

## 遗传性结直肠肿瘤研究进展和展望

王石林, 顾国利

---

王石林, 顾国利. 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100142.

王石林, 主任医师, 科主任. 主要从事遗传性胃肠道肿瘤的临床和基础研究.

**作者贡献分布:** 本文由王石林和顾国利共同综述完成, 王石林审校.

**通讯作者:** 王石林, 100142, 北京市, 中国人民解放军空军总医院普通外科.

[wangshilin@medmail.com.cn](mailto:wangshilin@medmail.com.cn)

电话: 010-66928302

收稿日期:2009-10-02            修回日期:

### **Research progress and prospect of hereditary colorectal neoplasm**

Shi-Lin Wang, Guo-Li Gu

---

Shi-Lin Wang, Guo-Li Gu. Department of General Surgery, the General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100142, China

Correspondence to: Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, the General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100142, China. [wangshilin@medmail.com.cn](mailto:wangshilin@medmail.com.cn)

Received: 2009-10-02

Revised:

### **Abstract**

Colorectal cancer is one of most common digestive malignant tumours; both the incidence and mortality are on the top list. Studies show that nearly a third of the colorectal cancer was caused by hereditary colorectal tumours. Hereditary colorectal tumours mainly include two categories: hereditary nonpolyposis colorectal cancer and hereditary colorectal polyposis; and hereditary colorectal polyposis can also be divided into two types: adenomatous polyposis syndrome and hamartoma polyposis syndrome; including a serial of diseases, such as familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, familial juvenile polyposis coli, PTEN hamartoma tumor syndrome, hereditary mixed polyposis syndrome, et al. Hereditary colorectal tumours is one of the hotspot of clinical oncology for its special genetic basis and clinicopathologic features. In order to deepen people's understanding and improve clinicians' diagnostic ability of hereditary colorectal tumors, the research progress and agreement of hereditary colorectal tumors are

summarized and the clinical management is predicted in this paper.

**Key Words: colorectal neoplasm; Hereditary disease; progress.**

Wang SL, Gu GL. Research progress and prospect of hereditary colorectal neoplasm. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17()

## 摘要

结直肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率都居全部恶性肿瘤的前列。研究显示：约有将近 1/3 的结直肠癌是由遗传性结直肠肿瘤引起。遗传性结直肠肿瘤包括遗传性非息肉病性结直肠癌和遗传性结肠息肉病两大类；后者又可分为腺瘤性息肉病综合征和错构瘤息肉病综合征两类，包括家族性腺瘤性息肉病及其亚型、遗传性色素沉着消化道息肉病综合征、家族性幼年性结肠息肉病、PTEN 错构瘤肿瘤综合征、遗传性混合息肉病综合征等一系列疾病。因其遗传病因特殊、临床病理特点突出，遗传性结直肠肿瘤是目前临床肿瘤学研究的热点。本文简要总结了近年来国内外学者在遗传性结直肠肿瘤的研究中所取得的共识与进展，并就其临床诊治进行讨论和展望。以期加深人们对遗传性结直肠肿瘤的认识，提高医务人员对上述疾病的临床诊治能力。

**关键词:结直肠肿瘤; 遗传性疾病; 进展.**

王石林, 顾国利. 遗传性结直肠肿瘤研究进展和展望. *世界华人消化杂志* 2009; 17()

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/>

## 0 引言

结直肠癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率都居全部恶性肿瘤的前列，且呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。研究显示<sup>[2]</sup>：约有将近 1/3 的结直肠癌是由遗传性结直肠肿瘤引起。遗传性结直肠肿瘤包括遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)和遗传性结肠息肉病(hereditary colorectal polyposis)两大类<sup>[3]</sup>；后者又可分为腺瘤性息肉病综合征和错构瘤息肉病综合征两类，包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)及其亚型、遗传性色素沉着-消化道息肉病综合征(Peutz-Jeghers

syndrome, PJS)、家族性幼年性结肠息肉病(familial juvenile polyposis coli, FJPC)、PTEN 错构瘤肿瘤综合征(PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS)、遗传性混合息肉病综合征(hereditary mixed polyposis syndrome, HMPS)等一系列疾病。由于遗传病因特殊、临床病理特点突出,遗传性结直肠肿瘤是目前临床肿瘤学研究的热点<sup>[4]</sup>。本文简要总结了近年来国内外学者在遗传性结直肠肿瘤研究中所取得的共识与进展,并就其临床诊治进行展望。以期加深人们对遗传性结直肠肿瘤的认识,提高临床医生对上述疾病的诊治能力。

## 1 遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC)

HNPCC 又称 Lynch 综合征,是一种由错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)种系突变而引起的常染色体显性遗传病<sup>[4]</sup>。HNPCC 是遗传性结直肠肿瘤的重要代表,约占全部大肠癌的 5%~15%;也是被研究的比较深入透彻的遗传性肿瘤。

### 1.1 遗传学基础

目前已证实, *MMR* 的种系突变以及由突变而引起的微卫星序列不稳定(microsatellite instability, MSI)是 HNPCC 发生的遗传学基础<sup>[5]</sup>。

每个 *MMR* 基因(包括 *hMLH1*、*hMSH2*、*hPMS1*、*hPMS2*、*hMSH3* 和 *hMSH6* 等)都编码一个参与 DNA 错配修复的蛋白质。这些蛋白质组成一种杂聚多酶复合体系;通过识别、黏合、剪切、复制等功能纠正 DNA 复制的错误。HNPCC 患者遗传性获得胚系突变的 *MMR* 基因,一旦其靶器官(大肠、子宫内膜、小肠、肾盂输尿管等)的黏膜上皮中另一条正常的等位基因发生体细胞突变或缺失,则使该基因失活,相应的编码蛋白的缺失将影响 DNA 错配修复功能,从而使细胞具有了恶变的可能性。

当 *MMR* 基因发生突变和功能缺陷时, DNA 复制错误的增加将使基因组 DNA 的微卫星序列发生延长或缩短。从而出现明显的重复次数变化的不稳定性——即 MSI。根据 MSI 表达的不同,大肠癌可分为微卫星高度不稳定(MSI-H)、微卫星低度不稳定(MSI-L)及微卫星稳定(MSS)3 类。如选取贝斯塔遗传标记(Bethesda Markers): BAT-26、BAT-25、D2S123、D5S346 和 D17S250 这 5 个位点作为标志,若有 2 个以上位点表现为 MSI(+)即为 MSI-H,若 1 个位点表现为 MSI(+)则为 MSI-L。如在以上 5 个位点基础上再选取 BAT-40、BAT-34ca、TGF $\beta$ R II、ACTC 等作为检测位点,则大于 30%-40%的标志物阳性为 MSI-H,小于 30%的标志物阳性为 MSI-L,没有标志物阳性则为 MSS。

### 1.2 临床病理特点

HNPCC 的临床病理特点非常突出。这也是其被人们认识和深入研究的主要原因。目前国内

外对于 HNPCC 的临床病理特征形成以下共识<sup>[3-7]</sup>: (1)发病年龄早, 中位年龄约 44 岁, 较散发性大肠癌提前约 20 年; (2)肿瘤多位于近段结肠, 约 70%位于脾曲近侧; (3)同时或异时性多原发大肠癌明显增多, 结肠不全切除后 10 年内约 40%再发; (4)结直肠外恶性肿瘤发生率高, 包括子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、小肠癌、肾盂输尿管癌等一系列相关肿瘤; (5)大肠癌具有特殊的病理特点: 低分化腺癌和粘液腺癌常见; 低分化腺癌常有一个清晰的边界, 且伴有大量的淋巴细胞浸润或类似 Crohn' s 反应的淋巴样细胞的聚集; 肿瘤多呈膨胀性生长, 而不是浸润性生长; 90%的大肠癌细胞呈双倍体或近双倍体等; (6)呈现家族聚集和垂直遗传的常染色体显性遗传特征; (7)预后较好. HNPCC 的上述临床病理特点可能与一些细胞信号通路参与其肿瘤的形成和发展过程有关<sup>[8-10]</sup>.

