

女性 Lynch 综合征相关恶性肿瘤的诊治研究进展

于婷, 曲皖君, 周颖, 吴大保, 胡卫平

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)妇产科, 合肥 230001]

[摘要] Lynch 综合征(LS)是一种常染色体显性遗传病,常表现为多系统多发恶性肿瘤。随着分子遗传学检测技术的快速发展,其检出率逐年增高,并为 LS 相关恶性肿瘤的监管及治疗提供了更为科学的诊疗方案,但作为一种系统性疾病,目前的研究多局限于各临床专科,对其综合评价和系统性随访尚不完善。该综述总结了女性 LS 患者相关恶性肿瘤的筛查诊断、治疗管理的新进展,为不同临床学科对 Lynch 综合征病患及家系的管理和治疗提供借鉴和帮助。

[关键词] Lynch 综合征;女性;结直肠肿瘤;子宫内膜肿瘤;卵巢肿瘤

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **DOI:**10.3969/J.issn.1672-6790.2018.03.036

Research developments of Lynch syndrome related cancers in female patients Yu Ting, Qu Wanjun, Zhou Ying, Wu Dabao, Hu Weiping (Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Weiping, Email: syhwp@163.com

[Abstract] Lynch syndrome (LS) is an autosomal dominant inherited disease, which usually presented as multi-system tomorigenesis. The detection rate increased with the fast development of molecular genetic methods, this allowed more scientific care program for LS related cancers to be performed. As a systematic disease, studies of LS were commonly confined in clinical department, which limits complex evaluation and systematic follow-up in LS. In our study, we summarize developments in screening, diagnosis and health care of female LS patients, to provide assistance in the management of LS patients and their family and offer some guidance about the therapy for each clinical department.

[Keywords] Lynch syndrome; Femininity; Colorectal neoplasms; Endometrial neoplasms; Ovarian neoplasms

Lynch 综合征(LS)是由家族成员中垂直传递的 DNA 错配修复(MMR)基因胚系突变,所引发的一种常染色体显性遗传病。患者在诸多系统均存在高癌变风险,如消化系统、泌尿生殖系统、神经系统等。在女性 LS 患者中,发病率前 3 位的恶性肿瘤分别为结直肠癌(CRC, 30% ~ 52%)、子宫内膜癌(20% ~ 60%)及卵巢癌(5.3% ~ 9.1%)。有报道显示,LS 女性患者一生中发生 CRC 和(或)子宫内膜癌的风险可达 80.54%。因此,正确诊断 LS,并及时有序地对其进行家系筛查,对 LS 相关癌症的预防和治疗意义重大,并可令整个家系获益。该文就女性 LS 患者中这三种癌症的临床病理特征及诊治进展进行系统阐述。

1 LS 相关主要恶性肿瘤的发病风险及临床病理特征

1.1 结直肠癌 在美国,2014 年结直肠癌新发病

例数超过 136 000 例^[1],其中 LS 相关性结直肠癌占结直肠癌总数的 2% ~ 4%,即 2700 ~ 5400 例。一项针对 147 个 LS 家族的 Meta 分析显示,在总共 628 例结直肠癌确诊患者中,男性患病年龄中位数为 42 岁(16 ~ 88 岁),女性患病年龄中位数为 47 岁(20 ~ 85 岁)。其中 68.3% 的男性患者和 56.6% 的女性患者在 50 岁前被诊断出患有结直肠癌^[2],远早于一般发病人群。相关基础研究显示,LS 相关性结直肠癌中,最高发病风险的基因突变类型是 MLH1 和 MSH2,其突变率在男性为 53%,在女性为 33%,其次为 MSH6 突变,男性为 22%,女性为 10%^[3]。

临床病理统计,LS 相关性结直肠癌中,肿瘤主要发生于右半结肠,占 70% ~ 85%;肿瘤进展迅速,从腺瘤发展成癌通常 2 ~ 3 年。组织病理学特征显

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(15011d04023)

