

第3版

肿瘤遗传咨询

肿瘤是遗传疾病

Counseling about Cancer
Strategies for Genetic Counseling

原著 Katherine A. Schneider

主译 张 学 季加孚 徐兵河



人民卫生出版社

肿瘤遗传咨询

Counseling about Cancer

肿瘤是遗传疾病

第3版

原 著 Katherine A. Schneider

主 译 张 学 季加孚 徐兵河

副主译 (按姓氏汉语拼音排序)

毕 锋 戴广海 高亦博

贾淑芹 刘雅萍 马 飞

潘志忠 王 殊 解云涛

张 凯 张连海 郑延松

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

李若然 刘嘉琦 索 紫

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤遗传咨询/(美)施奈德 (Schneider, K. A.)

原著; 张学, 季加孚, 徐兵河主译. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22673-8

I. ①肿… II. ①施…②张…③季…④徐… III. ①肿瘤学-医学遗传学 IV. ①R730.231

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 103830 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2016-3239

肿瘤遗传咨询

主 译: 张学 季加孚 徐兵河

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 26

字 数: 453 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 11 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22673-8/R·22674

定 价: 80.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

Counseling about Cancer; Strategies for Genetic Counseling, 3rd edition, by Katherine A. Schneider
Copyright © 2012 by Wiley-Blackwell.

All Rights Reserved. This translation published under license. Authorized translation from the English language edition, entitled Counseling about Cancer; Strategies for Genetic Counseling, 3rd edition, ISBN 978-0-470-08150-1, by Katherine A. Schneider, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

中文版序

细胞中的 DNA 极易损伤和改变,这是生物进化和适应环境的关键所在。如果 DNA 不能被环境因素改变的话,那么就不会有允许自然选择发生的多样性遗传潜能的存在。然而,DNA 变异对生物个体而言可能有不良效应甚至是致死的。肿瘤就是涉及 DNA 结构和功能改变引起的复杂性疾病,是我们人类长期对环境的适应所付出的代价。我们对肿瘤起因的实质性认识很大程度上归功于美国科学家沃森(James Watson)和克里克(Francis Crick)于 1953 年发现 DNA 双螺旋结构,这个划时代的发现开启了肿瘤分子遗传学的研究,使得我们对肿瘤发生发展的奥秘有了日新月异的认识。

目前普遍认为,绝大多数肿瘤是环境因素与细胞的遗传物质相互作用引起的。所谓“环境因素”是指诸如香烟、膳食成分、环境污染物、药物、辐射和感染原等因素。肿瘤分布的地理性差异现象、移民流行病学、动物或人类细胞体外致癌实验,都支持环境因素是大多数肿瘤的病因这个观点。然而,虽然环境因素是肿瘤发生的始动因素,但个体的遗传特性在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用。例如,吸烟已被认定是肺癌的主要病因,但在吸烟者中只有部分人发生肺癌。这些事实以及越来越多的研究资料表明,大多数肿瘤是环境因素和遗传因素共同作用或交互作用的结果。

长期以来,人们对肿瘤是否遗传心存疑虑。现已阐明,有些家族性肿瘤确有遗传性,但遗传的不是肿瘤本身,而是易患性。细胞中抑癌基因和 DNA 修复基因种系变异可通过生殖传递,由于这两类基因是维护细胞稳定性的关键,所以其单基因变异就可能高概率地引起特定肿瘤,并且常常有肿瘤以外的某些综合征表型。据估计,人类中有约 10% 肿瘤是这些基因种系变异遗传而发生的。虽然这些肿瘤在肿瘤总负荷中所占比例不大,但对于携带这些种系变异的个人和家族来说,危害几乎是 100% 的。因此,对特定的高危人群和个体进行变异基因检测,并对携带者进行有效的防治或干预,是现

代肿瘤医学的重要内容。

本书阐述了肿瘤遗传学以及易感基因检测的策略和方法,同时描绘了肿瘤咨询的内容和流程,其中涉及历史、文化、心理、伦理等一系列问题。本书既可作为肿瘤速查手册,供医生以及肿瘤遗传咨询专业人员参考,也可作为科普读物,为感兴趣的非专业人士和肿瘤患者及其亲属答疑解惑。在此感谢作者、译者、出版者为我们提供了这样一本内容翔实、可读性强,且编排合理的书籍。另外,泛生子基因为本书翻译出版做了大量工作,也一并致谢!



