

· 专题论著 ·



康玉, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 复旦大学附属妇产科医院临床研究中心办公室主任, 复旦大学附属妇产科医院 I 期临床试验病房负责人, 遗传性妇科肿瘤诊疗和预防团队首席专家。获教育部科技发明二等奖、教育部科技进步二等奖、中华医学奖三等奖, 以及上海医学科技奖三等奖3次。获“上海市科技启明星”称号, 上海市卫生系统第十四届“银蛇奖”, 第十七届“明治生命科学奖”, 上海卫生系统优秀学科带头人, *Gynecologic Oncology* 杂志编委。

中国Peutz-Jeghers综合征女性患者妇科疾病诊治现状调查

石月¹, 陈奕清², 丁景新¹, 宁燕¹, 汪清¹, 马凤华¹, 谭灏文³, 康玉¹

1. 复旦大学附属妇产科医院妇科肿瘤科, 上海 200090;

2. 复旦大学上海医学院临床医学院, 上海 200032;

3. 江西合因教育科技有限公司, 江西 赣州 342604

[摘要] 背景与目的: Peutz-Jeghers综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 相关的妇科疾病包括小叶状子宫颈内膜腺体增生 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)、子宫颈胃型腺癌 (gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix, GAS) 和卵巢环状小管性索肿瘤 (sex cord tumor with annular tubules, SCTAT) 等。特别是LEGH发病早, 疾病进展为GAS快, 早诊困难, 预后不佳, 为患者诊治带来了巨大挑战。目前相关研究数据, 尤其是在中国进行的临床研究有限。本研究旨在调查中国PJS患者妇科相关疾病的临床表现、患病情况、健康筛查及诊治现状, 以期帮助指导早筛早诊, 为PJS女性妇科疾病, 特别是为恶性肿瘤的诊治和预后预测提供可靠的临床依据。方法: 基于目前妇科临床PJS患者诊疗现状、患者反馈, 结合文献阅读设计针对性调查问卷, 并于2022年3月26日—2022年7月29日发放, 以有效填写的患者为调查对象, 统计患者的一般情况、既往史、家族史、妇科临床表现和诊疗情况。对各项目进行分层分析以找出相关高危因素保护因素及诊疗欠缺之处。结果: 本调查共回收有效问卷154份, 根据入组和排除标准剔除5份, 149例患者中114例 (76.51%) 具有妇科临床症状, 主诉多为异常子宫出血 (55.70%), 近一半 (41.61%) 患者诉阴道排液。不到一半 (47.65%) 的患者接受过子宫颈筛查, 人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性率低 (7.04%)。约1/3 (36.91%) 的患者接受过基因检测, 52例 (94.5%) 的患者存在*STK11*突变, 其中64.52%系蛋白截断突变, 但在癌症和癌前病变发病率及发病年龄上差异无统计学意义。胚系突变遍布整个基因, 但未发现位于非编码的9号外显子 (E9) 上的突变, 突变发生率最高为E7 (25.81%)。本研究, 无亲缘关系患者携带相同突变, 其发病年龄和疾病谱完全不同。因妇科肿瘤接受手术的患者中, 1/3出现了女性生殖道多部位同步胃型黏液性病变 (synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract, SMMN-FGT)。GAS患者中不到一半的患者得到了及时干预和规范化手术治疗, 73.33%的患者接受了术后辅助治疗。40%的患者术前完成生育, 0例接受植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT)。结论: 本研究聚焦中国PJS女性妇科临床表现及相关诊治现状, 发现子宫异常出血、阴道排液作为主要临床症状存在于一半的PJS女性中, 发生年龄显著左移。蛋白截断突变作为队列中主要突变类型, 与临床表型无相关性, 并不影响其癌症风险及发病年龄。携带相同突变的无亲缘关系女性疾病发生情况完全不同, 证明环境因素极大地影响PJS患者的疾病外显率。中国PJS女性群体未建立

基金项目: 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12020108); 上海市老龄化和妇女儿童健康研究专项 (2020YJZX0202)。

第一作者: 石月 (ORCID: 0000-0003-3213-3863), 博士, 主治医师; 陈奕清 (ORCID: 0000-0003-0374-4059), 博士。

石月和陈奕清为共同第一作者。

通信作者: 康玉 (ORCID: 0000-0003-1197-4727), 博士, 主任医师, E-mail: yukang@fudan.edu.cn。

起遗传咨询和妇科健康筛查意识, 基因检测普及度低, 不到一半罹患妇科肿瘤的患者接受标准手术和辅助治疗。罹患妇科肿瘤的PJS患者普遍生育率低, 极少接受PGT。这主要由于临床对于PJS的认知度局限, 遗传咨询普及度低, 干预不及时, 使得PJS患者, 尤其罹患妇科肿瘤的PJS女性患者失去了优生优育的机会。

[关键词] 黑斑息肉综合征; *STK11*基因; 妇科肿瘤; 小叶状宫颈内膜腺体增生; 宫颈胃型腺瘤; 蛋白截断突变

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.11.003

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)11-1049-16

Questionnaire survey on current status of clinical screening and treatment of gynecological disease in females with Peutz-Jeghers syndrome SHI Yue¹, CHEN Yiqing², DING Jingxin¹, NING Yan¹, WANG Qing¹, MA Fenghua¹, TAN Haowen³, KANG Yu¹ (1. Department of Gynecological Oncology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200090, China; 2. School of Clinical Medicine, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Jiangxi Heyin Education Technology Co. Ltd., Ganzhou 342604, Jiangxi Province, China)

Correspondence to: KANG Yu, E-mail: yukang@fudan.edu.cn.

[**Abstract**] **Background and purpose:** Peutz-Jeghers syndrome (PJS)-related diseases in female reproductive system include lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix (GAS) and sex cord tumor with annular tubules (SCTAT), etc. In particularly, PJS-related LEGH has an early age-onset, and the disease could progress rapidly to GAS. Early diagnosis is difficult, and the prognosis has been proved poor, which brings great challenges to the diagnosis and treatment of patients. Research data are limited, especially in China. The purpose of this study was to investigate the clinical manifestations, disease pattern, related risk factors, and the status of disease screening, management of gynecological diseases in Chinese PJS patients, providing more clinical evidence and helping with the early screening and early diagnosis of gynecological diseases, especially malignant diseases in female PJS patients. **Methods:** Based on the status of management of gynecological diseases in female patients with PJS and patients' feedback, our questionnaire was designed and launched from March 26th, 2022 to July 29th, 2022. The general condition, past family history, past medical history, gynecological clinical manifestations and management of the patients were investigated. A stratified analysis of each item was conducted to find out the high-risk factors and protective factors associated. **Results:** A total of 154 valid questionnaires were recruited in our study, and 5 patients were excluded according to the inclusion/exclusion criteria. 114/149 patients (76.51%) had gynecological symptoms, and the main complaint was abnormal uterine bleeding (83 patients, 55.70%), nearly half of them had vaginal watery discharge (62 patients, 41.61%), 47.65% (71/149) had received cervical screening tests, and the human papilloma virus (HPV) positive rate was only 7.04%. Only one-third of the patients (55/149, 36.91%) had received genetic testing, and 52 patients had *STK11* mutations (94.5%). 64.52% were truncating mutations, but with no significant differences in the incidence and onset age of gynecological disease compared with non-truncating mutations in our cohort. *STK11* germline mutations were found all over the whole gene, while no mutation found in non-coding exon 9. Exon7 was found with the highest mutation rate (25.81%). Unrelated patients with the same *STK11* mutation had completely different disease spectrum and onset age of gynecological diseases. Among the patients with gynecological cancer treated with surgery, 1/3 were found with synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract (SMMN-FGT) on pathology. Less than half received standardized intervention and prompt surgery, and only 73.33% of them received adjuvant therapy. Only 40% of the patients completed fertility before surgery, and none received PGT. **Conclusion:** This study first put the focus on the gynecological symptoms, diagnosis and management of Chinese women with PJS. We found that abnormal uterine bleeding and vaginal watery discharge were the main symptoms in half of the women with PJS, and the age of onset was significantly shifted to the younger population. Truncating mutations, as the main mutation type in Chinese women with PJS, has no significant association with clinical phenotype, for which the mutation type does not affect their risk of cancer or age onset. Environmental factors may play an important role in disease development and progression of PJS patients as the age onset and disease spectrum of unrelated females carrying the same *STK11* mutation were completely different. At the same time, the awareness of genetic counseling and gynecological disease screening system have not been established in the PJS female population, as the genetic test coverage is low (1/3), and only less than half of the patients with gynecological cancer received standard surgery and adjuvant therapy. PJS patients with gynecological cancer generally have low fertility rate, and only one case received PGT in our cohort, which is mainly due to the low cognition and understanding of PJS in our society. The low coverage of genetic counseling, and the delay of intervention made PJS patients, especially females with gynecological diseases lose their fertility opportunity.