作者简介:于婷,副主任医师,Email:maryyuting@126.com

通信作者:胡卫平,主任医师,Email:syhwp@163.com

示:肿瘤多为低分化,可出现黏液性腺癌或印戒细胞癌成分。癌组织周围多伴淋巴细胞浸润,呈现髓样癌的特征,甚至形成生发中心,类似克罗恩病。LS相关性结直肠癌的分子遗传学特征为高水平的微卫星不稳定性(MSI-H),亦是DNA错配修复(MMR)基因缺陷所引发癌症的共同特征;值得注意的,存在MSI-H较未发生MSI的结直肠癌患者预后更好。

1.2 子宫内膜癌 研究发现,在子宫内膜癌的新发病例中,约1.8%(0.9%~3.5%)为LS相关性内膜癌,在同一地理区域,LS患者中结直肠癌发病率与子宫内膜癌类似(子宫内膜癌发病率1.8%,结直肠癌发病率2.2%)^[4]。因此在LS女性患者中,结直肠癌及子宫内膜癌作为前哨癌的风险差异不大。LS相关子宫内膜癌的女性平均发病年龄为47.5岁(29~73岁),56%的病例在50岁前确诊^[2]。LS相关性子宫内膜癌中MMR基因的突变频率:MSH2为50%~66%,MLH1为24%~40%,MSH6为10%~13%,而PMS2<5%。与LS相关性结直肠癌患者相比,LS相关性子宫内膜癌患者MSH6突变率增加了5倍,尽管MSH6的总体变异率相对较低(10%~13%),但与LS相关子宫内膜癌发病密切相关。LS女性患者子宫内膜癌的终生发病累计风险为20%~60%,与LS相关性结肠癌相似,LS患者发生子宫内膜癌的风险取决于基因突变类型,MLH1、MSH2、MSH6突变患者发病风险接近44%,其中MSH6突变患者患病风险更高^[5],为64%~71%。

LS相关性子宫内膜癌,因其发病系基因胚系突变所致,不具备散发性子宫内膜癌患者肥胖、糖尿病病史及雌激素刺激等症状,但有异常子宫出血;或无任何症状,仅因超声提示内膜增厚而行诊刮、内膜活检后被发现。

LS相关性子宫内膜癌的组织病理学特征表现为:(1)病变多位于子宫体下段,但宫颈内口不常累及;(2)多样性,异质性:病理可表现为内膜样癌、透明细胞癌、浆液性癌、未分化癌或癌肉瘤。而其中的高分化内膜样腺癌,也极易发生深肌层浸润;并可与不同组织学类别共存(如低分化癌、黏液癌、印戒细胞癌);(3)背景内膜多不存在因雌激素过度刺激产生的增生过长的改变,内膜腺体多呈现萎缩、静止期^[6];(4)可出现瘤旁(癌周)淋巴细胞聚集和(或)肿瘤浸润性的淋巴球存在等克罗恩样宿主炎症反应,该表现与MMR缺陷及MSI-H表型相关;(5)可伴发LS相关性卵巢癌。与LS相关结直肠癌绝大多

数病例存在高水平微卫星不稳定性(MSI-H)不同,LS相关子宫内膜癌MSI-H发生率较低(结直肠癌99%,子宫内膜癌70%),其原因被认为是MSH6的突变基因表达低水平的微卫星不稳定性(MSI-L)。

1.3 卵巢癌 一项包含了49个独立研究,共计纳入747例LS相关性卵巢癌患者的Meta分析结果表明,LS相关卵巢癌患者发病年龄范围19~82岁,中位年龄45.3岁,较散发性病例早15~20年,较BRCA1或BRCA2突变所致卵巢癌患者发病早5~10年。该Meta分析中检测了73%的患者突变类型,最常见是MLH1(38%)和MSH2(47%)。卵巢癌的发病风险在MSH2突变患者中达8%~11%,在MLH1突变患者中达4%~6%,MSH2突变家系的LS相关性卵巢癌发病率是MLH1突变家系的2倍^[7]。以卵巢癌作为首发肿瘤的LS患者,距第2种肿瘤的发病间隔时间,平均5年。卵巢癌与子宫内膜癌可同时成为LS患者的首发肿瘤,此时更需警惕LS的可能。

