



中国遗传性大肠癌的筛查诊断研究进展

杨梦园¹, 袁之俊², 袁瑛^{1,3,4,5**}

1. 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科(恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室), 杭州 310009;

2. 浙江大学医学院附属第二医院放疗科, 杭州 310009;

3. 浙江大学癌症研究院, 杭州 310058;

4. 浙江省恶性肿瘤临床医学研究中心, 杭州 310009;

5. 浙江大学滨江研究院, 杭州 310052

* 联系人, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

2023-12-29 收稿, 2024-03-06 修回, 2024-04-23 接受, 2024-04-28 网络版发表

国家自然科学基金(82373415)、浙江省重点研发计划(2021C03125)、北京市希思科临床肿瘤学研究基金会(Y-tongshu2021/ms-0003)和杭州市钱江特聘专家项目资助。

摘要 遗传性结直肠癌约占所有结直肠癌患者中的5%~6%, 主要包括Lynch综合征、腺瘤性息肉病和错构瘤性息肉病等。与散发性结直肠癌患者相比, 遗传性结直肠癌患者具有发病年龄早、原发肿瘤负荷高、患多种癌症风险高等特点, 使得患者的诊治更加复杂多变, 往往需要更多的医疗资源。遗传性结直肠癌的早发现、早诊断、早治疗以及早管理对提高患者的预后, 尤其是对于家系中尚未发病或处于疾病早期的变异基因携带者尤为重要。因此, 即使疾病的发病率相对较低, 但依然需要给予足够的关注与重视。而随着基因检测手段飞速发展, 近年来在遗传性结直肠癌的筛查诊断方面取得了诸多进展。本文将分病种详细阐述不同类型遗传性结直肠癌的人群筛查、分子诊断的现状与最新进展。

关键词 遗传性结直肠癌, Lynch综合征, 腺瘤性息肉病, 错构瘤性息肉病

结直肠癌是一种遗传背景很强的恶性肿瘤, 20%左右的结直肠癌患者存在相关家族史, 约5%~6%患者的发病与致病性基因胚系突变相关, 该突变可按孟德尔遗传规律遗传给后代, 称为遗传性结直肠癌。20世纪七八十年代, 中国学者对遗传性结直肠癌的关注从特殊家系的病例报道开始; 但当时测序手段并不可及, 因此缺乏确诊的检查方法, 只能建议所有血缘亲属进行密切随访检查。2000年左右, 国内已有多家单位具备一代测序技术来进行关键基因的突变筛检。鉴于遗传性大肠癌家系作为研究我国大肠癌病因、遗传特征和分子改变的重要资源, 当时没有一个统一、规范的筛查标准。浙江大学医学院附属第二医院(以下简称浙大二院)

肿瘤学科创始人、中国抗癌协会大肠癌专业委员会主任委员郑树教授敏锐地捕捉到这一空白, 为抢救、保存我国宝贵的遗传性大肠癌家系创建了全国遗传性大肠癌协作组, 组织专家讨论, 制定了适用于中国人群的大肠癌筛查标准^[1]。这一举措对提升大肠癌的筛查效率和准确性具有重要意义。得益于老一辈打下的坚实基础和飞速发展的基因检测技术, 近几年遗传性结直肠癌的筛查、诊断、家系管理均取得了较多进展, 本文将按病种详细讨论几种常见遗传性结直肠癌的筛查与诊断的现状与最新进展。

遗传性结直肠癌根据有无息肉病, 可大致分为以下两类: 第一类为非息肉病性结直肠癌, 包括Lynch综

引用格式: 杨梦园, 袁之俊, 袁瑛. 中国遗传性大肠癌的筛查诊断研究进展. 科学通报, 2024

Yang M Y, Yuan Z J, Yuan Y. Research progress on screening and diagnosis of hereditary colorectal cancer in China (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, doi: 10.1360/TB-2023-1354

合征、家族性结直肠癌X型; 第二类则以息肉病为主要特征, 包括腺瘤性息肉病和错构瘤性息肉病等^[2]。

1 Lynch综合征

遗传性结直肠癌综合征中以Lynch综合征最为常见, 约占所有结直肠癌患者中的3%~5%^[3]。此类患者与散发性结直肠癌患者相比, 具有发病年龄早、多原发肿瘤发生率高、家族聚集等特点。但由于此类患者临床表现并不十分特殊, 且多数情况依赖于首诊医生的问诊与信息收集, 故对于缺乏相关疾病诊治经验的临床医生来说, 很容易出现漏诊。如何提高筛查效率, 尽可能降低Lynch综合征漏诊率, 是数代临床肿瘤学家和遗传学家不断努力的方向。

