

中国家族遗传性肿瘤临床诊疗专家共识（2021 年版）（4）

一 家族遗传性结直肠癌

中国抗癌协会家族遗传性肿瘤专业委员会

关键词 家族遗传性结直肠 诊断 治疗 专家共识

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211802

结直肠癌通常为散发病例,但家族聚集现象同样较常见。在所有肠癌患者中,约 25% 的患者有相应家族史,约 10% 的患者明确与遗传因素相关^[1]。根据临床表型可分为非息肉性综合征和息肉病性综合征两大类,前者主要是指遗传性非息肉病性结直肠癌(Lynch 综合征),后者包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)、MutY 人类基因相关息肉病(MUTYH-associated polyposis, MAP)、错构瘤息肉病综合征等。

1 Lynch 综合征

Lynch 综合征是一种常染色体显性遗传肿瘤综合征,约占所有肠癌的 2%~4%,其病因是错配修复(mismatch repair, MMR)基因变异导致患者结直肠癌及其他多种 Lynch 综合征相关肿瘤发病风险明显高于正常人群^[2-4]。

1.1 风险评估及基因检测

1.1.1 风险评估及适检人群 Lynch 综合征的诊断早期通过各种临床遗传标准(如阿姆斯特丹标准 I、II 及各国的修正标准);后期则以分子指标检测为主。由于阿姆斯特丹标准过于严格,若单纯按照该标准诊断有 68% 的 Lynch 综合征患者会被漏诊^[5]。针对此缺点,美国国家癌症研究所提出了 Bethesda 标准,在临床参数初筛的基础上进一步结合微卫星不稳定状态(microsatellite instability, MSI)进行复筛。此策略有针对性地扩大筛查人群,显著降低漏诊率,富集了最终需要测序的人群,一定程度上提高了成本效益。

随后,研究者提出对新发肠癌患者进行 MMR 蛋白或 MSI 状态检测作为 Lynch 综合征的非选择性(系统性)筛查策略。尽管研究数据显示非选择性筛查具有更高的敏感性和诊断率^[6],但也显著增加了经济成本。另一个策略是根据年龄,灵活采用非选择性与选择性筛查结合,即对<70 岁的结直肠癌患者采用非选择性筛查,而≥70 岁则仅对符合 Bethesda 标准的患者行进一步筛查^[7]。该策略的敏感性为 95.1%,特异性

为 95.5%;虽然会漏诊 4.9% 的 Lynch 综合征患者,但是能使接受 MMR 蛋白或 MSI 状态检测的患者减少 35%,接受胚系变异检测的患者同样减少 29%,兼顾了筛查的敏感性和经济成本。

1.1.2 检测基因 Lynch 综合征的致病原因是 4 个 MMR 基因(*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*)之一发生胚系变异。此外,上皮细胞黏附分子(epithelial cell-adhesion molecule, *EPCAM*)基因的大片段缺失通过使 *MSH2* 启动子甲基化导致基因沉默,也可致病。因此,检测发现 MMR 基因胚系变异是诊断 Lynch 综合征的金标准。

1.1.3 检测方法 1)初筛方案:

①MMR 蛋白免疫组织化学检测:由于 MMR 基因缺陷引起的相关蛋白产物截短或缺失,免疫组织化学表现为肿瘤组织的特异性染色阴性。

②MSI 检测:推荐用于检测 MSI 的 5 个常用位点分别为 BAT26、BAT25、D5S346、D2S123 和 D17S250,若在任何位点均未检测到 MSI 则肿瘤被认为是微卫星稳定(MSS)。90% 以上 Lynch 综合征患者的肿瘤组织中存在高度微卫星不稳定性(MSI-H)。

2)基因检测:目前通常使用含多个基因的检测 panel 进行二代测序。明确患者特定基因变异后,可以使用定向 Sanger DNA 测序来筛查家庭成员是否存在特定变异。

