

• 标准与指南 •

遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理 中国专家共识

中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组

摘要: 遗传性结直肠癌根据有无息肉大致可分为 2 类: (1) 以息肉病为特征, 包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP) 等; (2) 非息肉病性结直肠癌, Lynch 综合征是其中的重要代表。本共识主要分为遗传性非息肉病性综合征、息肉病性综合征以及遗传咨询与基因检测 3 个部分, 分别针对各个遗传综合征的定义、临床和病理特征、诊断标准、治疗策略以及随访监测策略展开阐述和推荐。除了提供相应的诊断和治疗方案, 更强调防治结合, 注重对家系成员的遗传筛查和监测随访。希望通过本专家共识的制定, 推动中国临床工作者对遗传性结直肠癌的认识和多学科参与的规范化诊治, 最终有效提高我国遗传性结直肠癌的临床诊治和家系管理水平。

关键词: 结直肠肿瘤, 遗传性/诊断; 结直肠肿瘤/治疗; 腺瘤息肉病, 结肠/诊断; Lynch 综合征; 遗传学技术

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1001-4692(2018)01-0003-14

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.01.002

The Chinese expert consensus on clinical diagnosis, treatment and pedigree management of hereditary colorectal cancer

Genetics Group of the Committee of Colorectal Cancer, China Anticancer Association

Correspondence to: Yuan Ying, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

Abstract: Hereditary colorectal cancer can be divided into two categories based on the presence or absence of polyps. The first category is characterized by the development of polyposis, which includes familial adenomatous polyposis (FAP). The second category is nonpolyposis colorectal cancer, with Lynch syndrome as the most typical disease. This consensus is composed of three sections, including hereditary nonpolyposis syndrome, polyposis syndrome and genetic evaluation of hereditary colorectal cancer. The consensus aims to provide management recommendation based on the definition, clinical and pathological features, diagnostic standards, treatment and patient follow-ups of the respective hereditary syndromes. In addition to describing diagnostic and treatment strategies, prophylactic treatment as well as genetic screening

收稿日期: 2017-11-08

基金项目: 国家重点研发计划-NCRCC(2017YFC0908200)