[Key words] Peutz-Jeghers syndrome; *STK11* gene; Gynecological cancer; Lobular endocervical glandular hyperplasia; Gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix; Protein truncation mutation

Peutz-Jeghers综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 是一种临床上罕见的常染色体显性遗传综合征, 发病率为1/50 000 ~ 1/200 000^[1]。PJS在中国的发病率据估算为1/140 000左右^[2], 中国可有7 000~28 000例PJS患者。主要临床表现为多发的消化道错构瘤息肉、多分布于口唇皮肤黏膜及指趾末端皮肤的色素沉着黑斑。女性PJS患者的癌症发生风险显著高于男性, 主要原因是在女性PJS患者中, 发生消化系统与非消化系统肿瘤的比值比 (odds ratio, OR) <1, 尤其是妇科恶性肿瘤和乳腺癌的发生风险与消化道癌症的发生风险相当^[3], 其中, 妇科恶性肿瘤的发病风险比 (hazard ratio, HR) 为12.4~27.7, 显著高于乳腺癌的6.0~12.5。对于女性PJS患者来说, 对妇科恶性肿瘤的筛查应当给予和胃肠道检测同样程度的重视。

根据以往文献^[4]报道, PJS相关的妇科恶性肿瘤和小肠癌的发病年龄显著低于PJS相关的其他肿瘤 (如肺癌、胰腺癌等)。这一点在PJS患者筛查推荐中相应的初筛年龄范围划定方面也有所体现, 妇科系统为儿童期~18岁, 胰腺为25~30岁^[5-6]。PJS相关的妇科疾病包括小叶状子宫颈内膜腺体增生 (lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH)、子宫颈胃型腺癌 (gastric type adenocarcinoma of the uterine cervix, GAS) 和卵巢环状小管性索肿瘤 (sex cord tumor with annular tubules, SCTAT) 等。目前, 关于PJS相关女性生殖系统疾病发病谱、不同部位病变风险及发病年龄的研究结果并不一致, 偏差可能归咎于罕见病样本量少、随访时间长短不一及人种异质性等因素。因此, 本文将首次基于目前中国妇科临床PJS患者妇科相关疾病的诊疗情况设计针对性、个体化的调查问卷以探究中国PJS女性妇科临床表现及相关肿瘤诊治现状, 以期展示罕见病PJS女性的中国数据, 为临床医师和患者提供参考, 为制定更健全、符合中国罕见病诊治现状

的临床诊疗和监测指南提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究采用便利抽样法在自发性组建的PJS女性病友微信群及妇科肿瘤遗传咨询门诊随机投放PJS患者调查问卷, 患者在知情同意后自己填写问卷, 本研究纳入有效填写问卷的149例PJS女性患者。所有患者均符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 推荐的临床诊断标准或基因检测提示为*STK11*致病突变。临床诊断标准: ① 有PJS家族史, 并有明显的特征性的口唇皮肤黏膜黑斑; ② 有PJS家族史, 并有任意数量的组织学检查证实的PJS特征性错构瘤息肉; ③ 无PJS家族史, 但有3个或以上的组织学检查证实的PJS特征性错构瘤息肉; ④ 无PJS家族史, 但有明显的特征性的口唇皮肤黏膜黑斑及任意数量的组织学检查证实的PJS特征性错构瘤息肉。以上4条满足其一即可作出PJS临床诊断。年幼或老年不具备完成答卷能力的患者可在家属帮助下完成填写。排除标准: 无法完成表格的有效填写或未达到PJS诊断标准。

1.2 知情同意

收集患者的临床资料、家系图及进行基因测序前, 均已书面或门诊告知患者本研究的目的、流程, 以及如在填写中感到冒犯或改变想法时具有随时中止或拒绝填写的权力。患者或家属知情并签署相关同意书, 未成年患者的知情同意书由监护人代为签署, 为充分保护患者隐私, 所有临床信息均匿名以特定编号标注并妥善保存。患者临床信息、基因检测结果及家族成员患病情况收集全过程均遵循知情同意、尊重并保护患者隐私及选择的原则。

1.3 调查问卷和方法

复旦大学附属妇产科医院妇科肿瘤遗传小组自制调查问卷。问卷基于遗传咨询、疾病筛查、

临床诊疗过程中发现的问题、患者的反馈及相关文献检索,在获取PJS女性群体的一般情况、生活史、肿瘤史、黑斑息肉史及基因检测覆盖等信息外,着重从妇科相关临床症状、筛查、诊疗及疾病预后等方面切入进行调查研究。

本问卷共两部分:前12题作为问卷的第一部分旨在获取患者的一般情况(如年龄、学历、收入水平等信息);后24题作为问卷的第二部分旨在了解患者的临床信息。第二部又分为四个板块:第一个板块着眼于患者的生活史(如社会史、月经史、性生活史、生育史等),共计6题;第二个板块系家族史,包括黑斑息肉史和恶性肿瘤家族史,共计2题;第三个板块询问患者临床症状,如妇科不适主诉,黑斑息肉相关症状等,共计7题;第四个板块系既往史,如是否接受人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检测、液基薄层细胞学检查(thin-prep cytology test, TCT),是否接受肿瘤标志物检查、影像学检查、基因检测等,共计9题。以上问题形式包含单项选择、多项选择及填空,每项条目由逻辑关系触发后续追加题目,以深入了解相关信息。154例被调查患者填写问卷的平均时间为13.6 min,最长耗时为65.7 min,最短耗时为5.8 min。

调查问卷通过患者门诊线下填写和使用问卷星平台创建后通过微信群组线上发布两种方式发放,问卷开头设置引导语完成背景介绍及知情同意。

1.4 统计学处理

使用Microsoft Office Excel软件进行问卷信息的收集和整理,使用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。分别整理携带截断突变和非截断突变患者的发病情况和年龄,通过 t 检验和 χ^2 检验对收集的信息进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 被调查者的一般特点

本研究于2022年3月26日—2022年7月29日,共向250例PJS女性患者发放问卷,排除3例

填写信息模糊、1例无法诊断PJS和1例重复填写的问卷后,共计149例患者有效填写了问卷,回应率为59.6%。其中115例(77.2%)来自于线上填写,34例(22.8%)来自于患者于妇科肿瘤遗传咨询门诊就诊后填写。但线上群组投放216份问卷,回应率为53.2%,线下投放34份,回应率为100.0%,线下回应率显著高于线上($P<0.0001$)。

这149例PJS患者分别来自广东(12%)、河北(10%)、河南(7%)、山东(7%)、浙江(6%)、福建(6%)、浙江(6%)、江苏(5%)、重庆(5%)、安徽(5%)、山西(4%)、北京(4%)、湖南(4%)、内蒙古(3%)、辽宁(3%)、湖北(3%)、上海(3%)、陕西(2%)、甘肃(2%)、黑龙江(1%)、吉林(1%)、江西(1%)、云南(1%)、四川(1%)、广西(1%)和新疆(1%)。广东、河北、河南、山东等分布较密集的省份符合其为全国人口大省的特点。

