

- tween disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis [J]. JAMA, 2011, 305(24): 2525-2531.
- [16] 李晨钟, 张素华, 薛耀明, 等. 氯喹对胰岛素抵抗大鼠胰岛素降解酶基因及酶蛋白表达的影响[J]. 广东医学, 2005, 26(11): 1461-1462.
- [17] Zannah S, Islam MS, Rahman AFMT, et al. Antidiabetic Drugs in Combination with Hydroxychloroquine Improve Glycemic Control in Alloxan Induced Diabetic Rats[J]. Pharmacol Pharm, 2014, 5: 725-735.
- [18] Jarzyna R, Kiersztan A, Lisowa O, et al. The inhibition of gluconeogenesis by chloroquine contributes to its hypoglycaemic action[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 428(3): 381-388.
- [19] 胡兵. 类风湿关节炎患者脂代谢研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [20] Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(11): 1619-1626.
- [21] Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(4): 530-534.
- [22] Achuthan S, Ahluwalia J, Shafiq N, et al. Hydroxychloroquine's efficacy as an antiplatelet agent study in healthy volunteers: a proof of concept study [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20(2): 174-180.
- [23] Heo KS, Cushman HJ, Akaike M, et al. ERK5 activation in macrophages promotes efferocytosis and inhibits atherosclerosis[J]. Circulation, 2014, 130(2): 180-191.
- [24] Le NT, Takei Y, Izawa-Ishizawa Y, et al. Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents[J]. J Immunol, 2014, 193(7): 3803-3815.
- 综 述 · doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.044

(收稿日期: 2015-11-13 修回日期: 2016-02-26)

## 林奇综合征临床诊治研究进展\*

李悠然<sup>1</sup>综述, 谷云飞<sup>2△</sup>审校

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学附属医院肛肠外科, 南京 210029)

[关键词] 结直肠肿瘤; 进展; 林奇综合征; 微卫星不稳定; 综述

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1997-03

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率分别位于世界第 3 位和第 4 位<sup>[1]</sup>。每年有 120 万新确诊病例, 并且有超过 60 万名患者死于结直肠癌, 其中约 10% 具有遗传性。林奇综合征(Lynch syndrome, LS) 又称遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种常见的染色体显性遗传模式的遗传性结直肠癌, 具有发生结直肠癌年龄较早和较其他肿瘤的危险较高的临床特征。美国的流行病学研究显示 LS 占总的结直肠癌发生率的 2.8%, 每 35 例确诊结直肠癌患者中就有 1 例为 LS 患者<sup>[2]</sup>。日本的 LS 占总的结直肠癌发生率的 2.2%, 略低于西方国家<sup>[3]</sup>。中国还没有详细的流行病学研究数据, 但我国人口基数较大, 即使是较低的发生率, 仍存在数量较庞大的患者, 且这部分患者有可能并未被临床医师意识到。因此, 本文结合近年来相关文献, 从病因和发病机制、分类、临床诊断及评估、筛查、化学预防、治疗及监测 6 个方面进行论述, 希望为临床上 LS 的诊治提供参考。

### 1 病因和发病机制

目前认为大部分的 LS 是由胚系错配修复(mismatch repair, MMR) 基因突变所致<sup>[4]</sup>, 其中公认与 LS 发生密切的 4 个错配修复基因是 MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2, 其中 MLH1、MSH2 基因最易发生突变, 占 LS 患者的 90%。错配

修复基因可以纠正 DNA 复制过程中 DNA 序列的插入或丢失, 将 DNA 复制的“保真性”提高 100~1 000 倍<sup>[5]</sup>。错配修复基因发生突变会导致 DNA 复制过程中滑动链与互补碱基出现的错配无法得到纠正, 进而产生以 DNA 微卫星重复序列长度改变为特征的微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。在关键编码区域的 MSI 影响相关基因的信号传导、凋亡、DNA 修复、转录调控、蛋白的转运修饰, 最终导致肿瘤的产生。由于 90% 以上的 LS 表现 MSI, 故 MSI 被看作 LS 的基因标志<sup>[6]</sup>。最近的研究表明由于上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM) 基因 3' 端位于 MSH2 基因的上游, 故其缺失会导致 MSH2 启动子甲基化, 进而使 MSH2 被沉默是导致 LS 发生的另一个重要病因<sup>[7]</sup>。EPCAM 基因 3' 端缺失和 MLH1 或者 MSH2 突变所致的 LS 患者发展成结直肠癌的概率相当。