作者简介: 袁瑛(1971-), 女, 浙江嵊州人, 主任医师, 博士, 从事肿瘤遗传易感性和恶性肿瘤个体化综合治疗研究。

* 通信作者 袁瑛 E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

- ~~~~~
- [4] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. PRECISION V investigators prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study [J]. Cardiovasc Intervent Radiol 2010, 33(1): 41-52.
- [5] Arabi M, BenMousa A, Bzeizi K, et al. Doxorubicin-loaded drug-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for nonresectable hepatocellular carcinoma [J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(3): 175-180.
- [6] Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(5): 460-468.
- [7] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508.

and pedigree monitoring is highly emphasized. It is our hope that the establishment of this expert consensus will promote better understanding of hereditary colorectal cancer for clinicians and encourage standardized treatment through multidisciplinary approaches, eventually improving clinical treatment and pedigree management of hereditary colorectal cancer in China.

Key words: colorectal neoplasms, hereditary/diagnosis; colorectal neoplasms/therapy; adenomatous polyposis coli/diagnosis; Lynch syndrome; genetic techniques

结直肠癌我国的发病率和死亡率均呈逐年上升趋势,约 1/3 的患者有遗传背景,5%~6% 的患者可确诊为遗传性结直肠癌^[1]。由于对遗传性结直肠癌认识不足,目前我国除了几家肿瘤专科医院和少数综合医院开展了相关工作外,尚缺乏系统的遗传性结直肠癌的登记筛查工作,因此,国内遗传性结直肠癌的实际诊断率仍较低。遗传性结直肠癌根据有无息肉大致可分为 2 类:(1)以息肉病为特征,包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、遗传性色素沉着消化道息肉病综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、幼年性息肉综合征(juvenile polyposis syndrome, JPS)和锯齿状息肉病综合征(serrated polyposis syndrome, SPS)等;(2)非息肉病性结直肠癌, Lynch 综合征是其中的重要代表。

结直肠癌的遗传易感性包括 Lynch 综合征、FAP 和 MUTYH 基因相关息肉病(MUTYH-associated polyposis, MAP)等,这些疾病均已发现相关的致病基因,如 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM、APC 和 MUTYH 等。通过对家系先证者的基因诊断,继而找到突变携带者,并对这些高危人群进行风险管理,从而实现预防、早诊和早治。

中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组此次编写的《遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理的中国专家共识》主要分为遗传性非息肉病性综合征、息肉病性综合征以及遗传咨询与基因检测 3 个部分,分别针对各个遗传综合征的定义、临床病理特征、诊断标准、治疗策略和随访监测策略展开阐述和推荐。除了提供相应的诊断和治疗方案,更强调防治结合,注重对家系成员的遗传筛查和监测随访。希望通过本专家共识的制订和巡讲,推动全国临床工作者对遗传性结直肠癌的认识和多学科参与的规范化诊治,绘制中国人群中遗传性结直肠癌基因突变图谱并建立数据库,最终旨在有效地提高我国遗传性结直肠癌的临床诊治和家系管理水平。

此外,考虑到我国各地区之间发展不平衡以及遗传基因检测手段的可及性等实际情况,此专家共识对部分检测策略[如错配修复基因(mismatch re-

pair gene, MMR)检测]作出基本推荐和可选推荐,基本推荐属于所需达到的最低要求,而可选推荐可在有条件的医疗单位执行。不同等级的推荐适合不同地区临床工作者根据所在医院的实际情况作出符合各自临床需求的选择。

1 非息肉病性综合征

1.1 Lynch 综合征

1.1.1 定义 2010 年之前, Lynch 综合征又称遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)。2010 年后,国际上不再使用 HNPCC 这个名称,统称为 Lynch 综合征。这是一种常染色体显性遗传肿瘤综合征,可引起结肠及其他部位(包括子宫内膜、卵巢、胃、小肠、肝胆、上尿道、脑和皮肤等)患肿瘤,其风险高于正常人群。Lynch 综合征约占所有结直肠癌患者的 2%~4%,是最常见的遗传性结直肠癌综合征^[2-3]。目前,已证实的相关致病基因为 MMR 家族中的 MLH1、MSH2、MSH6 或 PMS2 基因;此外, EPCAM 基因缺失导致 MSH2 启动子高度甲基化,引起 MSH2 基因沉默,导致 Lynch 综合征。MLH1 和 MSH2 是最主要的相关基因,其胚系突变占有 Lynch 综合征基因突变的 80%~90%^[4-5]。

1.1.2 临床特征和病理特征 Lynch 综合征患者有一些特殊的临床病理特征^[6],具体表现为:(1)发病年龄较早,中位年龄约为 44 岁;(2)肿瘤多位于近端结肠;(3)多原发大肠癌明显增多;(4)肠外恶性肿瘤如胃癌、子宫内膜癌和胰腺癌等发病率高;(5)低分化腺癌和黏液腺癌常见,常伴有淋巴细胞浸润或淋巴样细胞聚集;(6)肿瘤多呈膨胀性生长,而非浸润性生长;(7)预后好于散发性大肠癌。我国多家医疗单位的研究表明,中国人群 Lynch 综合征的临床病理特征与欧美人群相似^[7-9]。

从病理学角度看, 2/3 的 Lynch 综合征肿瘤位于右半结肠,大体上肿块往往较大,界限清楚,呈息肉状、斑块状或溃疡型;组织学常为黏液腺癌或低分化腺癌。表现为黏液腺癌时多为高中分化;当表现为低分化腺癌时亦称为髓样癌,肿瘤细胞不形成腺

腔,呈不规则片状、巢状排列,淋巴细胞浸润上皮现象明显,间质常有显著的淋巴细胞浸润和 Crohn 样反应。淋巴结转移相对少。免疫组织化学染色存在 MMR 蛋白表达缺失。这些肿瘤虽然分化较差,但因具有错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的表型,仍归于低级别腺癌,通常预后较好。

1.1.3 临床诊断和分子诊断 Lynch 综合征既往的临床诊断主要依赖于家族史。1991 年成立的 HNPCC 协作组,先后在 1991 年和 1999 年推荐 Amsterdam 诊断标准 I 和 Amsterdam 诊断标准 II 用于 Lynch 综合征的临床诊断(表 1)。基于 Yuan 等^[10-11]研究和我国计划生育国策运作下的家庭规

模小型化的现状,2003 年全国遗传性大肠癌协作组提出中国人群 HNPCC 家系标准^[12](后改为中国人 Lynch 综合征家系标准)。该标准为家系中有 ≥ 2 例组织病理学明确诊断的结直肠癌患者,其中 2 例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系(一级血亲),并且符合以下任一条件:(1) ≥ 1 例为多发性结直肠癌患者(包括腺瘤);(2) ≥ 1 例结直肠癌发病年龄 < 50 岁;(3)家系中 ≥ 1 例患 Lynch 综合征相关肠外恶性肿瘤(包括胃癌、子宫内腺癌、小肠癌、输尿管和肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌)^[12]。因此,凡是符合以上标准的患者,均应进行 Lynch 综合征相关的基因筛检。

表 1 Lynch 综合征诊断标准的比较

Table 1 Different clinical diagnostic criterion of Lynch syndrome

诊断标准	家系描述	附加条件
中国人 Lynch 综合征家系标准	家系中有 ≥ 2 例组织病理学明确诊断的结直肠癌患者,其中 2 例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系(一级血亲)	符合以下任一条件:(1) ≥ 1 例为多发性结直肠癌患者(包括腺瘤);(2) ≥ 1 例结直肠癌发病年龄 < 50 岁;(3)家系中 ≥ 1 例患 Lynch 综合征相关肠外恶性肿瘤(包括胃癌、子宫内腺癌、小肠癌、输尿管和肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌)
Amsterdam 标准 I	家系中有 ≥ 3 例确诊的结直肠癌患者	同时满足以下所有条件:(1)其中 1 例为其他 2 例的一级亲属;(2)至少累及连续的 2 代人;(3) ≥ 1 例发病年龄 < 50 岁;(4)除外 FAP
Amsterdam 标准 II	家系中有 ≥ 3 例确诊的 Lynch 综合征相关肿瘤(结直肠癌、子宫内腺癌和小肠癌等)患者	同时满足以下所有条件:(1)其中 1 例为其他 2 例的一级亲属;(2)至少累及连续的 2 代人;(3) ≥ 1 例发病年龄 < 50 岁;(4)除外 FAP