3)筛查流程:见图 1。

专家组意见:作为 Lynch 综合征的初筛手段,应对所有结直肠癌患者行肿瘤组织 MMR 蛋白免疫组织化学或 MSI 检测。初筛显示 MMR 蛋白缺失或 MSI-H 的患者,建议使用包含 MMR 基因的检测 panel 进行胚系测序以明确 Lynch 综合征诊断,Sanger 测序可用于验证家系中已知变异的定点检测。

1.2 治疗策略

1.2.1 手术治疗 Lynch 综合征患者肠段切除术后第二原发癌在 10、20 和 30 年发病风险率分别为 16%、41% 和 62%^[8]。研究表明手术多切除 10 cm 肠管,患者异时性肠癌风险率可以降低 31%。但是更大的切除范围意味着更大的创伤,而且影响患者长期生存质

通信作者:丁培荣 dingpr@sysucc.org.cn

量,所以相当比例的患者不愿意接受全结肠切除手术。且多数研究并未显示全结肠切除的生存获益,因此美国国家综合癌症网络(NCCN)指南从 2018 年开始将首选全结肠切除的推荐改为根据临床情况考虑节段或扩大结肠切除术,强调手术范围需要根据多原发肠癌的风险以及患者意愿进行个体化选择。

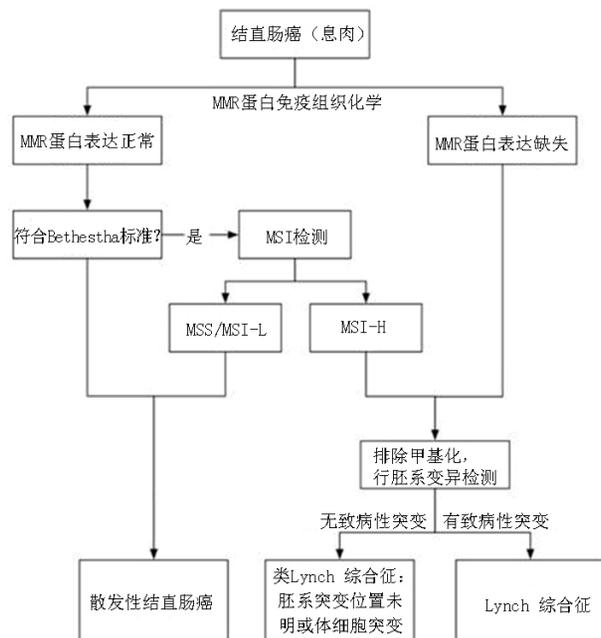


图1 基因检测筛查流程

1.2.2 全身系统治疗 Lynch 综合征结直肠癌患者的全身治疗方案,暂时参照 MSI-H/dMMR 表型患者的诊疗方案执行,今后仍值得进一步研究。

1)辅助化疗: Ribic 等^[9] 经过长期随访 II/III 期结肠癌患者后提出 MSI 是辅助化疗的疗效预测指标, MSI 结肠癌不能从 5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗中获益。随后 Sargent 等^[10] 的荟萃分析也发现了类似结果,即错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)结肠癌不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗中获益, II 期患者还可能带来生存受损。2010 年起 NCCN 指南建议所有 II 期结肠癌患者检测 MMR 状态,并指出 dMMR 患者不能从 5-FU 单药辅助化疗中获益。

2)免疫治疗: KEYNOTE-016 研究显示帕博利珠单抗在 dMMR 转移性肠癌患者标准治疗失败后仍有显著疗效^[11]。CheckMate-142 研究则显示与单药程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)单抗比较,联合 CTLA-4 单抗的双免疫疗法可进一步提高疗效,如客观反应率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)^[12]。KEYNOTE 177 研究显示,对比传统化疗联合靶向疗法,PD-1 抗体单药一线治疗 MSI-H 转移性结直肠癌显著提高患者的 ORR 和 PFS。来自荷兰的 NICHE 研究则显示了新辅助免疫