中国医学科学院肿瘤医院

2016年5月

原著序

Katherine A. Schneider 在写第 1 版《肿瘤遗传咨询》时,肿瘤遗传学还只是研究和患者治疗领域中的一个新起之秀。现在肿瘤遗传学已是建立在遗传学和肿瘤学基础上的亚专业,并与其他医学专业相互影响。在肿瘤中心和其他学术中心,遗传咨询师会提供一系列全面的信息。他们评估个人和家庭遗传基因的肿瘤风险,安排基因分子评估,登记一系列复杂的研究,并且对患者及其家属的基因测试结果进行讲解,无论是阳性,阴性,还是不确定。这些患者已确定的易感基因类别非常广,并在不断地增加,从罕见的小儿骨髓疾病到常见的成人肿瘤综合征。面对后者,遗传咨询师会协助肿瘤学家和外科医生,从遗传信息方面帮助患者选择治疗方式。同时,受遗传学诊断行业的鼓励和支持,没有经过正规遗传训练的健康管理者一直专注于基因检测。这种对比使遗传咨询师必须掌握一定广度和深度的基础知识,除了咨询时需要的专业知识,也需要组织才能。

在新版本中,Katherine 再次传授了全面且易懂的知识。她扩展了之前所有的章节,从流行病学和分子生物学到 36 种遗传性肿瘤综合征,新添了乳腺癌和结直肠癌两个章节,并做出了详细的叙述。这些章节反映出作者认为遗传咨询师应该熟悉筛查、手术治疗以及预防性手术的有效性和局限性,不是要替代外科医生、胃肠病学家或肿瘤学家,而是要明确基因突变,帮助医生做出医疗选择和决策。

遗传学仍在继续发展,也许比以前发展得更快。此书的第 4 版或许将囊括以下几个方面的信息:基因相关研究的单核苷酸多态性的影响,完整基因序列的使用和结果相关问题,以及确保遗传学知识能被所有人认可的挑战。从肿瘤和生殖细胞分析得来的遗传信息将越来越多的用于指导肿瘤治疗。个性化的肿瘤治疗将可能可虑到药理遗传学数据。然而,所有这些新领域尚未为黄金时期做好准备,也尚未达到实用水平而必须被第 3 版包括。遗传

咨询师毫无疑问仍处在遗传学变革的前线,帮助患者了解这个科学进展,同时也教育他们的家属。幸运的是,肿瘤遗传咨询师有 Katherine 的新版专著来指导他们。

Judy E. Garber, MD, MPH

肿瘤遗传和预防中心主任

Dana-Farber 肿瘤研究所

2011 年 2 月

原著前言

此书第2版是在大约10年前出版的,那之后临床肿瘤遗传学已取得突飞猛进的发展,涌现出越来越多的遗传肿瘤综合征、临床基因测试、肿瘤监控选项,以及数量大增的肿瘤遗传咨询师。分子生物学和临床肿瘤遗传学的继续迅猛发展,为遗传肿瘤的检测、治疗和预防提供了更多可能。

正如《蜘蛛侠》漫画中所说的,“能力越大,责任越大”。尽管肿瘤遗传学有着临床和系统上的改变,肿瘤遗传咨询师的初衷是不变的,那就是帮助客户及其家属。事实上,客户仍在咨询相同类型的问题:我会有肿瘤吗?我的孩子会患上肿瘤吗?为了我自己和我的孩子不患上肿瘤我能做些什么?

作为肿瘤遗传咨询师,我们的责任是用最好的方式来普及客户及其家属肿瘤风险方面的知识,以及如何选择基因检测和肿瘤检测。若想提供肿瘤遗传咨询,咨询师必须做到以下六点:

- 为客户提供有用且准确的信息
- 发现肿瘤遗传风险增加的客户和家庭
- 协助客户通过基因测试
- 帮助客户、客户的亲属以及他们的健康管理者了解基因测试结果
- 在客户情绪激动时为客户提供支持
- 给客户推荐合适的医疗供应商