### 1.3 临床诊治现状

#### 1.3.1 临床诊断标准

随着人们对 HNPCC 临床病理特点的认识逐步深入, HNPCC 的临床诊断标准也在不断修正<sup>[4,11]</sup>. 目前国际上公认的是由 HNPCC 国际合作组织(HNPCC-ICG)于 1998 年制定的 Amsterdam 标准 II<sup>[4,11]</sup>: (1)亲属中 3 例以上患有组织学证实的 HNPCC 相关肿瘤(包括大肠癌、子宫内膜癌、小肠癌、肾盂输尿管癌), 其中 1 例为另 2 例的一级亲属; (2)肿瘤累及连续的二代人; (3)其中至少 1 例发病年龄小于 50 岁. 该标准肯定了大肠外恶性肿瘤在 HNPCC 中的诊断价值, 但因欧美国家 HNPCC 家族成员发生胃癌和肝癌的危险度不高, 故未将这两种肿瘤列入其中. 然而在亚洲(特别是东亚地区), HNPCC 患者中胃癌和肝癌的发病率较高<sup>[12]</sup>, 而子宫内膜癌和小肠癌的发病率比较低. 因此 Amsterdam 标准 II 可能更适合于欧美国家.

2003 年全国遗传性大肠癌协作组在杭州会议上制定了中国人 HNPCC 家系筛检标准<sup>[13]</sup>: 家系中至少有 2 例组织病理学明确诊断的大肠癌患者, 其中的 2 例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系, 并且符合以下一条: (1)至少 1 例为多发性大肠癌患者(包括腺瘤); (2)至少 1 例大肠癌发病早于 50 岁; (3)家系中至少 1 人患 HNPCC 相关肠外恶性肿瘤(包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管或肾盂癌、卵巢癌、肝胆系统癌)。同时, 还制定了实验室筛检策略: HNPCC 可疑家系均应进行 hMLH1、hMSH2 免疫组化和 MSI 检测. 两项均阴性者无需进行突变检测分析; 两项之一阳性者, 则需进行 hMLH1 和 hMSH2 基因种系突变检测分析. MSI 的检测位点依国际统一要求采用贝斯塔遗传标记(Bethesda Markers): BAT-26、BAT-25、D2S123、D5S346 和 D17S250. 免疫组化统一用 Oncogene 公司(hMSH2)和 PharMingen 公司

(hMLH1, clone G618215)试剂盒. 同时指出突变的初步筛查可采用 PCR-SSCP 或 DHPLC 的方法, 或直接进行 DNA 序列测定.

中国人 HNPCC 家系筛查标准吸取了以前标准的优点, 其临床诊断标准涵盖范围较广, 同时也兼顾了小家系和我国肿瘤谱的特点, 比较符合临床需要. 同时, 其实验室筛检策略也将近年来对 HNPCC 的分子生物学的研究应用于临床诊断, 使 HNPCC 的诊断更具有科学性和实用价值<sup>[4]</sup>.

### 1.3.2 临床治疗现状

手术治疗仍是目前临床治疗 HNPCC 的主要方式. 但分子靶向治疗将为 HNPCC 的治疗开辟新的途径(见 4.2.2 部分详述).

目前, 临床上对于 HNPCC 的手术治疗方式仍有争论. 一部分学者认为<sup>[14]</sup>: 由于 HNPCC 患者同时性和异时性多原发大肠癌的发生率较高, 如结肠切除不完全, 约有 40% 的患者会在 10 年内肿瘤再发. 因此, HNPCC 患者在首次确诊时就应施行全结肠或次全结肠切除术. 这样可以避免或减少异时多原发结直肠癌的风险, 并且避免了 HNPCC 病人终生对残留结肠进行结肠镜检查以及漏诊的风险. 具体而言, 如癌灶位于结肠, 应行预防性全结肠切除+回肠直肠吻合, 术后终生对直肠行肿瘤筛检; 如癌灶位于直肠, 则行全结直肠切除+回肠肛管吻合.

然而, 另有一部分学者认为<sup>[15]</sup>: HNPCC 肿瘤谱广泛, 即使切除了全部结直肠, 其它器官也可能患 HNPCC 相关肿瘤. 另外, HNPCC 患者预后较好, 即使发生异时性多原发结直肠癌, 再次手术切除也能取得良好的预后, 如果能够进行密切的结肠镜随访, 及时对所发现早期癌或腺瘤进行处理, 也是一种治疗的选择. 因此, 对于初发结直肠癌的 HNPCC 患者应综合考虑其临床分期、预后、随访条件及个人意愿, 向患者提出预防性手术的建议供选择, 在患者知情同意的前提下才考虑行预防性手术切除治疗.

目前, NCCN 指南对 HNPCC 初发大肠癌仅是建议考虑行全结肠或次全结肠切除术. 但就我们自身十余年来的临床经验而言, 我们更倾向于上述后一部分学者的意见. 理由: (1)国内家庭规模小型化使遗传传递规律变得不显著. 对于初次接触先证者, 临床医生如不重视家系调查和随访的话, 可能根本无法确诊其为 HNPCC 病例; (2)MMR 和 MSI 的相关检测尚未在临床普及, 且其检测结果的稳定性、可靠性、权威性, 以及公众乃至学者对其在临床上应用的接受、认可的程度目前都尚未达成一致; (3)医学伦理学和基因歧视问题; (4)即使切除了所有大肠, 患者仍可患肠外肿瘤; (5)手术创伤大、并发症多、效果不确切, 术后患者生活质

量严重下降, 医疗纠纷多.

## 2 腺瘤性息肉病综合征

临床上腺瘤性息肉综合征主要见于家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP). FAP 的发病率为 1/7000-22000. 依据遗传病因和临床表型的不同<sup>[16]</sup>, FAP 又可分为经典型家族性腺瘤性息肉病(classical FAP, CFAP)、轻表型家族性腺瘤性息肉病(attenuated FAP, AFAP)、MYH 相关性息肉病(MYH-associated polyposis, MAP)、Gardner 综合征(Gardner syndrome, GS)、Turcot 综合征(Turcot syndrome, TS)等亚型.

### 2.1 经典型家族性腺瘤性息肉病(CFAP)

#### 2.1.1 遗传学基础

目前已证实, CFAP 是由 *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) 基因突变引起的常染色体显性遗传病<sup>[16]</sup>. *APC* 基因被定位于 5q<sup>21-22</sup>, 包括 15 个转录外显子, 编码一个参与 Wnt/ $\beta$ -catenin 细胞信号通路的 APC 蛋白. 研究发现: FAP 中 *APC* 突变的位点众多且复杂. 已知的突变位点超过 1400 个, 且绝大多数是形成链终止密码子的移码突变<sup>[17]</sup>, 从而形成一种无羧基的截断蛋白产物. 这种 *APC* 的功能性缺失将导致  $\beta$ -连环素在细胞质内的异常积聚, 并与结构转录因子 TCF 家族蛋白结合后进入细胞核, 从而启动和调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 细胞信号通路的一系列下游靶基因(包括 *c-myc*、*cyclinD1*、*MMP-7* 和 *ITF-2*)的表达<sup>[9,10]</sup>. 研究发现: FAP 的临床表型与 *APC* 基因的突变位点相关<sup>[17]</sup>, CFAP 多见于密码子 169~1393 之间的突变. 其中密码子 1255~1467 间的突变结直肠息肉的表型最严重, 而密码子 463~1578 间的突变常伴发视网膜病变, 密码子 1445~1578 间的突变与伴发硬纤维瘤、骨瘤、表皮囊肿有关, 密码子 279~1309 间的突变十二指肠息肉发生率明显升高. 但也有基因型相同而临床表型存在显著差异的现象<sup>[18]</sup>.

#### 2.1.2 临床病理特点

2003 年全国遗传性大肠癌协作组制定的 FAP 诊断标准为<sup>[13]</sup>: ①大肠内弥漫腺瘤性息肉, 100 颗以上;②或腺瘤性息肉不足 100 颗者, 伴有家族史或先天性视网膜色素上皮肥厚; ③被诊为 FAP 者应进行 *APC* 基因的突变检测.

