



安吉丽娜·朱莉的“致命伴旅”

▲本报记者 李玉梅



“朱莉手术”之专家观点

国外专家

朱莉最近手术的新闻在各大媒体广为报道，许多妇科肿瘤学专家发声支持她选择输卵管卵巢切除术来预防卵巢癌的举动。

“考虑到不仅有基因检测的异常，还有家族性癌症病史，朱莉选择预防性手术作为降低卵巢癌、乳腺癌发生手段的决定是非常正确的。”

美国 M.D. 安德森癌症中心高危卵巢癌/临床癌基因筛查门诊主任 Karen Lu 表示，对于这样

的病例，行预防性手术是防治关键。明星朱莉是越来越多在患癌之前有所决策的女性代表，与诊断癌症后生存的患者不同，其被称为“预生存者（Previvor）”。这些预生存者经基因检测发现患卵癌风险

很高，但尚未患癌。Karen Lu 强调，这是个新现象，因为之前模式一直是：先诊断患者，然后回过头来

检测发现患癌风险很高。

“考虑到不仅有基因检测的异常，还有家族性癌症病史，朱莉选择预防性手术作为降低卵巢癌、乳腺癌发生手段的决定是非常正确的。”美国费城 Drexel 大学医学院、癌症治疗中心 Maurie Markman 教授如是说。

专家还指出，仅对于 BRCA 基因有突变的女性有必要行预防性切除手术，特别是有乳腺癌或卵巢癌家族史的女性。

国内专家

在复旦大学附属肿瘤医院妇科主任、妇科肿瘤多学科综合诊治团队首席专家吴小华教授看来，预防性输卵管卵巢切除的确能够显著减少卵巢癌发生及相关死亡，对于高危人群而言预防性手术的利大于弊，但手术绝经会导致血管舒缩症状、性欲减退等绝经症状的出现，并

增加骨质疏松、心血管病等疾病的发生，影响患者的生活质量。

“选择高危人群、合适预防性手术时机，平衡手术利弊至关重要。”吴小华教授强调。

目前，国内遗传性卵巢癌的研究仍处于起步阶段，尚无可用于临床的 BRCA1/2 检测服务，且

卵巢癌也无有效的预防性

“选择高危人群、合适预防性手术时机，平衡手术利弊至关重要。”

药物治疗。

“卵巢癌的年龄-发病率分布是选择手术时机最重要的参考数据之一。”吴小华表教授示。

预防性切除术之利弊

行预防性输卵管卵巢切除术可使卵巢癌风险降低 85%~90%。Karen Lu 表示，“即使切除了双侧的卵巢和输卵管，也不能完全消除患癌风险。因为癌细胞也存在于腹腔，引发腹膜癌，其可谓是卵巢癌的‘堂兄’。尽管存有很小的风险，但风险还是大大降低了。BRCA1 突

变基因携带者罹患卵巢癌风险超过 50%，而手术可将该风险降至约 5%。”

然而，预防性手术算得上一个“激烈”的防治选择，可导致女性出现一系列绝经相关症状，包括潮热、夜汗、心血管病和骨质疏松风险增加等。

Karen Lu 强调，对于基因检测发现具有卵巢癌

高风险的人群，预防性卵巢输卵管切除绝对是最重要的举措。但她也表示，对于新检出 BRCA 突变阳性的女性，不必急于手术。许多女性在 20 多岁时检出基因突变，可在 30 多岁甚至 40 岁后行预防性切除手术。与此同时，她们可接受卵巢癌筛查，但不必过早，30 岁以后开始即可。

BRCA1/2 的“前世今生”

BRCA1/2 基因开始走入公众视线，或源于两年前朱莉切除乳腺。起初，研究者发现一种直接与遗传性乳腺癌有关的基因，命名为乳腺癌 1 号基因（BRCA1），其位于人体细胞核的第 17 号染色体上。4 年后，研究者在第 13 号染色体上又发现另一种与乳腺癌有关的基因，称其为 BRCA2。此后，很多情况下人们把两种基因统称 BRCA1/2 一起讨论。

事实上，BRCA 1/2 为抑癌基因，在细胞增殖周期整个环节对细胞分裂和生长进行适当抑制，使细胞按照正常程序周期性分裂、生长和死亡，防止细胞周期失控而向肿瘤发展和转化。然而，BRCA1/2 基因结构发生某些改变即突变，会导致细