被调查者年龄分布集中在21~40岁,年龄 ≤ 20 岁仅20例(13.42%),21~40岁103例(69.13%), >40 岁26例(17.45%),年龄范围为9~54岁,中位年龄32岁(图1A)。其中肿瘤患者23例(15.44%),40%的患者系30岁以下,诊断中位年龄为34岁(图1B,表1)。患者的地域分布无明显的城乡之分,76例(51.01%)居住在欠发达地区(农村、县城、其他三线城市),73例(48.99%)居住在较发达地区(一、二线城市)。被调查者了解、获取PJS疾病信息的途径包括医师告知(104/149, 69.80%)、病友告知(包含线上及线下)(37/149, 24.83%)、患者通过网络自行查阅资料得知(43/149, 28.86%)、直系亲属中也有与患者自身情况相似者(30/149, 20.13%),以及患者自身或直系亲属有医疗相关背景(25/149, 16.78%)(表1)。

受教育程度主要为大学本科及以上学历(67/149, 51.54%),其中硕士研究生及以上学历占4%(6/149);其次为初中及以下学历(41/149, 27.52%)和高中学历(35/149, 23.49%)。收入分布则以中低收入为主,家

庭人均月收入3 000元以下占38.93%，3 000～7 000元占48.99%，超过7 000元占12%，超过20 000元仅1例（表1）。

2.2 被调查者的生活史

大多数患者保持自律、健康的生活方式，38例（25.50%）患者养成了长期饮茶的习惯，仅12例（8.05%）吸烟，21例（14.09%）长期饮酒。月经史方面，由于大多数被调查者为育龄期女性，仅12.08%的女性已绝经，另131例（87.92%）被调查者中约25%存在中重度痛经症状，多数患者月经量正常，15.27%的患者主诉月经过多，11.45%的患者主诉月经过少。76.92%

的患者有性生活，23.00%的患者不避孕，其中60.00%的患者使用避孕套避孕，其他的避孕方式还包括节育环（18.00%）、结扎（2.00%）及口服避孕药（5.00%）。42.95%的患者已经完成生育，其中以顺产为主（51.56%），符合中国目前分娩的一般情况。然而，其中只有1例通过植入前遗传学检测（preimplantation genetic testing, PGT）实现了家族遗传阻断（表2）。

2.3 被调查者既往史和家族史

在PJS特征症状的调查中，我们发现黑斑外显率高达99%，149例PJS患者中仅有2例未发现色素沉着斑，其余147例在身体各部位及不同

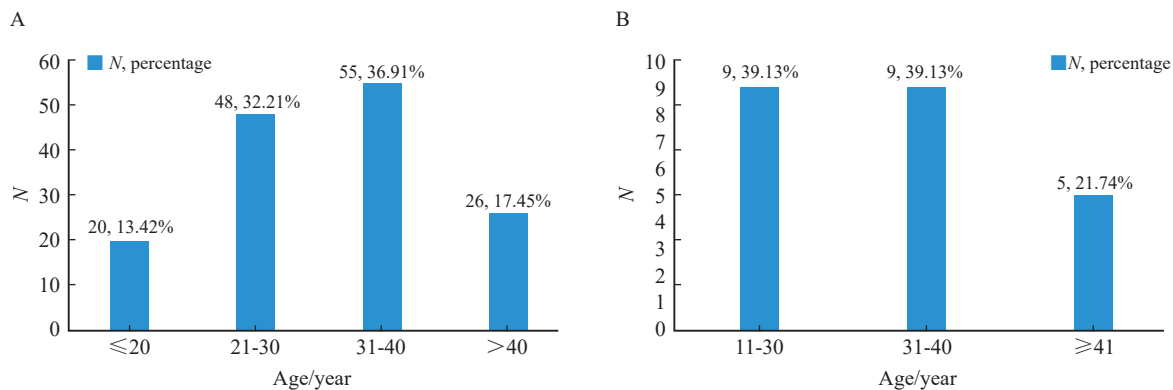


图1 患者年龄分布柱状图

Fig. 1 Patient age distribution histogram

A: Age distribution of study population; B: Age distribution of patients with cancer in this cohort.

表1 研究人群的队列特征

Tab. 1 Cohort characteristics of the study population

		[n (%)]	
Characteristic	Number of patients	Characteristic	Number of patients
Current diagnosis		Have family members with similar conditions	30 (20.13)
Self-reported as healthy or unexamined	119 (79.87)	Internet access to information	43 (28.86)
Pre-cancer	7 (15.43)	Others	7 (4.70)
Cancer	23 (4.70)	Monthly household income per capita/RMB	
Education level		≤3 000	58 (38.93)
Junior high school and below	41 (27.52)	3 000-7 000	73 (48.99)
Senior high school	35 (23.49)	7 000-20 000	17 (11.41)
University	67 (44.97)	20 000-37 000	1 (0.67)
Postgraduate and above	6 (4.03)	>37 000	0 (0.00)
Source of information		Economic status of living region	
Being told from doctors	104 (69.80)	Less developed regions	80 (53.69)
Being told from patients with same conditions	37 (24.83)	Developed regions (first and second tier cities)	69 (46.31)
Have medical backgrounds	25 (16.78)		

表2 本队列PJS患者的生活史
Tab. 2 Life history of PJS patients in this cohort

[n (%)]

Life history	Number of patients	Life history	Number of patients
Smoking tobacco		Total	131 (100.00)
Yes	12 (8.05)	Sexual activity	
No	137 (91.95)	Yes	110 (73.83)
Total	149 (100.00)	No	39 (26.17)
Drinking alcohol		Total	149 (100.00)
Yes	21 (14.09)	Contraception	
No	128 (85.91)	No contraception	25 (22.73)
Total	149 (100.00)	Condom	67 (60.91)
Drinking tea		Intra uterine device	20 (18.18)
Yes	38 (25.50)	Fallopian tube ligation	2 (1.82)
No	111 (74.50)	Oral contraceptive pills	5 (4.55)
Total	149 (100.00)	Total	110 (100.00)
Menstrual history		Fertility history	
Menopausal or not		Yes	64 (42.95)
Yes	18 (12.08)	No	85 (57.05)
No	131 (87.92)	Total	149 (100.00)
Total	149 (100.00)	Delivery	
Levels of dysmenorrhea		Natural birth	33 (51.56)
None	47 (35.88)	Cesarean delivery	17 (26.56)
Mild	52 (39.69)	Spontaneous miscarriage	2 (3.13)
Medium	27 (20.61)	Abortion	12 (18.75)
Severe	5 (3.82)	Total	64 (100.00)
Total	131 (100.00)	PGT	
Amount of menstruation		Yes	1 (1.56)
Small	15 (11.45)	No	63 (98.44)
Medium	96 (73.28)	Total	64 (100.00)
Massive	20 (15.27)		

年龄段均出现皮肤黏膜的色素沉着。色素沉着斑分布部位以口唇皮肤黏膜最多见（137/149，93.20%），其次为指趾末端皮肤（136/147，92.52%）和唇周（136/147，92.52%）。还有其他部位如眼睑下缘（56/147，37.58%），以及前胸、后背（3/147，2.01%）发现色素沉着斑（表3）。色素沉着斑出现年龄范围为0~35岁，中位年龄2岁（图2A）。共有114例（76.51%）患者在5岁之前就出现过黑斑，另外4例患者在成年后才出现（分别为23、25、28和35岁）。

全部队列都存在消化道息肉病史，其中75%

的患者在成年前（<18岁）发现消化道息肉（图2B）。87.69%的患者接受消化道内镜手术，66.92%的患者接受开腹手术。在有手术史的患者中，约30%的患者接受过妇科相关的手术治疗。

家族史方面，仅38.26%（57/149）的被调查者具有相关肿瘤家族史，44.30%（66/149）的被调查者具有黑斑和肠道息肉的家族史（表4）。

2.4 被调查者妇科临床表现、筛查及诊治现状

本研究中76%的被调查者提出妇科相关不适主诉，约一半的患者有两项及以上的不适主诉。约一半的患者曾出现子宫异常出血（83/149，

55.70%) 和阴道排液现象 (62/149, 41.61%), 此外约1/3的患者表示曾有过腹痛腹胀、阴道及外阴瘙痒, 25例患者 (16.78%) 主诉有同房出血 (表5)。