治疗在 MSI-H 早期结肠癌中的肿瘤消退作用^[13]。

专家组意见:基于上述临床研究结果,建议对表型为 MSI-H/dMMR 的 Lynch 综合征患者:1)避免氟尿嘧啶单药辅助化疗;2)晚期患者推荐一线使用抗 PD-1 免疫治疗;3)局部进展期患者大概率可从 PD-1 抗体免疫治疗中获益。

1.3 家系管理及优生优育

1.3.1 肿瘤患者和携带者筛查检测与管理 相较于正常人群, Lynch 综合征患者罹患结直肠癌(52%~82% vs. 5.5%)、子宫内膜癌(16%~60% vs. 2.7%)和其他包括胃癌和卵巢癌等癌症的风险明显升高^[6, 14-15], 其风险因不同的 MMR 基因变异而有所不同: MSH6 和 PMS2 变异的患者在 70 岁之前罹患结直肠癌的风险率为 10%~22%; MLH1 和 MSH2 变异的患者患结肠癌的风险率为 40%~80%。

1)结肠癌的随访:若确诊 Lynch 综合征,建议在 20~25 岁或比家族中已确诊的最年轻患者早 2~5 年开始结肠镜检查,每 1~2 年检查 1 次。对于 MSH6 和 PMS2 变异携带者,可以考虑稍晚年龄开始结肠镜检查^[16]。

2)子宫内膜癌的随访:建议通过教育加强对相关症状(如功能失调性子宫出血或绝经后出血)的认识和及时报告。子宫内膜活检具有高度敏感性和特异性,可以考虑每 1~2 年进行 1 次子宫内膜活检筛查^[17]。对绝经后妇女进行常规经阴道超声筛查尚未表现出有足够的敏感性和特异性,因此不作积极推荐。对于携带 MMR 基因变异并已经生育的妇女来说,腹式全子宫切除术是一种可以考虑治疗选择^[17-18]。但手术尚未证明能够降低子宫内膜癌的死亡率,且手术时机需结合是否存在其他疾病、家族史和变异基因来进行个体化选择。

1.3.2 高危家族成员管理 家族中发现基因变异后,会给其他高危的家族成员提供进行预测性监测的机会。高危家族成员可以定义为变异携带者和(或)先证者的一级亲属。若没有一级亲属或者不愿意接受检测,其他更多的远亲也应该进行已知家族变异的检测。

1.3.3 孕产前遗传学诊断 对于生育年龄的患者,建议进行产前诊断和辅助生殖,包括胚胎植入前遗传学诊断。讨论应包括相关技术的风险、局限以及获益。若夫妻双方均为同一 MMR 基因变异的携带者,需告知存在结构性错配修复缺陷综合征(constitutional mismatch repair-deficiency, CMMRD)的风险。

专家组意见:推荐对 Lynch 综合征患者的高危家族成员进行基因检测。致病变异携带者应接受结直肠癌、子宫内膜癌等早诊筛查。

2 息肉病性综合征

2.1 家族性腺瘤性息肉病

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是最常见的息肉病综合征, 占所有肠癌患者的 1%, 包括经典型(classical FAP, CFAP)和衰减型(attenuated FAP, AFAP)。

2.1.1 风险评估及基因检测 FAP 属常染色体显性遗传, 由 APC 基因胚系变异导致, 近 1/3 病例的基因变异属新发。新发基因变异个体可以将变异基因传给后代, 传递概率为 50%^[19]。

2021 版 NCCN 指南^[20] 推荐符合下述任一条件者, 进行 APC 基因检测: >20 个腺瘤的个人病史; 家族中存在已知的 APC 基因变异; 硬纤维瘤、肝母细胞瘤、甲状腺乳头状癌、多灶/双侧先天性视网膜色素上皮肥厚(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)个人病史。

结合中国患者的特征, 2018 年中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组^[21] 推荐 FAP 临床诊断标准: 结直肠内弥漫腺瘤性息肉>100 个, 发病年龄较早; 常伴有肠外表型, 如 CHRPE、骨瘤和硬纤维瘤; 常染色体显性遗传。

