

# Lynch 综合征 1 例

丁伟杰, 李庆贤

东莞市人民医院 普济院区普外科二区, 广东 东莞 523045

**【摘要】 目的** Lynch 综合征又名遗传性非息肉病性结直肠癌, 是由 MS2 的胚系突变导致微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)而引起的常染色体显性遗传性癌症易感性疾病。MSH2 失活引起 DNA 错配修复, 造成 MSH2 蛋白表达缺失, 出现致病变异。Lynch 综合征是最常见的遗传性结肠癌易感综合征, 占比高达 2%~5% 且患者平均发病年龄较为年轻(40~50 岁), 其结直肠癌及其他恶性肿瘤的患病风险也大大增加, 例如胃癌、大肠癌、子宫内膜癌等。对于 Lynch 综合征的筛查与诊疗一直是临床上难以解决的问题。本文通过 1 例确诊 Lynch 综合征病例展开讨论 Lynch 综合征的诊断手段及其原理。

**【关键词】** Lynch 综合征; 结直肠癌; 错配修复基因; 微卫星不稳定

## Lynch syndrome: one case report

Ding Wei jie, Li Qingxian

The Second Department of General Surgery, Puji District of Dongguan People's Hospital, Dongguan 523045, Guangdong, China

**【Abstract】** Lynch syndrome(LS), has been known as hereditary non-polyposis colorectal cancer, an autosomal dominant inherited disease which is caused by microsatellite instability of MS2 germline mutation. LS is the most common hereditary colorectal cancer syndrome, accounting for as high as 2%~5%, and the average age of onset is relatively young (40~50 years old). LS places the patients at higher risk of colorectal cancer and other malignant tumors. The screening and diagnosis of LS is always difficult problem to solve in clinical. This paper discusses the diagnostic methods and principles of LS through a confirmed LS case.

**【Key words】** Lynch syndrome; Colorectal cancer; Mismatch repair gene; Microsatellite instability

## 1 病例摘要

1.1 临床病例资料 患者, 58 岁, 男性, 因“确诊升结肠黏液腺癌 1 周”来诊。入院前查肠镜提示升结肠近回盲部处可见肿物样改变, 约占肠腔环周 5/6, 肿物表面溃烂, 可见较多坏死组织(图 1)。活检病理: 黏液腺癌, 黏膜坏死, 肉芽组织增生, 部分区域见含细胞外黏液的异型腺体浸润性生长(图 1)。

1.2 影像学检查 入院后完善全腹增强计算机断层摄影(computed tomography, CT)+四维重建提示: 升结肠肠壁不规则增厚, 周围脂肪间隙稍模糊并见数个小淋巴结, 考虑肿瘤性病变(图 1)。后在全身麻醉下行“腹腔镜右半结肠癌根治术”。

1.3 病理结果 术后病理: (结肠肿物) 黏液腺癌

(溃疡型, 肿物大小 4.5 cm×3.5 cm×2.0 cm), 癌组织浸润肠壁至黏膜下层, 尚未突破。神经及脉管未见明确肿瘤侵犯。近端及远端送检组织均提示阑尾未见癌累及。肠周淋巴结未见癌转移(0/18)。病理分期为 pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>x</sub>。后进一步完善基因检测提示: 高度微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI), MSH2 大片段缺失, EPCAM 大片段缺失。证实为 Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS)。

1.4 最终诊断与治疗 患者最终诊断为 Lynch 综合征, 患者行“腹腔镜右半结肠癌根治术”, 予禁食、抗感染、护胃、补液等对症处理, 肛门排气后逐渐恢复进食, 术后 1 周拔除盆腔引流管后好转出院。因患者术后病理分期为 pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> IIA 期, 且无肿瘤穿孔, 无梗阻, 神经及脉管未见明确肿瘤侵犯等高危因素, 高度微卫星不稳定性(MSI-H)患者大多仍属于低危的, 建议定时复查, 暂不需要其他

第一作者: 丁伟杰, E-mail: 996600328@qq.com

\* 通信作者: 袁锡裕, 副主任医师, E-mail: 15816818820@qq.com

辅助治疗。

## 2 讨论

LS 又名遗传性非息肉病性结直肠癌,是由 MS2

的胚系突变导致 MSI 而引起的常染色体显性遗传性癌症易感性疾病<sup>[1]</sup>。LS 是最常见的遗传性结肠癌易感综合征,占比高达 2%~5%且患者平均发病年龄较为年轻(40~50 岁),其结直肠癌及其他恶

