



**张苏展**，主任医师，教授，博士生导师，现任浙江大学肿瘤研究所所长，中国抗癌协会常务理事、全国大肠癌专业委员会前任主任委员，《实用肿瘤杂志》主编，《中华实验外科杂志》、《中国医学高等教育杂志》、《实用癌症杂志》等杂志编委。曾赴德国基尔大学做博士后交流学者；美国宾夕伐尼亚大学医学院做高级访问学者，从事局部化疗药代动力学研究；美国麻省医学中心东佛吉尼亚医学院高级访问学者，从事宾夕伐尼医学院临床技能评估项目；美国休斯敦MD Anderson肿瘤中心进修肿瘤化疗导师研讨班。由于他对我国肿瘤防治事业所作的出色工作，曾获1993年度赛克勒中国医生年度奖，是获该项殊荣的第一位中青年肿瘤

医生。荣获“2005—2006年度卫生部有突出贡献中青年专家”称号。擅长各种肿瘤的诊治，对多发性、转移性肿瘤的诊治有独到之处，是我国最早应用改良根治手术治疗乳腺的专家之一。对乳癌的流行病学诊断、发现手段、高危人群监视都有很深研究。曾参与“六五”、“七五”、“八五”、“九五”国家大肠癌攻关课题，主持2项“863”课题及2项国家自然科学基金课题、1项省级重点课题及多项省部级课题。发表论文120余篇，曾获国家科技进步二等奖，省科技进步一、二等奖各1项。

## 中国人遗传性大肠癌 综合征的特征及诊疗规范

李晓芬<sup>1</sup>，袁 瑛<sup>1</sup>，张苏展<sup>2</sup>

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科，浙江 杭州 310009；
2. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科，浙江 杭州 310009

**【摘要】** 大肠癌在我国的发病率和死亡率均呈逐年上升趋势，其中5%~6%为遗传性大肠癌。遗传性大肠癌综合征是指一系列可引起遗传性大肠癌的疾病，患者患大肠癌的风险显著高于普通人群，早期筛查及干预可降低患者患癌风险。总结了中国人遗传性大肠癌综合征(如Lynch综合征、家族性腺瘤性息肉病和Peutz-Jeghers综合征等)的临床及遗传学特征，并概述了国内外遗传性大肠癌综合征的诊疗、监测规范，以期加深人们对这些疾病的认识，帮助医务人员早期、准确诊断，及时采取干预及筛查措施。

**【关键词】** 遗传性大肠癌综合征；研究进展；中国

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.11.001

中图分类号: R735.3+4 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2015)11-0841-08

**Characteristics and clinical management of Chinese hereditary colorectal cancer syndromes** LI Xiaofen<sup>1</sup>, YUAN Ying<sup>1</sup>, ZHANG Suzhan<sup>2</sup> (1.Department of Medical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China; 2.Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China)

Correspondence to: ZHANG Suzhan E-mail: zhangscy@tom.com

**[Abstract]** Both the incidence and mortality of colorectal cancer in China are increasing year by year. Hereditary colorectal cancer accounts for about 5%-6% of all the colorectal cancer cases, which is caused by hereditary colorectal cancer syndromes. The risk of colorectal cancer in hereditary colorectal cancer syndrome patients is significantly higher than that in general population. Fortunately, early screening and management can largely reduce cancer risk in these patients. Here, we summarize clinical and genetic features of Chinese hereditary colorectal cancer syndromes including Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome, and review the guidelines for diagnosis and treatment in China and abroad. This paper may help people better understand hereditary colorectal cancer syndromes and facilitate accurate diagnosis and early treatment.

**[Key words]** Hereditary colorectal cancer syndromes; Research progress; China

大肠癌是一种遗传背景很强的恶性肿瘤, 5%~6%的大肠癌与基因种系突变有关<sup>[1]</sup>, 此种突变可按孟德尔遗传规律遗传给后代, 称为遗传性大肠癌。遗传性大肠癌综合征是指一系列可引起遗传性大肠癌的疾病, 患者患大肠癌的风险显著高于普通人群, 按临床及遗传学特点可分为Lynch综合征、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)及其他罕见遗传病[如*MUTYH*相关性息肉(*MUTYH*-associated polyposis, MAP)、Peutz-Jeghers综合征和幼年性息肉病等]。遗传性大肠癌综合征的早期、准确诊断可帮助医务人员及时采取干预及筛查措施, 降低患者及其亲属患大肠癌的风险。本文旨在总结中国人群遗传性大肠癌综合征的临床和遗传学特点, 以期为中国遗传性大肠癌的诊治和监测提供参考。