专家组意见: 推荐对临床表型、家族史和个人史符合 FAP 的患者进行 APC 基因变异检测。

2.1.2 治疗策略 若不经治疗, FAP 发展为结直肠癌几乎是不可避免的。通过早期筛查和息肉切除术, FAP 患者发生结直肠癌是可以预防的。

1) 结肠息肉:

①手术时机: 对于 CFAP 患者, 手术时机取决于腺瘤大小、数量, 以及组织学表现(绒毛状结构, 高度不典型增生)。手术绝对适应证包括可疑癌变或明显症状(梗阻、出血); 相对适应证包括存在多个>6 mm 腺瘤, 监测期间发现腺瘤数量显著增加, 存在高度不典型增生性腺瘤或结肠镜检查依从性有限。

AFAP 行结肠切除术的绝对适应证与相对适应证与经典型 FAP 一致, 但约 1/3 的患者结肠息肉数量有限, 定期进行结肠镜下息肉切除术的监测即可。

对于年龄<18 岁的年轻患者, 息肉病轻并且家族无年轻癌症病史或者严重基因表型, 全大肠切除的时间可以个体化选择。

②术式选择: 以下 3 种手术方式: 全大肠切除及回肠贮袋肛管吻合(TPC/IPAA)、全结肠切除并回肠直肠吻合(TAC/IRA)、以及全大肠切除并单腔回肠造口(TPC/EI)^[22]。

专家组意见: 对于 CFAP 患者, TPC/IPAA 是优选治疗, 因为其同时避免结、直肠癌的发生; 对于 AFAP 患者, 优先考虑 TAC/IRA; 对于直肠息肉密集且无法

通过息肉切除术控制的患者, 可以考虑 TPC/IPAA。

2) 小肠息肉: 若息肉显示绒毛状变化或严重不典型增生、直径>1 cm 或引起症状, 建议内窥镜或手术切除。

3) 硬纤维瘤: 腹部手术是引发硬纤维瘤的重要原因, 也是 FAP 患者结肠切除术后主要死亡原因之一。腹腔内硬性纤维瘤大多数出现在结肠切除术后 5 年内。因为进展期的硬性纤维瘤病有较高的并发症和死亡率, 因此尽早诊断可能获益^[23]。虽然支持筛查和治疗的数据有限, 但仍建议每年体检时常规腹部触诊^[24-25]。若家族中存在有症状的硬性纤维瘤病患者, 建议结肠切除术后 1~3 年内行腹部增强 CT/MRI, 之后每 5~10 年检查 1 次。若腹部出现症状, 则需要立即行腹部影像学检查。现有的治疗方法包括手术切除(与高复发率相关)、非甾体抗炎药、抗雌激素、细胞毒性化疗和放疗, 最近的研究表明索拉非尼对硬纤维瘤患者有较好的控制作用, 治疗总有效率为 33%^[26]。

2.1.3 家系管理及优生优育 1) CFAP 患者的监测管理:

①结肠癌: 若患者行 TAC/IRA, 则根据息肉负担每 6~12 个月对直肠进行 1 次内镜评估。若患者行 TPC/IPAA 或 TPC/EI, 则视息肉负担每 1~3 年进行 1 次内镜下评估回肠储袋或回肠造口。对于具有绒毛状组织结构和(或)高度不典型增生的大型扁平息肉, 监测频率应增加至每 6 个月 1 次。目前美国食品药品监督管理局(FDA)未批准药物进行 FAP 化学预防。