注 FAP: 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis)

关于分子诊断,对于有条件的医疗单位,可推荐对所有结直肠癌患者进行肿瘤组织的 4 个 MMR 蛋白免疫组织化学或微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)检测来进行初筛。其中肿瘤组织 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)免疫组织化学检测为基本推荐;肿瘤组织 MSI 检测为可选推荐,建议在有条件的医疗单位开展。

(1) 免疫组织化学。错配修复基因可纠正 DNA 复制、基因重组过程中产生或外源性损伤造成的碱基错配、插入及缺失,错配修复基因突变可引起相应的错配修复蛋白表达缺失。免疫组织化学提示任一 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)缺失即为 dMMR,如 4 个 MMR 蛋白均阳性表达,则称为错配修复功能完整(proficient mismatch repair, pMMR)。若有 MLH1 蛋白表达缺失时,需排除 BRAF V600E 基因突变或 MLH1 启动子区甲基化^[13]。

(2) MSI。微卫星序列是存在于细胞基因组中的 1~6 bp 的简单重复串联 DNA 序列。错配修复系统功能异常时,微卫星出现的复制错误得不到纠正并不断累积,使得微卫星序列长度或碱基组成发

生改变,称为微卫星不稳定。美国国立癌症研究所推荐用于检测微卫星不稳定的 5 个常用位点分别为 BAT-25、BAT-26、D2S123、D5S346 和 D17S250, ≥ 2 个位点不稳定则称为微卫星高度不稳定(MSI-high, MSI-H);1 个位点不稳定称为微卫星低度不稳定(MSI-low, HMSI-L);0 个位点不稳定则称为微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)^[14]。MSI-H 的患者为 dMMR,MSI-L 和 MSS 的患者为 pMMR。近年来,也有采用二代测序(next generation sequencing, NGS)的平台进行 MSI 检测,根据浙江大学医学院附属第二医院的经验,基于 NGS 的 MSI 检测结果与传统 PCR 方法比较的吻合率高于 95% 以上。

对于经免疫组织化学检测确定的 dMMR 患者,建议进一步检测蛋白表达缺失基因的胚系突变;对于经 MSI 方法确定的 dMMR 患者,建议行 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 和 EPCAM 5 个基因的胚系突变检测。胚系突变的检测应在个体正常细胞 DNA 中进行,可以是外周血 DNA,也可以是源于其他正常细胞的 DNA。

1.1.4 Lynch 综合征患者的外科治疗 符合 Lynch

综合征诊断的患者,初诊时结直肠腺癌患者的治疗有以下2种选择:(1)部分结肠切除加每1~2年肠镜检查;(2)全结肠切除或回肠直结肠吻合术(ileorectal anastomosis,IRA)加直肠监测。目前,尚无临床研究直接比较2种方法的优劣性。部分结肠切除术后患者发生异时性肿瘤的概率为45%,IRA术后12年发生直肠癌的风险为12%^[15-16]。扩大切除可以降低异时性结肠肿瘤的发生率,但无证据表明可以延长患者的生存时间。部分结肠切除加每年肠镜检查,其预防异时性肿瘤的效果可能与IRA相似^[17],但生活质量好于IRA。因此,需要制订个体化诊治方案,术前充分告知患者这2种选择的优缺点,并综合考虑患者年龄和术后随访依从性等因素。

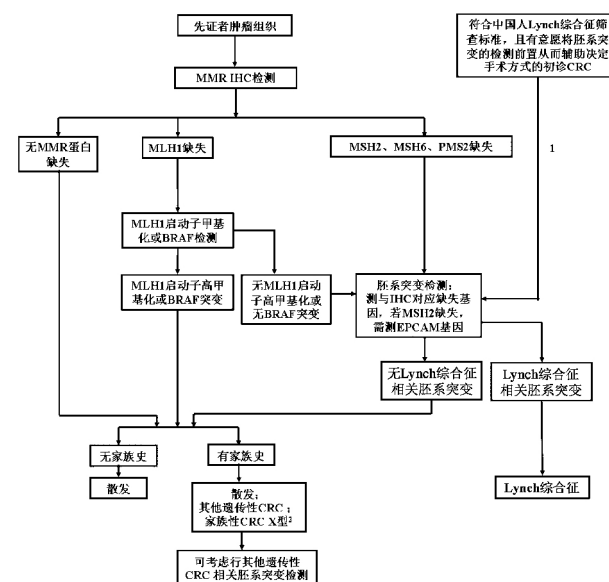
对于女性Lynch综合征患者的治疗,考虑到子宫内癌和卵巢癌的风险高于普通人群,因此,推荐其完成生育后行预防性子宫和双附件切除手术,或在施行其他腹部手术时切除子宫及附件^[12],特别是对于家族中有子宫内癌或卵巢癌病史者。

1.1.5 Lynch综合征患者的内科治疗 与散发性患者比较,Lynch综合征的结直肠癌患者的内科治疗稍有特殊之处。(1)由于Lynch综合征的肿瘤常表现为MSI-H,结合2010年Sargent等^[18]的研究结果,建议对于II期MSI-H的Lynch综合征患者尽可能避免氟尿嘧啶的单药辅助治疗;(2)MSI-H的晚期Lynch综合征患者可能从抗PD-1/PD-L1药物中收益较大。

2015年5月新英格兰杂志发表的KEYNOTE-016研究,首次报道抗PD-1单抗pembrolizumab用于治疗既往失败的晚期肠癌患者的疗效,11例dMMR患者客观有效率(objective response rate, ORR)为40%,疾病控制率为90%,而pMMR患者无1例有效^[19]。最近在Science发表的研究显示,40例MSI-H或免疫组织化学dMMR的结直肠癌患者中,抗PD-1单抗的ORR达52%,而在与Lynch综合征相关和无关的肿瘤中,ORR比较,差异无统计学意义(46% vs 59%, $P=0.27$)^[20]。这些结果初步证实,抗PD-1单抗对dMMR的晚期肿瘤患者有效。因此,dMMR/MSI-H被认为是抗PD-1单抗在多个肿瘤类型中共同的疗效预测标志物,美国食品药品监督管理局首次加速批准Pembrolizumab用于dMMR/MSI-H的成人和儿童晚期实体瘤患者,pembrolizumab为第1个不考虑肿瘤类型、仅以生物标志物进行治疗选择的抗肿瘤药物。随后的CheckMate 142研究证实,另一个抗PD-1单抗nivolumab治疗

dMMR/MSI-H转移性肠癌同样有效(有效率为31%,中位无进展生存时间为14.3个月)^[21]。因此,2017年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南正式推荐,pembrolizumab或nivolumab用于dMMR转移性结直肠癌患者的二线或三线治疗^[22]。目前,正在开展的KEYNOTE-477拟在dMMR/MSI-H转移性肠癌一线治疗中比较pembrolizumab与常规化疗联合靶向治疗的疗效^[23]。本共识推荐,对于常规治疗失败的dMMR/MSI-H转移性Lynch综合征患者,应积极参加免疫检查点抑制剂相关的临床研究。

1.1.6 家系筛查的诊断流程 采用MMR免疫组织化学和MSI筛查Lynch综合征流程见图1、2。

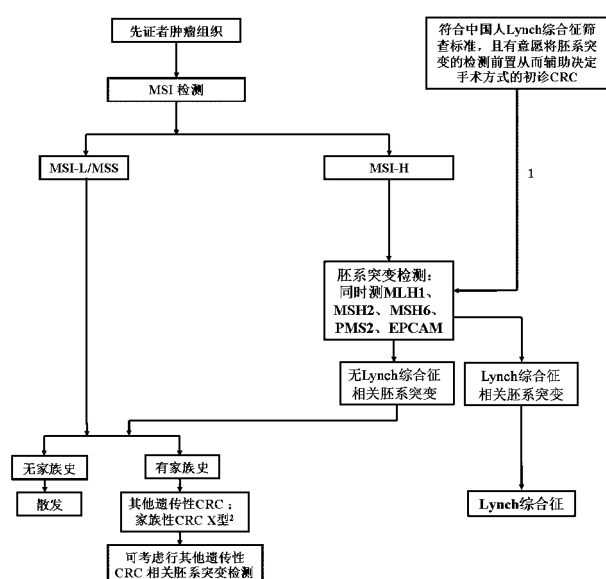


注 MMR: 错配修复基因(mismatch repair gene); IHC: 免疫组织化学(immunohistochemistry); CRC: 结直肠癌(colorectal cancer); ¹考虑到先行免疫组化或MSI,再根据结果决定行胚系突变检测的时间较长,对于符合Amsterdam标准或中国人Lynch综合征家系标准,且有意愿将胚系突变的检测前置,从而帮助决定手术方式的初诊CRC患者可考虑术前直接行胚系突变检测;²家族性CRC X型指符合Amsterdam标准,但是肿瘤组织呈微卫星稳定或未检测到MMR基因胚系突变的患者^[24]。

图1 采用MMR免疫组织化学筛查Lynch综合征流程图

Fig. 1 Screening Lynch syndrome based on MMR immunohistochemistry

1.1.7 突变携带者的随访监控 与普通人群比较,Lynch家系中携带有MMR基因胚系突变的成员(简称携带者)患结直肠癌、子宫内膜癌以及其他恶性肿瘤(包括胃癌和卵巢癌等)的终身风险明显升高^[25-26]。对于携带有MMR胚系突变的个体,建议加强肿瘤的个体化监测(表2),达到早诊早治的目的。



注 CRC: 结直肠癌 (colorectal cancer); MSI: 微卫星不稳定 (microsatellite instability); MSI-H: 微卫星高度不稳定 (MSI-high); MSI-L: 微卫星低度不稳定 (MSI-low); MSS: 微卫星稳定 (microsatellite stable); ¹ 考虑到先行免疫组化或 MSI, 再根据结果决定行胚系突变检测的时间较久, 对于符合 Amsterdam 标准或中国人 Lynch 综合征家系标准, 且有意愿将胚系突变的检测前置, 从而帮助决定手术方式的初诊 CRC 患者可考虑术前直接行胚系突变检测; ² 家族性 CRC X 型指符合 Amsterdam 标准, 但是肿瘤组织呈微卫星稳定或未检测到 MMR 基因胚系突变的患者^[24]。

图 2 采用 MSI 检测筛查 Lynch 综合征流程图

Fig. 2 Screening Lynch syndrome based on MSI

表 2 Lynch 家系中携带有 MMR 基因胚系突变成员的随访监控策略

Table 2 Follow-up monitoring strategy for MMR gene germline mutation carriers of Lynch syndrome family

监测肿瘤类型	MMR 基因胚系突变	
	MLH1 或 MSH2	MSH6 或 PMS2
结直肠癌	20 ~ 25 岁开始行结肠镜检查, 每 1 ~ 2 年复查; 若家族中结肠癌患者的初发年龄 < 25 岁, 则筛查初始年龄提前 2 ~ 5 年	25 ~ 30 岁开始行结肠镜检查, 每 1 ~ 2 年复查; 若家族中结直肠癌初发年龄 < 30 岁, 则筛查初始年龄提前 2 ~ 5 年
子宫内膜癌和卵巢癌	已生育的可考虑子宫和双附件预防性切除术; 未行预防性手术者, 当无临床症状时, 建议每 1 ~ 2 年行子宫内膜活检以排除子宫内膜癌的风险, 定期经阴道子宫双附件超声及血清 CA125 检测等排除卵巢癌风险	
胃癌和小肠癌	从 30 ~ 35 岁开始每 1 ~ 2 年进行胃十二指肠镜检查	
尿路上皮癌	从 25 ~ 30 岁开始每年行常规尿液检测	
中枢神经系统肿瘤	从 25 ~ 30 岁开始每年行常规神经系统检查	
胰腺癌	缺乏有效的筛查手段	
乳腺癌	常规乳腺癌筛查	