CFAP 的临床病理特点非常突出<sup>[16-19]</sup>: (1)息肉数目多(>100 个, 甚至可多达 5000 个), 多分布于左半结肠(尤以乙状结肠和直肠最多), 其次为右半结肠, 再次为横结肠. (2)息肉发生年龄早(平均 15 岁)、恶变年龄早(平均 39 岁)、恶变率高(几乎 100%), 且多灶性恶变、转移早、预后差. 如不治疗, 多在 45 岁之前死于大肠癌. (3)息肉以管状腺瘤、绒毛状腺瘤和管状绒

毛腺瘤多见。直径一般 $<1\text{cm}$ ，多数是宽基底， $>2\text{cm}$ 者通常有蒂。(4)可伴发结肠外表现(如：胃息肉、十二指肠息肉、硬纤维瘤、先天性视网膜色素上皮增生等)。

## 2.2 轻表型家族性腺瘤性息肉病(AFAP)

### 2.2.1 遗传学基础

AFAP也是一种由APC基因突变而引起的常染色体显性遗传病。只是由于突变位点的不同，AFAP显示出与CFAP明显不同的临床表现。研究发现<sup>[20]</sup>：AFAP相关的APC突变主要位于3个基因区：5'端(5个外显子中的第一个)、9号外显子和3'远端。但关于AFAP病人及其APC基因突变定位的报道多是基于小样本或几个家系的基础研究。尚未完全确定引起AFAP或与AFAP相似表型的基因突变谱问题<sup>[21]</sup>。

### 2.2.2 临床病理特点

与CFAP相比，AFAP具有其独特的临床病理表现<sup>[20-22]</sup>：(1)息肉数目少(通常为10~100枚)，且呈右半结肠分布趋势。(2)息肉发生晚(平均34岁)、恶变晚(平均57岁)、恶变率稍低(60%)，如不治疗，死于大肠癌时间晚(平均59岁)。(3)息肉多呈扁平状。除CFAP常见病理类型外，AFAP还可表现为一种特殊形式——锯齿状腺瘤。(4)常伴胃及十二指肠腺瘤(50%~66%)，伴发硬纤维瘤较少(约为10%)，其余结肠外特征报道偶见，尚未见到伴发先天性视网膜色素上皮增生的报道。

### 2.2.3 临床诊断标准

目前，临床尚无国际通用的AFAP诊断标准。较有影响力的是Nielsen M *et al*提出AFAP的临床诊断标准<sup>[23]</sup>：至少两个病人结直肠腺瘤数目为10~99枚，诊断年龄 $>30$ 岁或者至少一例病人结直肠腺瘤数为10~99枚，诊断年龄 $>30$ 岁并且其一级亲属有伴发少量腺瘤的结直肠癌，家族成员中没有一例30岁之前腺瘤总数超过100枚者。

确诊AFAP需要依据临床表现结合基因测序。但是，AFAP患者APC突变的检出率只有30%，且基因测序耗资巨大、费时费力。这都易导致AFAP在临床工作中的漏诊。

## 2.3 MYH相关性息肉病(MAP)

### 2.3.1 遗传学基础

MAP是一种由MYH基因突变而引起的常染色体隐性遗传病<sup>[24]</sup>。MYH被定位于 $1\text{p}^{34.3}\text{-p}^{32.1}$ ，共有16个外显子，编码一个由535个氨基酸组成的基因产物。MYH蛋白是一种参与碱基切

除修复(base excision repair, BER)的转葡萄糖基酶. 可修复 DNA 复制中错误掺入的腺嘌呤, 防止 G:C 到 T:A 突变. 研究发现<sup>[24,25]</sup>: *MYH* 在不同人种的 MAP 中具有不同类型的突变(无义、错义、框移和剪切位点的突变, 或产生截短蛋白).

### 2.3.2 临床病理特点

与 CFAP 相比, MAP 有其特殊的临床病理特点<sup>[25-27]</sup>: (1)息肉数目少(一般<100 个), 左半结肠多发(尤以直肠为重),其次为右半结肠. (2)息肉发生晚、恶变晚(平均 46 岁)、恶变率高(到 65 岁时几乎 100%). (3)可伴有结肠外表现(如: 胃底十二指肠息肉、先天性视网膜色素上皮肥大、乳腺癌、胃癌、骨肉瘤、甲状腺癌等), 但较少见.

### 2.3.3 临床诊断标准

目前尚无国际通用的 MAP 临床诊断标准. 由于 MAP 的临床表现与 AFAP 非常相似, 因此, 其确诊主要依赖于基因检测. 临床上对于无显性遗传家族史, 但息肉数目多于 10 个, 或具有一些相关肠外表现的患者, 即应考虑 MAP; 对 *MYH* 基因突变位点比较明确的种族可进行常见突变位点的检测, 如果发现一个突变位点, 则应进行 *MYH* 全基因测序. 因为 MAP 为常染色体隐性遗传, 患者同胞有四分之一的患病风险, 所以对其亲属(尤其是一级亲属)应进行预防性基因检测.

## 2.4 Gardner 综合征(GS)

GS 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 其特征为结直肠息肉病合并多发性骨瘤和软组织肿瘤.

### 2.4.1 遗传学基础

虽然目前仍有争议, 但绝大多数学者<sup>[28-30]</sup>认为 GS 是 FAP 的一个特殊的临床亚型; 其遗传学基础仍是 *APC* 基因的突变(多为密码子 1403 和 1578 的截短突变).

### 2.4.2 临床病理特点

GS 的临床病理特点比较突出<sup>[28-31]</sup>, 表现为: (1) 结直肠息肉数量多(>100 个), 分布广泛. (2) 胃和十二指肠息肉多见, 但小肠息肉少见. (3)息肉生长多年后在青壮年发病, 且恶变率高. (4)骨瘤合并牙齿畸形和软组织肿瘤(皮脂腺囊肿、硬纤维瘤、脂肪瘤等)为其合并症, 并可伴随其它瘤变(如甲状腺瘤、肾上腺瘤及肾上腺癌等).

### 2.4.3 临床诊断

具备结直肠多发息肉、骨瘤和软组织肿瘤这 3 大特征者即可确诊 GS. 但临床上尚有一些不典型患者, 可仅表现出结直肠息肉病而无肠外病变, 或仅有肠外病变而无结直肠息肉病.



GS 的肠外病变通常多为潜性存在, 需针对性地仔细诊察才能发现. 另外, 如不重视家族史的调查也易造成漏诊.

## 2.5 Turcot 综合征(TS)

TS 又称胶质瘤息肉病综合征(glioma-polyposis syndrome, GPS)是一种临床罕见的 FAP 临床亚型<sup>[32]</sup>. 其特征为家族性多发性结肠腺瘤伴有中枢神经系统恶性肿瘤.

### 2.5.1 遗传学基础

以往都把 TS 的遗传学基础完全归于 APC 基因的突变<sup>[29,32]</sup>, 但近来研究发现<sup>[32-35]</sup>: MMR(已报道的有 hMLH1、hPMS2、hMSH6 和 hMSH2)也在 TS 中扮演着非常重要的角色. 甚至有学者<sup>[32]</sup>开始建议将 TS 也划归 HNPCC 的范畴.

### 2.5.2 临床病理特点

TS 的临床病理特点也比较突出<sup>[32-35]</sup>, 包括: (1)发病率低, 临床上非常罕见. (2)发病早(平均 17 岁), 预后不良(多在发病数年内死于脑肿瘤). (3)结肠腺瘤性息肉数目多(100 个左右), 体积较大, 全结肠分布, 癌变率高且年龄较轻(20 岁以前). (4)神经胶质瘤多发于大脑半球, 少数发于小脑、脑干部及脊髓. 其病理组织形态多种多样, 如: 成胶质细胞瘤(glioblastoma)、成神经管细胞瘤(medulloblastoma)、星形细胞瘤(astrocytoma)、多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme)等. (5)可有结肠外伴随病变, 如: 胃十二指肠及小肠肿瘤, 脂肪瘤, 甲状腺癌, 卵巢囊肿等, 皮肤多见咖啡牛乳色斑及其他皮肤异常.

## 2.6 FAP 结直肠息肉的临床治疗现状

上述各种 FAP 临床亚型的共同特征就是结直肠腺瘤性息肉, 由于其恶变率高. 因此, 目前临床上对于 FAP 的结直肠息肉仍主要采取外科手术治疗. 随着内窥镜技术的发展和内镜的广泛应用, 各种内镜下治疗成为 FAP 重要的临床治疗手段. 近来, 分子靶向治疗也成为 FAP 的辅助治疗手段(见 4.2.2 部分详述).