## 1 Lynch综合征

遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 现统称为Lynch综合征, 为最常见的遗传性大肠癌综合征, 由此发展而来的大肠癌约占所有大肠癌的2%~3%<sup>[2]</sup>。

### 1.1 临床特征

Lynch综合征患者有其独特的临床病理特征, 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, 且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<sup>[1-3]</sup>。我国多个医疗单位的研究表明, 中国人Lynch综合征临床病理特点与欧美人相似<sup>[4-6]</sup>。

根据临床表现的不同, Lynch综合征可分为Lynch综合征 I 和Lynch综合征 II。Lynch综合征 I, 又称遗传性部位特异性结直肠癌, 此类家系中患者只发生大肠癌; Lynch综合征 II, 又称癌症家族综合征, 此类家系中的成员除患大肠癌外, 还可发生Lynch综合征相关性肠外恶性肿瘤, 如胃、子宫内膜、胰腺和胆道等部位的腺癌, 以及泌尿系统移行细胞癌和血液系统恶性肿瘤, 偶见皮肤癌和喉癌。

### 1.2 遗传学特征

Lynch综合征是常染色体显性遗传性疾病, 致病基因属于错配修复基因家族(mismatch repair gene, *MMR*)。MMR基因种系突变导致微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI), 从而引起相应的MMR蛋白缺失, 影响DNA错配修复功能, 增加细胞恶变风险。据统计, *MMR*基因突变携带者一生中患大肠癌的风险为30%~70%<sup>[7-9]</sup>, 女性携带者患子宫内膜癌的风险为30%~60%<sup>[2]</sup>, 其他恶性肿瘤如胃癌、胰腺癌及泌尿系统肿瘤的发生风险均显著高于普通人群<sup>[10-11]</sup>。目前, 国际上报道的Lynch综合征的致病基因主要有*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*及*EPCAM/TACSTD1*(非*MMR*基因, 突变时可使*MSH2*沉默)。其中*MLH1*和*MSH2*种系突变占所有Lynch综合征基因突变的90%。我国各单位检测及报道的致病基因主要为*MLH1*、*MSH2*和*MSH6*, 13%~55%的符合Lynch综合征筛检标准的家系可在现有条件下检测到这3种基因种系突变(表1)。目前我国报道的主要的Lynch综合征基因突变研究见表1<sup>[12-24]</sup>, 共12个研究(除去同一单位前后多次报道的研究, 以最近的报道为准), 包含244个家系, 检出*MMR*种系突变141个, 其中*MLH1*种系突变75个(53.2%), *MSH2*种系突变

