

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.017

· 综述 ·

Lynch 综合征研究进展

Research progress on Lynch syndrome

李岩, 崔久嵬(吉林大学白求恩第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

[摘要] Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS)是一种常染色体显性遗传病,是由于几种DNA错配修复(mismatch repair, MMR)基因(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)中的一种出现种系突变,或由于EPCAM基因缺失导致MSH2表达丢失引起。LS是遗传性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)最常见的原因,其特征为患CRC和子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)的风险显著增加,且存在发生其他几种恶性肿瘤的风险。对于LS的诊断,目前几种临床病理学标准(如阿姆斯特丹标准等)已被用于识别存在Lynch综合征风险的个体。然而,这些标准的敏感性及特异性有限,仍有赖于临床医生对LS的警惕并关注其家族史。伴有MMR基因变异的LS相关肿瘤通常具有微卫星高度不稳定的特征,由于移码突变新抗原的存在,可以激发强大而持久的免疫反应和肿瘤浸润淋巴细胞浸润,所以对于LS患者,免疫检查点抑制剂将会是一种很有前景的治疗方法。由于LS是一种基因遗传病,与DNA错配修复缺陷具有独特关系,对其的充分理解对相关肿瘤的诊断、预防和治疗具有重要的临床意义。

[关键词] Lynch综合征;错配修复基因;微卫星不稳定性;免疫检查点抑制剂

[中图分类号] R730.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0591-06

Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS)是最常见的遗传性癌症综合征之一,在美国普通人群中,大约每370人中会发生一例^[1]。LS具有特定的临床特征,如早发性癌症、多发性结直肠癌(colorectal cancer, CRC)和发生各种结肠外肿瘤等。CRC和子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是最常见的LS相关肿瘤。其他肿瘤包括胃癌、小肠癌、泌尿系肿瘤、胆道癌、卵巢癌、胸膜间皮瘤、肉瘤和黑色素瘤等。这些肿瘤可以同时出现,也可以非同时出现。以往的研究显示,对于亚洲人群而言,胃癌是LS疑似家族中最常发生的结肠外肿瘤。在对这个疾病的认识过程中,该综合征的命名发生过改变,它曾被命名为遗传性非息肉病性结肠直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)。然而,由于该综合征与除CRC以外的多个器官中的癌症发生相关,因此认为该命名并不合适,而“Lynch综合征”被定义为伴有常染色体显性遗传且在错配修复系统中存在缺陷的遗传性癌症综合征,现在已广泛应用于临床。本文从LS的发病机制展开,重点综述LS的治疗进展,期望临床对该类患者能有更深入的了解并引起重视。

1 LS的流行病学特征

美国2017年大约有136 000人被诊断为CRC^[2];人口研究^[3]表明,这些CRC病例中有约3%是由于LS所致。在EC患者中LS约占2%^[4-5]。值得注意的是,LS患病率可能因人群而异,日本的LS占总的CRC发生率的2.2%,略低于西方国家。在日本,胃癌在LS患者中更常见^[6],

可能与其幽门螺旋杆菌感染率较高相关^[7]。在个体MMR基因中,致病性PMS2突变在普通人群中流行率最高,为0.140%(1:714),其次是MSH6,为0.132%(1:758);而MLH1和MSH2(两个CRC患者确诊LS时最常见的MMR基因)在一般人群中并不太常见,分别为0.051%(1:1946)和0.035%(1:2841)^[8]。这种差异凸显了基因特异性癌症风险评估的重要性。而在我国,Lynch综合征尚未受到重视,日常的筛查工作也未普及,尚无详细的流行病学研究数据。但我国人口基数较大,即使LS发病率低,仍然会存在相当数量的患者,而这部分患者有可能未被临床医生充分关注。因此识别患有Lynch综合征的个体很重要,因为这些患者及其受影响的家庭成员在年轻时发展Lynch综合征相关性肿瘤的风险很高,他们可以从加强的癌症监测或预防治疗中获益,