最早, Lynch综合征的筛查依靠各种临床遗传标准, 目前国际上公认的Lynch综合征临床诊断标准是Amsterdam标准I、II。面对计划生育国策下家庭规模逐渐小型化的中国, 浙大二院袁瑛教授于1996年在国际上首次提出“可疑遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)诊断标准”(后改名为“中国人Lynch综合征家系标准”), 降低了对家系中患病人数的要求, 强调患者之间的亲属关系, 三者的具体比较详见表1^[2]。比较分析29个符合Amsterdam标准I家系和34个符合可疑HNPCC诊断标准的家系, 发现两组病人在基因突变类型、突变分布、突变热点、家系肿瘤谱方面均无明显差异^[4]。2017年该团队为了明确用二代测序平台取代一代Sanger测序后符合中国人Lynch综合征家系标准的结直肠癌患者最终确诊Lynch综合征的比例, 开展了一项多中心研究(NCT03046849), 利用一个包含与遗传性肿瘤相关的61基因的二代测序平台, 对85例无血缘关系、符合中国人Lynch综合征家系标准的结直肠癌患者进行胚系突变检测, 研究结果显示, Lynch综合征确诊率为28.2%, 与既往利用一代测序的研究(确诊率为23%~29.4%^[4-6])相仿^[7], 提示虽然二代测序能大大提升Lynch综合征的检测效率, 但不会提高其确诊率。

如今, Lynch综合征的筛查开始走向以分子指标检测为主, 同时结合临床遗传标准的“分子筛查”时代。美国国立癌症研究所在1996年发布Bethesda标准后, 又于2002年颁布了改良版Bethesda标准, 即利用临床参数初筛的基础上进一步结合肿瘤组织的MSI状态进行复筛, 以富集最终需要测序的Lynch综合征高风险人群。然而, 由于Bethesda标准相对较复杂, 临床推广方面存在一定

阻碍, 而且家系大小也在一定程度上影响Bethesda标准的准确性。中山大学肿瘤防治中心丁培荣教授团队提出了以年龄为指导的选择性筛查策略, 即70岁以下结直肠癌患者非选择性筛查错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白或微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态, 而结直肠癌患者如超过70岁则选择符合Bethesda标准的患者进行MMR蛋白或MSI状态检测。该策略的敏感性为95.1%, 特异性为95.5%, 优于单纯的Bethesda标准或单纯非选择性筛查年龄<70岁患者^[8]。

随着肿瘤治疗进入免疫治疗时代, 肿瘤组织的错配修复蛋白表达缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)状态受到广泛的重视, 根据《结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识》意见, 所有结直肠癌患者应接受MSI状态检测^[9]。对于肿瘤组织呈现dMMR/MSI-H的患者, NCCN指南建议此类患者均应进行Lynch综合征遗传筛查, 但是基因检测对大部分国人来说费用过于高昂, 且可能造成不必要的恐惧, 因此需要一个工具来有效地从dMMR患者中进一步识别出Lynch综合征高风险人群, 再进行遗传筛查。浙大二院袁瑛教授团队前期基于311例免疫组化呈现dMMR的结直肠癌患者, 建立了中国人Lynch综合征风险预测模型。该模型可根据患者肿瘤初诊年龄、性别、个人史(多发性肠癌或合并其他Lynch综合征相关恶性肿瘤)、肿瘤相关家族史(一级或二级血缘亲属)和dMMR的缺失模式, 计算出患Lynch综合征概率, 预测风险 $\geq 43.5\%$ 的患者建议转诊至有丰富Lynch综合征诊疗经验的专科医院进行遗传筛查^[10]。该模型的初步验证结果显示, 接收者操作曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积达0.87, 敏感性为71.6%, 特异性为88.9%, 均显著优于传统临床筛查模式。为了更好地在基层医院推广Lynch综合征筛查, 根据该模型算法开发了小程序, 患者或临床医生只需回答6个问题即可计算出患Lynch综合征的风险, 使得Lynch综合征的筛查更加大众化、更加便捷。