当问及既往妇科筛查时, 仅有不到一半患者曾接受过HPV检测和TCT: 47.65%患者接受过HPV检测, 92.96%为HPV阴性; 43.75%接受过TCT, 其中阴性率高达88.57% (未发现病变), 其他阳性结果均筛查出癌细胞。113例 (75.84%) 患者在既往就诊中接受过影像学检查: 以妇科超声 (110/113, 97.35%) 为主, 另外还包括计算机体层成像 (computed

tomography, CT) (93/113, 82.30%)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) (34/113, 30.09%) 及正电子发射计算机体层成像 (positron emission tomography and computed tomography, PET/CT) (12/113, 10.62%) 等。仅53例 (35.57%) 被调查者表示接受过血液肿瘤指标检测 (表5)。

仅36.91% (55/149) 的患者接受过基因检测, 55例患者中有52例 (94.5%) 主诉存在STK11胚系突变, 有3例患者基因检测未见STK11胚系突变, 但临床诊断明确 (口唇皮肤黏膜黑斑、胃肠道错构瘤样息肉等), 建议对患者进一

表3 本队列PJS患者的既往史
Tab. 3 Past history of PJS patients in this cohort

[n (%)]			
Past history		Number of patients	
Tumor history			
Yes		23 (15.44)	
No		126 (84.56)	
Total		149 (100.00)	
Tumor treatment			
Surgical procedures		22 (95.65)	
Chemotherapy		15 (65.21)	
Radiotherapy		9 (39.13)	
Molecularly targeted therapy		2 (8.70)	
Immunotherapy		2 (8.70)	
Total		23 (100.00)	
Current status			
Complete response		5 (21.74)	
Partial response		1 (4.34)	
Stable disease		11 (47.83)	
Progressive disease		4 (17.39)	
Death		2 (8.70)	
Total		23 (100.00)	
Dark spot history			
Yes		147 (98.66)	
No		2 (1.34)	
Total		149 (100.00)	
Body parts			
Oral mucosa		137 (91.95)	
Hands and feet		136 (91.28)	
Around lips		136 (91.28)	
Lower eyelid		56 (37.58)	
Chest and back		3 (2.01)	
No black spots ever found		2 (1.34)	
Total		149 (100.00)	
Gastrointestinal polyps history			
Yes		149 (100.00)	
No		0 (0.00)	
Total		149 (100.00)	
Treatment			
Endoscopic surgery		131 (87.92)	
Abdominal surgery		88 (59.06)	
Regular endoscopy		23 (15.44)	
Laparoscopic surgery		11 (7.38)	
Medication		3 (2.01)	
Untreated		1 (0.67)	
Total		149 (100.00)	
Surgical history (except gynecological procedures)			
Yes		87 (58.39)	
No		62 (41.61)	
Total		149 (100.00)	
Gynecological surgery history			
Yes		44 (29.53)	
No		105 (70.47)	
Total		149 (100.00)	

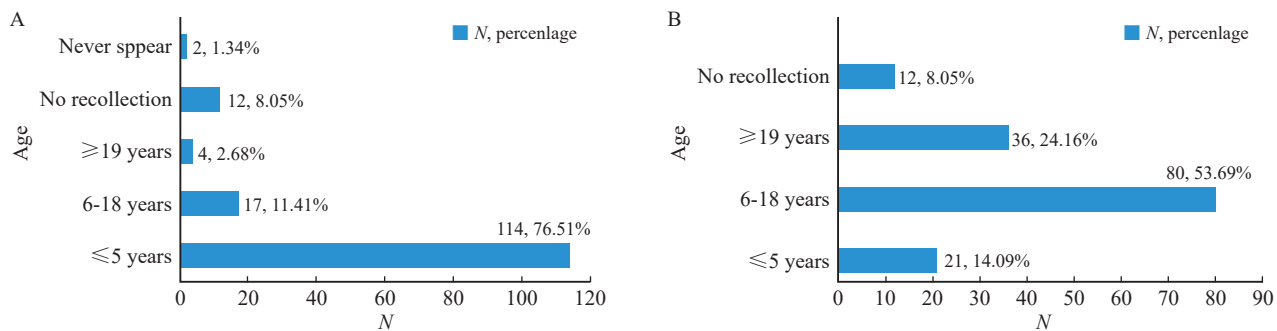


图2 本队列黑斑 (A) 和消化道息肉 (B) 出现年龄分布柱状图

Fig. 2 Age onset of the dark spots (A) and the gastrointestinal polyps (B) appearance in this cohort

表4 本队列PJS患者的家族史

Tab. 4 Family history of PJS patients in this cohort

[n (%)]	
Family history	Number of patients
Tumor family history	
Yes	57 (38.26)
No	92 (61.74)
Dark spot and gastrointestinal polyps family history	
Yes	66 (44.30)
No	83 (55.70)

步行STK11的多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 检测以排除大片段重排的可能, 3例患者均因经济原因暂缓 (表5)。

55例行基因检测的调查者中仅约33%有家族肿瘤史, 与整体情况 (38.26%的被调查者有相关肿瘤家族史) 基本相符 ($P>0.05$)。60%接受基因检测的患者为大学及硕士研究生学历, 远远高于被调查者的平均受教育水平 (接受高等教育的患者仅占45%) ($P<0.0001$)。另外, 55例患者中受教育水平较低 (初中及以下) 的女性患者有11例 (20%), 但远低于总体调查人群中初中及以下水平患者的比例 (约28%) ($P<0.0001$, 表5)。

在对79例月经不调患者的进一步调查中, 18例患者主诉经量过多, 11例患者主诉经量过少, 还有5例患者停经半年及以上, 值得注意的是其中有4例正在接受乳腺癌术后的内分泌治疗

(表6)。

在对62例阴道积液患者的进一步调查中, 41.94% (26/62) 的患者表示内裤总是沾湿, 约1/3患者则需要护垫和卫生巾来维持正常生活, 其中有5例患者表示夜间会出现卫生巾浸透需要反复更换的情况 (表7)。

2.5 被调查者癌症发生情况及诊治现状

2.5.1 癌症发生情况及诊治现状

本队列149例PJS患者中有23例 (15.44%) 患癌, 诊断出33例癌症 (部分患者罹患多种肿瘤)。主要肿瘤类型为子宫颈癌、卵巢肿瘤、乳腺癌及肠道肿瘤 (图3)。仅2例患者由于癌症分期晚失去手术指征, 11例 (47.83%) 患者接受了化疗, 5例 (21.74%) 接受了放疗, 还有2例接受了靶向治疗和免疫治疗。目前这些肿瘤患者中, 疾病稳定11例 (48%), 完全缓解5例 (22%), 部分缓解1例 (4%), 4例 (17%) 出现复发转移, 2例 (9%) 死亡 (表3)。

2.5.2 子宫颈病变发生情况及诊治现状

在肿瘤占比最高的GAS中 (共15例, 表8), 中位发生年龄为35岁, 范围为28~53岁, 仅有3例患者疾病诊断于绝经后。关于临床症状, 仅60%的患者表示有数年明显的阴道积液现象, 但这样的临床表现并不是绝对的, 有6例 (6/15, 40%) 患者否认出现阴道积液。其中1/3的患者 (5例, 病例1、3、10、14和15) 出现了女性生殖道多部位同步胃型黏液性病变 (synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract, SMMN-FGT)。

表5 本队列PJS患者的妇科主诉及相关检查情况

Tab. 5 Gynecology-related complaints and related tests of PJS patients in this cohort

[n (%)]