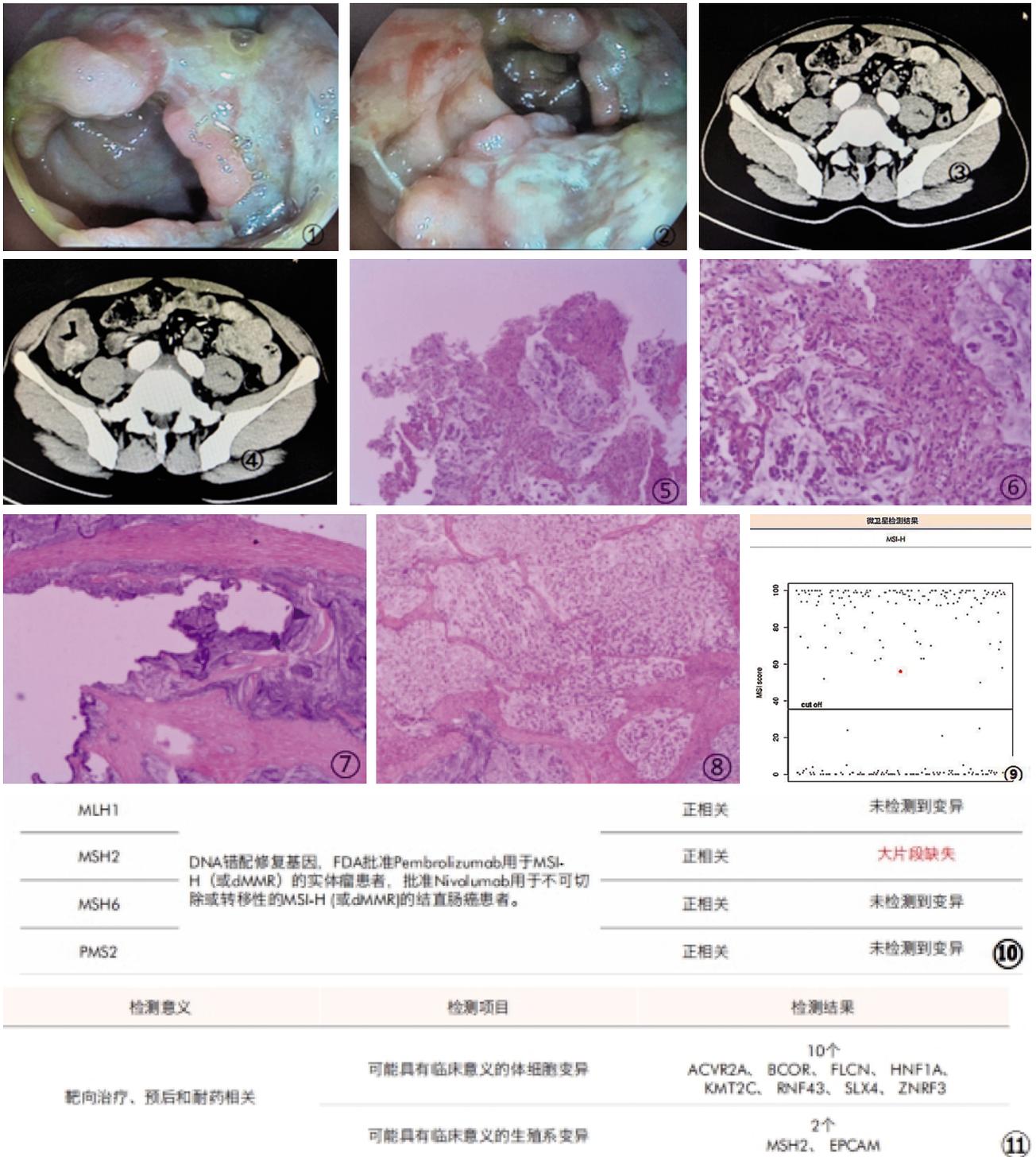


图 1 临床资料图片

注:图①②肠镜示肿物约占肠腔环周 5/6,肿物表面溃烂,可见较多坏死组织;图③④ CT 示升结肠肠壁不规则增厚,周围脂肪间隙稍模糊并见数个小淋巴结;图⑤⑥活检病理提示黏液腺癌;图⑦⑧术后病理见黏液湖,可见肿瘤细胞漂浮;图⑨微卫星分析提示 MSI-H 高度微卫星不稳定;图⑩⑪MSH2 大片段缺失,EPCAM 大片段缺失