LS相关性卵巢癌的组织病理学特征以子宫内膜样癌、透明细胞癌为多见^[8],组织学类型的分布与散发性卵巢癌及BRCA1/2突变卵巢癌病例不同,极少有浆液性癌及交界性肿瘤的报道;且此类卵巢内膜样癌患者分子病理学检测显示,MSI-H达50%^[9]。此类卵巢癌发病时大多分期较早,多处早期(FIGO I~II);与LS相关性结直肠癌和内膜癌类似,LS相关性卵巢癌患者亦存在非特异性淋巴细胞浸润和肿瘤异质性。LS相关性卵巢癌患者预后好于散发性卵巢癌病例。

2 LS的临床筛查和诊断

2.1 LS的筛查 现阶段,筛查识别具有LS风险的患者,使他们获得额外的筛查、遗传咨询和(或)基因系测试的方法共有2个^[10]。

筛查方法一:基于从患者获得的完整家族史、病史筛查识别具有LS风险的患者,并应用临床筛查标准指导其他分子研究。1990年第1个LS临床诊断标准Amsterdam I颁布,经过逐步优化,目前最常用的是Bethesda指南。有研究报道,MMR蛋白表达缺失与年轻患者内膜癌及内膜不典型增生的发生、发展相关,故子宫内膜癌年轻患者应重视LS的筛查^[11];另有研究报道,60%~65%LS相关内膜癌患者发病年龄>50岁;60%到70%的病例没有个人或家系LS相关癌症的历史,越来越多的证据表明,仅仅依据发病年龄,家族史及临床病理特征,并不能高

效地筛查出存在 LS 风险的病患^[12], 应放宽筛查年龄, 甚至将筛查方案遍及所有病例。53 岁以下的卵巢透明细胞癌及卵巢内膜腺癌因有较高的 LS 可能, 建议常规行免疫组织化学 IHC 检测筛查。

筛查方法二: 免疫组织化学 (IHC) 检测 MMR 蛋白联合 PCR 进行微卫星不稳定性 (MSI) 检测; 必要时加行 MLH1 启动子甲基化分析。多个组织推荐, 对于所有结直肠癌、内膜癌患者, 均需要免疫组化检测错配修复蛋白 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) 或 MSI 作为 LS 筛查, 以此避免较高的 LS 漏诊率^[13-15], 这些建议已获得相应临床筛查标准 (Amsterdam 和 Bethesda) 支持, 可操作性强。

IHC 通过抗体标记 MMR 基因产生的蛋白, 如标记缺失, 则提示相应基因发生突变, 现已被常规应用于临床 LS 的筛查。但蛋白表达缺陷并非都源于基因突变, 如 MLH1 的缺失可因启动子的甲基化 (常见于散发型子宫内膜癌) 导致^[16], 也可因 BRAF 突变造成 (多见于结直肠癌, 罕见于子宫内膜癌), 这些假阳性结果, 需通过 MLH1 启动子甲基化分析及 PCR 进行 BRAF 测试 (针对 CRC, 但并不适用于 EC)^[17] 排除。也有可能出现假阴性结果, 如错义突变的 MLH1, 可编码出功能不活跃但抗原完整的蛋白质, IHC 下 MMR 蛋白标记存在。IHC 筛查方式, 敏感度 91%, 特异度 89%。

MMR 的功能缺陷可导致 MSI (微卫星不稳定), 临床采用 PCR 方法检测 MSI, 可间接提示有无 LS 可能。MSI-high 特异性较低, 亦可见于 HNPCC (遗传性非息肉性结肠癌) 及散发病例中。同时, MSH6 突变并不会表现出 MSI-high (而是 MSI-low 或 MSI 稳定), 如果单一使用 MSI 检测, 这些病例将被漏检。相对结直肠癌, MSH6 的突变率在 LS 相关子宫内膜癌病例中明显升高, 故 MSI 在内膜癌患者的 LS 筛查中价值有限^[18]。