FAP 的手术方式大致有 3 类<sup>[36,37]</sup>: (1)全结肠直肠切除+永久性回肠造口术: 适用于全结肠和直肠广泛息肉病, 并有结肠癌和距肛门 6cm 内的直肠癌病例. 该术式并发症多、生活质量差, 除直肠中远段发生癌变或括约肌无功能外, 现已很少应用. 实际在临床上仅适用于已有直肠癌形成的患者. (2)全结肠直肠切除+回肠贮袋成形+直肠鞘内肛管吻合术: 适用于结肠和直肠内无癌变、括约肌完好的 50 岁以下的病例. 该手术盆腔感染率高, 功能常不理想. (3)结肠全切除+直肠黏膜剥除+回肠贮袋肛管吻合术(IPAA): 为较理想的术式, 因为切除全部大肠黏膜, 彻底消除腺瘤再发与癌变的可能性, 又不作永久性回肠造口, 所以成为近年来

应用最普遍且发展较快的手术。但手术复杂，并发症较多。

### 3 错构瘤息肉病综合征

1904年 Albrecht 首次使用错构瘤(hamartoma)这一术语，意指在发育中出现错误而形成的肿瘤<sup>[38]</sup>。此种息肉可以是以异常和紊乱方式排列的正常组织，也可以是一种或几种组织的非肿瘤性、局限性的肿瘤样增生。既往曾认为错构瘤极少恶变，但现在研究发现<sup>[39]</sup>：错构瘤的恶变比率较高。临床常见的遗传性错构瘤息肉病综合征虽少见，但种类繁多、临床病理特点突出。

#### 3.1 遗传性色素沉着消化道息肉病综合征(PJS)

PJS 又称黑斑息肉病，是一种由 *LKB1/STK11* 基因突变引起的常染色体显性遗传病。临床较罕见，发病率约为 1/25000，以皮肤黏膜色素斑、胃肠道错构瘤息肉和家族遗传性为三大临床特征<sup>[40,41]</sup>。PJS 是错构瘤息肉病综合征的主要代表。

##### 3.1.1 遗传学基础

研究证实<sup>[40-42]</sup>：PJS 的遗传学基础是 *LKB1/STK11* 基因突变。*LKB1/STK11* 被定位于 19p<sup>13.3</sup>，基因全长为 2158bp，编码区长约 1302bp，由 9 个外显子组成；编码一种丝氨酸/苏氨酸激酶 *LKB1/STK11*。目前已发现<sup>[42,43]</sup>的 *LKB1/STK11* 突变类型繁多，有：无义突变、错义突变、大小片段缺失、移码突变、剪接位点突变和碱基插入等。几乎所有的突变都能引起 *LKB1/STK11* 基因异常剪接的位点突变，造成 mRNA 剪接异常，出现错误的翻译信息；使 *STK11* 蛋白激酶功能发生异常。无义突变和移码突变使蛋白翻译的终止信号提前出现，产生截断蛋白导致 *STK11* 蛋白激酶失活。但并非所有 PJS 患者都有 *LKB1/STK11* 基因的突变，*LKB1/STK11* 基因的胚系突变仅可在 60% 家族性和 50% 散发性 PJS 患者中检测出<sup>[44,45]</sup>。因此，有学者认为<sup>[44,45]</sup>：*LKB1/STK11* 基因突变位点和形式的多样性不仅与遗传背景有关，也可能与 PJS 患者生存的环境有关。

##### 3.1.2 临床病理特点

PJS 以皮肤黏膜色素斑、胃肠道错构瘤息肉和家族遗传性为三大临床特征。PJS 息肉的特点如下<sup>[40,45]</sup>：①息肉数目多，大小不一，全消化道分布，最好发于空肠上段。②息肉可引起急慢性腹痛、肠套叠、肠扭转、肠梗阻、胃肠道出血等并发症；以肠套叠最常见，肠套叠发生和 *STK11* 状态无关。③约有 60% 患者有明确或可疑家族史，部分可出现隔代遗传，真正散发性 PJS 非常罕见。④随着患者年龄的增长，息肉恶变的风险增加。⑤可伴发肠外肿瘤，如：乳腺癌、女性生殖系统肿瘤、睾丸支持细胞瘤、神经节神经胶质瘤等。

### 3.1.3 临床诊治现状

#### (1) 诊断标准

2003 年全国遗传性大肠癌协作组制定的 PJS 的诊断标准为<sup>[13]</sup>: 消化道多发错构瘤性息肉伴皮肤、黏膜色素沉着, 可有或无家族史. 被诊断为 PJS 者应进行行 *LKB1/STK11* 和(或)*FHIT* 基因的检测. 典型 PJS 病例诊断不难, 但临床医生如不熟悉 PJS 临床病理特点、不重视家族史的调查, 仍可造成漏诊.

临床上 PJS 需要注意与 Cronkhite-Canada 综合征相鉴别, 后者也可表现为消化道息肉和黏膜色素沉着, 但其还有脱发、指(趾)甲萎缩脱落的特征性临床表现. Cronkhite-Canada 综合征发病晚, 是一种获得性、非遗传性疾病, 可能与感染、缺乏生长因子、砷中毒有关, 精神紧张、过度劳累也是其高危因素.

#### (2) 治疗

由息肉而引起的各种并发症是 PJS 病人反复住院治疗的主要原因. 目前, 手术配合内镜治疗是 PJS 息肉的主要治疗方式<sup>[46]</sup>. 但分子靶向治疗<sup>[47]</sup>则将是 PJS 息肉治疗的方向(见 4.2.2 部分详述).

对于小息肉、细蒂息肉可采用内镜下电灼烧除或圈套摘除, 但由于 PJS 最好发于空肠上段, 而该区域是传统胃镜、结肠镜的检查盲区, 因此, 双气囊电子小肠镜对于 PJS 息肉的诊断和治疗具有非常大的优势<sup>[48,49]</sup>. 另外, 内镜也可以在术前、术中和术后三个阶段对手术进行辅助配合. 术前内镜检查有助于了解息肉的范围、大小以及对是否需要外科处理做出初步评价. 术中内镜检查可了解外科手术探查的“盲区”(如十二指肠水平部)有无息肉、是否梗阻、有无癌变(通过肉眼观察和活检); 同时可对确定肠管切开部位进行指导; 对小息肉进行镜下处理(但可能延长手术时间). 术后内镜检查一般在术后 3-6mo 内进行, 对小息肉进一步处理、了解有无新发病灶并及时处理.

手术主要是针对由息肉引起的肠梗阻、套叠、出血、癌变等并发症<sup>[46]</sup>. 处理肠套叠时注意不能强拉硬拽, 为防止肠管破裂, 应逐步将套叠的肠管从套叠的鞘中挤出, 这样可以减少肠管的切除, 最大限度保留肠管. 针对小肠息肉多发的特点, 手术时应要有计划的做切口, 小肠切口要小, 尽可能减少肠道切口, 摘除息肉后应及时修补切口, 以免遗漏而造成医源性肠瘘. 由于小肠息肉大多有蒂, 距离切口 10-15 cm 的范围的息肉, 都可从一个切口中拉出. 较大的息肉完全可以从小切口中挤出. 较大的息肉有其独立的滋养血管, 在进行摘除时应注意在基底部彻底缝扎止血, 以免术后继发出血. 对于病变密集的肠段, 可选择小肠部分

切除. 已经发生恶变的肿瘤, 按照恶性肿瘤的原则进行处理.

### 3.2 家族性幼年性结肠息肉病(FJPC)

FJPC 是一种由 *BMPRIA* 和 *SMAD4* 基因突变而引起的常染色体显性遗传<sup>[39,50]</sup>, 发病率约为 1/100000, 以结直肠多发幼年性息肉为特征. “幼年性”一词指的是息肉的形态, 而不是发病年龄. 多数 FJPC 息肉呈典型的错构瘤特征, 但少数可合并腺瘤性息肉.