性肿瘤的患病风险也大大增加。对于LS的筛查与诊疗一直是临床上难以解决的问题,从最开始并没有相关的临床数据和经验,一直到1991年遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)国际协作组(international collaborative group, ICG)制订有关LS的诊断标准(Amsterdam criteria, ACI)同年HNPCC-ICG对该标准进行修改并重新制订,即ACII<sup>[2]</sup>,然而这两个标准并不能完全识别LS患者,以至于高达50%的患者都被误诊。随着LS的诊断标准的演变和现代医疗技术的发展,后来美国国家研究所MSI检测也加入了LS的诊断标准中,自此,LS诊断筛查的准确率大大提高,结合我国的医疗技术和疾病现状于2004年创建了中国遗传性大肠癌的筛查标准<sup>[3]</sup>。MMR基因筛查与分子诊断技术是现代技术所用的常规筛查,也有多种筛查方式,例如,MSI检测和免疫组织化学,部分患者需要另外进行原癌基因*BRAFV600E*和*MLH1*甲基化检测从而来排外散发性结直肠癌<sup>[3]</sup>,但MSI检测对错配修复基因突变不具有特异性,因此由MSH6基因突变导致的缺陷可能无法被识别。免疫组织化学是细胞病理实验室的一种筛查MMR基因功能缺陷的成熟有效方式,从而指导并进行相关的基因突变分析<sup>[4]</sup>。随着相关技术的进步,目前,对LS的诊断大都采用MMR基因检测<sup>[5]</sup>,无论临床表现如何,一旦确认MMR基因致病突变,则确诊Lynch综合征。

结合本病例,患者在进一步完善基因检测后发现高度MSI,MSH2大片段缺失,EPCAM大片段缺失。MSH2基因编码是一种错配修复蛋白<sup>[6]</sup>,参与DNA损伤修复,由于MSH2是常见的遗传性非息肉性结直肠癌相关基因,携带MSH2缺失突变有高发结直肠癌的风险,一旦MSH2失活则引起DNA错配修复,该变异导致MSH2基因从第1号到第3号外显子发生大片段缺失,造成MSH2蛋白表达缺失,并出现MSI<sup>[7]</sup>。EPCAM基因编码I型跨膜糖蛋白对细胞信号传导、迁移、增殖和分化有着不可或缺的作用<sup>[8,9]</sup>。在结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈部癌、子宫内膜癌和前列腺癌等多种肿瘤中存在EPCAM的高表达。这群细胞中Wnt/B-catenin信号被激活<sup>[10-12]</sup>,该变异导致EPCAM基因第8~9号外显子发生大片段缺失,使MSH2基因启动子区高甲基化,影响MSH2蛋白表达<sup>[13]</sup>。

EPCAM生殖系3末端缺失突变与LS有关<sup>[13,14]</sup>,该变异是可能致病变异。数据显示,该患者为LS。

综上所述,LS的诊断、筛查和治疗技术在不断进步,其临床表现也不断被人们所认知和总结,这对有关的临床实践也具有重大指导意义和重要意义<sup>[15]</sup>。LS患者罹患其他癌症的风险也更高,因此,对于LS患者建议应终身每1~2年进行一次结肠镜检查能大大降低死亡率。其家族人员也应进行相关的基因检测,提前预防并进行有关的风险评估和健康管理。因此,临床应积极开展LS的筛查工作和相关预后治疗。