针对结直肠癌和内膜癌患者进行筛查, 研究者推介同时应用 MSI 检测和免疫组化检测 MMR 蛋白, 因为单一检测方法均存在一定比例的漏诊率, 此外, 两种方法结果的解释可能存在差异。但是联合应用两种方法技术要求较高, 且经济投入大, 筛查实用价值有限。

2.2 LS 的诊断 检测中筛查阳性的病例需进一步进行 MMR 基因的 Sanger 测序进行基因验证^[19], 在某些情况下, 筛查未获得阳性结果但临床高度怀疑时, 患者也应在经过遗传咨询后进行基因检测。

测序的技术方法为目标基因芯片或临床全外显子组测序 (WES)。现今, 新一代基因测序 (NGS), 多重 PCR 靶向富集结合高通量测序, 逐步由研究应用向常规临床实验转变, 可同时测定多个病例的多个基因序列, 较传统的 Sanger 测序, 实验成本及周期大大缩减^[20]。NGS 的应用不仅可进行 DNA 测序, 同时也可进行转录组测序 (RNA seq), miRNAseq, 甲基化 seq, 芯片 seq, 但其中大部分尚未被临床实验所采用。针对癌症风险的预测, NGS 检测方法多样, 主要包括以下 4 种类别: (1) 目标热点基因芯片 (主要是用于恶性肿瘤体细胞的突变检测); (2) 靶向多基因芯片; (3) WES; (4) 全基因组测序; 每种方法均有相应的优势和缺点。合理使用基金检测确诊 LS 相关恶性肿瘤, 接受监控和 (或) 手术管理高危风险的诊疗规划; 此外, 对特定高遗传风险者, 已知致病基因检测的阴性结果可以让人安心。既往研究发现 LS 家系致病突变可能存在种族差异^[19]; 同时, NGS 实验数据可能存在不确定性和不可避免的无关信号, 由于生物芯片预测方法的局限性, 良性的多态性可能错误地分类为突变, 导致患者及家属的过度紧张情绪, 进而导致毫无根据的筛选或预防外科手术的增加。NGS 的大量临床应用首先要建立合适的检测前遗传咨询, 制定相应的临床实践指南以验证、评估、解释筛查结果。

3 管理及治疗

对已经证实携带 MMR 基因突变的家系成员, 为预防结直肠癌及子宫内膜癌、卵巢癌的发生, 推荐自 25 岁起, 每 1 至 2 年行 1 次结肠镜检查; 30 岁起, 每年行子宫内膜活检及经阴道 B 超检查, 对未发病者不推荐预防性的全结肠切除术, 但无生育要求的女性可以考虑预防性全子宫双附件切除术^[21]。LS 患者除结直肠、子宫内膜和卵巢易发肿瘤, 胃、皮肤、神经系统发生恶性肿瘤的风险也远高于普通人群, 因此推荐此类患者自 35 岁起定期的行幽门螺杆菌和胃镜例行检查, 对于 LS 中好发皮肤、神经系统恶性肿瘤的 Muir-Torre 和 Turcot 亚型家系成员, 推介 25 岁起, 严密进行每年 1 次的皮肤及神经系统严格检查^[22]。女性 LS 患者泌尿系好发上尿道癌及输尿管癌, 但针对泌尿系恶性肿瘤的筛查方案及筛查间隔时间目前仍未达成共识。应注意, 接受预防性全子宫双附件切除的年轻患者应给予常规的性激素替代, 避免低雌激素水平带来的一系列并发症。