表 1 中国Lynch综合征家系基因突变研究汇总表

Tab. 1 Studies of genetic mutations in Chinese Lynch syndrome families

First author (publishing year)	Source	Families	Screening standard	Gene mutation site			Mutation rate
				<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	
Wang <sup>[12]</sup> (2002)	Beijing	24	Amsterdam (15)*, Japanese standard (9)*	g.265G>T	g.610 G>T, g.2211-2A>C	NA	3/24 (12.5%)
Zhao <sup>[13]</sup> (2006)	Beijing	31	Amsterdam (15)*, Japanese standard (16)*	g.265G>T, g.545+3A>G, g.655G>A, g.677 G>A, g.790+1G>A	g.610 G>T, g.2211-2A>C, g.1661+12A>G	NA	8/31 (25.8%)
Fu <sup>[14]</sup> (2007)	Beijing	76	Amsterdam II (27)*, Japanese standard (28)*, Bethesda III (21)	g.107T>A, g.208-1G>A(2)*, g.453+1G>T, g.488delG, g.497T>A, g.498A>C(2)*, g.572G>T, g.910T>A, g.949C>A, g.1246A>G(2)*, g.1731G>C, g.1823C>A, g.1988A>C(2)*, g.2038T>C, g.2101C>A, g.2251insAA	g.23C>T(2)*, g.942+3A>T, g.1571G>T, g.1917T>A, g.1955C>A, g.2047G>A	NA	25/76 (32.9%)
Luo <sup>[15]</sup> (2004)	Zhejiang	5	Amsterdam (6)*, Japanese standard (6)*	g.1588-1590delTTC, g.1731+1G>A	g.2228C>A	NA	3/5 (60%)
Wang <sup>[17]</sup> (2006)	Zhejiang	31	Chinese Standard	g.1151T>A, g.199G>A, g.637G>A, g.1668-20A>G, g.649C>G, g.2250C>G, g.1591delGT	g.54C>G, g.1276+47T>A, g.1886A>G, g.2516A>G, g.1661+12G>A, g.211+9C>G, g.1221C>G, g.2006-6T>C, g.23C>T, g.211+9C>G(2)*, g.23C>G, g.1664delA, g.1662-2A>G, g.2292G>A, g.795T>C	NA	17/31 (54.8%)
Jin <sup>[18]</sup> (2007)	Jiangsu	10	Revise Bethesda standard	g.2209+1T	g.1225C>A, g.1886A>G(2)*	g.2176, 2177TT>AG, g.440T>A, g.3200C>A, g.3246T>A(3)*	
Cai <sup>[19]</sup> (2001)	Shanghai	4	Amsterdam	E11c.305del24bp	E13c.680C>T, E1c.5C>A, E3c.206insA	NA	4/4 (100%)
Cai <sup>[20]</sup> (2003)	Shanghai	58	Amsterdam (24)*, Japanese standard (15)*, Bethesda(19)	g.194G>A, g.137G>T, g.888ins12bp, g.914del24bp, g.1151T>A, g.1588delTTC, g.1559-2C>A, g.1731G>A(2)*, g.1731+1G>A, g.1846delAAG	g.14C>A, g.425C>G, g.617insA, g.2038C>T, g.2228C>A, g.2792A>C,	NA	16/58 (27.6%)
Cui <sup>[21]</sup> (2004)	Shanghai	12	Amsterdam, Japanese standard	g.2081insT, g.934insA, g.1198C>G, g.1261 C>G, g.1364insC, g.1372insC	g.2469insC, g.2471insG, g.1760insT, g.1688A>C, g.2091T>A,	NA	6/12 (50%)
Wang <sup>[22]</sup> (2006)	Shanghai	12	Amsterdam II	g.649T>C, g.1742T>C, g.1151T>A(2)	NA	NA	4/12 (33.3%)
Liu <sup>[23]</sup> (2014)	Shanghai	116	Amsterdam (32)*, Fudan standard (28)*, revise Bethesda standard (56)*	16 mutations (NA)	16 mutations (NA)	NA	32/116 (27.6%)
Li <sup>[24]</sup> (2007)	Hunan	1	Amsterdam I	g.1215-1218dupCCGA	-	-	-

g: Genome DNA; \*: The number in parenthesis indicates the family numbers; NA: Not available

60个(42.6%), *MSH6*种系突变6个(4.2%)。国内大多数单位只检测*MLH1*和*MSH2*种系突变, 金黑鹰等<sup>[18]</sup>的一项研究, 检测了*MLH1*、*MSH2*和*MSH6*种系突变, 我国目前尚无*PMS2*和*EPCAM*基因种系突变的报道。

### 1.3 筛检标准

因DNA测序昂贵、耗时, 医疗界制定了Lynch综合征的筛检标准, 符合筛检标准的家系高度可疑携带Lynch综合征致病基因。1991年, 国际HNPCC协作组制定了Amsterdam标准<sup>[25]</sup>: ①家系中至少有3例经组织病理学确诊的大肠癌患者, 其中1例必须是另外2例的直系亲属; ②大肠癌必须累及连续的两代人; ③至少有1例大肠癌患者发病早于50岁; ④除外FAP。同时具备以上4个条件的家系高度怀疑Lynch综合征, 应进一步行MMR检测。Amsterdam标准对于Lynch综合征诊治的规范化和标准化作出了巨大贡献, 但在后来的临床实践中也暴露了很多问题。由于此标准要求严苛, 仅适用于大家系的筛检, 对于当今社会越来越小的家庭规模不太适合; 而且, 该标准没有提及Lynch综合征相关性肠外恶性肿瘤。导致一些小家系和Lynch综合征II型容易被漏诊。为了弥补Amsterdam标准的不足, 研究者们又陆续提出了一些新的标准, 如日本标准、可疑HNPCC标准、Bethesda指导纲要和Amsterdam标准II等。