[基金项目] 吉林省卫生技术创新项目资助(No. 2017J064);吉林大学第一医院临床研究培育基金资助(No. LCPYJJ2017003);吉林省财政厅项目资助(No. 2018SCZWSZX-010);吉林省科学技术厅科技发展计划项目资助(No. 20180101009JC)。Project supported by the Health Technology Innovation Project of Jilin Province (No. 2017J064), the Clinical Research and Cultivation Fund of Jilin University First Hospital (No. LCPYJJ2017003), the Jilin Provincial Department of Finance (No. 2018SCZWSZX-010), and the Science and Technology Development Plan Project of Department from Science and Technology of Jilin Province (No. 20180101009JC)

[作者简介] 李岩(1986-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤免疫治疗研究,E-mail:liyanjiayou77@126.com

[通信作者] 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗的研究,E-mail:cuijw@jlu.edu.cn

从而使癌症预防或早期检测诊断和干预成为可能。

2 LS的发病机制

LS是由生殖细胞错配修复(mismatch repair, MMR)基因的突变引起的,最常见的突变基因包括MutS同源物2(MutS homolog 2, MSH2)、MLH1、MSH6、PMS2^[9-11]。此外,上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM)与该疾病也有相关性,EPCAM位于MSH2的上游邻近区域,并且EPCAM的3'末端的缺失通过甲基化MSH2的启动子区域引起MSH2沉默^[11]。研究^[12]发现,MMR基因MLH1和MSH2的生殖系突变占LS的很大一部分(60%~80%),MSH6和PMS2仅占少数,而EPCAM生殖细胞内的突变更是特别少见。DNA MMR的作用是通过纠正DNA复制过程中可能出现的碱基错配和插入缺失错配来保持基因组的稳定性。当DNA MMR功能受损时,简单重复序列(微卫星)中的序列

重复次数容易发生改变。微卫星中重复序列的数目改变称为微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI),而伴有MMR基因变异的LS相关肿瘤通常具有微卫星高度不稳定(high-frequency MSI, MSI-H)的特征^[13]。若在关键编码区域出现MSI,将会影响相关基因的信号转导、DNA修复、凋亡、转录调控等,最终导致肿瘤的发生。首次报道^[14]的LS家族中的LS谱主要包括胃癌和EC。然而,该家族的随访报告显示,在后代中,CRC是最常见的肿瘤^[2,15]。这一变化表明,LS的癌症谱受环境因素的影响,如饮食习惯和生活习惯,吸烟、饮酒和肥胖等与宿主遗传因素相互作用,并可能改变患癌症的风险。此外,不同的MMR基因突变发生某种肿瘤的倾向有所不同,不同的地理区域不同的研究得出的结论也各不相同(表1),需要扩大研究样本量,得出更客观全面的结果来进一步明确MMR突变与表型之间的内在联系。

表1 MMR突变类型与表型总结

研究者	国家	MMR突变类型/人数	突变与表型特点
VASEN等 ^[16]	荷兰	MLH1/34 MSH2/40	CRC:MSH2突变者风险更高(NS) EC:MSH2突变者风险更高(NS) 其他肿瘤:MSH2突变者占多数
PELTOMAKI等 ^[17]	芬兰	MLH1/51 MSH2/4	CRC:MLH1突变者占多数 EC:MSH2突变者占多数(NS) 其他肿瘤:MSH2突变者占多数(NS)
PARC等 ^[18]	法国	MLH1/65 MSH2/79	CRC:MLH1与MSH2突变者之间无不同 EC:MSH2突变者占多数($P<0.05$) 其他肿瘤:无区别
GOECKE等 ^[19]	德国	MLH1/124 MSH2/157	CRC:MLH1突变者占多数($P<0.05$) EC:无区别 其他肿瘤:皮脂腺瘤($P<0.05$)、前列腺癌及膀胱癌中MSH2突变更常见
KASTRINOS等 ^[20]	美国	MLH1/112 MSH2/173	CRC:MLH1突变者占多数(NS) EC:无区别 其他肿瘤:泌尿道肿瘤、卵巢癌及皮脂腺瘤($P<0.05$)中MSH2突变更常见
LIU等 ^[21]	中国	MLH1/16 MSH2/16	CRC:MSH2突变者中更常见($P<0.05$)