#### 3.2.1 遗传学基础

研究证实<sup>[39,50-52]</sup>: FJPC 的遗传学基础是 *BMPRIA* 和 *SMAD4* 基因突变. 其中 *BMPRIA* 突变约占 30%. *BMPRIA* 被定位于 10q<sup>22-3</sup>, 其突变生成的无功能产物可造成 TGFβ/SMAD 细胞信号通路中 SMAD 蛋白复合物失活, 从而影响其下游基因的表达, 导致肿瘤形成. 目前已知的 FJPC 中 *BMPRIA* 的突变主要有以下 4 种: (1)第 1 外显子中 44-47 的 TGTT 片段缺失, 导致 35-36 密码子的终止. (2)第 7 外显子中 G-C 的交换导致 Gln239 终止. (3)第 7 外显子 G-A 的交换导致 Trp271 终止. (4)第 8 外显子中 961 的 C 碱基的丢失.

另有 60% 多的 FJPS 患者是由 *SMAD4* 的突变引起. *SMAD4* 是一种抑癌基因, 被定位于 18q<sup>21.1</sup>, 共有 15 个外显子, 其突变主要位于 8 个外显子中. 其突变类型主要包括丢失、插入、替换等. 这些突变都可引起 *SMAD4* 蛋白的功能缺失, 从而影响 TGFβ/SMAD 细胞信号通路下游基因的表达, 导致肿瘤的发生.

#### 3.2.2 临床病理特点

根据其临床表现的不同; FJPS 可以分为 3 型: 婴儿型、结肠型和胃肠道弥漫型. 各型 FJPS 有其特殊的临床病理特点<sup>[39,51-54]</sup>. ①婴儿型: 较少见, 多在出生后数周内出现粘液性腹泻、呕吐、便血等症状, 从而继发贫血和营养不良; 也可出现肠梗阻、直肠脱垂和肠套叠. 如不手术, 常死于因消化道出血、肠梗阻及腹泻引起的营养不良. ②结肠型: 最常见, 息肉数目多在 50-200 个, 多位于乙状结肠和直肠, 右半结肠较少. 以便血、粘液便及结肠息肉脱垂为主要症状. 发病年龄早(平均 6 岁), 恶变率较高. ③胃肠道弥漫型: 息肉分布于全消化道, 以反复上消化道出血为主要症状; 多在儿童和青少年发病, 恶变率较高.

约有 11%-15% 的 FJPS 病人可并发先天性畸形<sup>[51,54]</sup>, 如: 杵状指(趾)、肥大性肺性骨关节病、脑积水、唇裂、腭裂、先天性心脏病、肠旋转不良、脐疝、隐睾和美克尔憩室等. 另外, FJPS 也可伴发结直肠外肿瘤, 如: 胃癌、十二指肠癌、胰腺癌等.

#### 3.2.3 临床诊治现状

##### (1)诊断标准

目前尚无通用的 FJPS 诊断标准,临床上多采用 Jass 诊断标准<sup>[53]</sup>: ①结直肠幼年性息肉数目  $\geq 5$  枚; ②全胃肠道有幼年性息肉; ③不论幼年性息肉数目,有家庭史者。

## (2) 临床治疗

FJPS 治疗的关键是清除胃肠道息肉、防止并发症发生。和 PJS 的治疗一样,手术结合内镜治疗是目前主要的临床治疗手段。对于小的、带蒂息肉应尽可能行内镜下灼除或圈套,对于反复便血、严重贫血或者营养不良、息肉出现严重并发症,无法用内镜摘除时,需考虑手术治疗。手术原则是切除全部病变肠管,但应尽可能保留肛门括约肌功能。

### 3.3 PTEN 错构瘤肿瘤综合征(PHTS)

PHTS 是一组由 PTEN 基因突变而引起的常染色体显性遗传病<sup>[55]</sup>。其中具有结直肠息肉病表现的有: Cowden 综合征(又称多发性错构瘤综合征 multiply hamartoma syndrome, MHS) 和 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征(BRRS)。

#### 3.3.1 Cowden 综合征(CS)

##### (1) 遗传学基础

研究证实<sup>[56-58]</sup>: CS 是一种少见的常染色体显性遗传病,发病率约为 1/200000,其遗传学基础是 *PTEN* 基因突变。*PTEN* 被定位于 10q<sup>23.3</sup>,含 9 个外显子和 8 个内含子。正常情况下,*PTEN* 作为肿瘤抑制基因参与细胞的凋亡调控。而 *PTEN* 的突变将造成其蛋白产物丧失对于细胞生长和凋亡的调控功能,从而导致肿瘤的发生。目前已知的 CS 中 *PTEN* 的突变有 100 多种,包括:点突变、移码突变、错义突变、无义突变、碱基替换等类型。

##### (2) 临床病理特点

CS 是一种包括结直肠多发性错构瘤息肉病、面部小丘疹、肢端角化病和口腔黏膜乳头状瘤的综合征。具有鲜明的临床病理特点<sup>[50,55-59]</sup>: ①息肉主要分布于左半结肠,多呈半球形、群生状,可与其它类型息肉并存。食管、胃、小肠可伴发丘疹样息肉。②面、颈部多发性扁平隆起性小丘疹。③口腔黏膜、牙龈多见细小的圆石样丘疹、疣状小丘疹。④70%-80%的病例伴有甲状腺和乳腺病变,如:甲状腺肿、甲状腺炎、非髓性甲状腺癌、乳腺纤维腺瘤、乳头乳晕畸形、双侧性乳腺癌等。⑤累计所有源自 3 个胚层的器官,全身各系统都可出现性质各异、程度不等的病变,如:卵巢囊肿、子宫肌瘤、膀胱癌、骨囊肿、病理性骨折、手指畸形、意向震颤、运动协调障碍、思维迟纯、动静脉畸形、房间隔缺损、二尖瓣闭锁不全、视网膜神经胶质瘤、白内障、耳聋、急性骨髓性白血病、糖尿病、甲状旁腺瘤、肾上腺囊肿、自身免疫性溶血、重症肌无力、T 淋巴细胞系统免疫不全等。

### (3)临床诊断

根据本征的特征: 结直肠多发性错构瘤息肉伴面部小丘疹、肢端角化病和口腔黏膜乳头状瘤, CS 不难确诊. 国际 Cowden 协会于 1996 年首次提出了一套 CS 诊断操作指标, 并于 2000 年进行了修订, 这套方案已被美国 NCCN 采纳<sup>[60,61]</sup>.

### 3.3.2 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征(BRRS)

BRRS 是一种由 *PTEN* 突变引起的、罕见的常染色体显性遗传病<sup>[62]</sup>, 以结直肠息肉病、大头畸形、脂肪瘤病、血管瘤病和生殖器着色斑病为主要的临床特征. 过去认为 BRRS 与 CS 不同, 但现在越来越多的证据<sup>[62-64]</sup>表明 BRRS 与 CS 有等位基因, 约有 60% 的 BRRS 家族和孤立性病例存在 *PTEN* 的胚系突变. 因此, BRRS 和 CS 可能是同一种疾病的不同表现.

### 3.4 遗传性混合息肉病综合征(HMPS)

HMPS 是一种罕见的常染色体显性遗传病<sup>[65]</sup>, 其特征是腺瘤性息肉和幼年性息肉混合存在. 于 1997 年才被首次报道, 且病例数很少. 所以, 该病目前的相关资料较少.

#### 3.4.1 遗传学基础

关于 HMPS 的遗传学基础目前尚未明确, 曾有学者<sup>[65]</sup>将其致病基因定位于 6q, 15q<sup>14-22</sup>, 15q<sup>13-14</sup> 等位置, 但越来越多的学者<sup>[50, 65-68]</sup>将 HMPS 的遗传学基础确定为 *BMPRIA* 的胚系突变. 由于 *BMPRIA* 的胚系突变也是 FJPS 的遗传学基础, 因此, 有学者认为 HMPS 应属于 FJPS 的变异亚型.

#### 3.4.2 临床病理特点

HMPS 也有其特殊的临床病理特点<sup>[65-68]</sup>, ①息肉数目少(<15 枚), 全结直肠分布. ②具有腺瘤性息肉和增生性息肉相重叠的混合性组织学特点. 主要病理类型有管状腺瘤、绒毛状腺瘤、扁平息肉、增生性息肉和不典型幼稚息肉. ③病人患结直肠癌的风险增加, 但并不增加患结肠外肿瘤的概率.