Item	Number of patients	Item	Number of patients
Gynecology-related complaints		Total	35 (100.00)
Irregular menstrual periods	83 (55.70)	Radiographic examination	
Watery vaginal discharge	62 (41.61)	Ultrasound	110 (73.83)
Pruritus of vagina or vulva	46 (30.87)	CT	93 (62.42)
Abdominal pain or distention	44 (29.53)	MRI	34 (22.82)
No significant symptoms	35 (23.49)	PET/CT	12 (8.05)
Intercourse bleeding	25 (16.78)	No examination has been performed	36 (24.16)
Total	149 (100.00)	Total	149 (100.00)
HPV test: perform		Tumor markers	
Yes	71 (47.65)	Yes	53 (35.57)
No	78 (52.35)	No	96 (64.43)
Total	149 (100.00)	Total	149 (100.00)
HPV test results		Genetic test	
Positive	5 (7.04)	Yes	55 (36.91)
Negative	66 (92.96)	No	94 (63.09)
Total	71 (100.00)	Total	149 (100.00)
TCT: perform		STK11 mutation	
Yes	35 (43.75)	Positive	52 (94.55)
No	45 (56.25)	Negative	3 (5.45)
Total	80 (100.00)	Total	55 (100.00)
TCT results		Combining other mutations	
NILM	31 (88.57)	Yes	7 (14.00)
LSIL	0 (0.00)	No	43 (86.00)
HSIL	0 (0.00)	Total	50 (100.00)
Cancer cells	4 (11.43)		

表6 本队列PJS患者月经不调的具体表现

Tab. 6 Specific manifestations of irregular menstruation in PJS patients in this cohort

[n (%)]

Specific manifestation	Number of patients
Uncertain intermenstrual interval	53 (67.09)
Long intermenstrual interval (≥ 40 d)	29 (36.71)
Short intermenstrual interval (≤ 20 d)	10 (12.66)
Uncertain menstrual volume	30 (37.97)
Long menstrual volume	18 (22.78)
Short menstrual volume	11 (13.92)
Menopause for six months or more	5 (6.33)

病例1，34岁，无阴道排液史，病理学检查提示宫颈非典型LEGH伴GAS，子宫内膜非典型增生伴局部癌变G1（病灶偏子宫下段）及卵巢黏液腺癌。病例3，50岁，有明确10年以上阴道排液史，病理学检查提示GAS，卵巢黏液腺癌。病例10，35岁，无阴道排液史，病理学检查提示GAS，卵巢黏液腺癌。病例14，28岁，有10年以上明确阴道排液史，病理学检查提示GAS，子宫下段弥漫非典型LEGH。病例15，31岁，无阴道排液史，病理学检查提示子宫颈微偏腺癌，子宫内膜样腺癌G1（病灶偏子宫下段）。

仅6例（6/15，40%）患者在发病前生育，另外9例均无妊娠史，在因子宫颈癌切除子宫后，有2例患者选择领养。6例完成生育要求的患者全

部系自然受孕, 均未实现遗传阻断。

表7 本队列PJS患者阴道水样分泌物的具体表现

Tab. 7 Specific manifestations of watery vaginal discharge in PJS patients in this cohort

[n (%)]	
Specific manifestation	Number of patients
Underwear stained	26 (41.94)
Protective cushion soaked	18 (29.03)
No special attention needed	13 (20.97)
Sanitary towel soaked	5 (8.06)

在15例GAS患者中, 仅7例接受了标准化的广泛全子宫切除+双附件切除+盆腔淋巴结清扫+腹主动脉旁清扫+/-大网膜切除术。3例患者由于术前诊断为卵巢黏液性癌, 因此接受了卵巢癌肿瘤减灭术, 术中仅进行了全子宫切除, 未行子宫旁切除。另有5例患者, 反复深入沟通、回顾病史, 1例系当地医师对GAS的高度恶性生物学行为不了解, 考虑患者临床分期为 I A1, 仅予以全子宫+双侧输卵管切除术。另外4例系当地医疗条件限制, 当地医师无资质或无法完成广泛全子宫切除手术。其中3例由于未得到规范的手术治疗和分期, 已经出现复发转移, 其中有2例在放化疗过程中出现疾病进展。7例接受了广泛全子宫切除手术+淋巴结清扫(盆腔淋巴结+腹主动脉旁淋巴结)分期手术的患者中, 有4例出

现淋巴结转移, 3例处于早期(I ~ II 期), 早期的3例中有1例(临床分期为 I B2)患者术后放化疗未控, 疾病进展, 放弃进一步治疗, 术后17个月去世。辅助治疗方面, 本研究中73.33%(11/15) 患者接受了术后辅助治疗。

被调查者中6例PJS患者被诊断为LEGH(表9), 中位发病年龄为29岁(11 ~ 38岁), 较子宫颈癌发生年龄相差约6年病程。其中有2例系非典型LEGH, 为癌前病变。2例中仅1例完成生育(LEGH病例2), 患者30岁, 16岁肠套叠, 就诊后进一步基因检测确诊为PJS(图4)。由于多年阴道流血病史到复旦大学附属妇产科医院就诊, 影像学检查提示宫颈多囊性病灶(图5), 阴道镜检查见宫颈表面腺体大量积液。活组织病理学检查确诊为非典型LEGH后予以全子宫+双侧输卵管卵巢切除术。

另1例非典型LEGH患者28岁, 无阴道流血病史, 因卵巢囊肿行MRI检查偶然发现宫颈多囊性病灶, 阴道镜活组织病理学检查提示非典型LEGH。患者由于未婚未育, 接受宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP), 目前严密随访中, 最近1次随访显示, 患者无阴道流血、不规则阴道流血等相关症状, 宫颈肿块未有增大, LEEP术后病理学检查提示为LEGH。

另外4例单纯LEGH患者, 2例系阴道镜活检

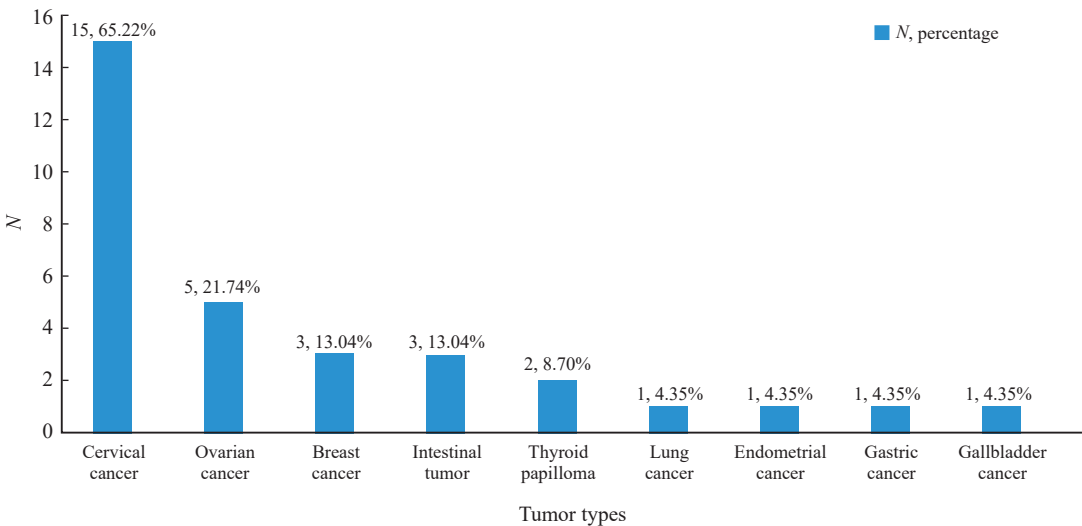


图3 队列中PJS患者肿瘤类型分布柱状图
Fig. 3 Cancer pattern-associated with PJS in this study cohort