《肿瘤遗传咨询》之前的版本是为了给新出现的遗传咨询专业提供有用的参考。当下,肿瘤遗传咨询专业已发展成为一个重要的医学分支,也是其他成年性遗传病的优秀模型。

第3版《肿瘤遗传咨询》表明肿瘤遗传咨询行业日趋成熟,并为肿瘤遗传咨询过程提供了全方位的补充论述。

第1章至第3章详细讲解了关于肿瘤统计学、风险因素、肿瘤生物学、肿瘤术语、肿瘤检测及治疗策略的背景资料。每一章都进行了大幅度的更新。

第4章描述了36种遗传性肿瘤综合征,包括肿瘤风险、诊断标准、基因测试选择以及和家庭相关的信息。

既然大多数肿瘤遗传咨询师都提供乳腺癌和直肠癌方面的咨询,此版本也新增了与此有关的两章,即第5章主要讲遗传性乳腺癌,第6章则是遗传性结直肠癌,都进行了详细的讲解,包括正常解剖学、常见类型、可能的肿瘤遗传症状,以及高危个体的检测建议。

第7章至第9章进行了大量的修改,讨论了家族史的收集、肿瘤风险沟通、遗传咨询的前期和后续准备。每一章都包括定义,潜在风险的讨论,及如何应对这些风险的策略。

第10章和第11章详细阐述了肿瘤遗传咨询师可能遇到的复杂的心理和伦理问题。这两章基本上进行了重新编写,更深入的讲述了这个重要的领域。

第3版《肿瘤遗传咨询》增加了一些表格和数据,作为文章的补充说明,并包括各器官可能的肿瘤症状的附录。该版本还新添了14个案例经验,每章都列出了这些案例的决策说明,且阐述了此类型遗传咨询的复杂性。

我希望此书能帮助到遗传咨询师的实践工作,也包括从事肿瘤遗传或其他领域的临床医生,以及遗传咨询专业的学生。

Katherine A. Schneider, MPH

肿瘤遗传和预防中心

Dana-Farber 肿瘤研究所

2011年8月

感谢

我能完成此书,得益于许多极好的人帮助,在此我表示衷心的感谢。首先,感谢我的编辑 Thomas H. Moore,还有评论家 Robert Resta、Janice Berliner、Anu Chittenden 和 Vickie Venne,他们认真阅读了我的书并给出了无价的反馈。

我也非常感谢和我共事的咨询师,这是一个非常棒的团队,他们是 Emily Brown、Anu Chittenden、Monica Dandapani、Carly Grant、Claire Healy、Elaine Hiller、Shelley McCormick 和 Irene Rainville。同时也感谢 SapnaSyngal、Elena Stoffel、Frederick Li、Lisa Diller、Andrea Patenaude、Perrin Schilling 和 Jennifer Wiernicki 的帮助。特别感谢 Judy E. Garber 给我的支持和理解,这样我才有足够的时间来完成此书的编写。

感谢一直以来支持我的同事 Robin Bennett、Saundra Buys、CharisEng、Meredith Keenan 和 June Peters。感谢这些年来和我一起工作的客户及其家属。也感谢 Dana-Farber 肿瘤中心的伦理咨询委员会以及伦理奖学金允许我进一步学习伦理学。

感谢一直以来支持和鼓励我的朋友: Elisabeth Daniels, Daniel Hulub, Bradford Kinne, Donna McCurdy, Sabrina Popp, 我的兄弟姐妹 Robert、Thomas, and Julia, 尤其是我尊敬的母亲 Patricia E. Daviau。

最后,感谢 Jane Engelberg 纪念奖学金授予我助学金,让此书的第 1 版得以顺利出版,这是我人生中千载难逢的机会。

Katherine A. Schneider

目录

第1章 肿瘤流行病学	1
1.1 肿瘤统计学	1
1.2 肿瘤病因	10
1.3 案例分析	17
1.4 扩展阅读	20
第2章 肿瘤的诊断和治疗	21
2.1 肿瘤诊断	21
2.2 肿瘤分类	28
2.3 肿瘤治疗	34
2.4 扩展阅读	40
第3章 肿瘤生物学	41
3.1 恶性细胞	41
3.2 癌变	46
3.3 癌基因	51
3.4 抑癌基因	55
3.5 表观遗传机制	61
3.6 扩展阅读	63
第4章 遗传性肿瘤综合征	65
4.1 共济失调性毛细血管扩张症	65
4.2 自身免疫性淋巴增生综合征(Canale-Smith 综合征)	67
4.3 Beckwith-Wiedemann 综合征(巨舌巨人综合征)	68