首先是结直肠癌的监控, 携带 MSH6 或 PMS2 胚系突变的个体到 70 岁时, 患结直肠癌风险为 10% ~ 22%, 而携带 MLH1 或 MSH2 胚系突变个体的风险高达 52% ~ 82%^[25,27]。因此, 对于 MLH1 或 MSH2 基因突变的携带者, 建议从 20 ~ 25 岁开始行结肠镜检查, 每 1 ~ 2 年复查; 若家族中结直肠癌初发年龄 < 25 岁, 则筛查初始年龄较其提前 2 ~ 5 年^[28]。而对 MSH6 或 PMS2 基因突变的携带者, 则建议从 25 ~ 30 岁开始行结肠镜检查, 每 1 ~ 2 年复查; 若家族中结直肠癌初发年龄 < 30 岁, 则筛查初始年龄较其提前 2 ~ 5 年。

女性突变携带者一生中罹患子宫内膜癌和卵巢癌的风险也明显升高 (分别高达 60% 和 24%)^[25,28-29]。为降低发病风险, 对已完成生育且携带 MMR 基因突变的女性, 在充分沟通后, 可以考虑行子宫和双附件的预防性切除术。对于未行预防性手术的突变携带者, 当无临床症状时, 建议每 1 ~ 2 年行子宫内膜活检排除子宫内膜癌的风险, 也可考虑采取定期经阴道子宫双附件超声及血清 CA125 检测等排除卵巢癌风险。

对于其他肿瘤, 建议对 MMR 基因突变携带者实施以下监控策略: (1) 胃癌和小肠癌, 建议从 30 ~ 35 岁开始每 1 ~ 2 年行胃十二指肠镜检查, 尤其是高度选择的个人或家庭^[30]; (2) 尿路上皮癌, 从 25 ~ 30 岁开始每年行常规尿液检测; (3) 中枢神经系统肿瘤, 从 25 ~ 30 岁开始每年行常规神经系统检查; (4) 胰腺癌, 目前缺乏有效的筛查手段, 所以暂时无特殊推荐; (5) 乳腺癌, 参见常规乳腺癌筛查。

1.1.8 Lynch 综合征的患者和突变携带者的化学预防 由于 Lynch 综合征具有肠道肿瘤发病年龄早和易发生肠外器官恶性肿瘤的特点, 除密切随访和有限的外科预防手段外, 药物的化学预防, 特别是非甾体类抗炎药物 (NSAIDs) 可能成为有效的预防治疗手段, 其中阿司匹林最受关注。但是根据目前的证据显示, 在 Lynch 综合征肠癌患者中, 服用常规剂量阿司匹林 (≥ 75 mg), 其预防再发结直肠癌的作用可能需要长达 4 ~ 5 年后才能显现^[31]。2013 年启动的 CAPP3 研究, 拟在 3 000 例 MMR 突变携带者中, 比较不同剂量阿司匹林 (600 mg、300 mg、100 mg) 干预 5 年对结直肠癌的预防作用, 最终结论尚未得出。需要说明的是, CAPP3 研究是针对突变携带者, 而对于已罹患肠癌的患者, 尚无确定的数据显示术后的化学预防可延长生存时间, 所以不推荐已

患肠癌的 Lynch 综合征患者服用阿司匹林等药物进行化学预防。

基于以上证据,本共识推荐:(1)对于已患肠癌的 Lynch 综合征患者不常规推荐服用阿司匹林等药物进行化学预防;(2)对于 MMR 基因胚系突变携带者,有可能从阿司匹林治疗中获益以降低 Lynch 综合征相关肠癌的发病率,但是最佳剂量和服用时长尚不确定,需等待 CAPP3 临床研究的结果,且需平衡好阿司匹林长期使用的利与弊。

1.2 家族性结直肠癌 X 型(familial colorectal cancer type X, FCCTX)

FCCTX 指符合 Amsterdam 标准,但是肿瘤组织呈微卫星稳定或未检测到 MMR 基因胚系突变的患者。有研究显示,约有 >50% 的符合 Amsterdam 诊断标准的结直肠癌患者未发现其肿瘤组织存在微卫星不稳定和(或)错配修复蛋白缺失^[3]。

FCCTX 和 Lynch 综合征的临床病理特征和遗传风险均存在较大差异。(1)临床方面:诊断时 FCCTX 患者的平均年龄(50~60岁)大于 Lynch 综合征患者(40岁),发病部位常见于左半结肠^[32-33]。(2)病理方面:FCCTX 与 Lynch 综合征比较,管状生长模式占优势,黏液腺癌、低分化癌不常见,但肿瘤周围或肿瘤浸润性淋巴细胞与 Lynch 综合征一样常见^[33]。(3)遗传方面:FCCTX 患者较 Lynch 综合征患者罹患结直肠癌的风险低,标准化发病比为 2.3:6.1,且较少出现肠外肿瘤^[31]。

目前,FCCTX 被认为是一类异质性极大的家族性结直肠癌。有些家系符合单基因病遗传模式,有些则符合多基因病遗传模式。由于 FCCTX 病因尚不清楚,故当前无标准的随访和预防策略^[34]。未来通过全基因组测序等手段有可能进一步明确 FCCTX 的遗传病因机制。

2 息肉病性综合征

2.1 经典型 FAP(classical FAP, CFAP)、衰减型 FAP(attenuated FAP, AFAP)和 MAP

依据遗传病因和临床表型的不同,息肉病性综合征可分为 CFAP、AFAP、MAP、Gardner 综合征和 Turcot 综合征等亚型。临床上最常见的是 FAP(包括 CFAP 与 AFAP),是 APC 基因突变引起的常染色体显性遗传病,约占所有结直肠癌的 1%^[35]。

2.1.1 定义 (1) CFAP:以遍布整个大肠、数目 >100 个的腺瘤性息肉和微腺瘤为临床表现的常染色体显性遗传综合征;患者十几岁时开始出现腺瘤,

如不治疗,至 50 岁时 100% 的患者会转变为结直肠癌^[35]。(2) AFAP:具有 10~99 个同时性结直肠腺瘤,并有常染色体显性遗传特征的患者被定义为 AFAP;与 CFAP 比较,这类患者有腺瘤数目少、发病年龄晚、更多地分布于近端结肠的特点。(3) MAP:由 MUTYH 双等位基因突变引起,同时 APC 基因突变检测阴性;MAP 临床表现多样,肠道表型有典型的多发性腺瘤样息肉(其息肉类型也可以是增生性或无蒂锯齿状息肉)或没有伴发肠道息肉的结直肠癌。(4) Gardner 综合征:最早由 Gardner 和 Richards 报告的结肠息肉病三联征,即结肠多发息肉、多发骨瘤和皮肤软组织肿瘤。(5) Turcot 综合征:是一种罕见的常染色体遗传综合征,表现为伴有原发中枢神经系统肿瘤的结直肠腺瘤性息肉病。

2.1.2 临床特征和病理特征 CFAP 的共同特征是结肠腺瘤性息肉,息肉开始生长的平均年龄为 15 岁,在青少年期,患者整个大肠有成百上千的腺瘤性息肉,CFAP 恶变的平均年龄为 39 岁,如不预防性切除大肠,至 50 岁时 100% 都可癌变^[35]。同时,CFAP 作为累及全身多系统的遗传性疾病,临床表现还包括十二指肠肿瘤(4%~12%)、甲状腺肿瘤(<2%)和肝母细胞瘤(1%~2%)、硬纤维瘤、先天性视网膜色素细胞肥大等^[36-40]。

CFAP 以结直肠内生长成百上千枚不同大小的息肉为特征,单枚息肉的恶变倾向很小,但当大量息肉密集时,恶变倾向可达 100%。近 40% 癌变患者为多原发,>80% 的肿瘤位于左半结肠^[41]。病理类型以管状腺瘤、绒毛状腺瘤和管状绒毛腺瘤多见,直径一般 <1 cm,多数是宽基底,>2 cm 的腺瘤通常有蒂。

AFAP 息肉数目少(通常为 10~100 枚),且呈右半结肠分布趋势;息肉发生晚(平均 34 岁)、恶变晚(平均 57 岁)、恶变率稍低(60%),但 40 岁后恶变概率大幅上升,至 80 岁时达到 70%^[42]。如不治疗,患者死于大肠癌时间晚(平均 59 岁);常伴胃及十二指肠腺瘤(50%~66%),伴发硬纤维瘤较少(10%)^[43-44]。FAP 和 AFAP 患者的临床特征见表 3。

MAP 息肉主要发生在左半结肠(71%),双等位基因突变携带者中 27% 的患者同时多发肿瘤。伴有 MUTYH 基因突变的 MAP 一般有 >10 个遍布全结肠的息肉;2/3 的患者有 <100 个息肉,约 1/3 患者息肉数 >100 个,有的甚至达到 1 000 个,但并非像 FAP 样的铺地毯式分布^[45-46]。

表 3 CFAP 和 AFAP 患者的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of CFAP and AFAP

分型	腺瘤息肉数(个)	发病年龄(岁)	平均癌变年龄(岁)	癌变率(%)
CFAP				
严重型	>1 000	<20	34	100
中间型	100~1 000	10~30	42	100
AFAP	<100	30~50	50~55	69

注 CFAP: 经典型家族性腺瘤性息肉病(classical familial adenomatous polyposis); AFAP: 衰减型家族性腺瘤性息肉病(attenuated familial adenomatous polyposis)

2.1.3 临床诊断和分子诊断 CFAP 的临床诊断标准为同时满足以下 3 个条件: (1) 患者结直肠腺瘤性息肉 >100 个, 具有较早的发病年龄(通常在 10~20 岁长出息肉, 在 20 岁后出现胃肠道症状); (2) 常伴有肠外表现如 CHRPE、骨瘤和硬纤维瘤等; (3) 常染色体显性遗传^[47]。

AFAP 的临床诊断标准: 家族中有 ≥2 例患者的发病年龄 >30 岁, 且发病时有 10~99 个结直肠腺瘤; 或家族中有 1 例患者发病年龄 >30 岁, 且有 10~99 个腺瘤, 同时 1 例一级亲属有结直肠癌合并腺瘤病史。以上诊断标准中均必须排除家族成员中有 <30 岁发现 >100 个结直肠腺瘤的情况^[48]。

结合中国患者的特征, 2003 年全国遗传性大肠癌协作组推荐临床诊断 FAP 的标准为: 大肠内弥漫

腺瘤性息肉 ≥100 个; 或腺瘤性息肉 <100 个者, 伴有家族史或先天性视网膜色素上皮肥厚^[12]。

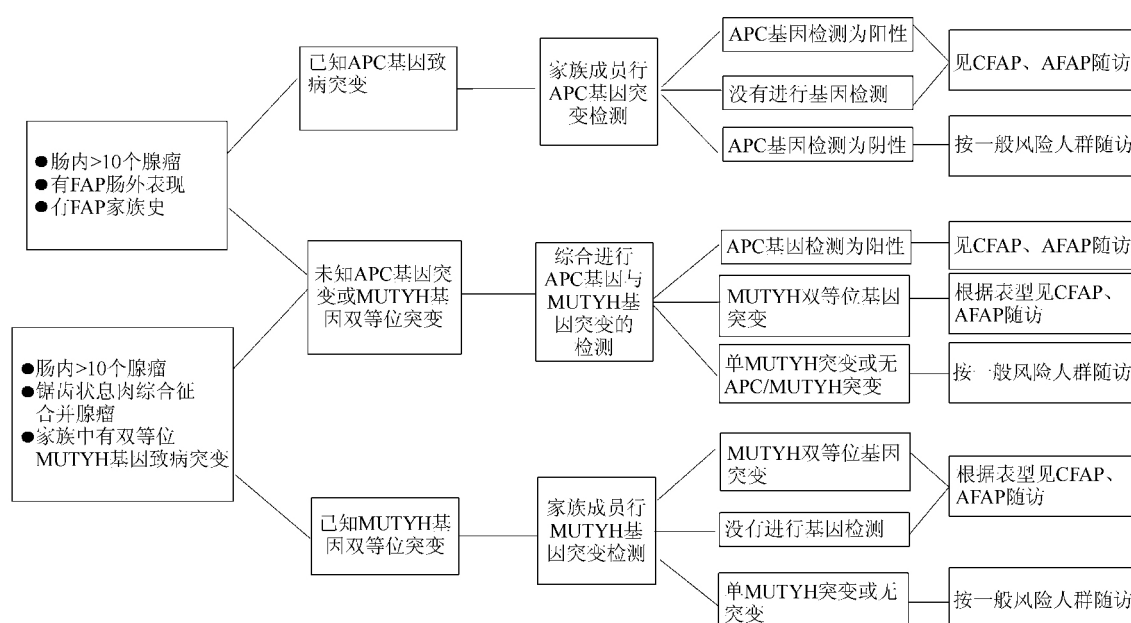
MAP 目前没有明确的临床诊断标准, 临床上对于无显性遗传家族史, 但息肉数目 >10 个, 或具有一些相关肠外表现的患者, 即应考虑 MAP, 进行 MUTYH 全基因测序。

Gardner 综合征具备结直肠多发息肉、骨瘤和软组织肿瘤这 3 个特征者即可确诊。

Turcot 综合征无明确的临床诊断标准, 以结直肠多发腺瘤合并脑肿瘤为诊断参考。

对可疑为腺瘤性息肉综合征(CFAP、AFAP、MAP) 的患者建议行相关基因检测: (1) 大肠腺瘤性息肉 >10 个; (2) 有腺瘤性息肉综合征家族史; (3) 大肠腺瘤患者, 且有 FAP 相关肠外表现。主要筛查基因为 APC 和 MUTYH 基因。

当 APC 基因检测结果为阴性时, 应行 MUTYH 基因检测。MUTYH 基因出现双等位基因突变, 或 MUTYH 基因 2 条链虽无等位基因突变, 但均包含致病性突变, 则可确诊 MAP^[49]。主要检测方式包括一代测序结合多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 法或 NGS。腺瘤性息肉综合征的基因筛查检测流程参见图 3。