#### 参考文献

- [1] 郭超,刘爱军.林奇综合征相关性子宫内膜癌病理学研究进展[J].解放军医学院学报,2015,36(6):640-643.
- [2] 李悠然,谷云飞.林奇综合征临床诊治研究进展[J].重庆医学,2016,45(14):1997-1999.
- [3] 周永明,李文亮.Lynch综合征临床研究进展[J].昆明医科大学学报,2018,39(04):135-140.
- [4] 冯俊,应荣彪,姚俊,等.林奇综合征临床诊断、筛查与治疗的研究进展[J].癌症进展,2018,16(12):1461-1464.
- [5] 文家治,朱腾,韩春晨,等.易感基因在林奇综合征相关结直肠癌、腺瘤筛查中应用研究[J].临床军医杂志,2018,46(8):972-973.
- [6] 冯培培.Lynch综合征相关性结直肠癌的分子病理筛查[D].北京中医药大学,2016.
- [7] STUCKLESS S, PARFREY PS, WOODS MO, et al. The phenotypic expression of three MSH2 mutations in large Newfoundland families with Lynch syndrome [J]. Fam Cancer, 2007, 6(1):1-12.
- [8] TRZPIS M, MCLAUGHLIN PM, DE LEIJ LM, et al. Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule[J]. Am J Pathol, 2007, 171(2):386-395.
- [9] MAETZEL D, DENZEL S, MACK B, et al. Nuclear signalling by tumour associated antigen EpCAM[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(2):162-171.
- [10] GOODWIN RA, TUTTLE SE, BUCCI DM, et al. Tumor-associated antigen expression of primary and metastatic colon carcinomas detected by monoclonal antibody 17-1A [J]. Am J Clin Pathol, 1987, 88(4):462-467.
- [11] POCZATEK RB, MYERS RB, MANNE U, et al. Ep-Cam levels in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia[J]. J Urol, 1999, 162(4):1462-1466.
- [12] FORGUES M, YANG W, WANG HY, et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features [J]. Gastroenterology, 2009, 136(3):1012-1024.
- [13] LIGTENBERG MJ, KUIPER RP, CHAN TL, 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.

[14] KUIPER RP, VISSERS LE, VENKATACHALAM R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in

Lynch syndrome[J]. Hum Mutat, 2011, 32(4): 407-414.

[15] 李小会, 赵文婕, 刘变英, 等. 林奇综合征诊疗进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2016, 5(06): 512-517.

## ·读者·作者·编者·

### 本刊中容易出现的错别字和错误用法(破折号后面为正确用法)

病原体——病原体	甘油三脂——甘油三酯	mg/kg/次——mg/(kg·次)	黏连——粘连
侧枝——侧支	基因片断——基因片段	核分裂像——核分裂象	秩和检验——秩和检验
成份——成分	记数法——计数法	牵联——牵连	应急性溃疡——应激性溃疡
大肠——结直肠	甲氨碟磷/甲氨喋磷/ 甲氨喋呤——甲氨碟呤	色采——色彩	影象——影像
发烧——发热	筒炼——简练	石腊——石蜡	瘀血——淤血
返流性食管炎 ——反流性食管炎	节段性肠炎——局限性肠炎	食道——食管	愈合期——恢复期
阿酶素——多柔比星	禁忌症——禁忌证	适应症——适应证	愈后——预后
阿斯匹林——阿司匹林	抗菌素——抗生素	水份——水分	匀浆——匀浆
疤痕——瘢痕	化验检查——实验室检查	排便——排粪	血象——血常规
细胞浆——细胞质	环胞素——环孢素	盆隔——盆膈	血液动力学——血流动力学
报导——报道	机理——机制	剖腹产——剖宫产	炎症性肠病——炎症性肠病
分子量——相对分子质量	几率/机率——概率	其它——其他	已往——以往
份量——分量	机能——功能	丝裂酶素——丝裂霉素	粘膜——黏膜
服帖——服贴	肌肝——肌酐	松弛——松弛	粘液——黏液
浮肿——水肿	考马斯亮兰——考马斯亮蓝	探察——探查	直肠阴道膈——直肠阴道隔
幅射——辐射	克隆氏病——克罗恩病	提肛肌——肛提肌	指证——指征
腹泄——腹泻	离体——体外	体重——体质量	质膜——细胞膜
肝昏迷——肝性脑病	连结——联结	同功酶——同工酶	转酞酶——转肽酶
肛皮线——齿状线	淋巴腺——淋巴结	同位素——核素	姿式——姿势
枸缘酸钠——枸橼酸钠	瘰道——瘰管	图象——图像	综合症——综合征
海棉——海绵	录象——录像	胃食管返流——胃食管反流	纵膈——纵隔
合并症——并发症	毛细血管嵌压 ——毛细血管楔压	无须——无需	H-E 染色 ——苏木精-伊红染色
何杰金病——霍奇金病	尿生殖隔——尿生殖膈	消毒中——无菌中	组织胺——组胺
返流——反流	氨基糖甙类——氨基糖苷类	血色素——血红蛋白	幽门螺旋杆菌——幽门螺杆菌
雪旺氏细胞——雪旺细胞		5-羟色氨——5-羟色胺	横膈——横膈
		核磁共振——磁共振	