## 4 问题及展望

### 4.1 诊断

4.1.1 目前上述疾病的诊断都是沿用临床诊断标准, 如不认识上述疾病的临床病理特点、不重视家族史的调查, 临床上很容易造成误诊漏诊. 特别是那些轻表型病例和息肉数目少的病例更是如此. 目前, 临床上确定息肉的类型仍依赖于病理检查, 但是, 部分疾病的息肉在

组织学上也无特异性表现, 如不熟悉上述疾病的临床病理特点, 即使是病理医生也可能误诊漏诊. 因此, 上述遗传性结直肠肿瘤的诊断终将过渡到基因诊断才能使其临床诊断更准确, 但是目前基因诊断尚处于实验室研究阶段, 受制于其自身的花费大、费时、结果不稳定等缺点, 基因检测尚无法在临床广泛开展.

4.1.2 目前, 国内家庭规模的小型化使得遗传性疾病在家族中传递的表现不是那么突出. 另外, 上述遗传性结直肠肿瘤很多都伴有结直肠外的病变, 可能涉及多个专业学科. 各相关专业科室的临床医生在工作中如不熟悉上述遗传性结直肠肿瘤的临床病理特点也易造成漏诊.

## 4.2 治疗

4.2.1 目前, 上述遗传性结直肠肿瘤的主要临床治疗手段仍是手术为主, 配合内镜治疗辅助. 但上述疾病的病因都是基因突变, 手术和内镜只能毁损这些致病基因和疾病的靶器官, 都只是一种被动和局部的治疗手段. 而无法达到病因治疗. 如何能达到提前预防、延缓息肉和癌肿生长、甚至消灭息肉这是今后临床科研努力的主要方向和目标. 临床目前虽无法进行基因治疗, 但上述疾病中息肉和癌肿的形成和发展需要很长的时间, 多种细胞因子、酶等参与其中. 如果能在其发生、发展途径中的关键环节加以阻断或抑制, 那么也可以达到抑制息肉和癌肿的形成、延缓其发展的作用. 这将为上述疾病病人开辟一个新的辅助治疗途径. 分子靶向治疗就是其中的代表.

### 4.2.2 靶向治疗

随着对肿瘤细胞信号传导途经研究的不断深入, 人们对肿瘤细胞内部的癌基因和抑癌基因相互作用已越来越清楚; 针对肿瘤的特异性分子靶点而设计的肿瘤治疗方案具有治疗特异性强、效果显著、基本不损伤正常组织的优点<sup>[69]</sup>. 针对上述遗传性结直肠肿瘤的分子靶向药物也逐渐开始应用于临床. 其中有代表性的有以下几类:

#### (1) 环氧合酶-2(COX-2)选择性抑制剂

环氧化酶(COX)是前列腺素合成过程中的一个重要限速酶, 催化花生四烯酸最终生成一系列内源性前列腺素. 人体中 COX-1 在正常组织中表达, 而 COX-2 在炎症细胞因子、肿瘤促进因子、生长因子和癌基因的诱导下表达, 参与多种病理生理过程(包括肿瘤的发生和发展). COX-2 抑制剂用于结直肠息肉和结直肠癌的预防和治疗是目前肿瘤学研究的热点.

研究显示<sup>[10,47,70-72]</sup>: COX-2 在上述所有遗传性结直肠肿瘤中均有高表达. 因此, 应用 COX-2 抑制剂将可以抑制上述结直肠肿瘤的发展. 美国 FDA 于 1999 年批准了选择性 COX-2 抑制

剂用于 FAP 的辅助治疗. 而将 COX-2 抑制剂应用于上述其它结直肠肿瘤的研究正在进行中.

选择性 COX-2 抑制剂于 20 世纪 90 年代开始上市, 第一代有尼美舒利、美洛昔康、塞来昔布、罗非昔布等, 第二代有伐地昔布(Valdecoxib)、帕瑞昔布(Parecoxib)、依托昔布(Etoricoxib)等. 经临床应用已证明第二代 COX-2 抑制剂对疼痛和炎症是有效的, 溃疡的发生率与安慰剂相同. 将 COX-2 作为上述遗传性结直肠肿瘤治疗的新靶点具有广阔的应用前景. 原因: ①COX-2 在肿瘤细胞中高表达而在正常细胞中不表达, 是良好的肿瘤治疗靶点. 化学抑制剂、反义 RNA、RNAi 等都可阻断 COX-2 表达而不影响正常组织功能. ②筛选 COX-2 相关抗肿瘤药物相对容易. 大量的 COX-2 抑制剂被作为消炎止痛药, 传统药物更是巨大的资源宝库, 从中筛选具有抗肿瘤活性的 COX-2 抑制剂会更有针对性. ③COX-2 抑制剂作为消炎止痛一线药物已使用多年, 筛选的药物不必再进行临床实验. ④可根据 COX-2 延伸寻找和前列腺素合成相关的新的治疗靶点. 我们相信, 随着研究的深入, COX-2 选择性抑制剂将在遗传性结直肠肿瘤的治疗中发挥越来越重要的作用.

## (2) mTOR 信号通路抑制剂

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 是 PI3K/Akt 通路的下游分子, 可接受生长因子、营养、能量等多种信号, 是细胞生长和增殖的关键调节分子; 被认为是一个调节细胞周期进程和细胞生长的信号汇聚点. 研究发现<sup>[73-75]</sup>: mTOR 信号通路参与了 HNPCC、腺瘤性息肉病和错构瘤息肉病的发生、发展等过程. 因此, 抑制 mTOR 信号通路将可以抑制上述疾病的发生和发展. 雷帕霉素(Rapamycin, 也称西罗莫司, Sirolimus)是 mTOR 信号通路的第一代抑制剂<sup>[76]</sup>, 由加拿大 Ayerst 研究所从放线菌培养液中分离出来的是三烯大环内酯类新型强效免疫抑制剂, 并具有抗淋巴细胞增殖、抗肿瘤和抗真菌的作用. 新一代的 mTOR 信号通路抑制剂特癌适(Temsirolimus)、依维莫司(Everolimus)已经开始应用于临床. 目前上述 mTOR 信号通路抑制剂主要用于防治肾、肝等移植物的排异反应, 尤适用于并发肾功能不良、震颤、高血压的患者; 其用于治疗遗传性结直肠肿瘤尚在研究中. 由于其不良反应要高于选择性 COX-2 抑制剂, 这可能限制其在遗传性结直肠肿瘤治疗中临床应用.

## (3)EGFR、HER-2、VEGF 及其受体的抑制剂

目前针对 EGFR、HER-2、VEGF 及其受体的靶向抑制剂已经开始应用于结直肠癌的临床治疗<sup>[69]</sup>. 但关于他们在上述遗传性结直肠肿瘤中的作用的研究很少<sup>[77-80]</sup>. 能否将针对 EGFR、



HER-2、VEGF 及其受体的靶向抑制剂应用于遗传性结直肠肿瘤尚需进一步研究。

#### (4)关于遗传性结直肠肿瘤进行分子靶向治疗的思考

对于遗传性结直肠肿瘤的靶向治疗,我们认为尚需解决以下问题:①指标筛查方法问题。目前临床上对于 COX-2、mTOR、EGFR、HER-2 和 VEGF 表达的检测多是采用免疫组化方法,虽简便易行,但结果易受试剂质量、操作水平等因素的影响,且无法定量检测;表达阳性率差异非常大。能否采用更稳定的筛查方法(如:荧光原位杂交技术、定量 PCR 等)或统一试剂标准(如:固定厂商、固定克隆系)来预防上述问题值得学者探讨。②如何依据 COX-2、mTOR、EGFR、HER-2 和 VEGF 的表达情况来制定统一的标准以作为遗传性结直肠肿瘤靶向治疗的适应症?这需要进一步明确遗传性结直肠肿瘤靶向药物治疗与 COX-2、mTOR、EGFR、HER-2 和 VEGF 表达之间的关系。③确定靶向治疗用药的最佳时机、方案和剂量,如何将其与手术、放化疗联合应用?多种靶向药物能否联合应用?