2003年, 结合中国国情和国人Lynch综合征的临床特点, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会提出了中国人Lynch综合征筛检标准<sup>[26]</sup>: ①家系中至少有2例组织病理学明确诊断的大肠癌; ②其中的2例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系; ③至少1例为多发性大肠癌患者(包括腺瘤); ④至少1例大肠癌发病早于50岁; ⑤家系中至少1人患Lynch综合征相关性肠外恶性肿瘤(包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管癌、肾盂癌、卵巢癌和肝胆系统癌)。与Amsterdam标准相比, 中国人Lynch综合征筛检标准降低了家系中大肠癌例数的要求, 并将胃癌和肝胆系统癌归入标准。袁瑛等<sup>[6]</sup>比较了仅符合中国人Lynch综合征筛检标准的18个家系与同时符合中国人Lynch综合征筛检标准和Amsterdam标准的8个家系的临床特点, 发现两组具有相似的临床特征,

而且中国人Lynch综合征筛检标准更适用于小型家系的诊断, 同时体现了中国人的肿瘤谱特征。

### 1.4 诊断

根据2015年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)遗传性大肠癌综合征临床实践指南<sup>[1]</sup>, 符合筛检标准的家系均应进行*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*和*EPCAM*蛋白的免疫组织化学检测。若*MLH1*或*PMS2*蛋白缺失, 在排除了*BRAF* V600E突变和*MLH1*启动子区甲基化后, 应进行*MLH1*和*PMS2*基因种系突变检测; 若*MSH2*、*MSH6*或*EPCAM*任一蛋白缺失, 则直接进行相应基因的种系突变检测。*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*和*EPCAM*中任一基因种系突变阳性者方可诊断为Lynch综合征。种系突变检测应包含DNA测序和大片段重排分析。致病基因携带者应按指南推荐进行密切随访、监测。

值得一提的是, Lindor等<sup>[27]</sup>对北美和德国161个家系的调查显示, 约40%符合Amsterdam标准的家系检测不到MMR蛋白缺失或MMR基因突变, 此类疾病称为家族性结直肠癌X综合征。根据2013年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)遗传性大肠癌综合征临床实践指南<sup>[28]</sup>, 家族性结直肠癌X综合征家族成员应定期监测全结肠镜, 开始时间比家族中最年轻患者发病年龄早5~10年, 检查频率为每3~5年1次。

### 1.5 治疗与监测

2015年ASCO遗传性大肠癌综合征临床实践指南几乎完全认可了2013年ESMO遗传性大肠癌综合征指南, 我国目前在遗传性大肠癌治疗与监测方面遵从ESMO及ASCO指南。

#### 1.5.1 大肠癌的治疗

Lynch综合征患者同时或异时性大肠癌的发生风险较高, 原发肿瘤切除10年后再次发生大肠癌的风险约为16%<sup>[28]</sup>。但迄今为止, 尚无明确的证据表明术后密切随访与原发肿瘤扩大切除术孰优孰劣, 需要结合患者意愿、年龄、身体状况及医师的经验决定。

#### 1.5.2 预防及监测

目前, ESMO及ASCO指南<sup>[1,28]</sup>均不推荐Lynch综合征家族成员中健康携带者行预防性全

结肠切除术。但对35岁以上无生育要求的女性携带者,预防性子宫及卵巢切除可作为一种治疗选择,此项建议的证据级别为IV级,推荐级别为C。

Burn等<sup>[29]</sup>对861例MMR基因种系突变携带者进行的一项随机对照试验表明,每日口服阿司匹林600 mg,连服2年,可降低60%大肠癌及Lynch综合征相关恶性肿瘤发病风险。但由于证据有限,且阿司匹林剂量及疗程未确定,ESMO及ASCO指南对健康携带者服用阿司匹林预防恶性肿瘤没有明确推荐。

根据2015年ASCO指南,Lynch综合征突变携带者应密切随访监测肠道及肠外恶性肿瘤:

- ① 建议突变携带者从20~25岁开始或比家族中最年轻大肠癌患者发病年龄早5年开始,每1~2年行彻底的全结肠镜检查,若发现有息肉应及早治疗;
- ② 建议女性突变携带者从30~35岁开始每年行妇科检查、盆腔B超及子宫内膜吸取活检;
- ③ 检测幽门螺杆菌并彻底清除,我国为胃癌高发国家,建议每1~3年行上消化道内镜检查;
- ④ 可根据家族史对突变携带者进行其他器官的监测。

## 2 FAP

FAP以结直肠广泛分布腺瘤为特征<sup>[2]</sup>,大约1%的大肠癌与其有关<sup>[1]</sup>。按肠道腺瘤的数量可分为经典型FAP(腺瘤数量大于100枚)和衰减型FAP(腺瘤数量大于20枚但不超过100枚)<sup>[1]</sup>。