注 FAP: 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis); CFAP: 经典型 FAP(classical FAP); AFAP: 衰减型 FAP(attenuated FAP)。

图 3 腺瘤性息肉综合征的基因筛查检测流程

Fig. 3 Gene screening of adenomatous polyposis

2.1.4 外科治疗方式及选择 各种 FAP 临床亚型的共同特征为结直肠腺瘤性息肉,由于其恶变率高,因此,目前临床上对于 FAP 的结直肠腺瘤性息肉仍主要采取外科手术治疗,以避免结直肠癌的发生。

FAP 的手术方式大致有 3 类:全大肠切除术

(total proctocolectomy, TPC) 联合末端回肠造瘘术(end ileostomy, EI)、TPC 联合回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA) 和全结肠切除术(total abdominal colectomy, TAC) 联合 IRA^[44,50]。3 种术式的优缺点比较见表 4。

表 4 FAP 不同手术术式的优缺点比较

Table 4 Different surgical approaches for FAP

手术术式	未来发生肿瘤	未来随访监护	并发症	生活质量
TPC + EI	无	无	并发症多,性功能降低,生育功能降低	永久造瘘
TPC + IPAA	息肉常见,恶性肿瘤少见	每年检查 Pouch 和肛管	并发症少,性功能降低,生育功能降低	肛门功能因人而异
TAC + IRA	息肉常见,恶性肿瘤 2% ~ 12%	每年检查直肠	并发症少,性功能影响小,生育功能影响小	肛门功能好

注 FAP: 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis); TPC: 全大肠切除术(total proctocolectomy); EI: 末端回肠造瘘术(end ileostomy); IPAA: 回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis); TAC: 全结肠切除术(total abdominal colectomy); IRA: 回肠直肠吻合术(ileorectal anastomosis)。

TPC 是最有希望治愈 FAP 的手术术式,是传统的经典手术,以前被认为该术式彻底性最佳,无直肠癌复发和癌变之虑,但此术式带来的并发症多,永久造瘘带来诸多不便,加以盆腔内解剖易损伤神经而影响性功能和生育功能,对年轻患者影响较大。因此,此术式通常被保留作为局部晚期直肠癌或失去肛门括约肌功能患者的选择,已较少使用,目前主要采用的术式是 IPAA 和 IRA。

IRA 手术除保留 7 ~ 10 cm 直肠,其余结直肠全部切除,行回肠直肠吻合。此方法手术损伤小、保留排便、排尿和性功能,并发症低。但残留的直肠仍有癌变危险,须定期随诊,对发现的息肉及时进行电灼或手术切除。此术式适用于青少年患者或高龄患者、直肠息肉少的患者。

IPAA 可保留肛门,肛门功能尚可,排便功能相对较好,但手术相对复杂。随着手术技术的改进,吻合器械的使用,并发症得以降低,IPAA 手术变得较为简单安全,已成为治疗 FAP 较为普遍的方法。

FAP 患者手术时机及方式的选择,除依据结直肠腺瘤的严重程度外,还需要考虑发病年龄、纤维瘤病、直肠腺瘤数目、患者意愿和生育愿望等多种因素。术前直肠腺瘤数目是 FAP 患者选择何种术式的重要因素之一,术前应通过直肠镜或纤维肠镜对 FAP 患者直肠腺瘤进行评估,以判断行 IRA 术后直肠息肉癌变的可能性。目前认为,对于直肠腺瘤数目 < 20 个的 FAP 患者适宜选择 IRA,而 ≥ 20 个的患者可能需要 IPAA 或者 TAC,以便降低二次直肠切除的风险。

2.1.5 随访策略与内镜下治疗 FAP 患者的最早发病年龄为 6 岁^[51],多数 FAP 家系成员有致病性突变者通常于青春期发病。对腺瘤性息肉综合症的患

者、突变携带者建议从 10 ~ 15 岁开始每年进行 1 次乙状结肠镜或结肠镜筛查^[50]。此外,对腺瘤性息肉综合征的患者建议从 25 ~ 30 岁开始随访相关肠外肿瘤。如果 20 岁之前行结肠切除术,则监测时间也应提前。约有 > 50% 的 FAP 患者发现十二指肠息肉推荐行上消化道内镜检查,需包括观察胆胰壶腹,其随访间隔时间需根据 Spigelman 分级或其他标准分级决定^[52-55]。患者年龄 > 50 岁,发现大的或绒毛状腺瘤性息肉,则需要更频繁的监测。FAP 患者胃底腺息肉发展成癌的概率约为 0.6%^[56],当高级别瘤变或浸润癌时应行手术治疗。甲状腺的检查应从 10 岁开始,每年行 1 次甲状腺超声检查;对于腹内纤维瘤的检查应包括每年的腹壁触诊,如果患者有相应症状或有纤维瘤家族史,肠切除术后 1 ~ 3 年应进行 1 次腹部 MRI 或 CT 检查,此后间隔 5 ~ 10 年检查 1 次,对于其他肠外器官目前尚无随访方案^[41]。

对于基因检测阴性的非突变携带者家系成员,与一般风险人群的筛查策略相同。对于未行基因检测的家系成员,建议从 10 ~ 15 岁开始,每年进行 1 次乙状结肠镜或结肠镜筛查,直至 24 岁。对于持续阴性结果的成员,推荐在 24 ~ 34 岁间每 2 年检查 1 次乙状结肠镜或结肠镜筛查、34 ~ 44 岁每 3 年 1 次、> 44 岁每 3 ~ 5 年 1 次。

对于 AFAP 家系,由于发病年龄较晚,突变携带者可从 18 ~ 20 岁开始,每 1 ~ 2 年行 1 次乙状结肠镜或全结肠镜检查,并持续终生。MAP 患者 IRA 后,依据息肉负荷,推荐每 6 ~ 12 个月进行直肠内镜下检查。除此之外,推荐 30 ~ 35 岁开始上消化道内镜检查,并推荐进行每年体检。其他随访原则可参考 CFAP。

2.1.6 化学预防 对于一般人群,阿司匹林尤其是长期小剂量服用可以减少腺瘤性息肉的发病率及术后复发率。然而一项临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)未能证实年轻 FAP 患者术前服用阿司匹林的预防获益^[57]。术前服用 NSAIDs 舒林酸也未能减少 FAP 患者腺瘤性息肉的进展^[58]。关于术后服用, FAP 患者预防性切除术后长期服用舒林酸,有助于剩余直肠的息肉退缩及预防高级别腺瘤性息肉的复发^[59]。

结直肠腺瘤性息肉和肿瘤中 COX-2 的表达升高。一般人群中服用 COX-2 抑制剂塞来昔布可以降低结直肠腺瘤性息肉患者的癌变风险^[60-62]。然而,由于可能增加心血管事件的发生率, COX-2 抑制剂尚未常规推荐用于散发性腺瘤性息肉患者。有研究显示,对于未行全大肠切除的 FAP 患者,服用 6 个月后,息肉数量降低 28%,息肉直径减小 31%,但仍缺少长期的随访数据^[63]。

ω-3 多不饱和脂肪酸二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA) 服用 6 个月后,可以减少息肉数量,降低息肉直径^[64]。但目前对于常规应用的推荐证据还不足。

舒林酸单独或联合 EGFR 抑制剂埃罗替尼,可能获得 FAP 患者息肉退化的效果,是否减少肿瘤风险还需长期随访数据^[58,65]。

因此,关于息肉病化学预防的价值目前仍存在争议,应用药物目前主要包括 NSAIDs、EPA 和 EGFR 抑制剂埃罗替尼等。本共识推荐在充分告知获益和风险的情况下,经医师判断推荐高危人群使用。

2.2 PJS、JPS 和 SPS

2.2.1 PJS

(1) 定义。PJS 又称遗传性 PJS(简称黑斑息肉病),是一种由 LKB1/STK11 基因胚系突变引起的、以特定部位皮肤黏膜色素斑和胃肠道多发错构瘤息肉为特征的常染色体显性遗传病^[66]。

(2) 临床特征和病理特征。PJS 的临床和病理特征均非常鲜明,特定部位(口唇、颊黏膜、生殖器、手指或足趾)皮肤黏膜色素斑、胃肠道多发错构瘤息肉和家族遗传性是 PJS 的三大临床特征^[67-68]。

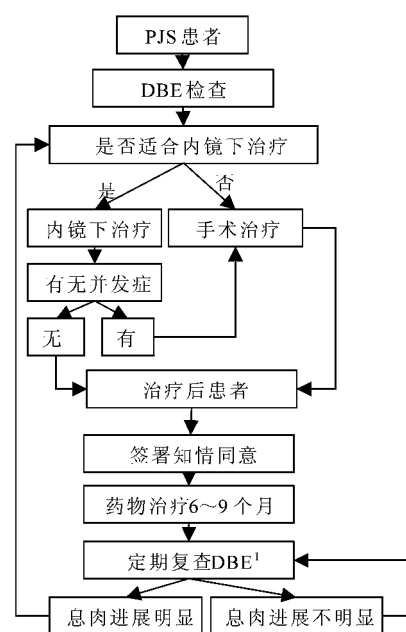
PJS 息肉也叫错构瘤性息肉,病理特征鲜明。大体病理: PJS 息肉的数量通常为十几个,也可多达上百个,多有细长的蒂,也可无蒂,表面光滑分叶状。息肉的直径从小至几毫米至 8~10 cm 不等,但大部分直径均在 1 cm 左右。息肉主要位于空肠和回肠,也可见于胃、十二指肠和结直肠。镜下病理: 息肉的

上皮成分与其发生部位的固有上皮类型一致。PJS 息肉包括被树状分支的平滑肌所分隔的长短不一的隐窝和绒毛,平滑肌纤维从病变的中心像树样发出分支。肌束一直延伸至息肉的顶部,并且越接近息肉的表面,肌束越细。

(3) 临床诊断和分子诊断。2003 年全国遗传性大肠癌协作组推荐的 PJS 临床诊断标准为: 胃肠道多发错构瘤息肉伴皮肤、黏膜色素沉着,可有或无家族史^[12]。

鉴于 PJS 患者的错构瘤息肉不仅局限于小肠,也可分布于胃和结直肠,而且部分 PJS 患者的色素斑可随年龄增长而变淡,甚至消失,部分患者可无明显家族史,本共识建议,临床诊断 PJS 应该首先具备胃肠道多发错构瘤息肉,其次是特定部位的皮肤黏膜色素斑,可有或无家族史。对于临床诊断 PJS 的患者应进行 LKB1/STK11 基因的胚系突变检测。分子检测: 在 66%~94% 的 PJS 患者中可检测到抑癌基因 LKB1/STK11 基因突变。约 70%~80% 家族性 PJS 患者可具有 LKB1/STK11 基因胚系突变,散发性 PJS 可能发生 LKB1/STK11 基因新生突变或少见类型的突变。

(4) 患者的临床综合治疗模式。PJS 的临床治疗应采取外科解救治疗+内镜局部治疗+内科药物预防治疗的综合治疗模式(图 4)^[69-70]。



注 DBE: 双气囊小肠镜(double balloon endoscopy);¹ 根据息肉数目、体积和分布密度程度决定。

图 4 PJS 综合治疗模式图

Fig. 4 Comprehensive treatment of PJS

优先推荐对 PJS 患者进行小肠镜的定期检查,明确息肉的分布、数量和大小等,对直径 >1 cm 的息肉进行内镜下圈套切除,切除的息肉需单独进行组织学检查以除外恶变^[71]。

对于息肉巨大或广基息肉无法经内镜圈套切除者,息肉继发套叠、梗阻、出血、穿孔和恶变者,息肉密集的肠段、内镜切除息肉时发生穿孔和出血等并发症者,均应采用手术治疗。手术以复位套叠肠管和摘除息肉为宜,尽可能 1 次切除更多的息肉。息肉密集或套叠坏死的肠段可行肠段切除。