NS: Statistically nonsignificant

3 LS的诊断

由于CRC和EC是最常见的LS相关肿瘤并且发

病年轻较早,因此它们可以作为LS诊断的线索。传统上,作为LS诊断的第一步是参考一些临床标准,如阿姆斯特丹I/II标准(Amsterdam I/II)或修订的贝塞

斯达(Bethesda)指南,与阿姆斯特丹II标准(72%)相比,贝塞斯达标准更敏感(94%)^[22]。然而这些标准的特异性较低,约50%的临床疑似病例未被遗传学方法证实^[23]。2018年国家综合癌症网络(NCCN)指南已经发布,推荐对所有有CRC病史的患者进行MMR或MSI检测。许多NCCN成员机构甚至建议无论家族史如何,对所有新诊断的CRC和EC进行MSI检测和免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测,以确定哪些患者应进一步评估LS。IHC可作为MSI检测的补充,用于评估肿瘤组织中MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白的表达^[24]。在LS中,90%的CRC为MSI-H或存在IHC异常。在西方国家,CRC患者中10%~15%存在MSI-H^[25]。在日本这一比率为6%~7%^[26]。肿瘤组织中存在MSI-H或IHC中MMR蛋白异常,称为缺陷型MMR(deficient MMR, dMMR),但dMMR并不是LS所特有的。为了排除散发的MSI-H的CRC患者,可以对鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因的密码子600处进行检测,看是否发生谷氨酸取代缬氨酸(V600E)突变。约40%的散发性MSI-H CRC病例中观察到BRAF V600E体细胞变异,但在LS中却很少观察到^[27]。尽管BRAF突变极大地降低了诊断LS的可能性,但它并不能完全排除患LS的可能^[28]。然而,目前没有数据支持BRAF突变检测可用于EC患者。目前CRC的dMMR筛查不仅可用作LS的诊断工具,而且还可用作预测性、预后性和治疗性标志物^[29]。目前很多指南建议对CRC和/或EC患者进行普遍筛查,但即使普遍筛查也会漏掉一小部分LS患者(5%~10%)。应该指出的是,患者的家族史虽是不完全可靠的,但仍是肿瘤检测的重要补充。

4 LS的监测

已经发布的几项指南^[30]建议,就LS家系中的突变携带者来说,为了预防CRC,建议20~25岁就开始进行结肠镜检查,检查频率为每1~2年一次,且无随访停止年龄上限。为了预防胃癌,胃镜检查应该在30~35岁之间进行,频率为间隔1~2年。应该从大约25岁开始评估幽门螺杆菌感染的情况,如果发现阳性应该进行治疗^[31]。对女性携带者而言,经阴道超声、子宫内膜活检、血清CA125的子宫/卵巢癌监测应从30至35岁开始,频率为0.5~1年一次。生育完成后的妇女可以考虑行预防性子宫切除术及双侧输卵管卵巢切除术^[32]。为了预防肾盂/输尿管癌,尿液监测与尿液检查应该在30~35岁之间进行,间隔为1~2年进行一次^[33]。

5 LS的化学预防

结直肠腺瘤/癌症预防计划2(Colorectal Adenoma/carcinoma Prevention Programme 2, CAPP2)是一项具有里程碑意义的研究^[34]。在这项随机双盲安慰剂对照临床试验中,纳入了937例LS患者,应用抗消化淀粉(30 mg/d)和高剂量阿司匹林(600 mg/d)作为比较。结果显示:平均随访55.7个月后,抗消化淀粉对腺瘤或癌形成没有任何有意义的化学预防益处;与安慰剂组相比,随机接受阿司匹林治疗至少2年的人群CRC患病率明显降低(HR=0.41, 95%CI: 0.19~0.86),且随机接受阿司匹林治疗人群的不良事件并没有显著增加。CAPP2研究的亚组分析显示,在服用安慰剂组中,体重指数30 kg/m²是发生CRC的一个重要危险因素,但这一结论在阿司匹林组不成立,表明阿司匹林在LS中的化学预防作用可能在肥胖个体中最为明显。正在进行的CAPP3研究^[34]探究不同剂量的阿司匹林(100、300和600 mg/d)对LS的化学预防作用,期待进一步的研究结果的产生。