2 腺瘤性息肉病

腺瘤性息肉病以家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)最常见, 表现为青春期大量结直肠腺瘤, 以常染色体显性方式遗传, 与APC基因的胚系致病突变有关。而在FAP人群中, 相关肠外表现的发生率可达70%^[11], 包括先天性视网膜色素上皮肥

表1 各Lynch综合征临床诊断标准比较

Table 1 Comparison of clinical diagnostic criteria for Lynch syndrome

标准名称	临床诊断标准内容
Amsterdam 标准I	至少3个亲属患有结直肠癌, 并满足下列所有标准: (1) 其中1人应为其他2人的一级亲属; (2) 至少连续2代受累; (3) 至少1人发病年龄小于50岁; (4) 除外家族性腺瘤性息肉病; (5) 肿瘤需经病理学证实
Amsterdam标准II	至少3个亲属患有Lynch综合征相关肿瘤(结直肠癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管癌或肾盂癌), 并满足下列所有标准: (1) 其中1人应为其他2人的一级亲属; (2) 至少连续2代受累; (3) 至少1人发病年龄小于50岁; (4) 排除家族性腺瘤性息肉病; (5) 肿瘤需经病理学证实
中国人Lynch综合征家系标准	家系中至少有2例组织病理学明确诊断的结直肠癌患者, 其中至少2例为一级亲属关系, 并且符合以下任一条件: (1) 至少1例为多发性结直肠癌患者(包括腺瘤); (2) 至少1例结直肠癌初诊年龄小于50岁; (3) 家系中至少一人患Lynch综合征相关肠外恶性肿瘤(包括胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、输尿管癌、肾盂癌、卵巢癌和肝胆管系统癌)

大(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE)、硬纤维瘤(desmoid tumor, DT)、骨瘤(常见于颅骨和下颌骨)、软组织肿瘤和其他器官的恶性肿瘤(十二指肠、壶腹周围、甲状腺、其他器官的恶性肿瘤)。DT存在于约10%的FAP患者中, 复旦大学附属中山医院童汉兴教授团队指出, 有腹部手术史的FAP患者发生腹部DT的可能性更大, 预后更差^[12]。而一些肠外表现同样可以作为高度特异的表型标记, 浙大二院郑树教授团队对中国23个FAP家系进行CHRPE评估, 发现其中21个(91.3%)为阳性。根据不同CHRPE诊断标准, 其敏感性波动在78.8%~90.4%之间, 而对健康对照人群和散发性CRC患者的特异性则为100%^[13]。

导致FAP发生的APC致病突变以无义突变、移码突变等造成终止密码子提前出现的变异为主, 但是需要注意一些特殊类型的突变同样可以导致FAP的发生。昆明医科大学第一附属医院的杨军教授利用生物信息学工具和数据库分析, 发现APC基因的同义突变(c.1458T>C, p.Tyr486Tyr)可诱导发生剪接缺陷, 导致APC基因的第12外显子出现跳读^[14]。浙大二院袁瑛教授团队则通过全外显子组测序检测到APC基因启动子1B区c.-190G>A突变, 功能实验结果显示该启动子区点突变通过抑制APC基因的表达来引发经典型FAP表型^[15]。

对于APC基因变异阴性的腺瘤性息肉病患者应首先考虑是否携带MUTYH基因双等位基因致病突变, 即MUTYH相关性息肉病(MUTYH-associated polyposis, MAP)。由于中国目前尚无MUTYH基因变异的专属数据库, 中国人群中的MAP报道均来自临床病例或小规模息肉病基因变异谱研究。至此, APC/MUTYH变异阴性存在于大约20%的经典型FAP和70%~80%的衰减型FAP病例中^[16]。目前已有一些报道提示, POLE/

POLD1^[17]、NTHL1^[18]、MSH3^[19]、MMR^[20]等基因也与腺瘤性息肉病相关。除此之外, 浙大二院袁瑛教授团队通过比较同一家系中3名患者和两名健康成员的全外显子测序结果后, 从17654个候选变异体中筛选出了一个DUOX2基因的杂合无义突变(DUOX2 c.1588 A>T, p.Lys530Ter)。该突变可导致蛋白翻译提前终止, 从而编码出一个截短蛋白(hDUOX2 K530), 因蛋白结构不完整而滞留于内质网, 激活未折叠蛋白反应导致细胞异常增殖^[21]。而进一步在另外2个无血缘关系的致病原因不明的腺瘤性息肉病家系中共检测到3个DUOX2基因胚系变异。因此, 在进行腺瘤性息肉病遗传筛查中, 可以致病原因不明的患者/家系作为切入点, 利用更更深的测序技术和基础功能实验来探索新的致病基因。