(5) 患者的随访监控。PJS 患者应定期进行内镜(优先推荐小肠镜)的随访观察,评估息肉有无进行性增大或恶变^[72],并对 >1 cm 的息肉进行镜下治疗。息肉数目较多、体积较大、分布较密集的 PJS 患者应每年进行 1 次小肠镜检查以避免延误病情;息肉数目较少、体积较小、分布较稀疏的 PJS 患者可每 2~3 年复查 1 次小肠镜,观察息肉进展及有无恶变,并对较大的息肉进行镜下治疗。

(6) 家系成员的随访监控。对于临床诊断为 PJS 的患者及其家系成员应该进行 LKB1/STK11 胚系突变的检测。对于确诊为 LKB1/STK11 胚系突变携带者,每 2 年进行小肠镜的随访监测。

2.2.2 JPS

(1) 定义。JPS 是一种由 BMPR1A 或 SMAD4 基因突变引起的、以胃肠道(主要是结直肠)多发幼年性息肉为特征的常染色体显性遗传的疾病^[67]。

(2) 临床特征和病理特征。胃肠道(主要是结直肠)多发幼年性息肉是 JPS 的临床特征。多数 JPS 息肉呈典型的错构瘤特征,但少数可合并腺瘤性息肉。大体病理:JPS 患者的息肉数目通常为 50 个至上百个。息肉体积相对较小,直径为 1~5 cm,多数直径均在 1~1.5 cm。息肉之间的肠黏膜外观正常。多数息肉有蒂。幼年性息肉表面呈红色颗粒状,切面呈囊性、格子样表现。镜下病理:典型的幼年性息肉是由发生部位固有的消化道腺体围以明显的间质组成。大量的间质围绕在分支的、囊性扩张的或扭曲的腺体周围。腺体的大小和形状各不相同。

(3) 临床诊断和分子诊断。临床上多采用 Jass 诊断标准,符合以下条件之一者即可诊断 JPS:结直肠幼年性息肉数目 ≥ 5 个;全胃肠道有幼年性息肉;不论幼年性息肉数目,有家族史者^[73]。

分子检测:约 40%~50% 的 JPS 患者可检测到 BMPR1A 或 SMAD4 基因的胚系突变。

(4) 外科治疗方式。JPS 临床治疗的重点在于

清除胃肠道息肉,防止其继发肠套叠、梗阻、出血等严重并发症。因此,手术结合内镜治疗仍是目前 JPS 临床治疗的主要手段。对于小的、带蒂息肉应尽可能行内镜下灼除或圈套切除,对于反复便血、严重贫血或营养不良、息肉出现严重并发症者,以及无法进行内镜摘除时,需考虑手术治疗。手术原则是切除全部病变肠管,但应尽可能保留肛门括约肌功能。对于低位直肠内的息肉可经肛门切除。

(5) 患者的随访监控。对于临床诊断为 JPS 的患者,应进行 BMPR1A 和 SMAD4 基因突变的检测。对于确诊 JPS 的患者建议定期进行肠镜检查,了解息肉的大小和分布等,并对较大息肉进行内镜下治疗。但是,由于 JPS 患者多为儿童,内镜检查和治疗难度较大,患者的依从性也较差。因此,建议患者去有治疗经验的医疗单位诊治。

(6) 家系成员的随访监控。对于临床诊断为 JPS 患者的家系成员,应进行 BMPR1A 和 SMAD4 基因胚系突变的检测,对于胚系突变携带者参照上述 JPS 患者的随访监测标准进行相应的随访监控。

2.2.3 SPS

(1) 定义。SPS 曾被称为增生性息肉综合征,是一种以结肠内多发和(或)较大的锯齿状息肉为临床特征的遗传病^[74]。

(2) 临床特征和病理特征。结肠内多发和(或)较大的锯齿状息肉是 SPS 的主要临床特征。

SPS 的息肉可分为增生性息肉、无蒂锯齿状腺瘤和传统锯齿状腺瘤等类型。大体病理:增生性息肉是最常见的锯齿状息肉,约占 80%~90%,通常位于远端结肠(80%在乙状结肠),体积较小(<5 mm),灰白色,表面有光泽,似周围正常的黏膜组织。无蒂锯齿状腺瘤占有锯齿状息肉的 10%~25%,常位于右半结肠,为平坦的或无蒂的息肉。传统型锯齿状腺瘤仅占锯齿状息肉的 1%~2%,主要位于左半结肠。镜下病理:锯齿状病变是指隐窝腺体具有锯齿状形态特征的结直肠息肉或腺瘤,常由于隐窝上皮细胞增生、向腺腔内折而形成。

(3) 临床诊断和分子诊断。WHO 建议 SPS 的临床诊断标准满足以下任何一条即可诊断为 SPS:乙状结肠相邻部位有 ≥ 5 个锯齿型息肉,且其中 2 个直径 >10 mm;乙状结肠临近部位出现任何数量的锯齿状息肉,且其一级亲属罹患锯齿状息肉病;结肠任何部位分布 >20 个锯齿状息肉^[74]。

分子检测:锯齿状病变中存在 KRAS 和(或) BRAF 基因体细胞突变。右半结肠好发的无蒂锯齿

齿状腺瘤,常伴有 BRAF 突变;左半结肠好发小的增生性息肉,常伴有 KRAS 突变。

(4) 外科手术方式。由于 SPS 继发结直肠癌的风险较高,因此,SPS 的外科治疗仍以内镜下清除其结肠内的锯齿状息肉为主。如因息肉大小、数目的原因结肠镜检查无法清除全部结肠息肉,或患者不耐受频繁的结肠镜检查,或结肠镜检查发现息肉恶变时,应建议患者行全结肠切除、回肠直肠吻合术。

(5) 患者的随访监控。由于 SPS 继发结直肠癌

的风险较高,临床上对于 SPS 患者应该密切随访监测,建议患者每 1~2 年进行 1 次结肠镜或染色内镜检查以切除所有的息肉,建议检查尽可能在有经验的三级医疗机构进行。

(6) 家系成员的随访监控。SPS 具有家族遗传倾向。对于先证者的一级亲属应该比先证者年轻 10 岁开始,每 1~2 年进行 1 次结肠镜筛查,尽可能采用染色内镜。

PJS、JPS 和 SPS 临床特征的比较见表 5。

表 5 PJS、JPS 和 SPS 的临床病理特征和家系随访情况比较

Table 5 Clinical characteristics and family follow-up of PJS, JPS and SPS

综合征	遗传学病因	遗传特征	病理类型	临床特征	息肉好发部位	临床风险	治疗方式	患者随访方案	突变携带者或家系成员随访方案
PJS	LKB1/ STK11 基 因突变	常染色体 显性遗传	错构瘤息 肉	皮肤黏膜色 素斑、胃肠 道多发错构 瘤息肉	全消化道分 布,特别是 高位空肠	息肉引发的 梗阻、套叠、 出血、穿孔、 恶变以及肠 外并发症	内镜下治疗 + 外科手术	息肉数目较多、体 积较大、分布较密 集者应每年进行 1 次小肠镜检查;息 肉数目较少、体积 较小、分布较稀疏 者可每 2~3 年复 查 1 次小肠镜	无基因突变者同 普通人群,携带突 变基因者每 2 年 小肠镜检查
JPS	BMPRI1A 或 SMAD4 基因突变	常染色体 显性遗传	幼年性息 肉	胃肠道多发 幼年性息肉	胃 肠 道,主 要是结直肠	息肉引发的 梗阻、套叠、 出血、穿孔 和恶变	内镜下治疗 + 外科手术	每 1~2 年复查胃 镜和结肠镜(主要 是结肠镜)	无基因突变者同 普通人群,携带突 变基因者每 2 年 1 次结肠镜检查
SPS	具体遗传 病因未明	家族遗传 倾向	锯齿状息 肉	结 肠 内 多 发和(或) 较大的锯齿 状息肉	结肠,主要 是乙状结肠	息肉继发恶 变、梗阻和 出血	内镜下治疗 + 外科手术	每 1~2 年复查结 肠镜	比先证者年轻 10 岁开始,每 1~2 年复查结肠镜

注 PJS: 遗传性色素沉着消化道息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome); JPS: 幼年性息肉综合征(juvenile polyposis syndrome); SPS: 锯齿状息肉病综合征(serrated polyposis syndrome)。

3 遗传咨询、基因检测及风险预测

3.1 遗传咨询以及遗传门诊的重要性

肿瘤的遗传咨询是遗传咨询专业人员对患者及其亲属的遗传风险进行评估、解释和讨论患病风险的过程。这是一个非常复杂的工作,不仅涉及判断咨询者的患病风险,而且还需要根据咨询对象的宗教信仰、教育背景、心理承受力及其对患病风险总体观念的理解作出不同的应对。

遗传咨询是改善遗传性肿瘤诊治一个非常重要的环节。因遗传性肿瘤发病率较低,多数医师接触到的病例数均很少。而另一方面遗传性肿瘤又是非常复杂的疾病,多表现为综合征,临床表现变化多端,完全不同于仅累及 1 个器官的散发性肿瘤;而且其生长速度和处理方法亦有别于散发性肿瘤。因此,需要建议有条件的医疗单位建立结直肠癌遗传门诊。

3.2 基因突变检测方法选择及检测方法的可及性

传统的胚系突变检测采用 Sanger 法测序,只能逐个检测怀疑突变的基因。近年来,NGS 逐渐被应用于胚系突变的检测并显示出明显的优势。该技术能一次性检测多个候选基因,明显提高检测的效率、降低成本,并提高遗传性肿瘤的诊断率。但目前国内提供遗传性肿瘤胚系突变检测的第三方机构有数十家之多,检测结果可靠性以及数据的解读水平参差不齐,笔者建议,在选择检测机构时仔细查看相应的资质,以确保检测结果的真实性和可靠性。

利益冲突 无

顾问 郑树(浙江大学肿瘤研究所)、万德森(中山大学肿瘤医院结直肠科)、张苏展(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)、蔡三军(复旦大学肿瘤医院大肠外科)、顾晋(北京大学肿瘤医院结直肠肿瘤外科)、丁克峰(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)

专家组组长 袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科)、熊斌(武汉大学中南医院肿瘤外科)、徐烨(复旦大学肿瘤医院大肠外科)

执笔专家(按姓氏拼音排序) 丁培荣(中山大学肿瘤医院结直肠科)、董坚(云南省肿瘤医院肿瘤内科)、顾国利(中国人民解放军空军总医院普通外科)、鞠海星(浙江省肿瘤医院结直肠外科)、李德川(浙江省肿瘤医院结直肠外科)、李君(浙江大学医学院附属第一医院病理科)、林洁(南方医科大学南方医院病理科)、邱萌(四川大学华西医院腹部肿瘤科)、盛剑秋(中国人民解放军陆军总医院消化内科)、王晰程(北京大学肿瘤医院消化内科)、吴保平(南方医科大学南方医院消化内科)、熊斌(武汉大学中南医院肿瘤外科)、徐栋(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)、徐烨(复旦大学肿瘤医院大肠外科)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科)

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 – 132.
- [2] Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5783 – 5788.
- [3] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(10): 919 – 932.
- [4] Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(1): 49 – 55.