另外一项研究^[35-37]同样表明,阿司匹林和布洛芬在LS患者中具有化学预防作用。在1 858名具有生殖系MMR致病性突变的个体中,使用阿司匹林、布洛芬均可显著降低发生CRC的可能性。同一研究还得出3年的复合维生素使用和3年钙剂补充与CRC发生率的降低可能有关。然而,在常规性推荐使用布洛芬,钙或多种维生素之前,仍需要大范围、前瞻性、安慰剂对照的试验来进一步验证。

在一项前瞻性II期的临床试验^[38]中,研究了外源性孕酮对LS患者降低EC风险的化学预防作用。在3个月的治疗中,51名LS女性被随机分配到使用单次固定剂量的醋酸甲羟孕酮以及每日口服含孕激素的避孕药组。在治疗前和治疗后行经阴道超声检查和子宫内膜活检,对比子宫内膜增殖治疗的效果,作为化学预防活性的替代指标。子宫内膜活检显示,两组子宫内膜增殖活性均明显降低,与之前在一般人群中的数据相比,LS患者对短期外源性孕激素有反应,表明口服避孕药和醋酸甲羟孕酮有可能成为是这种高风险人群的化学预防药物,当然这一数据还需要更多的临床试验加以支持。

6 合并LS的CRC患者的治疗现状

尽管在诊断和筛查方面取得了进展,但一些LS患者仍然会发展为癌症。对于早期LS相关的CRC,手术切除仍是治疗的主要手段。对于年轻的表型较差的患者更建议行更广泛的手术切除术,回顾性研究^[39]数据显示,与次全结肠切除相比,节段性切除术

后异时性CRC的发生率更高(25% vs 8%)。然而没有明确的证据表明更广泛的手术可以提供生存获益,并且手术还会增加慢性腹泻和/或尿失禁的发生率。

LS患者的内科治疗原则与散发性大肠癌基本一致。在一项II期或III期结肠癌患者的随机试验^[40-41]中,以5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的辅助化疗的汇总分析证实,基于5-FU的辅助治疗在具有治愈意图的手术后施用不会提供生存益处。在该研究中,虽然在无MMR缺陷(proficient MMR, pMMR)患者中观察到了治疗获益,但接受化疗的II期dMMR患者的结局趋于恶化。因此,目前发表的指南不建议对MSI的II期结肠癌患者使用辅助化疗。对于III期结肠癌,一般来说,氟尿嘧啶/奥沙利铂双药联合化疗如FOLFOX(5-FU,亚叶酸钙和奥沙利铂)或CAPOX(卡培他滨和奥沙利铂)被广泛接受为辅助化疗的标准方案^[42]。一项名为奥沙利铂/氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸在结肠癌辅助治疗中的多中心国际研究^[43](Multi-center International Study of Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer, MOSAIC)通过长达10年的对II期至III期结肠癌患者的观察中得出结论,在II期及III期结肠癌患者中,基于奥沙利铂的辅助化疗的总生存获益随着时间的延长和疾病严重程度而增加。对于存在dMMR或BRAF突变的III期结肠癌患者,应用FOLFOX方案同样可从中获益。

虽然化疗仍是晚期CRC的主要治疗方案,但引入有效的免疫治疗药物是近年来研究的新风向^[44]。MSI在不同类型肿瘤中发生率不同,由于高频率的非同义突变,移码突变新抗原的存在,可以激发更强大而持久的免疫反应和强烈的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)的浸润,从而导致肿瘤的根除。MSI已成为免疫治疗敏感性的重要预测因子。基于此,FDA加速批准了免疫检查点抑制剂对于成人及儿童难治性的MMR缺陷或MSI-H的肿瘤的治疗。两种单克隆抗体PD-1靶向药物派姆单抗(pembrolizumab)和纳武单抗(nivolumab)现已被美国FDA批准用于在细胞毒性化疗药物失败后的晚期MSI CRC患者。在最初研究PD-1和PDL-1靶向药物时,发现有一位患有CRC的患者在接受nivolumab治疗后获得了超过3年的持续缓解。该肿瘤为MSI CRC,在肿瘤组织中发现浸润的巨噬细胞和淋巴细胞膜有PD-L1的表达,并且发现伴有浸润的PD-1阳性或CD3阳性T细胞^[45-46]。MSI CRC的患者相对微卫星稳定的患者,具有更高的肿瘤组织淋巴细胞浸润^[47-49]。癌症基因组图谱网络清楚地表明,