3 错构瘤性息肉病

3.1 黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)

PJS主要表现为消化道错构瘤性息肉, 多见于小肠、结肠和胃部。根据空军特色医学中心370余例PJS病例数据, 消化道息肉负荷在家系遗传者中较小, 而在无家族史(自身基因突变)患者中较大^[22]。而最常见的肠外表现是特征性的黏膜、皮肤色素沉着(主要发生于面部、口唇周围、颊黏膜、指和趾以及手掌、足底部皮肤等处)。PJS患者同时患其他恶性肿瘤的风险也较正常人群更高, 且随年龄增长而逐渐上升, 至70岁时患癌风险甚至达到90%以上^[13]。根据南方医科大学陈烨教授团队对中国412例PJS患者的随访, 首次诊断为恶性肿瘤的中位年龄为40岁。癌症的发生主要是胃肠道恶性肿瘤, 其次是妇科恶性肿瘤和肺癌^[23]。

STK11胚系变异是PJS目前唯一已知的病因。因此,

PJS的分子诊断建立于基因检测鉴定出*STK11*的杂合致病突变. 临床诊断为PJS的患者中, *STK11*基因的胚系致病突变检出率可达61.1%~100.0%^[24-26]. 这些检出率的差异可能来自于样本量低、检测手段不同. 与国外数据相比, 中国人群中*STK11*基因发生大片段缺失的比例较高, 因此, 如患者临床表现符合PJS的临床诊断标准, 但是二代测序未能明确其致病突变, 应加做多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测明确是否存在*STK11*大片段缺失.

3.2 幼年性息肉病综合征(Juvenile polyposis syndrome, JPS)

JPS也表现为消化道多发性错构瘤性息肉. 但是幼年性息肉病的得名并不是因为此类疾病发病年龄早, 而是因为是在显微镜下, 幼年性息肉内为分化良好而大小不规则的腺体, 间质由大量肉芽组织构成, 腺体呈囊状扩张, 贮有黏液, 故也称黏液性或潴留性息肉. 目前的研究发现, 在50%~70%的患病个体中可以检测到*BMPRI1*和*SMAD4*的胚系致病突变^[27]. 根据海军军医大学附属长海医院开展的一项中国人群*BMPRI1*相关息肉病研究, *BMPRI1*相关息肉病除了可表现为典型幼年性息肉, 还可为腺瘤性息肉、混合性息肉、结直肠癌等. 并强调当幼年性息肉发生不典型增生时, 或者发生癌变时, 很难与腺瘤性息肉区分, 临床上很容易被误诊为FAP^[28,29]. 而携带*SMAD4*致病突变的患者常合并遗传性出血性毛细血管扩张, 40%的患者还可能合并胸主动脉疾病. 美国德克萨斯大学(University of Texas) Milewicz教授则报道了一例仅表现为胸主动脉疾病而没有胃肠道息肉的患者^[30].

浙大二院袁瑛教授团队前期开展了一项中国结直肠息肉病胚系突变多中心研究(NCT04961125), 其中利用低深度全基因组测序鉴定出了一例“染色体10q22.3-q23.2缺失综合征”患者. 该患者是一名1岁男婴, 出生6个月后可出现反复便血. 内镜检查显示胃、十二指肠、结直肠多发息肉; 病理活检提示直肠幼年性息肉, 胃体部黏膜组织腺体结构未见明显异常. NGS仅检测到*BRCA1*基因错义突变(c.1355T>C), 变异分级为临床意义不明的变异. 而低深度全基因组测序显示该患者的多发息肉是源自第10号染色体长臂的一长约2.62 Mb (chr10: 88645584-91262629; GRCh37/hg19)的拷贝数缺失, 其中包含*PTEN*基因, 且与*BMPRI1*基因部分重叠. 低深度全基因组测序可以高通量地筛查全基因组

中的拷贝数变异, 而MLPA受探针的限制, 每次只能检测1~2个基因, 因此, 当二代测序没有检测到明确突变, 又不太确定大片段缺失筛查目标基因时, 可尝试低通量全基因组测序来广筛拷贝数变异.