- [5] Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database [J]. Gut, 2017, 66(3): 464 – 472.
- [6] 钟晨茜, 李晓芬, 徐 栋, 等. Lynch 综合征的诊治进展和家系管理 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(20): 883 – 886.
- [7] Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 354(26): 2751 – 2763.
- [8] 袁 瑛, 曹文明, 蔡善荣, 等. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌家系的临床表型分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(1): 36 – 38.
- [9] 金黑鹰, 颜宏利, 马修强, 等. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌相关肿瘤谱及累计发病风险 [J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(2): 133 – 135.
- [10] Yuan Y, Han HJ, Zheng S, et al. Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic early-onset colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 1998, 41(4): 434 – 440.
- [11] Yuan Y, Ye J, Zheng S. Clinical and genetic features of International Collaborative Group-hereditary nonpolyposis colorectal cancer families and suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer families [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(5): 748 – 752.
- [12] 袁 瑛, 张苏展, 郑 树, 等. 中国人遗传性大肠癌筛查标准的实施方案 [J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(3): 191 – 192.
- [13] Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(4): 213 – 225.
- [14] Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(3): 244 – 252.
- [15] Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II) [J]. Ann Surg, 1987, 206(3): 289 – 295.
- [16] Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC [J]. Ann Surg, 1997, 225(2): 202 – 207.
- [17] Van Dalen R, Church J, McGannon E, et al. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families [J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(5): 617 – 620.
- [18] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3219 – 3226.
- [19] Diaz LA Jr, Le DT. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1979.
- [20] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. Science, 2017, 357(6349): 409 – 413.
- [21] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair – deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182 – 1191.
- [22] Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, et al. NCCN guidelines, insights: Genetic/familial high-risk assessment: Colorectal, version 3. 2017 [J]. J Natl Compr

- Canc Netw, 2017, 15(12) : 1465 – 1475.
- [23] Diaz LA, Le DT, Yoshino T, et al. KEYNOTE-177: First-line, open-label, randomized, phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma [EB/OL]. [2017-11-08]. <http://ascopubs.org.elibrary.einstein.yu.edu/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4-suppl.tps789>.
- [24] Francisco I, Albuquerque C, Lage P, et al. Familial colorectal cancer type X syndrome: two distinct molecular entities? [J]. Fam Cancer, 2011, 10(4) : 623 – 631.
- [25] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome [J]. JAMA, 2011, 305(22) : 2304 – 2310.
- [26] Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(35) : 4409 – 4415.
- [27] Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations [J]. Gastroenterology, 2008, 135(2) : 419 – 428.
- [28] Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review [J]. JAMA, 2006, 296(12) : 1507 – 1517.
- [29] Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families [J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(1) : 18 – 25.
- [30] Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) : recommendations by a group of European experts [J]. Gut, 2013, 62(6) : 812 – 823.
- [31] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2011, 377(9759) : 31 – 41.
- [32] Shiovitz S, Copeland WK, Passarelli MN, et al. Characterisation of familial colorectal cancer Type X, Lynch syndrome, and non-familial colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111(3) : 598 – 602.
- [33] Klarskov L, Holck S, Bernstein I, et al. Hereditary colorectal cancer diagnostics: morphological features of familial colorectal cancer type X versus Lynch syndrome [J]. J Clin Pathol, 2012, 65(4) : 352 – 356.
- [34] Giardiello FM, Allen JJ, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2014, 147(2) : 502 – 526.
- [35] Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer [J]. Semin Oncol, 2005, 32(1) : 11 – 23.
- [36] Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(6) : 811 – 818.
- [37] Levy RA, Hui VW, Sood R, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP [J]. Fam Cancer, 2014, 13(4) : 547 – 551.
- [38] Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP) : a review of the literature [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 61(2) : 153 – 161.