②结肠外肿瘤:

a) 十二指肠癌或壶腹周围癌: 从 20~25 岁或结肠切除术前进行上内窥镜检查(包括 Vater 壶腹的完全显示)。监测间隔频率取决于十二指肠腺瘤的严重程度。

b) 胃癌: 基底腺息肉在 FAP 中常见, 只有在高度不典型增生的情况下, 才应考虑息肉切除。非基底腺息肉应在内窥镜下监测切除。对于内镜下息肉无法切除, 活检发现高度异型增生或浸润性癌的患者, 应转诊进行胃切除。

c) 甲状腺癌: 从青少年晚期开始, 每年进行 1 次甲状腺超声检查。

d) 硬纤维瘤: 每年腹部触诊硬纤维瘤。若有硬纤维瘤家族史, 考虑结肠切除术后 1~3 年内进行 MRI 或 CT 扫描, 然后每 5~10 年复查。

e) 小肠息肉和肿瘤: 可以考虑在硬性纤维瘤的 CT/MRI 检查中加入小肠显像, 尤其是在十二指肠息肉病进展的情况下。

f) 肝母细胞瘤: 5 岁前每 3~6 个月行肝脏触诊、超声及 AFP 检测。

③AFAP 患者的监测管理咨询: 根据患者年龄及腺瘤负担而定: <21 岁发现腺瘤, 且腺瘤负担小, 每 1~2 年进行 1 次结肠镜检查并息肉切除; ≥21 岁发现腺瘤, 且腺瘤负荷小, 每 1~2 年进行 1 次结肠镜检查并息肉切除, 也可考虑行 TAC/IRA; 若密集的直肠息肉不能行息肉切除术治疗, 可考虑 TPC/IPAA。

结肠外肿瘤: 每年进行甲状腺检查; 从 20~25 岁每年进行 1 次上内窥镜检查(包括 Vater 壶腹的完全显示), 监测间隔频率取决于十二指肠腺瘤的严重程度。

④孕产前遗传学诊断: 对于生育期患者, 建议选择产前诊断和辅助生殖技术, 包括胚胎植入前的遗传学诊断。需充分讨论肿瘤风险、技术局限性和获益。

3 其他息肉病性综合征

3.1 MAP

MAP 是一种常染色体隐性遗传综合征, 患者易患轻表型腺瘤性息肉病和结直肠癌^[27-29], 主要是由 *MUTYH* 双等位基因胚系变异所致。多数 MAP 患者息肉数 <100 枚, 包括增生性息肉、无蒂锯齿状息肉, 以及传统的锯齿状腺瘤。MAP 患者结直肠癌发病的中位年龄为 45~59 岁^[30]。另外, MAP 患者患十二指肠息肉病比 FAP 少见, 约 5% 的 MAP 患者会发生十二指肠癌^[31]。

专家组意见: 有 MAP 家族史并且已知的 *MUTYH* 变异类型的家族成员接受遗传学咨询。基因检测阳性或者未行基因检测的患者, 须在 25~30 岁开始行结肠镜随访, 若肠镜阴性则每 2~3 年复查; 上消化道内镜检查可以从 30~35 岁开始。21 岁以下患者, 若为 *MUTYH* 双等位基因变异并且瘤荷较小, 建议每 1~2 年行结肠镜检查, 并完全切除息肉; 患者年龄增大后, 可考虑 TPC/IRA; 直肠息肉密集而息肉切除术无法控制的患者, 可以考虑 TPC/IPAA。

3.2 错构瘤息肉病综合征

包括幼年型息肉综合征 (juvenile polyposis syndrome, JPS) 和黑斑息肉综合征 (Peutz-Jehers syndrome, PJS), 两者特点如下:

3.2.1 JPS 发病率: 1/100 000~1/60 000 例。致病基因: *SMAID4*, *BMPRIA*。临床表型: 少年时期(10 岁前)结直肠多发息肉, 结肠息肉倾向于右侧, 90% 的患者有出血和贫血症; 患者的症状强度和诊断年龄各异; 约 3.50% 的患者有相应家族史; 遗传性出血性毛细血管扩张(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) 风险增加。

