

# 林奇综合征家系调查及分析

唐朝阳 周菲 沈健 马翔 杜娟 王国光 刘铸 雷亿群 李远 张建平

南京医科大学第二附属医院普通外科 210000

通信作者:张建平, Email: zhang\_jp64@aliyun.com, 电话: 025-58509832

## Investigation and retrospective analysis of a family of Lynch syndrome

Tang Chaoyang, Zhou Fei, Shen Jian, Ma Xiang, Du Juan, Wang Guoguang, Liu Zhu,

Lei Yiqun, Li Yuan, Zhang Jianping



扫码阅读电子版

**【摘要】** 目的 回顾性调查分析林奇综合征家系的临床特征,并总结该病的诊疗经验及风险管控。**方法** 收集一个家族多例结直肠癌、卵巢癌成员的临床资料,绘制系谱图;筛选先证者行基因检测,明确突变位点;进一步对家系成员进行突变位点的基因筛查及访谈,分析疾病临床特征,诊疗及风险管控。**结果** 该家系五代共36人,已连续4代10人发病,其中8例结直肠癌,2例卵巢癌;9例接受手术治疗。先证者筛查26个遗传性结直肠癌相关基因位点,明确为MLH1突变,确诊林奇综合征。家系13人接受该位点检测,其中8人证实为突变基因携带者(5人已发病)。**结论** 有多个成员罹患肿瘤的家族,需警惕包括林奇综合征在内的遗传性疾病风险,并应进行相应遗传背景筛查,携带者需纳入风险管控。

**【关键词】** 林奇综合征; 结直肠癌,遗传性; 错配修复基因

**基金项目:**江苏省肿瘤个体化医学协同创新中心重大开

放课题(JX21817902/006);南京医科大学科技发展基金面上项目(2016NJMU020)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.11.013

林奇综合征是一种由错配修复基因(mismatch repair, MMR)突变导致的常染色体显性遗传病,该综合征有较高罹患结直肠癌和子宫内膜癌的风险,阳性携带者结直肠癌和子宫内膜癌的发病率分别为80%和60%,其他肿瘤的发生也高于普通人群<sup>[1-2]</sup>。林奇综合征的结直肠癌患者,占有结直肠癌的2%~3%<sup>[2]</sup>。南京医科大学第二附属医院普通外科对一个林奇综合征家族进行了家系调查并回顾性分析,报告如下。

### 一、资料与方法

1. 临床资料:该家族5代共36人,其中10人患癌,其中8人患结直肠癌,2人患卵巢癌,有9人接受手术治疗。至2018年1月健在31人,5人死亡,其中2例因结肠癌死亡,



### 三、讨论

在全球范围内,结直肠癌是最常见的癌症之一,已成为重大的公共卫生问题。高达 35% 的结直肠癌被认为与遗传因素相关,但目前只有 5%~10% 的结直肠癌(林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病、MUTYH 相关的息肉病等)被证实与结直肠癌易感基因突变有关<sup>[3]</sup>。

林奇综合征的发病特点是具有高度遗传性,患者易患结直肠癌、子宫内膜癌和其他恶性肿瘤,其中结直肠癌好发于结肠脾区的近端结肠,较少发生深层浸润和远处转移<sup>[4-5]</sup>。发病年龄较散发性人群明显年轻,但预后较好<sup>[6]</sup>。本家系具有林奇综合征的全部临床特征,病变多见于右半结肠,且Ⅲ、Ⅳ代中患结肠癌的 5 例患者中除去先证者(2017 年手术,健在),生存时间均超过 5 年,最长再发时间 28 年(Ⅲ5,健在)。

国内林奇综合征的临床文献报道较少,基于我国巨大人口基数,上述报道只是冰山一角。我国公众、甚至部分专业医务人员对该病尚缺乏充分认识,在临床工作中,存在忽视患者既往史及家属史的充分调查,导致该病诊断和登记的遗漏。经过多年的研究,国际上已对其形成临床诊断标准<sup>[7]</sup>、计算机临床预测模型<sup>[8]</sup>、筛查策略和风险管控共识<sup>[1-2,8-9]</sup>。而我国相关的研究、临床和公众宣传工作尚不尽如人意。本中心统计了 2015—2017 年共 369 例结肠癌病例,其中免疫组化提示 MMR(-) 16 例,占比 4.3%,低于欧美国家的 11%~19%<sup>[10-12]</sup>。