表8 队列中15例伴有GAS的PJS患者诊疗情况

Tab. 8 Diagnosis and treatment of 15 PJS patients with GAS in this cohort

Case	Age/year	G	P	Menopause	Watery discharge	Pathology	Surgery	Adjuvant therapy
1	34	0	0	Pre	-	Ovarian mucinous cancer, GAS, EEC G1 (SMMN-FGT)	TH + BSO	-
2	43	0	0	Pre	+	GAS	TH + BSO	+
3	50	3	1	post	+	Ovarian mucinous cancer, GAS (SMMN-FGT)	TH + BSO + PVLN	+
4	35	2	1	Pre	-	GAS	TH + BSO	+
5	43	2	1	Pre	+	GAS	RH + BSO + PVLN + PALN	+
6	29	0	0	Pre	-	GAS	TH + BSO	+
7	32	0	0	Pre	+	GAS	RH + BSO + PVLN + PALN	+
8	53	1	1	Post	+	GAS	RH + BSO + PVLN + PALN	-
9	46	0	0	Post	+	GAS	TH + BSO	+
10	35	2	1	Pre	-	Ovarian mucinous cancer, GAS (SMMN-FGT)	TH + BSO	+
11	41	6	2	Pre	+	GAS	RH + BSO + PVLN + PALN + omentectomy	+
12	28	0	0	Pre	+	GAS	RH + BSO + PVLN + PALN + omentectomy	-
13	40	0	0	Pre	-	GAS	TH + bilateral salpingectomy	-
14	28	0	0	Pre	+	GAS, AEH (SMMN-FGT)	RH + BSO + PVLN + PALN + omentectomy	+
15	31	0	0	Pre	-	GAS, AEH (SMMN-FGT)	RH + BSO + PVLN + PALN	+

RH: Radical hysterectomy; TH: Total hysterectomy; BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy; PVLN: Pelvic lymph node; PALN: Para-aortic lymph nodes; AEH: Atypical endometrial hyperplasia.

后诊断，另外2例系LEEP术后诊断。目前均每3个月严密随访中。值得注意的是，保守治疗的5例患者均因占位性病变体积大，桶状病变累及整个宫颈，无法实现病灶完全切除。

2.6 被调查者基因突变情况

2.6.1 STK11基因突变基本情况

本队列中55例被调查者接受了STK11突变筛查，52例被检测出携带致病性明确的STK11突变，检出率为94.5%。其中34例（65.45%）患者提供了完整有效的基因检测报告，共检出STK11

突变28个（表10）。有2例无亲缘关系的患者均携带剪切点突变STK11 c.598-2A>G，其中1例于30岁罹患GAS，病理学检查同时提示子宫内膜样腺癌G1，卵巢双侧环小管性索间质瘤，而另1例携带者35岁，目前未发生恶性肿瘤。无义突变STK11 c.250A>T亦发生在2例无亲缘关系的患者（分别来自安徽和浙江）中，其中1例28岁被诊断为GAS，另1例32岁被诊断为LEGH。

队列中共携带的28个STK11胚系突变中，有5个突变从未报道过，分别分布在1、4、7号

表9 6例非典型LEGH的PJS病例情况
Tab. 9 Six PJS patients with atypical LEGH

Case	Age/year	G	P	Menopause	Watery discharge	Pathology	Surgery
1	28	0	0	Pre	-	Atypical LEGH	LEEP
2	30	3	1	Pre	+	Atypical LEGH	TH+BSO
3	15	0	0	Pre	+	LEGH	Colposcopic biopsy
4	11	0	0	Pre	+	LEGH	Colposcopic biopsy
5	38	1	1	Pre	+	LEGH	LEEP
6	37	1	1	Pre	+	LEGH	LEEP

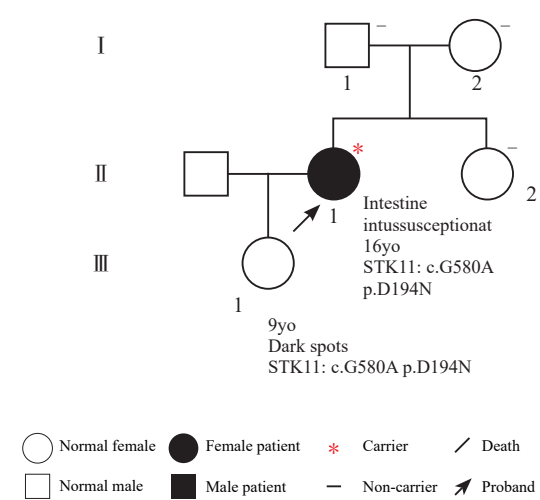


图4 LEGH病例2的家系图
Fig. 4 Family tree of LEGH case 2

Patient as the proband and her daughter both had the *STK11* c.G580A (p.D194N) mutation.

外显子, 以及7号内含子上, 包括9个 (9/30, 30.00%) 错义突变、1个 (1/30, 3.33%) 7号外显子上的插入突变和20个 (20/30, 66.67%) 导致表达蛋白被截断的突变 (包括3个无义突变、9个移码突变、6个外显子大片段缺失及2个剪切位点突变)。

2.6.2 突变位置

本研究收集到的*STK11*突变遍布整个基因不同的外显子或功能区区域, 但是未发现位于非编码的9号外显子上的突变。其中4例 (4/30, 13.33%) 患者的突变发生在内含子区域, 6例突变 (6/30, 20%) 集中在*STK11*基因的7号外显子 (E7) 区域。功能域分布上, 有14例 (14/30,

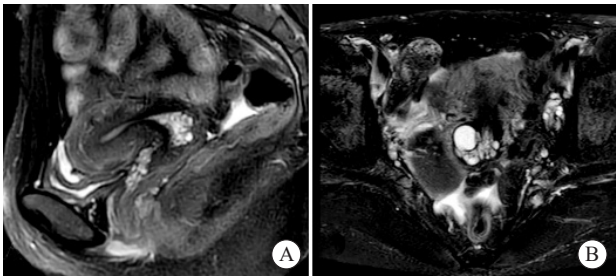


图5 LEGH病例2的MRI
Fig. 5 MRI of LEGH case 2

A: Sagittal section; B: Axial section. The uterus presents anterior flexion, and the size of the uterus was 5.4 cm×6.2 cm×4.0 cm. The endometrium was not thickened, without obvious abnormal signal. The cervix had a mass shadow with multiple cysts, the size was about 3.9 cm×3.0 cm×2.8 cm, uneven enhancement was seen after enhancement, and no obvious abnormal signal foci were seen around the uterus. There were no obvious abnormalities in bilateral ovaries and bilateral appendage areas. The bladder was well filled, the bladder wall is not thickened, and there was no obvious abnormal signal shadow on the bladder wall. There was no obvious abnormal signal shadow in the vagina, urethra and rectum. No lymph node abnormality was seen. A small amount of free fluid signal in recto-uterine pouch.

46.67%) 患者突变累及功能域XI。

2.6.3 基因型-表型联系: 突变类型与癌症风险

在30例被检测并提供*STK11*突变信息的PJS患者中, 20例 (20/30, 66.67%) 携带导致表达蛋白被截断的突变, 多于携带非截断突变的患者。非截断突变组恶性肿瘤或癌前病变的发病率为60% (6/10), 截断突变组为50% (10/20), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

诊断年龄稍有不同, 携带截断突变患者的首次确诊中位年龄为29岁 (15~42岁), 携带非截断突变患者为32岁 (26~42岁), 差异无统计学意义 ($Z=-1.51, P=0.13$)。