#### 5 参考文献

1. Kim JC, Kim SY, Roh SA, Cho DH, Kim DD, Kim JH, Kim YS. Gene expression profiling: Canonical molecular changes and clinicopathological features in sporadic colorectal cancers. *World J Gastroenterol* 2008; 14(43): 6662-6672. [PMID: 19034969]
2. 陈明清, 珠珠, 戴莉萍, 魏万里, 杨军, 张洪斌, 董坚. 云南省遗传性大肠癌组织库的建立及管理. *世界华人消化杂志* 2008; 16(27): 3122-3125.
3. 韩英. 遗传性大肠癌的临床研究现状及进展. *临床内科杂志* 2007; 24(8):519-520.
4. 顾国利, 周晓武, 王石林. 遗传性非息肉病性大肠癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(29):3115-3121.
5. Castells A, Balaguer F, Castellví-Bel S, Gonzalo V, Ocaña T. Identification of Lynch syndrome: How should we proceed in the 21<sup>st</sup> century? *World J Gastroenterol* 2007; 13(33): 4413-4416.[ PMID: 17724794]
6. Shen XS, Zhao B, Wang ZJ. Clinical features and hMSH2/hMLH1 germ-line mutations in Chinese patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2008; 121(14):1265-1268.[PMID: 18713544]
7. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009; 16(1):14-22. [PMID: 19078925]
8. 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 胡益云, 李德昌. 遗传性非息肉病性大肠癌中 hMSH2, hMLH1, T $\beta$ R II, MMP-7 及 TIMP-2 的表达和其特殊生物学行为间的关系. *世界华人消化杂志* 2007;15(15):1738-1744.

9. 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 周晓武, 李德昌, 胡益云. 遗传性非息肉病性大肠癌组织 E-cad,  $\beta$ -cat 和 MMP-7 表达在侵袭转移中的作用. *世界华人消化杂志* 2007;15(18): 2031-2036.
10. 顾国利, 王石林, 魏学明, 任力, 熊梅, 胡益云, 李德昌, 邹福先, 成健. COX-2、 $\beta$ -cat、MMP-7 表达与遗传性非息肉病性大肠癌特殊侵袭转移行为的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17(2):151-157.
11. Jass JR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: The rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol* 2006; 12(31): 4943-4950[PMID: 16937488]
12. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Järvinen HJ, Mecklin JP, Aarnio M, Peltomäki P. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*. 2007; 56(7):926-933. [PMID: 17267619]
13. 全国遗传性大肠癌协作组. 中国人遗传性大肠癌筛检标准的实施方案. *中华肿瘤杂志* 2004; 26(3):191-192.
14. Herráiz M, Muñoz-Navas M. Recognition and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(2):125-132. [PMID: 19335048]
15. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009; 10(4):400-408. [PMID: 19341971]
16. Kanter-Smoler G, Fritzell K, Rohlin A, Engwall Y, Hallberg B, Bergman A, Meuller J, Grönberg H, Karlsson P, Björk J, Nordling M. Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. *BMC Med*. 2008;6:10.[PMID: 18433509]
17. 冯莉芳, 赖仁胜, 刘丽, 谢玲, 吴晓斌, 张树鹏, 唐翔, 耿建祥. APC 基因 MCR 区突变与大肠肿瘤患者临床发病的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17(5): 532-537.
18. Wachsmannova-Matelova L, Stevurkova V, Adamcikova Z, Holec V, Zajac V. Different phenotype manifestation of familial adenomatous polyposis in families with APC mutation at codon 1309. *Neoplasma*. 2009;56(6):486-489.[PMID: 19728755]
19. Cai SR, Zhang SZ, Zheng S. Clinical features of familial adenomas polyps in Chinese and establishment of its immortal lymphocyte cell lines. *World J Gastroenterol* 2007; 13(20): 2858-2861. [PMID: 17569124]
20. 苏芳, 王涛, 王邦茂. 衰减型家族性腺瘤性息肉病. *中国消化内镜杂志* 2008; 2(8):20-26.

21. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, Zhang J, Luz J, Rowan AJ, Spain SL, Thirlwell C, Howarth KM, Jaeger EE, Robinson J, Volikos E, Silver A, Kelly G, Aretz S, Frayling I, Hutter P, Dunlop M, Guenther T, Neale K, Phillips R, Heinimann K, Tomlinson IP. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut*.2006;55(10):1440-1448.[PMID: 16461775]
22. 杨邵瑜, 蔡善荣, 张苏展. 家族性腺瘤性息肉病及其亚型的临床及遗传表型. *实用肿瘤杂志* 2007;22(3):270-273.
23. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet*. 2007;71(5):427-433.[PMID: 17489848]
24. Gómez-Fernández N, Castellví-Bel S, Fernández-Rozadilla C, Balaguer F, Muñoz J, Madrigal I, Milà M, Graña B, Vega A, Castells A, Carracedo A, Ruiz-Ponte C. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet*. 2009;10:57.[ PMID: 19531215]
25. Poulsen ML, Bisgaard ML. MUTYH Associated Polyposis (MAP). *Curr Genomics*. 2008; 9(6):420-435. [PMID: 19506731]
26. 周卉卉, 吕炳建, 来茂德. 遗传性 MUTYH 基因突变与结直肠癌. *浙江大学学报(医学版)*.2007;34(4): 406-411.
27. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, Sampson JR, Aretz S, Hes FJ. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients With MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009; 136(2):471-476.[PMID: 19032956]
28. Smud D, Augustin G, Kekez T, Kinda E, Majerovic M, Jelincic Z. Gardner's syndrome: Genetic testing and colonoscopy are indicated in adolescents and young adults with cranial osteomas : A case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13(28): 3900-3903.[PMID: 17657852]
29. Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Fam Cancer*. 2006; 5(3): 221-226.[PMID: 16998667]
30. Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner' s syndrome: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11(34): 5408-5411.[PMID: 16149159]
31. Gu GL, Wang SL, Wei XM, Bai L. Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;

- 14(13):2121-2123.[PMID: 18395919]
32. Reuss D, von Deimling A. Hereditary tumor syndromes and gliomas. *Recent Results Cancer Res.* 2009; 171:83-102.[PMID: 19322539]
33. Lebrun C, Olschwang S, Jeannin S, Vandebos F, Sobol H, Frenay M. Turcot syndrome confirmed with molecular analysis. *Eur J Neurol.* 2007;14(4):470-472.[PMID: 17389002]
34. Sjursen W, Bjørnevoll I, Engebretsen LF, Fjelland K, Halvorsen T, Myrvold HE. A homozygote splice site PMS2 mutation as cause of Turcot syndrome gives rise to two different abnormal transcripts. *Fam Cancer.* 2009; 8(3):179-186. [PMID: 19039682]
35. Sarin S, Bernath A. Turcot syndrome (glioma polyposis): a case report. *South Med J.* 2008; 101(12):1273-1274.[PMID: 19005436]
36. Wuthrich P, Gervaz P, Ambrosetti P, Soravia C, Morel P. Functional outcome and quality of life after restorative proctocolectomy and ileo-anal pouch anastomosis. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139(13-14):193-197.[PMID: 19350425]
37. Edlich R, Cross CL, Wack CA, Chase ME, Gubler K, Long WB 3rd. Revolutionary advances in the diagnosis and treatment of Familial Adenomatous Polyposis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2009; 28(1):47-52.[PMID: 19392654]
38. Filho OG, Gordan AN, Mello Rde A, Neto CS, Heinke T. Myoid hamartomas of the breast: report of 3 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2004; 12(2):151-153. [PMID: 15173923]
39. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am.* 2008; 88(4): 779-817.[ PMID: 18672141]
40. 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers 综合征临床诊断治疗的现状和相关问题. *世界华人消化杂志* 2008; 16(21): 2385-2389.
41. Li LJ, Wang ZQ, Wu BP. Peutz-Jeghers syndrome with small intestinal malignancy and cervical carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7397-7399.[ PMID: 19109876]
42. Hezel AF, Bardeesy N. LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene.* 2008; 27(55):6908-6919. [PMID: 19029933]
43. Fan D, Ma C, Zhang H. The molecular mechanisms that underlie the tumor suppressor function of LKB1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2009;41(2):97-107. [PMID: 19204826]
44. Vasovcák P, Puchmajerová A, Roubalík J, Krepelová A. Mutations in STK11 gene in Czech Peutz-Jeghers patients. *BMC Med Genet.* 2009;10:69.[PMID: 19615099]
45. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, Wei C, McGarrity TJ, Seldin MF, Nations L,