4 结论与展望

遗传性结直肠癌的早发现、早诊断、早治疗, 是改善患者预后的关键所在, 其中最为理想的状态无疑就是, 在疾病尚未发生前, 即通过基因检测明确是否携带关键基因的胚系致病突变. 再根据基因突变的具体情况, 制定对应的随访策略, 最大程度提高疾病根治率、降低死亡率. 但是既往由于基因检测手段单一、单个样本检测耗时长、单次可检测基因少等问题, 临床医师遇到临床疑似遗传性结直肠癌的患者无法明确病因, 因而无法制定有效的家系管理策略. 随着二代测序技术的普及, 同时临床医师对遗传性结直肠癌的认识提高, 越来越多遗传性结直肠癌家系被发现, 许多疾病通过及时体检而在早期, 甚至尚未发生时被扼杀于萌芽阶段.

但是在遗传性结直肠癌的诊疗过程中我们也曾经历过一段尴尬时期. 当我们建议高风险人群进行遗传筛查时, 被病人反问, “我已经生病了, 我为什么还要查这个?”“这个突变查出来, 对我有什么用?”等. 此时, 胚胎植入前遗传诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)技术的发展改变了这个局面. 早在1998年, 英国Asangla教授就试着将PGD应用在FAP患者. 虽然接受受孕的母亲未能成功受孕, 但这是PGD在癌症易感性综合征中的第一次大胆尝试. 2006年, 澳大利亚Davis教授首次报道了一名*APC*基因外显子15缺失的母亲经过PGD成功受孕分娩三胞胎的案例. 而国内上海长海医院生殖中心颜宏利教授团队于2019年开始开展“遗传性肿瘤基因阻断公益项目”, 成功在2020年诞生了该项目首例通过PGD阻断PJS的健康宝宝. 因此, 在辅助生殖专家的帮助下, 我们现在已经可以实现阻断致病突变向下一代的遗传, 从而改变一整个笼罩在“遗传病”阴霾下家族的命运, 即“发现一个病人, 拯救一个家庭”.

然而, 在遗传性结直肠癌领域, 仍有许多亟待解决的问题. 社会层面, 对于较多国人而言, “恶性肿瘤”“遗传病”都是非常敏感的字眼, 确诊遗传性结直肠癌可能会为患者带来各方面的歧视, 例如婚育、就业、保险等. 因此, 如何提高公众对遗传性结直肠癌的认知, 如

何改善患者的社会环境, 如何鼓励高风险人群主动接受遗传筛查, 需要社会各界共同努力。临床层面, 身处临床一线的医护是降低遗传性结直肠癌漏诊的第一道防线, 因此, 需要开设面向基层医师的遗传性结直肠癌继续教育课程以提高遗传性肠癌高风险人群的识别率, 开展面向专科医师的遗传咨询培训班、颁发遗传咨询资格证书以确保遗传性结直肠癌患者及家系成员的规范化诊治与管理。科研层面, 约20%患者存在肿瘤相关家族史, 但仅5%~6%患者的发病来自于明确的基因突变, 因此遗传性结直肠癌的病因仍存在一定空白。

此时, 需要临床医师与基础科研人员通力合作, 临床医师发现特殊病例、进行个案管理, 基础科研人员分析、设计实验来验证突变致病性与致病机制, 从而发现遗传性结直肠癌新致病突变, 以帮助更多患者明确病因。

如今, 结直肠癌在我国的发生率逐年上升, 遗传性结直肠癌患者已成为了一个不容小觑的群体, 有效甄别高风险人群、实现“应查尽查”、家系确诊后尽早进行管理, 是每位致力于遗传性结直肠癌筛查诊断的医疗工作者的目标。