专家组意见: 从 15 岁开始内窥镜筛查, 发现肠道息肉后每年进行 1 次肠镜检查, 未发现息肉者每隔 2~3 年复查; 若由于胃息肉导致需要输血的贫血, 可

以考虑行胃切除术; *SMAD4* 变异的携带者, 出生前 6 个月筛选与 HHT 相关的血管病变。

3.2.2 PJS 发病率: 1/200 000~1/50 000 例。致病基因: *STK11(LKB1)*。临床表型: 主要特征为有恶性胃肠息肉, 往往较大且有蒂; 患者嘴唇、颊黏膜、外阴、手指和脚趾上皮肤黏膜黑色素沉着; 息肉导致肠套叠、肠梗阻、肠出血等并发症。

专家组意见: 25 岁开始每年进行乳腺 X 光和 MRI 检查, 每 6 个月进行 1 次临床乳房检查; 青少年后期开始, 每隔 2~3 年进行 1 次内窥镜检查全消化道; 30~35 岁开始, 每隔 1~2 年进行 1 次磁共振胰胆管造影或者内窥镜超声检查; 8~10 岁开始行小肠 CT、MRI、肠镜检查或胶囊内镜检查; 从 18~20 岁开始每年盆腔/阴道超声或者宫颈涂片的检查; 每年进行睾丸检查和观察女性化特征变化。

专家共识委员会

名誉组长

季加孚 北京大学肿瘤医院

专家组组长

解云涛 北京大学肿瘤医院

专家组副组长

吴鸣 北京协和医院

丁培荣 中山大学附属肿瘤医院

贾淑芹 北京大学肿瘤医院

家族遗传性结直肠癌执笔专家

丁培荣 中山大学附属肿瘤医院

姜武 中山大学附属肿瘤医院

专家组成员

见中国肿瘤临床 2021 年第 48 卷第 23 期

秘书组

见中国肿瘤临床 2021 年第 48 卷第 23 期

参考文献

- Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(1):68-76.
- Seppälä TT, Latchford A, Negroi I, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(5):484-498.
- Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database[J]. *Genet Med*, 2020, 22(1):15-25.
- Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(3):217-231.
- Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(21 Suppl):

- 81S-92S.
- [6] Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(18):1851-1860.
- [7] Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(2):69-79.
- [8] Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, et al. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3):507-511.
- [9] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):247-257.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8):773-779.
- [13] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):566-576.
- [14] Post CCB, Stelloo E, Smit VT, et al. Prevalence and prognosis of lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(9):1212-1220.
- [15] Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9):958-964.
- [16] Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12):1702-1706.
- [17] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):261-269.
- [18] Ryan N, Snowsill T, McKenzie E, et al. Should women with Lynch syndrome be offered gynaecological cancer surveillance[J]? *BMJ*, 2021, 374:n2020.
- [19] Kanth P, Grimmett J, Champine M, et al. Hereditary colorectal polyposis and cancer syndromes: a primer on diagnosis and management[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(10):1509-1525.
- [20] Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):77-102.
- [21] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组.遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识[J].*实用肿瘤杂志*,2018,33(1):3-16.
- [22] Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG)[J]. *Gut*, 2020, 69(3):411-444.
- [23] Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(11):1348-1365.
- [24] Sanchez-Mete L, Ferraresi V, Caterino M, et al. Desmoid tumors characteristics, clinical management, active surveillance, and description of our FAP case series[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12):E4012.
- [25] Quintini C, Ward G, Shatnawei A, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3):511-516.
- [26] Gounder MM, Mahoney MR, van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2417-2428.
- [27] Sampson JR, Jones S, Dolwani S, et al. MutYH (MYH) and colorectal cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(4):679-683.
- [28] Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas[J]. *JAMA*, 2012, 308(5):485-492.
- [29] Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(12):1875-1884.
- [30] Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis[J]? *Gut*, 2012, 61(5): 734-738.
- [31] Collaborative Group on Duodenal Polyposis in MAP, Thomas LE, Hurley JJ, et al. Duodenal adenomas and cancer in MUTYH-associated polyposis: an international cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3):952-954.

(2021-10-15 收稿)

(编辑:邢颖 校对:范娟)