### 2.1 诊断标准

FAP的临床诊断主要依赖患者的临床表现。2003年中国遗传性大肠癌协作组会议提出的FAP诊断标准为:① 大肠内弥漫腺瘤性息肉大于100颗;② 腺瘤性息肉不超过100颗,但伴有家族史或先天性视网膜色素上皮肥厚<sup>[26]</sup>。

### 2.2 临床特征

结直肠广泛分布腺瘤为FAP的主要特征,常伴发肠外表现,如胃十二指肠息肉、硬纤维瘤、甲状腺肿瘤、脑肿瘤、骨瘤、先天性视网膜色素上皮肥大症、多生牙和表皮样囊肿等<sup>[30]</sup>。伴发肠外疾病的FAP又称为Gardner综合征,其中伴发脑肿瘤的FAP又称为Turcot综合征<sup>[28]</sup>。发病早期常无肠道症状,后期可出现

便中带血、贫血和恶变等。若不治疗,几乎所有的经典型FAP患者在40~50岁时都会发展为大肠癌<sup>[31]</sup>。

### 2.3 遗传学特征

经典型FAP为常染色体显性遗传性疾病,由APC基因种系突变所致,腺瘤数越多,检测到APC基因突变的概率越大。APC基因为一种抑癌基因,可抑制Wnt信号通路,调控细胞增殖和分化。FAP存在基因-表型相关性,即突变位于密码子1250~1464,特别是密码子1309处的患者临床表型更严重。据统计,有30%~40%的FAP患者没有明确的家族史,提示APC基因新发突变<sup>[28]</sup>。目前我国关于FAP基因检测的报道较少,2000年以来我国各单位报道的APC基因检测情况(除去同一单位前后多次报道的研究,以最近的报道为准)<sup>[32-39]</sup>见表2,共73个家系,其中35个家系检测到了APC基因突变,总突变率47.9%,最常见为外显子15移码突变。

### 2.4 治疗与监测

#### 2.4.1 手术治疗

FAP患者治疗的目的是预防结直肠癌,目前国内国外指南均认为手术治疗是FAP患者的标准治疗,但对于腺瘤数量不多的衰减型FAP,可采用内镜切除。手术治疗的时机一般在15~25岁。手术方式主要有全结肠切除-回肠直肠吻合术和全结肠切除-直肠黏膜剥除-回肠造袋-肛门吻合术。相对于全结肠切除-直肠黏膜剥除-回肠造袋-肛门吻合术,全结肠切除-回肠直肠吻合术更简单直接,术后并发症较少,对肛门功能及生育功能的影响较小。手术方式的选择受许多因素影响,包括年龄、疾病的严重程度、是否累及直肠、APC基因突变位点和是否有生育要求等。临床医师应综合各项因素谨慎选择。

#### 2.4.2 药物治疗

目前尚无临床试验证明化学药物可延迟APC突变携带者息肉的发生,但研究表明,非甾体抗炎药可使息肉减少或变小。因此,2015年ASCO遗传性大肠癌指南认为,对于已行结肠切除术的患者,可考虑服用舒林酸或塞来昔布治疗肠道复发性息肉,但需权衡药物所致出血风险<sup>[1,40]</sup>。

表 2 中国人FAP家系基因突变研究

First author (publishing year)	Source	Families	APC gene mutation site	Mutation rate
Hu <sup>[32]</sup> (2000)	Guangdong	3	E15c.1344C>T, E15c.882C>T, E15c.1292insTAGGA	3/3(100%)
Cui <sup>[33]</sup> (2009)	Beijing, Henan and other places	14	Micromutation: c.443, c.779, c.1062, c.1068, c.1309, c.1308, c.1394, c.657+1, c.532-2; Large fragment deletion: E10A-11, E15start	11/14(78.6%)
Lei <sup>[34]</sup> (2009)	Henan	2	No mutation	0/2(0%)
Wang <sup>[35]</sup> (2008)	Jiangsu	9	c.3184-3187delCAAA, c.5432C>T, c.3925-3929delAAAAAG	3/9(33.3%)
Zhou <sup>[36]</sup> (2006)	Jiangsu	1	c.1999C>T	1/1(100%)
Zhang <sup>[37]</sup> (2008)	Jiangsu	3	Aberrant methylation of promoter 1A area, loss of APC full genome heterozygosis	1/3(33.3%)
Cai <sup>[38]</sup> (2008)	Zhejiang	31	E6c.232C>T, E7c.255insA, E15c.1309delAAAGA(5), E15c.1192delA, E15c.677delCAGT, E15c.1067delTCAA(2), E15c.1403delC, E15c.1061delACAAA, E15c.747C>G, E15c.1061delAA, I2+39T>C, I5+32C>T, I5+46delG	15/31(48.4%)
Wu <sup>[39]</sup> (2012)	Yunnan	10	E15c.3587C>A	1/10(10%)