### 2 LS 分类

根据有无肠外肿瘤, LS 被分为 Lynch I 综合征(又称遗传性部位特异性结直肠癌)和 Lynch II 综合征(又称癌症家族综合征)<sup>[8]</sup>。两者的相同点是遗传模式(染色体显性)、结肠癌的好发部位(近端结肠)、发生结直肠癌的年龄(平均 45 岁)。区别在于 Lynch I 综合征家系中结直肠癌是惟一的一种恶性肿瘤, 而 Lynch II 综合征家系中除了结直肠癌还可发生相关性肠

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473565); 江苏省“十二五”中医药重点学科基金资助项目(JS1301); 江苏省中医消化病临床医学研究中心(BL2014100)。 作者简介: 李悠然(1988-), 在读博士, 主要从事结直肠疾病研究。 △ 通讯作者, E-mail: guyunfei127@126.com。

外恶性肿瘤。

### 3 临床诊断及评估

**3.1 临床诊断常用标准** 1991 年 HNPCC 国际合作组织 (ICGHNPCC) 制订了第 1 个 LS 诊断标准, 即阿姆斯特丹标准 I。但由于此标准只考虑了 Lynch I 综合征家系的患者, 导致 Lynch II 综合征家系的漏诊, 故于 1999 年对其进行了修正即阿姆斯特丹标准 II, 但阿姆斯特丹标准 II 仍然过于严格。在敏感性方面, 符合阿姆斯特丹标准 II 的患者只有 50% 存在错配修复基因突变。在特异性方面, 68% 的 LS 患者会被漏诊<sup>[9]</sup>。

实际上, LS 的诊断关键在于检测 MMR 基因是否突变, 但对所有肿瘤患者检测 MMR 基因不仅十分复杂, 而且耗费的时间较长。MSI 已被证实是 LS 的基因标志, 故 2004 年修订的改良贝斯特标准通过评估 MSI 检测或免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC), 进而筛查可疑的 LS 家系<sup>[10]</sup>。尽管在敏感性方面<sup>[11]</sup>, 改良贝斯特标准优于之前的阿姆斯特丹标准 II; 在筛查方面, 改良贝斯特标准对于疑似 LS 的相关肿瘤患者自身及其家系中存在的基因突变携带者的筛查的性价比得到最大化; 但在特异性方面, 仍然有 28% 的 LS 患者会被漏诊<sup>[12]</sup>。

**3.2 临床评估模型** 为了明确评估患者罹患 LS 的危险概率, 计算机临床预测模型应运而生。其中最常用的 3 个计算机模型是 MMRpredict 模型、MMRpro 模型、PREMM1, 2, 6 模型。MMRpredict 模型通过对患者的性别、确诊结直肠癌的年龄、肿瘤部位、同时性还是异时性的结直肠癌、是否存在患有子宫内膜癌的一级亲属来计算 MMR 基因的突变概率。MMRpro 模型采用患者是否有结直肠癌和子宫内膜癌的个人史和家族史、相关肿瘤确诊年龄、MMR 基因检测结果 (如果做过) 计算 MLH1、MSH2 和 MSH6 基因的突变概率。PREMM1, 2, 6 模型包含先证者 (即那些在其他家族成员中首先被发现的患者)、性别、是否有结直肠癌和子宫内膜癌或其他 LS 相关肿瘤的个人史和家族史。3 种模型中 MMRpredict 模型的特异性最高, PREMM1, 2, 6 模型的敏感性最高, 在总体上优于目前的 3 大临床标准<sup>[13]</sup>。计算机评估模型在无法获得肿瘤标本进行相关基因检测的情况下, 其临床应用价值极大。

### 4 筛查策略

**4.1 传统筛查策略** 传统筛查策略, 又称选择性筛查策略, 是对选择性的人群进行基因学检查。其入选标准是符合以下条件中至少 1 项即需要接受 LS 的筛查<sup>[14]</sup>, 具体如下: (1) 符合三大临床诊断标准中任意一个 (阿姆斯特丹标准 I 或阿姆斯特丹标准 II 或改良贝斯特标准); (2) 确诊子宫内膜癌年龄小于 50 岁; (3) 一级亲属中有 MMR 或 EPCAM 基因突变; (4) 计算机模型预测突变概率大于 5%。符合标准的患者入选后, 获得肿瘤组织标本的情况, 对其肿瘤标本进行 IHC 或 MSI 检测; 对于无法获得肿瘤标本的情况, 则对这个家系进行 MMR 基因检测。