针对上述情况,我们认为,要重视对公众、尤其是医务工作者关于林奇综合征的科普及健康宣教工作。如有下述情况可视为高风险人群,需纳入遗传性结直肠癌的筛查:(1)新发的结直肠癌患者;(2)同一例患者≥2 次异时性结直肠癌;(3)结直肠癌患者同时性或异时性患其他部位肿瘤(胃癌、小肠癌、女性生殖系统癌、泌尿系统癌、肝胆系统癌);(4)家系中 2 例以上结直肠癌或卵巢癌。此外,结直肠癌患者 MMR 蛋白免疫组化缺失,建议进一步行基因测序,以明确突变位点,指导家系普查<sup>[13]</sup>。目前研究证实,与林奇综合征相关的错配修复基因主要有 MLH1、MSH2(占 85%~90%),MSH6 和 PMS2(占 10%~15%)<sup>[14]</sup>,本研究 2 个家系均为 MLH1 突变。我们进一步推荐针对高危人群的基因检测流程:(1)首先确定先证者,根据其病理及免疫组化结果利用二代测序技术进行遗传性结直肠癌相关的基因谱筛查,确认突变位点;(2)利用一代测序技术具有高准确性、简单、快捷和费用较低等优点,对其余家系成员进行突变位点检测验证;(3)确诊的携带者纳入疾病风险管控。

结合国内外林奇综合征现有的风险管控现状<sup>[1,8]</sup>。我们建议从以下几方面着手:(1)接受结直肠癌手术并确诊为林奇综合征者立即纳入风险管控;(2)携带者从 25 岁开始每年必须行结肠镜检查,若家系中最早的发病年龄<25 岁则先于该年龄的 5 年开始检查;(3)对于女性携带者 30~35 岁起每年进行妇科肿瘤检查;(4)30~35 岁起每 3~5 年行一次胃镜及十二指肠镜检查。我国是多民族国家,人口众多,林奇综合征的临床及遗传学特征与西方人种并不完全相同,急需建立

我国的林奇综合征家系基因突变登记及查询系统,以便更有效的管理,同时收集、保存林奇综合征的基因资源,制定符合我国国情的林奇综合征临床实践指南,更精准地指导我国林奇综合征的防控与诊治。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Lynch Syndrome: AGA Patient Guideline Summary [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 814-815. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.020.
- [2] Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of Lynch Syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 777-782; quiz e16-e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.036.
- [3] Loras M, Dow E, Macrae FA, et al. Update on hereditary colorectal cancer: improving the clinical utility of multigene panel testing[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(2): e293, e305. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.01.001.
- [4] 李小会, 赵文婕, 刘变英. 林奇综合征诊疗进展[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2016, 5(6): 513-518. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2016.06.012.
- [5] 何裕隆. 遗传性胃肠肿瘤研究现状[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11): 1222-1226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.003.
- [6] 房殿春. 遗传性非息肉病性大肠癌的诊断与治疗[J]. *中华消化内镜杂志*, 2002, 19(3): 190-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2002.03.041.
- [7] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(6): 1453-1456. DOI: 10.1016/s0016-50(99)70510-x.
- [8] Giardiello FM, Allen JL, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.001.
- [9] Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1322.
- [10] Zumstein V, Venzens F, Zettl A, et al. Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients[J]. *Swiss Med Wkly*, 2016, 146: 14315. DOI: 10.4414/sm.w.2016.14315.
- [11] Berera S, Koru-Sengul T, Miao F, et al. Colorectal tumors from different racial and ethnic minorities have similar rates of mismatch repair deficiency[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(8): 1163-1171. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.037.

- [12] Lee-Kong SA, Markowitz AJ, Glogowski E, et al. Prospective immunohistochemical analysis of primary colorectal cancers for loss of mismatch repair protein expression[J/CD]. Clin Colorectal Cancer, 2010, 9(4):255-259. DOI:10.3816/CCC.2010.n.038.
- [13] 高显华,张卫,刘连杰,等. 林奇综合征的筛查策略和综合应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(7):684-688. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.016.
- [14] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(10):919-932. DOI:10.1056/NEJMra012242.
- (收稿日期:2018-11-25)  
(本文编辑:万晓梅)