E: Exon; I: Intron; c: Codon

### 2.4.3 随访监测

由于本病发展为恶性肿瘤的可能性极高, 突变基因遗传给子代的概率为50%, 因此积极随访监测尤为重要。

目前我国尚无FAP随访监测指南, 根据2015年ASCO指南, 对于经典型FAP家系, 突变携带者应从10~11岁起每1~2年行1次乙状结肠镜或全结肠镜检查, 并持续终生。一旦发现腺瘤, 应及时处理并改为每年行1次肠镜检查。若腺瘤数量众多或病理检查为高级别不典型增生, 则应行手术治疗。突变携带者还应从25~30岁起或从诊断为结直肠息肉病时开始胃镜监测, 检查间隔取决于Spigelman分期。突变携带者可考虑从25~30岁起开始颈部甲状腺彩超检查。

对于衰减型FAP家系, 由于发病年龄较晚, 突变携带者可从18~20岁起每1~2年行1次乙状结肠镜或全结肠镜检查, 并持续终生。其他随访原则同经典型FAP类似。

## 3 MAP

MAP是一种常染色体隐性遗传性疾病, 致病基因为*MUTYH*基因, 其临床表现与FAP类似, 尤其是衰减型FAP。平均发病年龄约为50岁, 肠道息肉多小于100枚。MAP患者的治疗与随访均和衰减型FAP相似<sup>[28]</sup>。欧美国家对此病报道较多, 我国相关报道较少。2008年佟静等<sup>[41]</sup>对疑似FAP的3个家系进行了*MUTYH*

基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)检测, 发现*MUTYH*基因3个SNP位点, 分别为IVS1-5 A>C(A/C)、IVS6+35 A>G(A/G、G/G)和c.G972C(Q335H)(G/C)。

## 4 Peutz-Jeghers综合征(P-J综合征)

黑斑息肉综合征, 又称口周色素沉着-肠道息肉综合征, 最初由Peutz和Jeghers两人相继描述, 并因此得名。此病呈常染色体显性遗传, 致病基因为*LKB1/STK11*和*FHIT*基因。我国各地对该病均有报道, 但检测基因突变的研究不多, 其中多数研究均检测*LKB1*基因。潘健等<sup>[42]</sup>报道了1例10岁儿童P-J综合征患者, 基因测序发现患儿及一名家系成员均携带*LKB1* c.924G>C突变, 导致Trp308Cys错义突变。其后也有研究报道了*LKB1* c.790del14及*LKB1* c.417G>T突变<sup>[43-44]</sup>。

P-J综合征常在儿童及青少年期发病, 临床主要表现为皮肤黏膜色素沉着和胃肠道多发息肉, 可引起消化道出血、腹痛和贫血, 严重者可发生急性肠梗阻和肠穿孔, 甚至肠坏死, 易发生消化道或消化道以外恶性肿瘤。

2003年中国遗传性大肠癌协作组会议提出的P-J综合征诊断标准为: 消化道多发错构瘤性息肉伴皮肤、黏膜色素沉着, 可有或无家族史。被诊断为P-J综合征者应进行*LKB1/STK11*和*FHIT*基因突变检测<sup>[26]</sup>。

目前国内外尚无统一的P-J综合征治疗及随访原则,绝大部分医师倾向于早期摘除息肉,早期手术治疗肿瘤。中国人民解放军空军总医院采用内镜局部治疗、手术解救治疗及药物预防干预的综合治疗模式,对71例P-J综合征患者进行系统性治疗及随访,取得了较好疗效<sup>[45]</sup>。其中8例术后患者口服塞来昔布进行预防性治疗,复查发现息肉的数量减少、大小缩小,但因样本量太小,无法进行统计分析。2010年Beggs等<sup>[46]</sup>在对15项研究进行Meta分析的基础上提出了P-J综合征随访监测建议,推荐对P-J综合征患者的上消化道、结直肠、乳腺、胰腺及泌尿生殖系统进行长期监测。