**4.2 通用筛查策略** 通用筛查策略是指对所有刚确诊结直肠癌和子宫内膜癌的患者 (无论是否有家族史) 或者年龄小于等于 70 岁或大于 70 岁符合改良贝斯特标准的结直肠癌患者, 进行 LS 的筛查 (IHC 或 MSI 检测)。2012 年, 一项国际性、多中心的研究表明通用筛查策略是现有的筛查策略中识别合并 LS 结直肠癌敏感性最高, 其他的筛查策略均存在局限性, 会导致不同程度的漏诊<sup>[15]</sup>。使用改良贝斯特标准漏诊率约 12%, 耶路撒冷建议漏诊率约 15%, 而使用一种选择性筛查策略 (对小于 70 岁时诊断的结直肠癌先证者进行肿瘤标本的 MMR 检测或符合至少一项改良贝斯特标准) 漏诊率约 5%。目前通用筛

查策略不仅得到美国结直肠癌多学科工作组制订的 LS 遗传评估和管理指南 (2014 年版)<sup>[13]</sup> 和美国遗传性/家族性高危结直肠癌临床实践指南 (2014 年版) 的推荐, 而且逐渐被包括克利夫兰医学中心在内的美国顶尖综合医疗机构应用于临床<sup>[16]</sup>。

### 5 化学预防

在成人 LS 中开展的一项高质量的随机对照临床实验 (CAPP2) 发现, 与安慰剂组相比, 每日服用 600 mg 阿司匹林组的风险比 (HR) 为 0.65 (95% CI: 0.42~1.00,  $P=0.05$ ), 表明阿司匹林具有预防作用<sup>[17]</sup>。在不良事件评估方面, 阿司匹林组与安慰剂组差异无统计学意义。但该临床实验仍存在一些不足: 未对肠外肿瘤进行基因学检测, 以明确是否与 MMR 基因突变有关; 干预组阿司匹林剂量 (600 mg) 明显高于散发性结直肠癌中有效剂量 (75 mg), 600 mg 是否是 LS 患者的有效剂量。尽管已有研究表明阿司匹林可以降低 LS 得肿瘤的概率, 但限于循证医学证据不够充分<sup>[18]</sup>, 故 2015 年美国胃肠病学会发布的 LS 的诊断和管理指南指出阿司匹林对 LS 的癌症预防是有条件性推荐, 低质量证据。

### 6 治疗及监测

**6.1 结直肠癌** LS 患者一生中患结直肠癌的概率约 50%~80%<sup>[19]</sup>, 且多为同时性或异时性的结直肠癌。大部分的结直肠癌无法在肠镜下得到完全切除, 往往需要接受结肠切除术的干预。LS 患者接受结肠部分切除术后, 即使进行严格的结肠癌监测, 其术后 10 年出现第二原发结直肠癌累积风险概率为 16%, 术后 20 年可达 41%<sup>[20]</sup>。而采用全结肠切除术可以将术后 10 年出现第二原发结直肠癌累积风险概率降至 0%~3.4%<sup>[21-22]</sup>, 故目前基本采用切除范围更广的全结肠切除术 (回肠和直肠吻合)。LS 遗传评估和管理指南同样推荐全结肠切除术是无法肠镜切除的 LS 结直肠癌患者的首选术式<sup>[13]</sup>。

尽管多数 LS 结直肠癌病变位于右半结肠, 但仍然有一定的概率位于直肠。有回顾性研究资料显示, 接受直肠前切除术或腹会阴联合直肠切除术后的 LS 患者出现第二原发结直肠癌累积危险发生率较高, 术后 10 年为 19% (95% CI: 0.09~0.31), 术后 20 年为 47% (95% CI: 0.31~0.68), 术后 30 年为 69% (95% CI: 0.45~0.89)。因此, 对于此类患者可以考虑采用全结肠切除回肠储袋肛管吻合术 (total proctocolectomy and ileal pouch anastomosis, IPAA)<sup>[21]</sup>。