胞修复 DNA 双链断裂能力下降，引起双链断裂的积累、染色体异常分离及非整倍体改变，其具有的抑制肿瘤发生的功能就会受影响。

尽管最初名字来源于乳腺癌，但随着研究的深入发现，该组基因突变还增加患卵巢癌风险，研究者将 BRCA1/2 统称为“遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征”易感基因。通常而言，若一位女性的家族中无卵巢癌患者，那么其一生中患卵巢癌几率约为 1.4%；若有 1 个一级亲属（母女、姐妹）患病，其患卵巢癌机会增至 5%；若有 2 个或以上的一级亲属患病，其患卵巢癌机会增至 7%。对于 BRCA1 突变携带者，其 70 岁时患卵巢癌累积风险骤然增至 39%，而 BRCA2 突变携带女性为 17%。

基因检测难在“解读结果”

目前，国内遗传性卵巢癌研究尚处于起步阶段，BRCA1/2 检测仅停留于科研阶段，尚无可用于临床的基因检测服务。

吴小华教授介绍：“基因检测的瓶颈并不在于技术，而是检出基因之后的数据解读存在难点，我们尚不明确其基因变异的意义何在。”BRCA1 和 BRCA2 具有较长的基因序列，并且其突变散布于整个编码区及每个外显子两侧的内含子序列，使得 BRCA1/2 突变的分析复杂化。根据乳腺癌信息中心网站数据库网站的数据显示，BRCA1 和 BRCA2 分别存在 1785 种和 2011 种不同的突变、多态性和其他遗传变异。大多数具有临床意义的有害突变为无义突变，少数为错义突变。此外，近年研究通过 DNA 测序方法发现，部分家族性乳腺癌患者存在 BRCA1/2 基因片段重排，而重排导致的 BRCA1/2 功能改变是此前常规基因突变检测方法不能发现的。

为朱莉提供基因检测的公司是美国麦利亚德基因公司，其积累了大量临床资料并拥有 BRCA1/2 在美国的基因专利，做一项 BRCA1/2 检测费用约为 3000 美元。吴小华教授表示，即使对于有足够经济能力负担这笔检测费用的中国患者来说，国内抽了血，血样也无法出口到国外做基因分析。遗传资源受国家保护，所有样本出口都要经国家遗传管理办公室批准。唯一方法或许是患者亲自到美国去做检测。

从专业肿瘤科医生角度看，吴小华教授建议有条件的患者做 BRCA1/2 遗传咨询检测。遗传性乳腺癌/卵巢癌综合征是一组与 DNA 双链断裂同源重组修复基因 BRCA1/2 突变相关的显性遗传疾病，与乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、黑色素瘤等发生风险增加有关。患乳腺癌和卵巢癌终身风险在 BRCA1 基因突变者分别是 50%~85% 和 15%~45%，而 BRCA2 基因突变者为 50%~85% 和 10%~20%。不仅是女性，携带该基因的男性患前列腺癌、乳腺癌等癌症的风险通常比一般人高 2~3 倍。



吴小华 教授

其他选择

吴小华教授介绍，对于有生育意愿的高危女性，一些医生倾向于建议先切除输卵管，随后可通过辅助手段成功怀孕，等生育完过几年但最好是 40 岁以前再实施卵巢切除手术。“这样内分泌功能可多保留一段时间，不会因手术而出现衰老、绝经等问题，也不会影响生育功能。但最终决定取决于患者要求以及医生对于疾病的判断。如朱莉等无生育要求的患者，完全可一次性做输卵管、卵巢切除。对于绝经后老年女性而言，卵巢功能本已丧失，其实可考虑做预防性手术以降低患癌风险。”吴小华教授说：“当然，非卵巢癌高危人群没必要专门去做预防性手术，若患者本来就需做其他盆腔手术，可‘顺便’切除卵巢和输卵管，在临床中也不乏这样的案例。”

吴小华教授表示，对于有 BRCA 突变的高危女性，需进行密切监测，具体可选择每年做一次乳腺钼靶，半年行血液肿瘤标志物（如 CA125）及阴道超声检查，但尚无证据证实卵巢癌筛查能降低卵巢癌死亡率。除预防性手术外，另一预防选择是生育期女性口服避孕药。“口服避孕药可使卵巢癌风险降低 50%。”Karen Lu 表示，“对于患癌风险为 50% 的女性，口服避孕药可将风险降至 25%。”