### 5 幼年性息肉病

幼年性息肉病是一种以胃肠道多发幼年性息肉为特征的遗传性疾病,发病率低于1/100 000,平均发病年龄小于20岁<sup>[38]</sup>。幼年性息肉属于结直肠错构瘤性息肉,病理特征为明显扩张的腺腔或囊腔,间质中多有炎性反应细胞浸润。多发的幼年性息肉(不少于5个)称为幼年性息肉病。此病呈常染色体显性遗传,研究表明与*BMPT1A*及*SMAD4*基因突变有关,患者发生结直肠癌及上消化道肿瘤的风险显著高于正常人群<sup>[47]</sup>。我国各地均有幼年性息肉病的报道,但缺乏系统研究及基因检测数据,蔡芳钦等<sup>[48]</sup>对66例幼年性息肉及息肉病进行了随访调查,发现幼年性息肉病的病变主要位于直肠及乙状结肠,单发者癌变可能性小,多发者有复发及癌变的潜在风险。

目前临床上常用的幼年性息肉病诊断标准为Jass标准<sup>[49]</sup>:①结直肠幼年性息肉不少于5个;②全胃肠道多发幼年性息肉;③幼年性息肉不足5个,但有阳性家族史。满足以上任何1个条件即可诊断为幼年性息肉病。

国内外对幼年性息肉病尚无统一的治疗及随访指南,但早期处理消化道息肉及定期内镜检查非常必要。

### 【参 考 文 献】

[1] STOFFEL E M, MANGU P B, GRUBER S B, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines [J]. J Clin Oncol,

2015, 33(2): 209-217.

[2] LYNCH H T, DE LA CHAPELLE A. Hereditary colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(10): 919-932.

[3] JASS J R, STEWART S M. Evolution of hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. Am J Med, 1992, 33(6): 783-786.

[4] SHU Z, YANQIN H, YING Y. Hereditary colorectal cancer in China [J]. Hered Cancer Clin Pract, 2005, 3(4): 155-164.

[5] 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.

[6] 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.

[7] AARNIO M, MECKLIN J P, AALTONEN L A, et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome [J]. Int J Cancer, 1995, 64(6): 430-433.

[8] STOFFEL E, MUKHERJEE B, RAYMOND V M, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome [J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 1621-1627.

[9] WIN A K, YOUNG J P, LINDOR N M, 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.

[10] WIN A K, LINDOR N M, WINSHIP I, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(4): 274-279.

[11] 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.

[12] 王振军, 赵 博, 许玉凤, 等. 遗传性非息肉病性大肠癌家系研究 [J]. 中华外科杂志, 2002, 40(6): 411-413.

[13] 赵 博, 王振军, 黄筵廷. 国人 HNPCC 临床病理及错配修复基因突变特点 [J]. 医学新知杂志, 2006, 16(4): 205-207.

[14] 付 蕾, 盛剑秋, 孙自勤, 等. 76个中国人遗传性非息肉病性大肠癌家系hMLH1和hMSH2基因突变规律研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(5): 459-461.

[15] 罗定存, 蔡 崎, 孙孟红, 等. 遗传性非息肉病性结直肠癌家系临床及分子遗传学分析 [J]. 中华外科杂志, 2004, 42(3): 158-162.

[16] YUAN Y, HUANG Y, CAI S, et al. Genetic characterization of Chinese hereditary non-polyposis colorectal cancer by DHPLC and multiplex PCR [J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(11): 660-666.

[17] 王旭林, 袁 瑛, 张苏展, 等. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌临床及遗传学特征分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2006, 21(6): 419-422.