参考文献

- 1 Wan D S, Cai S J, Sun Y H, et al. Implementation plan for hereditary colorectal cancer screening standards in China (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2004, 26: 191-192 [万德森, 蔡三军, 孙孟红, 等. 中国人遗传性大肠癌筛查标准的实施方案. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26: 191-192]
- 2 Genetics Group of the Committee of Colorectal Cancer, China Anti-cancer Association. Consensus on clinical diagnosis, treatment and pedigree management of hereditary colorectal cancer in China (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2018, 40: 64-77 [中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40: 64-77]
- 3 Hampel H, Frankel W L, Martin E, et al. Screening for the lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*, 2005, 352: 1851-1860
- 4 Yuan Y, Han H J, Zheng S, et al. Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic early-onset colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41: 434-440
- 5 Yuan Y, Ye J, Zheng S. Clinical and genetic features of international collaborative group-hereditary nonpolyposis colorectal cancer families and suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117: 748-752
- 6 Han H J, Yuan Y, Ku J L, et al. Germline Mutations of hMLH1 and hMSH2 Genes in Korean Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *JNCI J Natl Cancer Institute*, 1996, 88: 1317-1319
- 7 Yang M Y, Zhu L Z, Zhang D, et al. Genetic spectrum of familial colorectal cancer based on Chinese clinical criteria of Lynch Syndrome: A study based on a multicenter population (in Chinese). *Chin J Clin Oncol*, 2022, 49: 1215-1223 [杨梦园, 朱丽珍, 张鼎, 等. 基于中国人 Lynch 综合征临床标准的家族性结直肠癌胚系突变谱多中心研究. *中国肿瘤临床*, 2022, 49: 1215-1223]
- 8 Jiang W, Cai M Y, Li S Y, et al. Universal screening for Lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features. *Intl J Cancer*, 2019, 144: 2161-2168
- 9 The Committee of Colorectal Cancer, Chinese Society of Clinical Oncology, Genetics Group of The Committee of Colorectal Cancer, China Anti-Cancer Association, Genetics Committee of The Committee of Colorectal Cancer, Chinese Medical Doctor Association. Consensus on the detection of microsatellite instability in colorectal cancer and other related solid tumors in China (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2019, 41: 734-741 [中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41: 734-741]
- 10 Yang M, Li D, Jiang W, et al. Development and external validation of a novel nomogram for screening Chinese Lynch syndrome: Based on a multicenter, population study. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 175883592110232
- 11 He S L, Du J, Liu F Q. Advance in research on the correlation between genotypes of susceptible mutations and clinical phenotype of familial adenomatous polyposis (in Chinese). *Chin J Med Genetics*, 2017, 34: 919-923 [何圣梁, 杜晶, 刘方奇. 家族性腺瘤性息肉病易感基因突变类型与临床表型关系的研究进展. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34: 919-923]
- 12 Wang J, Jia N, Lin Q, et al. Clinicopathological and molecular characteristics of abdominal desmoid tumors in the Chinese population: A single-center report of 15 cases. *Oncol Lett*, 2019, 18: 6443-6450
- 13 Mehenni H. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut*, 2006, 55: 984-990
- 14 Liu W Q, Dong J, Peng Y X, et al. Synonymous mutation adenomatous polyposis coli Δ 486s affects exon splicing and may predispose patients to adenomatous polyposis coli/mutY DNA glycosylase mutation-negative familial adenomatous polyposis. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 4931-4939
- 15 Yang M, Zhu L, Zhu L, et al. Role of a rare variant in APC gene promoter 1B region in classic familial adenomatous polyposis. *Digestion*, 2021, 102: 527-533

- 16 Castellsagué E, González S, Nadal M, et al. Detection of APC gene deletions using quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments. *Clin Chem*, 2008, 54: 1132–1140
- 17 Palles C, Cazier J B, Howarth K M, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet*, 2013, 45: 136–144
- 18 Weren R D A, Ligtenberg M J L, Kets C M, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene *NTHL1* causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*, 2015, 47: 668–671
- 19 Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet*, 2016, 99: 337–351
- 20 Levi Z, Kariv R, Barnes-Kedar I, et al. The gastrointestinal manifestation of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: From a single adenoma to polyposis-like phenotype and early onset cancer. *Clin Genet*, 2015, 88: 474–478
- 21 Yang M, Zhao Y, Ding Y, et al. A truncated protein product of the germline variant of the *DUOX2* gene leads to adenomatous polyposis. *Cancer Biol Med*, 2021, 18: 215–226
- 22 Zhang Z, Gu G L, Yang H M, et al. Recognition of clinical manifestations of Peutz-Jeghers syndrome based on large sample (in Chinese). *J Multidisciplinary Cancer Manag (Electron Ver)*, 2019, 5: 24–28 [张智, 顾国利, 杨惠民, 于鹏飞, 等. 基于大样本的Peutz-Jeghers综合征临床表现再认识. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5: 24–28]
- 23 Wang Z, Wang Z, Wang Y, et al. High risk and early onset of cancer in Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Front Oncol*, 2022, 12: 900516
- 24 Wu B D, Wang Y J, Fan L L, et al. Clinical and genetic analyses of 38 Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9159315
- 25 Zhang Z, Duan F X, Gu G L, et al. Mutation analysis of related genes in hamartoma polyp tissue of Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*, 2020, 26: 1926–1937
- 26 Gu G L, Zhang Z, Zhang Y H, et al. Detection and analysis of common pathogenic germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome. *World J Gastroenterol*, 2021, 27: 6631–6646
- 27 Valle L, Vilar E, Tavtigian S V, et al. Genetic predisposition to colorectal cancer: Syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*, 2019, 247: 574–588
- 28 Gao X H, Li J, Zhao Z Y, et al. Juvenile polyposis syndrome might be misdiagnosed as familial adenomatous polyposis: A case report and literature review. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20: 1–9
- 29 Gao X H, Liu L J, Zhang W, et al. Advances in diagnosis and treatment of juvenile polyposis syndrome (in Chinese). *Colorect Anal Surg*, 2020, 26: 647–651 [高显华, 刘连杰, 张卫, 等. 幼年性息肉病综合征的诊断和治疗进展. *结直肠肛门外科*, 2020, 26: 647–651]
- 30 Duan X Y, Guo D, Regalado E S, et al. SMAD4 rare variants in individuals and families with thoracic aortic aneurysms and dissections. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27: 1054–1060