LS 相关恶性肿瘤治疗原则与散发病例一致, 均

以手术治疗为主,辅以化疗。对于LS相关结肠癌患者的治疗,如选择等同于散发结肠癌的节段性结肠切除术,10年后患者再次罹患结肠癌的风险高达16%,且风险随时间进一步增加,故推荐手术治疗方案为全结肠切除及回肠一直肠吻合术^[22-23];对于LS相关结肠癌的女性患者,手术治疗同时可考虑预防性进行全子宫双附件切除术;但是不可忽视扩大根治术所带来的生活质量下降。LS相关子宫内膜癌患者对孕激素治疗反应较差。由于此类患者病灶多位于宫体下段,推介行淋巴结清扫,也可选择放疗为辅助治疗。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2):9-29.
- [2] 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.
- [3] LINDOR N M, DOWTY D M, WAGNER A, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 102(12):193-201.
- [4] HAMPEL H, PANESCU J, LOCKMAN J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients[J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7810-7817.
- [5] HENDRIKS Y M, WAGNER A, MORREAU H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance[J]. Gastroenterology, 2004, 127(3):17-25.
- [6] 莫海英,周露婷,曹瑞雪,等. Lynch综合征相关子宫内
膜癌三例并文献复习[J]. 中国医师杂志, 2015, 17
(1):143-144.
- [7] WATSON P, VASEN H F, MECKLIN J P, et al. The risk
of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch
syndrome[J]. Int J Cancer, 2008, 123(7):444-449.
- [8] VIERKOETTER K R, AYABE A R, VANDRUNEN M, et
al. Lynch syndrome in patients with clear cell and endo-
metrioid cancers of the ovary[J]. Gynecologic Oncology,
2014, 135(1):81-84.
- [9] 马学功,王颖梅,薛凤霞,等. Lynch综合征相关性卵巢
上皮性癌的临床病理特征[J]. 中华妇产科杂志,
2012, 47(3):201-204.
- [10] HAMPEL H, BENNETT R L, BUCHANAN A, et al. A
practice guideline from the American College of Medical
Genetics and Genomics and the National Society of Genet-
ic Counselors: referral indications for cancer predisposition
assessment[J]. Genet Med 2015, 17(1):70-87.
- [11] 莫海英,耿明,刘峰,等. 子宫内膜癌组织中 DNA 错配修
复基因表达及意义[J]. 山东医药, 2014, 54(38):37-39.
- [12] FERGUSON S E, ARONSON M, POLLETT A, et al. Per-
formance characteristics of screening strategies for Lynch
syndrome in unselected women with newly diagnosed endo-
metrial cancer who have undergone universal germline
mutation testing[J]. Cancer, 2014, 120(12):3932-3939.
- [13] MILLS A M, LIOU S, FORD J M, 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.
- [14] BUCHANAN D D, TAN Y Y, WALSH M D, et al. Tumor
mismatch repair immunohistochemistry and DNA mHLH
methylation testing of patients with endometrial cancer di-
agnosed at age younger than 60 years optimizes triage for
population-level germline mismatch repair gene mutation
testing[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(2):90-100.
- [15] STOFFEL E M, MANGU P B, GRUBER S B, et al. Hered-
itary 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.
- [16] BRUEGL A S, DJORDJEVIC B, URBAUER D L, et al. U-
tility of mHLH methylation analysis in the clinical evalua-
tion of Lynch syndrome in women with endometrial cancer
[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(11):1655-1663.
- [17] 刘晓红,曹永成,王翠翠,等. Lynch综合征相关结肠直
肠癌患者的初步筛查[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43
(6):394-398.
- [18] 司婧文,王莉,巴晓军,等. Lynch综合征临床病理筛查
2例及文献回顾[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47
(5):858-864.
- [19] 珠珠,黄鉴,潘国庆,等. 云南省7个Lynch综合征家系
中致癌基因突变研究[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42
(4):389-393.
- [20] 黄凯,陈慧杰,刘方奇,等. 多重PCR靶向富集结合高
通量测序筛查结肠癌中MMR基因的突变[J]. 复旦
学报(医学版), 2016, 43(2):205-210.
- [21] 叶天仪,姚洪文,吴令英,等. 34例子宫内膜癌合并结
直肠癌双原发癌的临床特征及其与Lynch综合征关系
分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(8):432-436.
- [22] 耿伟,乔旭柏,纪开宇. Lynch综合征6个家系的特点
及分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(4):229-233.
- [23] 尚可为,赵刚. PMS2基因突变Lynch II综合征一例
[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(5):389-390.