[18] 金黑鹰, 丁义江, 刘秀芳, 等. 修订Bethesda标准筛选遗传

- 性非息肉病性结直肠癌患者的队列研究 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87(21): 1445-1447.
- [ 19 ] 蔡 崎, 孙孟红, 陆洪芬, 等. 典型遗传性非息肉病性结直肠癌家系临床病理及分子遗传学分析 [J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(5): 339-344.
- [ 20 ] CORTINOVIS D, BAJETTA E, DI BARTOLOMEO M, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Tumori*, 2004, 90(2): 186-191.
- [ 21 ] CUI L, JIN H Y, CHENG H Y, et al. Genetic detection of Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(2): 209-213.
- [ 22 ] 王朝夫, 周晓燕, 孙孟红, 等. 遗传性非息肉性结直肠癌家系的MLH1基因两个胚系新突变 [J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(2): 68-72.
- [ 23 ] LIU F, YANG L, ZHOU X, et al. Clinicopathological and genetic features of Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(10): 1-7.
- [ 24 ] 李铁钢, 刘小平, 郑 多, 等. 一个遗传性非息肉性结直肠癌大家系调查及种系突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(2): 227-229.
- [ 25 ] VASEN H F, MECKLIN J P, KHAN P M, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) [J]. *Dis Colon Rectum*, 1991, 34(5): 424-425.
- [ 26 ] 全国遗传性大肠癌协作组. 中国人遗传性大肠癌筛检标准的实施方案 [J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(3): 191-192.
- [ 27 ] LINDOR N M, RABE K, PETERSEN G M, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X [J]. *JAMA*, 2005, 293(16): 1979-1985.
- [ 28 ] BALMAÑA J, BALAGUER F, CERVANTES A, et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 (Suppl 6): vi73-vi80.
- [ 29 ] BURN J, GERDES A M, MACRAE F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9809): 2081-2087.
- [ 30 ] GROEN E J, ROOS A, MUNTINGHE F L, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9): 2439-2450.
- [ 31 ] VASEN H F, MOSLEIN G, ALONSO A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP) [J]. *Gut*, 2008, 57(5): 704-713.
- [ 32 ] 胡念平, 詹文华, 晏仲舒, 等. 家族性腺瘤性息肉病基因型与表现型的关系初探 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2000, 39(6A): 214-217.
- [ 33 ] 崔伟佳, 盛剑秋, 陆晓娟, 等. 中国人家族性腺瘤性息肉病的基因型与临床表型的关系分析 [J]. 基础医学与临床, 2009(6): 589-592.
- [ 34 ] 雷冬梅, 李新伟, 郝志伟, 等. 河南省2个家族性腺瘤性息肉病家系APC基因突变检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2009, 44(2): 425-427.
- [ 35 ] 王婷婷, 陈森清, 张晓梅, 等. 中国人家族性腺瘤性息肉病患者结肠腺瘤性息肉病基因的胚系突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2008, 25(2): 199-202.
- [ 36 ] 周建农, 陈森清, 张晓梅, 等. 家族性腺瘤性息肉病家系中一种新的APC基因的胚系突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4): 388-391.
- [ 37 ] 张元颖, 陈森清, 朱 明, 等. 家族性腺瘤性息肉病患者APC基因启动子区异常甲基化及大片段结构异常 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2008, 25(4): 378-381.
- [ 38 ] 蔡善荣, 张苏展, 郑 树. 应用变性高效液相色谱检测31例家族性腺瘤性息肉病家系结肠腺瘤性息肉病基因突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2008, 25(2): 164-167.
- [ 39 ] 武治国, 陈明清. 云南省家族性腺瘤性息肉病APC基因胚系突变的研究 [J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 349-352.
- [ 40 ] MAKAR K W, POOLE E M, RESLER A J, et al. COX-1 (PTGS1) and COX-2 (PTGS2) polymorphisms, NSAID interactions, and risk of colon and rectal cancers in two independent populations [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(12): 2059-2075.
- [ 41 ] 佟 静, 王炳元. MUTYH 基因与结直肠癌发病的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(31): 3576-3581.
- [ 42 ] 潘 键, 李 玫, 金 玉, 等. 儿童 Peutz-Jeghers 综合征一例家系临床特征及LKB1基因突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 145-149.
- [ 43 ] 赵培伟, 周诗琼, 乐 鑫, 等. 黑斑息肉综合征临床特点及基因检测 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(1): 52-54.
- [ 44 ] 牟韵竹, 张正中, 杨 浩. 黑斑息肉综合征一家系致病基因的新突变 [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(10): 744-746.
- [ 45 ] 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.
- [ 46 ] BEGGS A D, LATCHFORD A R, VASEN H F, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management [J]. *Gut*, 2010, 59(7): 975-986.
- [ 47 ] JELSIG A M, QVIST N, BRUSGAARD K, et al. Hamartomatous polyposis syndromes: a review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1): 101.
- [ 48 ] 蔡芳钦, 钟碧慧, 王锦辉, 等. 大肠幼年性息肉及息肉病66例分析 [J]. 新医学, 2006, 37(8): 518-519.
- [ 49 ] JASS J R, WILLIAMS C B, BUSSEY H J, et al. Juvenile polyposis-aprecancerous condition [J]. *Histopathology* 1988, 13(6): 619-630.

(收稿日期: 2015-04-14)