男性有 5% 在 70 歲前會罹患乳癌。有鑑於此，乳癌 BRCA1/BRCA2 基因檢驗確有其必要性。

乳癌基因會遺傳嗎

BRCA1 或 BRCA2 基因皆為自體顯性遺傳，也就是在所謂家族性乳癌／卵巢癌症候群中，一旦此基因產生突變，其家族子代中所有成員皆有 50%之機會帶有此突變基因。在這些家族中，乳癌會不斷侵襲這些家族的家屬，像母親、姐妹、女兒、祖母或姨媽等(男性也會發生)。同時，這些家族罹患卵巢癌、子宮內膜癌的比例也相對地提高。

哪些人需要接受檢查

有鑑於此，針對 BRCA1 與 BRCA2 之基因突變，檢驗其突變點之存在，乃具有其重要性及必要性，來幫助那些具有家族性乳癌病史之成員，找出其突變點之存在，或是找出那些已知有 BRCA1 或 BRCA2 突變之乳癌高危險發生率家族成員中是否為帶因者，也就是說，基因檢驗可以幫助我們找出這些高危險家族中之真正高危險群。

另外對於已罹患乳癌之患者，若檢驗出具有 BRCA1 與 BRCA2 之基因突變，更應嚴密的追蹤以防另一側乳房乳癌病灶之發生，及罹患其他癌症如卵巢癌之可能。一旦有下列情況時，代表其所罹患癌症可能與 BRCA1 及 BRCA2 之基因突變有關連，屬於高危險群，強烈建議必須接受乳癌 BRCA1/BRCA2 基因檢驗：

- (1)家族中有同一人先後罹患乳癌及卵巢癌；
- (2)家族中有二個或二個以上家族成員在 50 歲前罹患乳癌；
- (3)家族中有男性罹患乳癌。

另外，早發性乳癌之患者亦屬於高危險群，強烈建議必須接受乳癌基因檢驗。當然，在情況許可下，基於預防醫學之觀點，實更應提供此項基因篩檢服務於一般健康婦女。

遺傳性大腸直腸癌

遺傳性大腸直腸癌基因檢驗的重要性

大腸直腸癌在西方國家是第二常見的癌症。近年來在台灣地區，大腸直腸癌的發生率也逐年增加，已取代胃癌而成爲國人第三常見的癌症。對大腸直腸癌基因分析的了解，確實有其必要性及重要性。

基因分析檢驗可用於早期診斷出帶有突變基因者，對疾病的診斷不再需要長時間的追蹤。也因爲如此，早期診斷後的病人處理方式也可以有更好、更新的治療策略。帶有突變基因者，需早期開始追蹤腸鏡並縮短其時間間隔；甚至開始化學預防治療（Chemoprevention）。沒有帶著突變基因者，則可延長其追蹤的間隔，以減少病人的痛苦及降低醫療成本。

什麼是遺傳性大腸直腸癌基因

遺傳性的大腸直腸癌症候群包括家族性多發腺瘤性息肉(Familial Adenomatous Polyposis, FAP) 及遺傳性非息肉性大腸直腸癌(Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC)。

FAP 約占大腸直腸癌患者的 1~5%，而 HNPCC 則佔了大約 5~15%的比例。FAP 爲大腸內出現數百至數千個腺瘤性息肉，多半平均於 15 歲開始出現息肉；若爲帶有突變基因者，35 歲以前都會出現大腸息肉。大腸癌平均發生年齡爲 39 歲。如果大腸未切除，大腸癌的發生幾乎是不可避免的。這是一種顯性遺傳的疾病，而且只要帶有突變基因者都會發生多發性息肉。FAP 的突變基因是位於第 5 染色體長臂上的 APC (adenomatous polyposis coli) 基因。

HNPCC 的臨床表現可分爲兩大群：(1)發病部位侷限於大腸者，Lynch Syndrome I 及(2) 包括腸道以外部位的癌症家族症候群，Lynch syndrome II。這也是一種顯性遺傳的疾病，發生大腸癌平均年齡爲 45 歲。大腸癌之外，子宮內膜癌、卵巢癌、胃癌、小腸癌、腎細胞癌等也都曾被報告出現在此一癌症家族症候群中。

HNPCC 的基因缺陷是錯誤配對修補基因的損壞，mismatch repair genes (MMR genes)。已知和錯誤修補功能有密切關係的基因有 MSH2、MSH3、MSH6、MLH1、PMS1、PMS2 及 MLH3，而在大多數目前的報告中，MSH2（第 2 染色體）及 MLH1（第 3 染色體）的基因突變，是 HNPCC 病人的主要變化基因(兩者合併約佔 65%的 HNPCC 基因變化)，其他如 PMS1（第

2 染色體) 及 PMS2 (第 7 染色體) 則佔其他的 10%左右。

哪些人需要接受檢查

家族中有兩代，3 人以上發生癌症(特別是大腸直腸癌)的家族。

如何檢測

在前述之基因檢驗中，不論是乳癌基因或是大腸直腸癌相關基因，由於其基因突變絕大部分不是大段基因的缺失，而是少數幾個或單一核甘酸的突變所引起的，而且不同家族中之突變點皆不相同，針對此類基因突變檢測，DNA 序列分析乃是最基本且是最重要的，但是其高昂之費用使得此項基因檢驗無法普及，於大部分國家只能停留在研究階段而無法提供於臨床服務。

但由於其重要性及必須性，在一些先進國家，目前已有一些專門中心，已提供以上所述基因突變分析之臨床服務。在台灣，包括台大醫院在內，亦已有數家醫學中心可提供此項基因檢測，也希望透過此一基因檢驗服務，嘉惠更多之病患家族及對癌症之防治有所貢獻。

結語

由以上之介紹，當可了解基因突變於家族性癌症中所扮演之角色，及基因檢測及遺傳諮詢之重要性。當然，除此之外，還有許許多多之研究，亦已發現有更多之基因，在癌症之生成中扮演重要之角色，但礙於篇幅及其複雜性，在此文中就不再詳述。

最後在此建議，若對於癌症基因方面有任何之疑慮及問題，請就近尋求專業醫師之建議與諮詢，若有需要將可進一步尋求基因診斷之幫助。

基因醫學部主治醫師 蘇怡寧