表10 队列中30例PJS女性患者的STK11基因突变情况

Tab. 10 STK11 gene mutations of 30 PJS female patients in this cohort

Case	E/I	Domain	cDNA change	Protein change	Mutation type	History of tumor	Age of onset/year
1	E5	VIII, IX	c.644delG	p.G215Afs*72	Truncation	LEGH	38
2	I4	VII	c.598-2A>G		Truncation	No cancer	
3	I4	VII	c.598-2A>G		Truncation	EC and GAS	30
4	I6	XI	c.863-8_870del	p.Met289fs	Truncation	No cancer	
5	E7	XI	c.866T>G	p.M289R	Non-truncation	Breast cancer and thyroid cancer	42
6	E7	XI	c.891G>C	p.R297S	Non-truncation	Watery vaginal discharge	
7	E1	I	c.160delC	p.L54Cfs*10	Truncation	Watery vaginal discharge	
8	E1	I	c.206C>A (novel)	p.Ser69*	Truncation	No cancer	
9	E7	XI	c.897_898insATCCGGCAG (novel)	p.Q305_H306insIRQ	Non-truncation	No cancer	
10	E1	II	c.250A>T	p.Lys84*	Truncation	GAS	28
11	E1	II	c.250A>T	p.Lys84*	Truncation	LEGH	32
12	E4	VIB	c.539_560del22nt (novel)	p.G180Vfs*100	Truncation	GAS	42
13	E7	XI	c.877G>T	p.E293X	Non-truncation	No cancer	
14	E4	VIB	c.A527G	p.D176G	Non-truncation	Ovarian cancer	33
15	E4	VII	c.G580A	p.D194N	Non-truncation	Atypical LEGH	31
16	E1-E10	I -XI	19p13.3 (1160000-1250000del)		Truncation	No cancer	
17	E7	XI	c.910C>T	p.R304W	Non-truncation	No cancer	
18	E4	VIB	c.540delG	p.G180Gfs*	Truncation	No cancer	
19	E1-E10	I -XI	E1-10 del		Truncation	No cancer	
20	E1-E11	I -XI	E1-E11 del		Truncation	Gastric cancer	23
21	E4	VIB	c.518delT (novel)	p.Val173Glyfs*114	Truncation	No cancer	
22	E1	I - II	del exon1		Truncation	No cancer	
23	E6	XI	c.843dup	p.P281Pfs*4	Truncation	No cancer	
24	E1-E3	I -VIA	E1-E3del		Truncation	LEGH	15
25	E2-E6	III -XI	E2-E6del		Truncation	LEGH	18
26	E7	XI	c.890G>A	p.R297K	Non-truncation	LEGH	26
27	I7	XI	c.921-1G>C (novel)	p.Arg297Ser	Non-truncation	GAS	28
28	E5	VII	c.598_602del	p.A200fs	Truncation	GAS	42
29	E8	XI	c.998_1002delCAGC	p.Arg333fs	Truncation	GAS	26
30	E5	VIII	c.658C>T	p.Gln220Ter	Non-truncation	GAS	36

E: Exon; I: Intron.

3 讨 论

本研究共纳入中国PJS女性患者149例，探索PJS相关妇科疾病的发生情况及诊治现状。由于

PJS的罕见性，本研究是中国迄今为止关注女性PJS群体最大的同质队列研究。所有入组患者均为中国人，涉及中国34个省级行政区中的25个，其中98%的被调查者为汉族，另外，确诊为PJS的已故女性患者的信息由家属代为填写，也被回

顾性地纳入,从而限制了潜在的幸存偏差。

本问卷基于目前PJS患者的妇科临床诊疗情况、患者反馈结合相关文献阅读,完全自主针对性设计调查问卷,在广泛发布前,进行了纳入30名被调查者的前导研究和反馈修改。充分评估验证问卷的信效度后,在线上、线下同时发布。本问卷的平均填写时间为13.6 min,可在被调查者空余碎片时间内快速填写上传,亦可在门诊候诊时纸质填写。问卷方便易读,总体回应率为59.6%,远高于其他遗传咨询相关问卷的回应率(38.7%~44.0%)^[7-8]。

本次调查问卷采用线上、线下匿名填写,线下问卷回应率远高于线上,较低的线上回应率提示未就诊患者可能对PJS和相关筛查、遗传咨询的认知水平及重视程度不够,依从性欠佳。本研究纳入患者分布于全国25个省、直辖市及民族自治区,分布范围广,且患者的地域分布无明显的城乡差别,一半以上的被调查者系大学及大学以上学历,受教育水平高于中国普通人群。收入分布则以中低收入为主,约40%的被调查者每月收入低于3 000元,这对于需要长期高频率在医院筛查就诊的PJS女性群体来说,经济、社会地位及导致的社会心理问题需要引起社会重视。约7成患者对于疾病的相关认知、了解来源于医师,约3成患者平时会自主查阅学习相关资料;同时被调查人群在生活方式上更加健康、自律,仅约10%的患者有吸烟和长期饮酒的习惯。因患者群体中自发产生的“绿茶的主要成分儿茶素有一定的抗炎和抗癌效果”观念,约1/4的患者养成了长期饮茶的生活习惯^[9]。

家族史方面,约60%的患者无PJS相关家族史,考虑系新发突变,比遗传综合征总体约40%系新发突变比例更高,但也有可能系样本量局限造成的偏差。相关研究^[10]认为PJS相关妇科肿瘤发病年龄左偏,明显年轻于其他相关肿瘤,卵巢肿瘤发病中位年龄约为28岁(4~57岁),宫颈肿瘤发病中位年龄约为34岁(23~54岁)。本研究被调查者年龄分布集中在21~40岁,肿瘤患者中位发病年龄为34岁,癌症发病谱前3位为GAS、卵巢癌及乳腺癌。仅有日本的相关报道^[11](PJS患者中妇科系统恶性肿瘤比乳腺癌更

常见)与本研究结果一致,这可能是亚洲PJS女性患者癌症分布的一个特征,也有可能由于本研究系妇科肿瘤中心发起所导致的偏差。

本研究中GAS的中位发生年龄为35岁(28~53岁),尽管样本量有限,但与目前的报道基本一致。在临床症状方面,大部分患者表示有数年阴道排液史,但40%的患者否认有此情况。这说明虽然阴道排液是GAS重要的临床表现,但并不绝对,只能在临床诊断中有所警觉,并不能参考阴道排液判断疾病是否发生及其严重程度。其中1/3的患者出现了SMMN-FGT现象,目前SMMN-FGT的发病率极低,全世界仅报道了34例^[12-13],PJS女性患者发生SMMN-FGT的概率更高,但是由于系罕见病,病例数有限,目前发生率及风险比不详,但是推荐当患者确诊SMMN-FGT后,应进行肿瘤遗传学评估和STK11基因检测,以便及时识别PJS^[14-15]。

GAS手术患者仅40%完成了生育,均系自然受孕,未实现遗传阻断。其余均无妊娠史,有2例患者在术后领养子女。较低的生育完成率、生育咨询和遗传阻断接受度可能主要由于目前临床对于PJS的了解局限,遗传咨询普及度低。干预介入不及时,使得发生妇科肿瘤的PJS女性患者失去了优生优育的机会。考虑到中国的民族文化因素,在与患者交谈时发现这对于患者的生活规划、社会认可度及社会对此家庭的态度都造成了巨大的负面影响。

本研究中,仅不到一半的患者接受了手术标准治疗,然而进一步分析发现,由于GAS呈高度侵袭性,易发生远处转移,因此治疗困难,预后差。由于GAS较高的复发率(约为40%),使得本队列中患者的复发率在广泛全子宫切除手术组和全子宫切除手术组中差异无统计学意义,当然这与患者术中分期、术后是否接受进一步辅助治疗等其他因素密切相关。

因GAS恶性程度高,易出现远处转移,建议适当放宽术后放化疗指征,但GAS这一特殊组织学类型是否应作为术后辅助治疗的独立高危因素有待进一步研究证实。由于GAS与宫颈小细胞神经内分泌癌的生物行为特征相似,在目前缺乏标准治疗方法的情况下,可参照美国国立

综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）子宫颈癌临床实践指南2022年第1版中新增的对子宫颈小细胞神经内分泌癌的治疗推荐：无论首选手术或放疗，所有患者均建议补充化疗^[16-17]。然而由于GAS对化疗的缓解率约为36.8%，效果较差；对放疗的缓解率约为50.0%，因此很多临床医师会充分结合患者术后一般情况及个人意愿决定是否辅助一线放化疗，或直接根据基因检测相关结果进行个体化治疗。本研究中仅73.33%的患者接受了术后辅助治疗。

本队列中6例被诊断为LEGH患者的中位发病年龄为29岁（11~38岁），较GAS发生年龄相差约6年病程，远短于HPV相关的宫颈鳞癌、腺癌10年以上的疾病进展病程。仅1例子宫颈非典型LEGH患者完成生育后接受了全子宫+双侧附件切除，由于患者仅30岁，切除双侧卵巢后，围绝经期症状严重，考虑PJS女性患者乳腺癌发病年龄较晚，PJS患者发生乳腺癌风险在50岁时为13%，在60岁时为31%，在70岁时为45%^[18]，在充分告知患者乳腺肿瘤风险后，予以小剂量（1 mg）雌激素替代治疗，缓解症状。同时严密随访患者的乳腺情况，目前PJS女性患者在妇科肿瘤术后接受小剂量（1 mg）的雌激素替代治疗，对乳腺癌发生风险的影响仍有争议，需要更多大样本的前瞻性临床试验进一步探索。