4.4	Birt-Hogg-Dubé 综合征	70
4.5	Bloom 综合征	71
4.6	蓝色橡皮疱样痣综合征(也称为豆综合征)	73
4.7	遗传性乳腺卵巢癌综合征	74
4.8	Carney 综合征(CNC), I 型和 II 型(包括 NAME 综合征和 LAMB 综合征)	76
4.9	Diamond-Blackfan 贫血症,先天再生障碍性贫血	78
4.10	家族性腺瘤性息肉病(也称为减毒型 FAP、Gardner 综合征、Turcot 综合征或遗传性硬纤维瘤病)	79
4.11	Fanconi 贫血	82
4.12	遗传性弥漫型胃癌	83
4.13	家族性胃肠间质瘤(多发胃肠道自主神经肿瘤)	85
4.14	幼年性息肉病(含遗传性混合息肉病)	86
4.15	遗传性平滑肌瘤肾细胞癌	88
4.16	Li-Fraumeni 综合征	90
4.17	Lynch 综合征(又称为 HNPCC)	92
4.18	黑色素瘤,皮肤恶性肿瘤(包括家族性非典型痣恶性黑色素瘤综合征、发育不良痣综合征和黑色素瘤-星形细胞瘤综合征)	96
4.19	多发性内分泌腺瘤病 1 型(Werner 综合征)	98
4.20	多发性内分泌腺瘤病 2 型(也称 Sipple 综合征、家族性甲状腺髓样癌综合征)	100
4.21	MYH 相关性息肉病	101
4.22	家族性神经母细胞瘤综合征	103
4.23	神经纤维瘤病,1 型(von Recklinghausen 病)	104
4.24	神经纤维瘤病,2 型	106
4.25	痣样基底细胞癌综合征(又称 Gorlin 综合征、基底细胞痣综合征)	107
4.26	遗传性副神经节瘤,遗传性嗜铬细胞瘤综合征(包括 Carney-Stratakis 综合征)	109
4.27	Peutz-Jeghers 综合征(黑斑息肉症)	111
4.28	PTEN 错构瘤综合征(PHS)(也称 Cowden 综合征;包括 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征和 Proteus 综合征)	113
4.29	遗传性乳头状肾细胞癌	115

4.30	遗传性视网膜母细胞瘤	116
4.31	Rothmund-Thomson 综合征	118
4.32	结节性硬化症	119
4.33	von Hippel-Lindau 综合征	122
4.34	Werner 综合征(成人早老症)	123
4.35	家族性肾母细胞瘤(含 Denys-Drash 综合征、Frasier 综合征、 WAGR 综合征)	125
4.36	着色性干皮病(包括 XP/CS 复合体,XP 变异体)	127
4.37	扩展阅读	129
第5章	乳腺癌	135
5.1	乳腺癌概述	135
5.2	乳腺癌管理:筛查、诊断和治疗	144
5.3	乳腺癌综合征	152
5.4	扩展阅读	164
第6章	结直肠癌	165
6.1	结直肠癌综述	165
6.2	结直肠癌管理:筛查、诊断和治疗	175
6.3	结直肠癌综合征	183
6.4	扩展阅读	193
第7章	肿瘤家族史的收集和解读	194
7.1	收集癌症病史	194
7.2	收集完整家族史会遇到的问题	211
7.3	癌症家族史解读	214
7.4	案例分析	222
7.5	扩展阅读	231
第8章	肿瘤风险咨询沟通	233
8.1	遗传咨询与风险感知	233
8.2	风险沟通	242
8.3	为不同风险程度的客户提供咨询	251
8.4	案例分析	259

8.5 扩展阅读	267
第9章 基因检测和遗传咨询	269
9.1 检测流程	269
9.2 检测前咨询	282
9.3 告知结果和随访	291
9.4 案例分析	298
9.5 扩展阅读	308
第10章 肿瘤遗传咨询的社会心理学	309
10.1 客户的心理特点	309
10.2 进行社会心理评估	327
10.3 提供额外的情感支持	341
10.4 案例分析	345
10.5 扩展阅读	352
第11章 肿瘤遗传咨询中的伦理问题	353
11.1 生物伦理原则和指南	353
11.2 解决伦理困境的策略	365
11.3 肿瘤遗传咨询中的伦理困境类型	371
11.4 公正相关问题	380
11.5 扩展阅读	381
附录A 特定肿瘤类型及相关综合征	382
附录B 基本系谱图符号综述	398