MSI CRC患者(无论是不是Lynch综合征),高甲基化诱导的MLH1沉默使得这一人群比非MSI肿瘤患者有更高的突变负荷。目前研究^[50]认为,由新型移码相关肽产生的新抗原数目增多是造成MSI肿瘤中T细胞浸润增加的原因。最近的研究^[50]支持了这一假设,移码突变的数量与肿瘤浸润淋巴细胞密度直接相关。一项具有里程碑意义的研究^[51]纳入了MSI CRC和非MSI的CRC患者,他们当中大多数都患有LS,并且使用pembrolizumab单药治疗。令人惊喜的是,使用pembrolizumab的患者获益明显,52%的患者表现出肿瘤明显所缩小,21%的患者获得了完全缓解,其中许多在治疗结束后仍保持高度的有效性,仍能维持住原有效果。其他数据还表明,晚期dMMR/MSI CRC患者在化疗失败后使用nivolumab可获得明显的生存获益^[52]。最近一项II期临床研究^[53]中显示,31%的患者对治疗产生反应,总体疾病控制率为69%,23名反应者中只有3名(13%)表现出随后的疾病进展,且中位反应持续时间尚未确定。此外还发现,无论肿瘤细胞PD-L1表达状态如何,BRAF或KRAS突变状态都不影响临床获益的可能性。基于这些数据,pembrolizumab和nivolumab都已添加到NCCN指南用于MSI转移性CRC的二线治疗或晚期治疗。PD-1靶向治疗的益处是明确的,但仍然缺乏可靠的预测指标。PD-L1表达情况尚未被验证作为对该疗法反应的预测性生物标志物。早期数据^[54-55]表明,突变负荷的差异亦不能预测MSI CRC中PD-1抑制剂的疗效。

7 结 语

近年来,随着人们对LS认识的不断深入以及高通量测序技术的普及,人们对专业的遗传咨询和检测的需求正逐步增加。LS是一个涉及多个系统的遗传性疾病,其有自身的特点,但也有规律可循。LS的诊断、监测和治疗需要多个学科的医生充分协作,因此需要更多有医务工作者从事该项工作,为LS患者提供最佳的治疗帮助。目前对于LS患者的管理仍存在一些问题,如未来可否发明一种无创的方法对LS患者进行监测?由于靶向药物价格昂贵,能否早日发现可预测其治疗疗效的指标?抗PD-1药物与传统的化疗、放疗和靶向治疗联合是否能对LS的患者带来更好的生存获益?随着这些问题的解决,相信LS患者和家系的临床管理思路会越来越清晰,治疗前景会越来越好。

[参 考 文 献]