荟萃分析显示对 LS 患者进行肠镜随访, 可以降低结直肠癌病死率 (比值比 0.06, 95% CI: 0.00~0.93)<sup>[23]</sup>。尽管对于 LS 进行监测的最佳间隔时间尚不明确, 但每隔 1~2 年进行监测被认为是明智的选择。LS 遗传评估和管理指南推荐对于 LS 患者及其一级亲属从 20~25 岁或家系中确诊结直肠癌的最小年龄 (小于 25 岁) 之前 2~5 年开始, 每隔 1~2 年接受 1 次肠镜监测<sup>[13]</sup>。遗传性/家族性高危结直肠癌临床实践指南认为对于 MLH1 或 MSH2 基因突变的患者可以采用上述的监测方法; 对于 MSH6 突变的患者可以从 30~35 岁开始, 每隔 1~2 年接受 1 次肠镜监测, 40 岁或 50 岁后每隔 2~3 年接受 1 次肠镜检查; 对于 PMS2 突变的患者可以从 35~40 岁开始, 每隔 1~2 年接受一次肠镜监测, 40 岁或 50 岁后每隔 2~3 年接受 1 次肠镜检查。

**6.2 肠外肿瘤** 由于女性患者的子宫内膜癌和卵巢癌终身累积风险概率分别为 60% 和 20%<sup>[24]</sup>, 故目前认为对于已完成生育的女性患者, 尤其是年龄 40~45 岁者, 应接受预防性子宫和双侧附件切除术<sup>[9]</sup>。LS 遗传评估和管理指南推荐从 30~35

岁开始,每年进行子宫内膜癌的检测(盆腔检查和子宫镜活检)和卵巢癌监测(经阴道 B 超)<sup>[13]</sup>。对于胃癌的检测,目前认为从 30~35 岁开始,每隔 2~3 年接受食管胃十二指肠镜检和胃窦部活检<sup>[13]</sup>。对于泌尿系肿瘤的检测,从 30~35 岁开始,每年接受 1 次尿检。由于对小肠肿瘤、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌监测的循证医学证据缺乏,故不常规推荐上述肿瘤进行检测。

## 7 结 语

LS 在我国的研究尚处于起步阶段,在临床上应重视对其相关肿瘤早期筛查和相关家系的监测,必要时积极手术干预。在基础研究方面,应重视表观遗传学在其发病机制的重要作用。

## 参考文献

[1] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(23):1490-1502.

[2] Hampel H, De La Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1):1-5.

[3] Kumamoto K, Ishida H, Suzuki O, et al. Lower prevalence of Lynch syndrome in colorectal cancer patients in a Japanese hospital-based population[J]. *Surg Today*, 2015, 7(21):1232-1240.

[4] Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2073-2087.

[5] Martín-López JV, Fishel R. The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2013, 12(2):159-168.

[6] Bacher JW, Sievers CK, Albrecht DM, et al. Improved detection of microsatellite instability in early colorectal lesions[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0132727.

[7] Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1):49-55.

[8] 马东旺, 姜军, 王西墨, 等. 美国结直肠外科医师学会结直肠外科学[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 616.

[9] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2):223-262.

[10] Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, et al. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(6):441-449.

[11] Tranø G, Sjursen W, Wasmuth HH, et al. Performance of clinical guidelines compared with molecular tumour screening methods in identifying possible Lynch syndrome among colorectal cancer patients: a Norwegian population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(3):482-488.

[12] Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed

endometrial cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(11):1501-1509.

- [13] Giardiello FM, Allen JI, 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]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(8):1025-1048.
- [14] Stoffel EM, Chittenden A. Genetic testing for hereditary colorectal cancer: challenges in identifying, counseling, and managing high-risk patients [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5):1436-1441.
- [15] Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of lynch syndrome among patients with colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2012, 308(15):1555-1565.
- [16] Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of Universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(10):1336-1340.
- [17] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 377(9759):31-41.
- [18] Burn J, Gerdes AM, 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(989):2081-2087.
- [19] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familiar colon cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2044-2058.
- [20] Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery[J]. *Gut*, 2011, 60(7):950-957.
- [21] Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6):1829-1836.
- [22] Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(4):340-343.
- [23] Ladabaum U, Ford JM, Martel M, et al. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of lynch syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3):783-813.
- [24] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome[J]. *JAMA*, 2011, 305(22):2304-2310.