保守治疗的非典型LEGH患者均因子宫颈占位性病变更大，桶状累及整个子宫颈，无法实现病灶完全切除。无法切净的非典型LEGH的随访是否安全，目前的临床筛查方案各异，无统一、高级别证据支持的指南指导，是否有漏诊、误诊风险目前充满争议。尤其在PJS患者中，其随访安全性尚需更多临床证据。

临床表现在不同PJS患者之间差异巨大，促使我们对于潜在的基因型和表型之间的关联进行了进一步研究。已有不同的研究报道了恶性肿瘤相关的基因型-表型间可能的关系，但目前没有一致结论。在STK11基因上不同位点、不同类型的突变可能影响其蛋白的表达，从而进一步影响PJS患者的临床表现。Lim等^[19]分析了240例携带STK11基因突变的患者后发现，突变位点

在基因中并非随机分布而且携带STK11基因3号外显子突变的患者相比未携带3号外显子突变的患者有更高的患癌风险，尤其是患胃肠道癌症的风险。另一项研究^[20]发现，携带STK11基因6号外显子突变的患者患癌风险更高。本研究收集到的STK11突变遍布整个基因不同的外显子或功能区区域，但是未发现位于非编码的9号外显子上的突变。作为突变最富集的外显子，7号外显子（E7）集中了20%（6/30）的STK11突变。近一半突变累及功能域XI，与之前报道^[21]比例接近，携带者中2例出现GAS，1例胃癌，1例甲状腺癌和乳腺癌。与之前报道认为与功能域XI相关的癌症全部来源于消化系统的结论相左，我们认为功能域XI可能与妇科相关肿瘤的发生、发展存在相关性。由于本研究数据量有限，与更高妇科疾病风险相关的突变位置需要更多数据和研究证实。

本研究就基因突变的类型与PJS患者临床表型之间的关系进行探究，结果显示60%的STK11突变系蛋白截断突变，进一步分析发现，与非截断突变相比，被调查者的恶性肿瘤或癌前病变的发病率及发病年龄差异无统计学意义。Hearle等^[22]更大样本的关于135个STK11胚系突变的研究发现，STK11基因突变的位点及类型并没有明显地影响患者的患癌风险。然而，也有较小样本量的研究认为截断突变与更严重的表型相关的可能性，一项意大利队列研究^[23]分析了99例携带STK11突变的PJS患者的基因突变情况与癌症风险间的关系后，发现携带蛋白截断突变的患者患癌风险更高，由于目前研究的样本量均有限，在一定程度上影响了其结论的可靠性。本研究报道了4个STK11胚系突变点，从而扩大了已知致病和癌症相关的STK11突变的范围。

在PJS中，女性患者非消化道肿瘤的发生风险远高于男性，妇科肿瘤、乳腺癌的相关发生风险高于消化道肿瘤，因此需要额外重视子宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌等的监测。国内的罕见病认知和诊疗尚处于起步阶段，对于女性患者妇科相关临床工作需要全国各大中心积极开展、互通协作，进一步完善妇科肿瘤遗传咨询、基因检测、生殖遗传阻断的流程，以期提高PJS患者的诊断

率、妇科健康筛查意识及相关妇科疾病的预后,给患者带来更多获益。

同时本队列检测出新的*STK11*胚系突变,丰富了PJS患者基因突变数据库。具有截断突变的患者发生癌症例数较多,但还需要在更大样本的队列研究中证实并在更多的基础研究中探索其机制。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] GIARDIELLO F, TRIMBATH J. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(4): 408-415.
- [2] 李白容, 孙涛, 蒋宇亮, 等. Peutz-Jeghers综合征发病机制及临床诊治研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(9): 576-582.
LI B R, SUN T, JIANG Y L, et al. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome [J]. World Chin J Dig, 2019, 27(9): 576-582.
- [3] KHANNA K, KHANNA V, BHATNAGAR V. Peutz-Jeghers syndrome: need for early screening [J]. BMJ Case Rep, 2018, 11(1): e225076.
- [4] VAN LIER M G, WAGNER A, MATHUS-VLIEGEN E M, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6): 1258-1264; author reply 1265.
- [5] WAGNER A, ARETZ S, AURANEN A, et al. The management of Peutz-Jeghers syndrome: European hereditary tumour group (EHTG) guideline [J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 473.
- [6] LATCHFORD A, COHEN S, AUTH M, et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome in children and adolescents: a position paper from the ESPGHAN polyposis working group [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68(3): 442-452.
- [7] 薛誉, 石月, 徐言, 等. 妇科肿瘤诊疗中遗传咨询开展现状的问卷调查 [J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(6): 641-650.
XUE Y, SHI Y, XU Y, et al. Questionnaire survey on status quo of genetic counseling on gynecologic tumors [J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2021, 42(6): 641-650.
- [8] FREY M K, LEE S S, GERBER D, et al. Facilitated referral pathway for genetic testing at the time of ovarian cancer diagnosis: uptake of genetic counseling and testing and impact on patient-reported stress, anxiety and depression [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 280-286.
- [9] FARHAN M. Green tea catechins: nature's way of preventing and treating cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10713.
- [10] 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.
- [11] ISHIDA H, TAJIMA Y, GONDA T, et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan [J]. Surg Today, 2016, 46(11): 1231-1242.
- [12] FADARE O. Mucinous proliferations of the uterine corpus: comprehensive appraisal of an evolving spectrum of neoplasms [J]. Adv Anat Pathol, 2022, 29(5): 275-296.
- [13] MIKAMI Y. Gastric-type mucinous carcinoma of the cervix and its precursors-historical overview [J]. Histopathology, 2020, 76(1): 102-111.
- [14] 顾伟勇, 陶祥, 张丽虹, 等. 女性生殖道同期发生的黏液上皮化生和肿瘤 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(11): 845-850.
GU W Y, TAO X, ZHANG L H, et al. Synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract [J]. Chin J Pathol, 2018, 47(11): 845-850.
- [15] 陈默, 李佳佳, 陶祥, 等. 女性生殖道同期发生的黏液性上皮化生和肿瘤14例分析 [J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(3): 402-410.
CHEN M, LI J J, TAO X, et al. Clinical analysis of 14 cases of synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2022, 49(3): 402-410.
- [16] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, BEAN S, et al. Cervical cancer, version 1.2021 NCCN clinical practice guidelines in oncology [EB/OL]. (2020-10-02) [2022-05-10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
- [17] 周晖, 刘昀昀, 罗铭, 等. 《2021 NCCN子宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1098-1104.
ZHOU H, LIU Y Y, LUO M, et al. Interpretation of the NCCN clinical practice guidelines for cervical cancer(2021.v1) [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(11): 1098-1104.
- [18] TUNG N, LIN N U, KIDD J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1460-1468.
- [19] LIM W, OLSCHWANG S, KELLER J J, et al. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers [J]. Gastroenterology, 2004, 126(7): 1788-1794.
- [20] MEHENNI H, RESTA N, PARK J G, et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers [J]. Gut, 2006, 55(7): 984-990.
- [21] WANG Z Q, WANG Z, WANG Y, et al. High risk and early onset of cancer in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome [J]. Front Oncol, 2022, 12: 900516.
- [22] HEARLE N, SCHUMACHER V, MENKO F H, et al. *STK11* status and intussusception risk in Peutz-Jeghers syndrome [J]. J Med Genet, 2006, 43(8): e41.
- [23] RESTA N, PIERANNUNZIO D, LENATO G M, et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study [J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(7): 606-611.

(收稿日期: 2022-10-12 修回日期: 2022-11-16)