参考资料

遗传性肠道肿瘤

结直肠癌（CRC）是美国第四大最常被诊断出的癌症，也是导致癌症死亡的第二大主要原因。癌症预防、筛查和更好治疗方式大大改善了CRC发病和死亡的情况。在全球范围内，结直肠癌新发病例高达93万，在我国每年新发病例高达13-16万人，已经成为中国五大癌症之一。我国结直肠癌发病有一个明显的特点：结直肠癌多发生在中年以上的男性，发病年龄以40-60岁之间居多，30岁以下的结直肠癌患者比欧美更为多见。

CRC通常是偶发性的，但是家族性癌症综合征在这种疾病中也很常见。CRC的遗传易感性包括定义明确的遗传综合征，包括Lynch综合征（也称为遗传性非息肉性结肠直肠癌或HNPCC），家族性腺瘤性息肉病（FAP）和MutY人类同源物（MUTYH）相关性息肉病（MAP）。 其他综合征包括Muir-Torre，Turcot，Gardner，Cowden，Bannayan-Riley-Ruvalcaba，Peutz-Jeghers，青少年息肉病和锯齿状息肉综合征。

遗传性CRC综合征的评估

CRC的遗传易感性包括定义明确的遗传综合征，例如Lynch综合征，FAP，MAP和其他较不常见的综合征。已提出了许多方法来识别具有遗传性CRC综合征的个体。 NCCN建议采取循序渐进的方法。首先，如果一个人有家族中已知遗传突变或已知遗传突变的个人病史，则必须对已建立的遗传性CRC综合征进行适当的评估和管理。其次，如果在家庭中没有已知的遗传突变史或已知突变，则应确定患者的以下任何一项的个人史：

大于10个腺瘤性息肉，或

≥2个错构瘤息肉，或

乙状结肠附近≥5个锯齿状息肉，或

有息肉病的家族史≥1

NCCN建议符合以上任何标准的个人进行详细的风险评估和潜在的遗传评估，以排除息肉病综合征。> 10个腺瘤的存在可能与FAP，AFAP或MAP有关；> 2错构瘤息肉可能与PJS，JPS或Cowden综合征/ PHTS相关（请参阅《 NCCN遗传/家族高危评估指南：乳腺癌和卵巢癌》）；SPS可能伴有≥5颗锯齿状息肉。

如果患者的个人病史不符合息肉病综合征，则应考虑与Lynch综合征相关的癌症的个人和家族史。与Lynch综合征相关的癌症包括：结直肠癌，子宫内膜癌，胃癌，卵巢癌，胰腺癌，输尿管癌和肾盂癌，脑癌（通常是成胶质细胞瘤）和小肠癌，以及在Muir-Torre综合征中发现的皮脂腺瘤，皮脂腺癌和角质化角膜癌。具有Lynch综合征相关癌症的个人或家族病史的患者应进行进一步评估以排除Lynch综合征。

不符合上述任何条件的个人可被视为CRC的平均风险，除非具有其他可能指示遗传性癌症综合征风险的重要个人或家族史。可以进行遗传评估的证据增加可能包括但不限于先天性视网膜色素上皮细胞增生，骨瘤，胎牙增多，结皮瘤，乳头状甲状腺癌的筛状变体和肝母细胞瘤的个人病史。

高通量测序允许同时对多个基因进行测序。这称为多基因测试。NCCN小组在2016年开始更新了有关多基因测试的信息。近年来，针对遗传性癌症形式的多基因检测的引入迅速改变了检测高危患者及其家人的临床方法。多基因测试可同时分析与特定家庭癌症表型或多种表型相关的一组基因。多基因测试可能包括仅针对一种综合征（例如Lynch综合征）进行测试的特定于综合征的测试小组，针对癌症的特定测试（即针对与特定类型的癌症（如CRC）相关的一个以上基因进行测试的专门小组）以及全面的癌症小组（即，用于测试一种以上与多种癌症或癌症综合症相关的基因的panel）。

多基因检测可能仅包括与特定癌症相关的高外显性基因，或既包括高外显性基因也包括中度外显性基因。综合性癌症风险评估小组也包括多种与多种癌症类型相关的基因。检测的重点是识别已知可用于临床的突变；即，是否根据突变的存在而改变个别患者的管理。当一个以上的基因可以解释患者的临床和家族史时，多基因测试可能是最有用的。在这些情况下，一个以上的基因突变可能会影响一个条件，多基因检测可能更有效和/或更具成本效益。使用包括与林奇综合征相关的基因以及与CRC相关的其他高度外显性基因的panel进行多基因测试具有更好的成本/收益比，并且这种方法可能会检测单基因测试中未发现的突变。对于一种特定综合征呈阴性（不确定）但其个人和家族史强烈暗示遗传易感性的人，也可以考虑进行多基因检测。

因此，对相关基因进行检测，能够对结直肠癌的发生进行比较准确的预测，并采取相应的风险管理措施，从而做到早发现、早诊断、早治疗，降低医疗费用，提高生存率。

参考文献

NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.

U.S. Food and Drug Administration, at: http://www.fda.gov/Drugs/

My Cancer Genome at: http://www.mycancergenome.org/

国家药品监督管理局 at www.nmpa.gov.cn/

Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer.Gastroenterology 2005;128:1696-1716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887160 .

Giardiello FM, Offerhaus JG. Phenotype and cancer risk of variouspolyposis syndromes. Eur J Cancer 1995;31A:1085-1087. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576997.

Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot'ssyndrome. N Engl J Med 1995;332:839-847. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661930.

U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Availableat: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\_key.html. Accessed July 24, 2014.

Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditarynonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screeningfor the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786 .

Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynchsyndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med2005;352:1851-1860. Available at : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200 .

Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A. AmericanGastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis andManagement of Lynch Syndrome. Gastroenterology 2015;149:777-782.Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 26226577.

Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, Aspirin, and Risk ofColorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: AProspective Investigation in the CAPP2 Study. J Clin Oncol 2015;33:3591-3597. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 26282643.

Mihalatos M, Apessos A, Papadopoulou E, et al. Genetic alterationsof the APC gene in familial adenomatous polyposis patients of the hellenicgroup for the study of colorectal cancer. Anticancer Res 2003;23:2191-2193. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894596.

Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al. Genetic testing andphenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatouspolyposis. Gastroenterology 2004;127:444-451. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300576.

Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of currentrole of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. JClin Oncol 2006;24:4642-4660. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008706.

Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al. Prevalence of thyroidcancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role ofscreening ultrasound examinations. Clin Gastroenterol Hepatol2007;5:367-373. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258512.

Jones S, Emmerson P, Maynard J, et al. Biallelic germline mutationsin MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-->T:Amutations. Hum Mol Genet 2002;11:2961-2967. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393807 .

Shaco-Levy R, Jasperson KW, Martin K, et al. Morphologiccharacterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowdensyndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome.Hum Pathol 2016;49:39-48. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26826408.

Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look.Arch Surg 1981;116:1182-1184. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7283716.

Iyer NK, Burke CA, Leach BH, Parambil JG. SMAD4 mutation andthe combined syndrome of juvenile polyposis syndrome and hereditaryhaemorrhagic telangiectasia. Thorax 2010;65:745-746. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685751.

Gala MK, Mizukami Y, Le LP, et al. Germline mutations in oncogeneinducedsenescence pathways are associated with multiple sessileserrated adenomas. Gastroenterology 2014;146:520-529. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512911 .