- Lynch PM, Fidler HH, Friedman E, Frazier ML. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 2004; 41(5):327-333.[ PMID: 15121768]
46. 王石林, 毛高平, 顾国利. Peutz-Jeghers 综合征胃肠道息肉的 36 例诊治经验. *中华胃肠外科杂志* 2009; 12(4):428.
47. 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers 综合征胃肠道息肉的药物干预性治疗的进展. *中国普外基础与临床杂志* 2009; 16(4):333-335.
48. 宁守斌, 毛高平, 曹传平, 白莉, 唐杰, 杨春敏, 周平, 陈英, 杜斌. 双气囊小肠镜对 Peutz-Jeghers 综合征患者小肠息肉的治疗价值. *世界华人消化杂志* 2008; 16(14): 1588-1591.
49. 毛高平, 宁守斌, 白莉, 唐杰, 曹传平, 杨春敏, 陈英, 周平, 杜斌. 双气囊电子小肠镜在小肠疾病诊断中的应用价值. *世界华人消化杂志* 2007;15(28):3049-3053.
50. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(8):865-874. [PMID: 19381654]
51. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20 (11): 1634-1640.[ PMID: 16246179]
52. 姚蓝, 宋家武. 肠息肉发生的细胞和分子生物学研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14(30): 2958-2961.
53. 刘剑, 李群, 陈丽荣, 斯诚, 吴善水. 家族性幼年性息肉病的家系研究. *中华普通外科杂志* 2006; 21(8):553-556.
54. 王丽君, 宁建文, 季峰, 厉有名. 成人胃幼年性息肉和幼年性息肉病临床病理特征及癌变趋势探讨. *中华消化杂志* 2005; 25(1): 43-44.
55. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16(11):1289-1300. [PMID: 18781191]
56. Umemura K, Takagi S, Ishigaki Y, Iwabuchi M, Kuroki S, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Gastrointestinal polyposis with esophageal polyposis is useful for early diagnosis of Cowden's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(37):5755-5759[PMID: 18837096]
57. 李季, 田素礼, 李巍, 李福蕴. 结直肠癌中 PTEN 的缺失表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2006;14(28):2771-2775.
58. 刘玉环, 王锡智, 蔡在龙, 俞超芹, 崔英, 沙金燕. PTEN 基因突变与遗传性癌症综合征及其相关疾病的研究进展. *第二军医大学学报* 2005; 26(1): 90-92.
59. Blanco V, Keochgerián V. Cowden's syndrome. Case report, with reference to an affected

- family. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(1):E12-E16.[PMID: 16388286]
60. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*. 2009;18(1):13-27. [PMID: 18972196]
61. Leão JC, Batista V, Guimarães PB, Belo J, Porter SR. Cowden's syndrome affecting the mouth, gastrointestinal, and central nervous system: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(5):569-572. [PMID: 15829879]
62. Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome. *Oncogene*. 2008;27(41):5387-5397. [PMID: 18794875]
63. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet*. 2007; 44(9):579-585. [PMID: 17526800]
64. Pezzolesi MG, Platzer P, Waite KA, Eng C. Differential expression of PTEN-targeting microRNAs miR-19a and miR-21 in Cowden syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008; 82(5):1141-1149.[PMID: 18460397]
65. 彭慧, 曹霞, 余光荣, 汪建平. 华人遗传性混合息肉病综合征 BMPR1A 基因种系突变检测. *中山大学学报(医学科学版)*2005; 26(3):316-320.
66. Cao X, Eu KW, Kumarasinghe MP, Li HH, Loi C, Cheah PY. Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genome-wide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPR1A loss of function. *J Med Genet*. 2006;43(3):e13.[PMID: 16525031]
67. Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, Khoo SK, Patocs A, Martin C, Bridgeman S, Heinz J, Pilarski R, Lehtonen R, Prior TW, Frebourg T, Teh BT, Marchuk DA, Aaltonen LA, Eng C. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA*. 2005;294(19):2465-2473.[PMID: 16287957]
68. 彭慧, 曹霞, 李慧华, 黎桃, 余光荣, 汪建平. 华人遗传性混合息肉病综合征患者单倍型及遗传连锁分析. *中华胃肠外科杂志* 2005;8(4): 316-319+324.
69. 魏学明, 顾国利, 任力, 熊梅, 王石林, 李德昌. 大肠癌 EGFR、HER-2、VEGF 表达特点及其对分子靶向治疗的指导意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17(18): 1836-1841.
70. Takeda H, Miyoshi H, Tamai Y, Oshima M, Taketo MM. Simultaneous expression of COX-2

- and mPGES-1 in mouse gastrointestinal hamartomas. *Br J Cancer*. 2004;90(3):701-704. [PMID: 14760387]
71. Brazowski E, Misonzhnick-Bedny F, Rozen P. Cyclooxygenase-2 expression in the hereditary mixed polyposis syndrome. *Dig Dis Sci*. 2004;49(11-12):1906-1911. [PMID: 15628724]
  72. van Hattem WA, Brosens LA, Marks SY, Milne AN, van Eeden S, Iacobuzio-Donahue CA, Ristimäki A, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Increased cyclooxygenase-2 expression in juvenile polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(1):93-97. [PMID: 19124115]
  73. Rosner M, Hanneder M, Siegel N, Valli A, Fuchs C, Hengstschläger M. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *Mutat Res*. 2008;659(3):284-292. [PMID: 18598780]
  74. Wei C, Amos CI, Zhang N, Wang X, Rashid A, Walker CL, Behringer RR, Frazier ML. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res*. 2008;14(4):1167-1171.[PMID: 18281551]
  75. Fujishita T, Aoki K, Lane HA, Aoki M, Taketo MM. Inhibition of the mTORC1 pathway suppresses intestinal polyp formation and reduces mortality in ApcDelta716 mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13544-13549. [PMID: 18768809]
  76. Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(1):1-14.[PMID: 18176955]
  77. Roberts RB, Min L, Washington MK, Olsen SJ, Settle SH, Coffey RJ, Threadgill DW. Importance of epidermal growth factor receptor signaling in establishment of adenomas and maintenance of carcinomas during intestinal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(3):1521-1526.[ PMID: 11818567]
  78. Brugarolas J, Kaelin WG Jr. Dysregulation of HIF and VEGF is a unifying feature of the familial hamartoma syndromes.*Cancer Cell*. 2004;6(1):7-10. [PMID: 15261137]
  79. McGarrity TJ, Peiffer LP, Billingsley ML. Overexpression of epidermal growth factor receptor in Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci*. 1999;44(6):1136-1141.[PMID: 10389685]
  80. Ylikorkala A, Rossi DJ, Korsisaari N, Luukko K, Alitalo K, Henkemeyer M, Mäkelä TP. Vascular abnormalities and deregulation of VEGF in Lkb1-deficient mice. *Science*. 2001; 293(5533):1323-1326.[PMID: 11509733]

## 配发内容

**名词解释:** 遗传性结直肠肿瘤包括遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)和遗传性结肠息肉病(hereditary colorectal polyposis)两大类; 后者又可分为腺瘤性息肉病综合征和错构瘤息肉病综合征两类, 包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)及其亚型、遗传性色素沉着-消化道息肉病综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、家族性幼年性结肠息肉病(familial juvenile polyposis coli, FJPC)、PTEN 错构瘤肿瘤综合征(PTEN hamartoma tumor syndrome, PHTS)、遗传性混合息肉病综合征(hereditary mixed polyposis syndrome, HMPS)等一系列疾病。

**背景资料:** 结直肠癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率都居全部恶性肿瘤的前列, 且呈逐年上升的趋势。研究显示: 约有将近1/3的结直肠癌是由遗传性结直肠肿瘤引起。遗传性结直肠肿瘤的种类繁多、遗传病因特殊、临床病理特点突出, 是目前临床肿瘤学研究的热点。

**创新盘点:** 本文系统总结了几乎所有遗传性结直肠肿瘤的遗传学基础、临床病理特点和诊治现状, 并就其临床诊治进行展望, 提出了遗传性结直肠肿瘤的分子靶向治疗方向。逻辑清晰, 内容丰富。

**应用要点:** 本文全面总结了近年来国内外学者在遗传性结直肠肿瘤研究中所取得的共识与进展, 并就其临床诊治进行展望。内容翔实全面, 逻辑清晰, 有助于加深人们对遗传性结直肠肿瘤的认识, 提高临床医生对遗传性结直肠肿瘤的诊治能力。