肿瘤流行病学

“8 个月的中位生存期”，这对我们来说意味着什么？我怀疑大多数没学过统计学的人会认为“我可能会在 8 个月之内死去”。这是一个必须要避免的结论，因为结果往往不是这样，态度很重要。当我看到这句话时，我的第一反应是：“好吧，一半人会活得更久，现在我有机会成为这一半”。

(Gould, 2004, pp. 139-140)

“为什么这些人在这个时间会患有这些特别的肿瘤？”肿瘤流行病学家在寻求这个问题的答案。肿瘤流行病学是研究一定人群中肿瘤发病率和死亡率的学科。本章阐述了当前肿瘤的流行病学状况和已知的疑似肿瘤发病原因。

1.1 肿瘤统计学

本节阐述了特定肿瘤的发病率和死亡率，以及其在种族和地域间的差别。首先在这里对肿瘤统计学中常用的术语做一个简短的回顾。

- 发病数——这是指特定期间内，特定人群中新发事件（例如：肿瘤诊断或死亡）出现的次数。这是肿瘤统计学中最常用到的一个术语。例如，在虚构的麦迪逊市，2008 年出现了 14 000 例肺癌。因此，2008 年，麦迪逊市的肺癌发病数是 14 000 例。
- 患病数——这是指特定期间内，特定人群中病例（例如，肿瘤病例）的数量。患病数包括新发现肿瘤病例（发病数）和那些幸存者。因此，在特定的人群中，存活率高的肿瘤其患病率也比快速致死的肿瘤高。例如，在麦迪逊市，2008 年有 14 000 例新发的肺癌和 5000 例肺癌幸存者，因此麦迪

逊市 2008 年肺癌的患病数是 19 000 例。

- 比率——这是测量疾病频率的一种方法,通过人口比,或者人群中的子人群比。常用在诸如发病率、患病率及肿瘤生存率。发病率的计算,是将一定时间内的人群中新增的病例数除以那段时间内的总人数。还有一种常见的方法,即用一个固定大小的分母以便与其他疾病或人口相比较。例如麦迪逊市总共有 200 万人口,其中有 14 000 例新增肺癌患者。这就意味着麦迪逊市的肺癌发病率是 0.7,或者每 100 000 人中就有 700 例新增肺癌患者[14 000(发病数)除以 200 万(总人数)]。
- 相对危险度——指两个人群或群组中风险的比率。比值为 1 意味着该两组中的肿瘤风险没有差别,高于 1 则指其中的一组风险更高。例如,在邻近的杰斐逊市肺癌的发病率是每 100 000 人中只有 300 例。因此,麦迪逊市人(肺癌发病率为每 100 000 人中有 700 例)肺癌的相对风险度比杰斐逊市人高 2.3 倍。

1.1.1 美国的肿瘤发生率

在美国,几乎人人都有亲属或朋友患有肿瘤。浏览表 1.1 就会明白其中的原因:肿瘤是一种非常常见的疾病,一生之中罹患肿瘤的风险,女性为 1/3,男性为 1/2。2011 年,约有 160 万例新增的肿瘤患者,这个数据似乎每年都在增加。

表 1.1 美国男性和女性一生罹患肿瘤的概率

	0 ~ 39 岁	40 ~ 59 岁	60 ~ 69 岁	70 ~ 79 岁	80 岁+
男性	70 : 1	12 : 1	6 : 1	3 : 1	2 : 1
女性	50 : 1	11 : 1	9 : 1	4 : 1	3 : 1

来源:美国肿瘤协会(2011,p. 14).
非黑色素瘤皮肤癌除外

肿瘤类型和比率存在着性别差异。在 2011 年肿瘤名单中,男性罹患前列腺癌的最多(表 1.2),女性则是乳腺癌(表 1.3)。第二位和第三位则无性别差异,分别是肺癌和结肠直肠癌。

一般而言,肿瘤风险随年龄的增长而增长,65 岁以上的人发病率最高。儿童肿瘤相对少见,在新发现的肿瘤中少于 1%。到目前为止最常见的儿童肿瘤是急性白血病,占儿童肿瘤的 34%。最常见儿童的肿瘤类型详见表 1.4。