- [39] Nusliha A, Dalpatadu U, Amarasinghe B, et al. Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) ; a polyposis registry experience [J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 734.
- [40] Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation [J]. Gut, 2004, 53(12) : 1832 – 1836.
- [41] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(2) : 223 – 263.
- [42] Knudsen AL, Bulow S, Tomlinson I, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study [J]. Colorectal Dis, 2010, 12(10 Online) : e243 – 249.
- [43] Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation [J]. Gut, 2006, 55(10) : 1440 – 1448.
- [44] 苏芳, 王涛, 王邦茂. 衰减型家族性腺瘤性息肉病 [J]. 中国消化内镜, 2008, 25(8) : 20 – 26.
- [45] Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(21) : 1631 – 1634.
- [46] Sieber OM, Tomlinson IP, Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics, function and disease [J]. Mol Med Today, 2000, 6(12) : 462 – 469.
- [47] Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of he-

- editary gastrointestinal polyposis syndromes [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(10) : 163 – 173.
- [48] Wachsmannova-Matelova L, Stevurkova V, Adamcikova Z, et al. Different phenotype manifestation of familial adenomatous polyposis in families with APC mutation at codon 1309 [J]. *Neoplasma*, 2009, 56(6) : 486 – 489.
- [49] Guarinos C, Juarez M, Egoavil C, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5) : 1158 – 1168.
- [50] Wuthrich P, Gervaz P, Ambrosetti P, et al. Functional outcome and quality of life after restorative proctocolectomy and ileo-anal pouch anastomosis [J]. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139(13 – 14) : 193 – 197.
- [51] Ponz de Leon M, Bianchini MA, Reggiani-Bonetti L, et al. An unusual case of familial adenomatous polyposis with very early symptom occurrence [J]. *Fam Cancer*, 2014, 13(3) : 375 – 380.
- [52] Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, et al. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(6) : 659 – 663.
- [53] Drini M, Speer A, Dow C, et al. Management of duodenal adenomatosis in FAP: single centre experience [J]. *Fam Cancer*, 2012, 11(2) : 167 – 173.
- [54] Iaquinto G, Fornasari M, Quaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(1) : 61 – 67.
- [55] Tulchinsky H, Keidar A, Strul H, et al. Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis after proctocolectomy [J]. *Arch Surg*, 2005, 140(2) : 159 – 164.
- [56] Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(2) : 385 – 398.
- [57] Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(5) : 655 – 665.
- [58] Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(14) : 1054 – 1059.
- [59] Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(26) : 1946 – 1952.
- [60] Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(3) : 431 – 444.
- [61] Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7) : 1340 – 1350.
- [62] Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(9) : 885 – 895.
- [63] Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(3) : 641 – 645.
- [64] Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G: C→T: A mutations [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(23) : 2961 – 2967.
- [65] Samadder NJ, Nekrasov DW, Boucher KM, et al. Effect of sulindac and erlotinib vs placebo on duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(12) : 1266 – 1275.
- [66] 陆相吉, 顾国利, 魏学明, 等. 经典 Wnt 通路关键成员在 Peutz-Jeghers 综合征息肉组织中的表达 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(8) : 655 – 660.
- [67] 丁 振, 顾国利. 遗传性结直肠癌的体系结构和诊治进展 [J]. *中华结直肠癌疾病电子杂志*, 2013, 2(4) : 184 – 190.
- [68] 占春玲, 吴保平, 张亚历. β -catenin 基因在 Peutz-Jeghers 综合征组织中的突变及表达 [J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(16) : 1739 – 1744.
- [69] 王石林, 顾国利, 魏学明, 等. Peutz-Jeghers 综合征临床综合治疗模式初探 (附 71 例报道) [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(5) : 502 – 506.
- [70] 顾国利, 魏学明, 徐丽梅, 等. Peutz-Jeghers 综合征预防性治疗的研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(4) : 380 – 383.
- [71] 潘 毅, 徐丽梅, 顾国利, 等. Peutz-Jeghers 综合征中西医研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(8) : 596 – 598.
- [72] 费 翔, 于鹏飞, 杨海瑞, 等. Peutz-Jeghers 综合征肠道息肉恶变的临床分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(5) : 598 – 600.
- [73] 刘 剑, 李 群, 陈丽荣, 等. 家族性幼年性息肉病的家系研究 [J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(8) : 553 – 556.
- [74] Guarinos C, Sanchez-Fortun C, Rodriguez-Soler M, et al. Serrated polyposis syndrome: molecular, pathological and clinical aspects [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(20) : 2452 – 2461.