Summary for “中国遗传性大肠癌的筛查诊断研究进展”

Research progress on screening and diagnosis of hereditary colorectal cancer in China

Mengyuan Yang¹, Zhijun Yuan² & Ying Yuan^{1,3,4,5**}

¹ Department of Medical Oncology (Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Key Laboratory of Molecular Biology in Medical Sciences, Zhejiang Province, China), The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China;

² Department of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China;

³ Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

⁴ Zhejiang Provincial Clinical Research Center for CANCER, Hangzhou 310009, China;

⁵ Binjiang Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310052, China

* Corresponding author, E-mail: yuanying1999@zju.edu.cn

Colorectal cancer is the second most common malignant tumor in China. This malignancy exhibits a significant genetic predisposition, with approximately 20% of patients reporting a family history of related tumors. However, only 5%–6% of patients can actually be diagnosed with hereditary colorectal cancer that carries clear mutated genes, which mainly includes hereditary polyposis syndrome and hereditary non-polyposis colorectal cancer. In terms of clinical characteristics, patients with hereditary colorectal cancer typically present with earlier onset age, higher primary tumor burden, and increased risks of multiple cancers compared to patients with sporadic colorectal cancer. Additionally, classifications based on causative genes reveal that the characteristics of different cancer syndromes will overlap to varying degrees. Among these, Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis carry the most prominent clinical features. The former is characterized by mismatch repair protein expression deficiency and microsatellite instability, while the latter is characterized by multiple adenomatous polyps, with APC identified as the causative gene. These make the diagnosis and treatment of patients more complex and variable, requiring not only a more professional medical knowledge system but also collaborative intervention from multiple disciplines, which in turn leads to increased consumption of clinical resources. In this regard, early detection, diagnosis, and treatment of hereditary colorectal cancer extend beyond the cancer itself. They also involve the standardized management of the patients and their families. Related clinical interventions not only aim to improve the prognosis of patients who have developed the disease but also to provide systematic and professional medical guidance in advance to carriers of the variant gene in the pedigree. At present, the incidence rate of colorectal cancer in our country continues to rise annually. As next-generation sequencing technology becomes more widespread, an increasing number of hereditary cancer syndromes are being identified by frontline clinicians. Therefore, we should pay sufficient attention to hereditary colorectal cancer, which urgently requires the promotion of professional medical knowledge and the improvement of the existing case registration system. In addition, for patients who carry cancer-related gene mutations, beyond diagnosing and treating the disease itself, they should also consider the genetic predispositions of their offspring. Nowadays, with the advancement of preimplantation genetic diagnosis technology, we have gradually gained the ability to control our “destiny” instead of passively accepting the choice of Mendelian genetics. This paper will elaborate on the current status and latest progress of population screening and molecular diagnosis across various types of hereditary colorectal cancer.

hereditary colorectal cancer, lynch syndrome, adenomatous polyposis, hamartomatous polyposis

doi: [10.1360/TB-2023-1354](https://doi.org/10.1360/TB-2023-1354)