- [1] HAMPEL H, DE LA CHAPELLE A. The search for unaffected indi-

- viduals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1): 1-5. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0345.
- [2] American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2017*[R]. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2017.
- [3] HAMPEL H, FRANKEL W L, MARTIN E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35): 5783-5788. DOI: 10.1200 / JCO.2008.17.5950.
- [4] HAMPEL H, PANESCU J, LOCKMAN J, et al. Comment on: screening for lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2007, 67 (19): 9603. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-2308.
- [5] WATKINS J C, YANG E J, MUTO M G, et al. Universal screening for mismatch-repair deficiency in endometrial cancers to identify patients with lynch syndrome and lynch-like syndrome[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(2): 115-127. DOI: 10.1097 / PGP. 0000000000000312.
- [6] YAMAGUCHI T, FURUKAWA Y, NAKAMURA Y, et al. Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45 (2): 153-159. DOI:10.1093/jjco/hyu190.
- [7] SAITA C, YAMAGUCHI T, HORIGUCHI S I, et al. Tumor development in Japanese patients with Lynch syndrome[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195572[2018-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908237/>. DOI:10.1371/journal.pone.0195572.
- [8] WIN A K, JENKINS M A, DOWTY J G, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(3): 404-412. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0693.
- [9] KOHLMANN W, GRUBER S B. *Lynch syndrome*[M/OL]// MARGARET P A. *Gene Reviews*. Seattle: University of Washington, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>.
- [10] AALTONEN L A, PELTOMÄKI P. Genes involved in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma[J]. *Anti Cancer Res*, 1994, 14 (4B): 1657-1660.
- [11] LIGTENBERG M J, KUIPER R P, CHAN T L, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 112-117. DOI:10.1038/ng.283.
- [12] ARANA M E, KUNKEL T A. Mutator phenotypes due to DNA replication infidelity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20(5): 304-311. DOI:10.1016/j.semcancer.2010.10.003.
- [13] PALOMAKI G E, MCCLAIN M R, MELILLO S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome[J]. *Genet Med*, 2009, 11(1): 42-65. DOI:10.1097/GIM.0b013e31818fa2db.
- [14] *Classics in oncology. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. By Aldred Scott Warthin. 1913*[J]. *CA Cancer J Clin*, 1985, 35(6): 348-359.
- [15] GROSSE S. When is genomic testing cost-effective? Testing for lynch syndrome in patients with newly-diagnosed colorectal cancer and their relatives[J]. *Healthcare*, 2015, 3(4): 860-878. DOI: 10.3390/healthcare3040860.
- [16] VASEN H F, STORMORKEN A, MENKO F H, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(20): 4074-4080. DOI: 10.1200 / JCO.2001.19.20.4074.
- [17] PELTOMÄKI P, GAO X, MECKLIN J P. Genotype and phenotype in hereditary nonpolyposis colon cancer: a study of families with different vs shared predisposing mutations[J]. *Fam Cancer*, 2001, 1(1): 9-15.
- [18] PARC Y, BOISSON C, THOMAS G, et al. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(3): 208-213. DOI:10.1136/jmg.40.3.208.
- [19] GOECKE T, SCHULMANN K, ENGEL C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26): 4285-4292. DOI:10.1200/JCO.2005.03.7333.
- [20] KASTRINOS F, STOFFEL E M, BALMAÑA J, et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1, 914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(8): 2044-2051. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0301.
- [21] LIU F Q, YANG L, ZHOU X Y, et al. Clinicopathological and genetic features of Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)[J/OL]. *Med Oncol*, 2014, 31(10): 223[2018-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162985/>. DOI:10.1007/s12032-014-0223-1.
- [22] UMAR A, BOLAND C R, TERDIMAN J P, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(4): 261-268.
- [23] UMAR A, RISINGER J I, HAWK E T, et al. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2): 153-158. DOI:10.1038/nrc1278.
- [24] PELTOMÄKI P. Update on Lynch syndrome genomics[J]. *Fam Cancer*, 2016, 15(3): 385-393. DOI:10.1007/s10689-016-9882-8.
- [25] GIARDIELLO F M, ALLEN J I, AXILBUND J E, 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.
- [26] ISHIKUBO T, NISHIMURA Y, YAMAGUCHI K, et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males[J]. *Cancer Lett*, 2004, 216(1): 55-62. DOI:10.1016/j.canlet.2004.07.017.
- [27] CAPPER D, VOIGT A, BOZUKOVA G, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry for the exclusion of Lynch syndrome in MSI-H colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(7): 1624-1630. DOI:10.1002/ijc.28183.
- [28] LASOTA J, KOWALIK A, WASAG B, et al. Detection of the BRAF V600E mutation in colon carcinoma: critical evaluation of the immunohistochemical approach[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38 (9): 1235-1241. DOI:10.1097/PAS.0000000000000229.

- [29] BHALLA A, ZULFIQAR M, BLUTH M H. Molecular diagnostics in colorectal carcinoma: advances and applications for 2018[J]. *Clin Lab Med*, 2018, 38(2): 311-342. DOI:10.1016/j.cll.2018.02.008.
- [30] HATA K, YAMAMOTO Y, KIYOMATSU T, et al. Hereditary gastrointestinal cancer[J]. *Surg Today*, 2016, 46(10): 1115-1122. DOI: 10.1007/s00595-015-1283-3.
- [31] MOREIRA L, CASTELLS A. Surveillance of patients with hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(6): 923-935. DOI:10.1016/j.bpg.2016.10.004.
- [32] ADAR T, RODGERS L H, SHANNON K M, et al. Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome[J]. *Cancer*, 2018, 124(15): 3145-3153. DOI: 10.1002/cncr.31534.
- [33] HAMPEL H. Population screening for hereditary colorectal cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2): 319-325. DOI: 10.1016/j.soc.2017.11.006.
- [34] BURN J, GERDES A M, 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(9809): 2081-2087. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.
- [35] BARON J A, BARRY E L, MOTT L A, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1519-1530. DOI:10.1056/NEJMoa1500409.
- [36] MOVAHEDI M, BISHOP D T, MACRAE F, et al. Obesity, aspirin, and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colorectal cancer: A prospective investigation in the CAPP2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3591-3597. DOI:10.1200/JCO.2014.58.9952.
- [37] BURN J, MATHERS J C, BISHOP D T. Chemoprevention in lynch syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2013, 12(4): 707-718. DOI: 10.1007/s10689-013-9650-y.
- [38] LU K H, LOOSE D S, YATES M S, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with lynch syndrome[J]. *Cancer Prevention Research*, 2013, 6(8): 774-781. DOI:10.1158/1940-6207.capr-13-0020.
- [39] NAGASAKI T, ARAI M, CHINO A, et al. Feasibility of segmental colectomy followed by endoscopic surveillance as a treatment strategy for colorectal cancer patients with lynch syndrome[J]. *Dig Surg*, 2018, 35(5): 448-456. DOI:10.1159/000481413.
- [40] SARGENT D J, MARSONI S, MONGES G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3219-3226. DOI:10.1200/JCO.2009.27.1825.
- [41] 秦琼, 应建明, 吕宁, et al. DNA 错配修复与结肠癌预后和疗效预测的相关性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(11): 844-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.11.009.
- [42] BENSON A B 3rd, VENOOK A P, CEDERQUIST L, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 370-398.
- [43] ANDRÉ T, DE GRAMONT A, VERNEREY D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(35): 4176-4187. DOI:10.1200/JCO.2015.63.4238.
- [44] TOH J W T, DE SOUZA P, LIM S H, et al. The potential value of immunotherapy in colorectal cancers: review of the evidence for programmed death-1 inhibitor therapy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4): 285-291. DOI:10.1016/j.clcc.2016.07.007.
- [45] LEE V, MURPHY A, LE D T, et al. Mismatch repair deficiency and response to immune checkpoint blockade[J]. *Oncologist*, 2016, 21(10): 1200-1211. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0046.
- [46] INAGUMA S, LASOTA J, WANG Z F, et al. Clinicopathologic profile, immunophenotype, and genotype of CD274 (PD-L1)-positive colorectal carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2): 278-285. DOI: 10.1038/modpathol.2016.185.
- [47] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [48] AGUIAR P N Jr, TADOKORO H, FORONES N M, et al. MMR deficiency may lead to a high immunogenicity and then an improvement in anti-PD-1 efficacy for metastatic colorectal cancer[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(11): 1133-1134. DOI:10.2217/imt.15.84.
- [49] KOREHISA S, OKI E, IIMORI M, et al. Clinical significance of programmed cell death-ligand 1 expression and the immune microenvironment at the invasive front of colorectal cancers with high microsatellite instability[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 822-832. DOI: 10.1002/ijc.31107.
- [50] DOSSET M, VARGAS T R, LAGRANGE A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer[J / OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1433981[2018-10-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980491/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1433981.
- [51] O'NEIL B H, WALLMARK J M, LORENTE D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189848. DOI:10.1371/journal.pone.0189848
- [52] SMITH K M, DESAI J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(7): 611-618. DOI: 10.1080/14737140.2018.1480942.
- [53] OVERMAN M J, MCDERMOTT R, LEACH J L, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(9): 1182-1191. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30422-9.
- [54] KALYAN A, KIRCHER S, SHAH H, et al. Updates on immunotherapy for colorectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(1): 160-169. DOI:10.21037/jgo.2018.01.17.
- [55] TOH J W T, DE SOUZA P, LIM S H, et al. The potential value of immunotherapy in colorectal cancers: review of the evidence for programmed death-1 inhibitor therapy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(4): 285-291. DOI:10.1016/j.clcc.2016.07.007.

[收稿日期] 2019-03-25

[修回日期] 2019-04-20

[本文编辑] 黄静怡