

·病例报告·

家族性腺瘤性息肉病合并林奇样综合征一例

张天琪 徐烨

复旦大学附属肿瘤医院大肠外1科,上海 200032

通信作者:徐烨,Email:yexu@shmu.edu.cn

【摘要】 家族性腺瘤性息肉病和林奇综合征是两种常见的遗传性结直肠癌,分别代表了染色体不稳定和微卫星不稳定两种不同的结直肠癌发生分子通路,通常被认为是互斥的机制。本文报道一例罕见家族性腺瘤性息肉病合并林奇样综合征的病例。患者为46岁男性,结肠镜示结肠数百枚广基息肉,直肠、乙状结肠、横结肠见不规则肿块;基因检测提示其携带APC(c.423-1G>A)致病性胚系突变及MLH1(p.R725H)、PTCH1(p.S438N)意义未明变异,并合并AKT1、PIK3CA和KRAS体细胞突变、高度微卫星不稳定和肿瘤突变负荷高等肿瘤特点。该患者行腹腔镜下全结直肠切除术+腹会阴联合切除术+回肠造口术,后接受奥沙利铂联合卡培他滨方案化疗。随访至2024年4月,目前整体状况尚可,肿瘤标志物及影像学检查均未见异常。

【关键词】 家族性腺瘤性息肉病; 林奇样综合征; 遗传性结直肠癌; 染色体不稳定; 微卫星不稳定

基金项目:上海市抗癌协会“翱翔计划”项目(SHAX-LC-202333)

A case of familial adenomatous polyposis in an adult male with Lynch-like syndrome

Zhang Tianqi, Xu Ye

Department of Colorectal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Xu Ye, Email: yexu@shmu.edu.cn

【Abstract】 Familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome represent two different molecular pathways of colorectal carcinogenesis that are commonly considered mutually exclusive: chromosomal instability and microsatellite instability. Here, we report a rare case of familial adenomatous polyposis in an adult male with Lynch-like syndrome. A 46-year-old male patient was found to have hundreds of adenomatous polyps throughout the whole intestine, and irregular masses in rectum, sigmoid and transverse colon. Genetic test showed that the patient carried pathogenic germline APC (c.423-1G>A) variant and two variants of uncertain significance in MLH1 (p.R725H) and PTCH1 (p.S438N), combined with tumor characteristics of somatic AKT1/PIK3CA/KRAS co-mutations, microsatellite instability and high tumor mutation burden. The patient underwent laparoscopic total colectomy with abdominoperineal resection and end ileostomy, then received 4 cycles adjuvant chemotherapy of oxaliplatin with capecitabine. This patient was followed up to April 2024 and performed well without abnormalities in serum cancer biomarkers and radiological examinations.

【Key words】 Familial adenomatous polyposis; Lynch-like syndrome; Hereditary colorectal cancer; Chromosomal instability; Microsatellite instability

Fund program: Shanghai Anti-cancer Association Soaring Project (SHAX-LC-202333)

患者 男性,46岁,以“排便次数增多、大便不成形2年余”入院。患者2年前无明显诱因出现排便次数增多,每天

3~4次,大便不成形,无便秘、便血,无恶心、呕吐、腹痛、腹胀等不适。2023年5月外院内镜活检病理提示:横结肠、直肠

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231106-00163

收稿日期 2023-11-06 本文编辑 朱雯洁

引用本文:张天琪,徐烨. 家族性腺瘤性息肉病合并林奇样综合征一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(11): 1168-1171. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231106-00163.



中分化腺癌;胃底、胃体多发息肉,十二指肠黏膜下隆起;胃息肉内镜下摘除,病理未见。为进一步诊治,就诊我院。无结直肠癌相关家族史。专科体检:腹部平坦,无压痛、反跳痛,Murphy's 征(-),肝区叩痛(-),肠鸣音 3~4 次/分,直肠指检:直肠齿状线上方 2 cm 可及 1/2 圈占位,其肛侧及侧方可及 0.5~1.0 cm 息肉,指套见血迹。红细胞计数 $5.06 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 86 g/L,余指标未见明显异常。粪便隐血试验阳性。肿瘤标志物、生化指标、尿常规、凝血功能、传染病检测指标均未见异常。结肠镜检查示:内镜至距肛门 70 cm,横结肠近脾曲见一周不规则新生物堵塞,质硬,表面糜烂。无法扩张通过。距肛门 30~40 cm 结肠见数枚带蒂息肉,1.0~4.5 cm,余肠管见数以百计广基息肉,0.3~1.0 cm,直肠距肛门 2~6 cm 见 1/2 周不规则肿块伴溃疡。检查印象:家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP);直肠及横结肠近脾曲多原发癌。PET-CT 提示结肠脾曲、乙状结肠、直肠下段肠壁增厚,氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢异常增高,远处转移可能;肠系膜多发转移结

节可能;另见升结肠局灶性 FDG 代谢增高,结合肠镜;食管上段局灶 FDG 升高。见图 1。诊断:FAP,结肠癌,直肠癌,贫血。

患者于 2023 年 6 月 14 日全麻下行腹腔镜下全结直肠切除术+腹会阴联合切除术+盆腔淋巴结清扫术+回肠造口术。术后病理提示:肿瘤 1 位于升结肠(距回盲瓣 30 cm),大小 5.0 cm×4.5 cm×0.8 cm,浸润至浆膜下层;肿瘤 2 位于直肠,大小 5.0 cm×4.8 cm×1.0 cm,浸润至深肌层;肿瘤均为中分化腺癌,部分为黏液腺癌;环形切缘、标本上、下切缘均为阴性;未见脉管内癌栓和神经侵犯;共有 1/54 枚淋巴结见癌转移;伴发数百枚管状腺瘤及绒毛状管状腺瘤,伴低级别上皮内瘤变,最大者 3.5 cm×3.0 cm×2.0 cm。免疫组化提示:MLH1(-),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(-),HER2(0),CD44(+),E-CAD(+),BRAF(-),SATB2(+),CDX2-88(+),HES-1(-),Ki-67(约 80%+)。经患者同意后,行结直肠癌多基因检测,并检出 APC 基因致病性胚系变异,以及 MLH1 和 PTCH1 的尚未明确的胚系突变;另外在肿瘤样本中检出

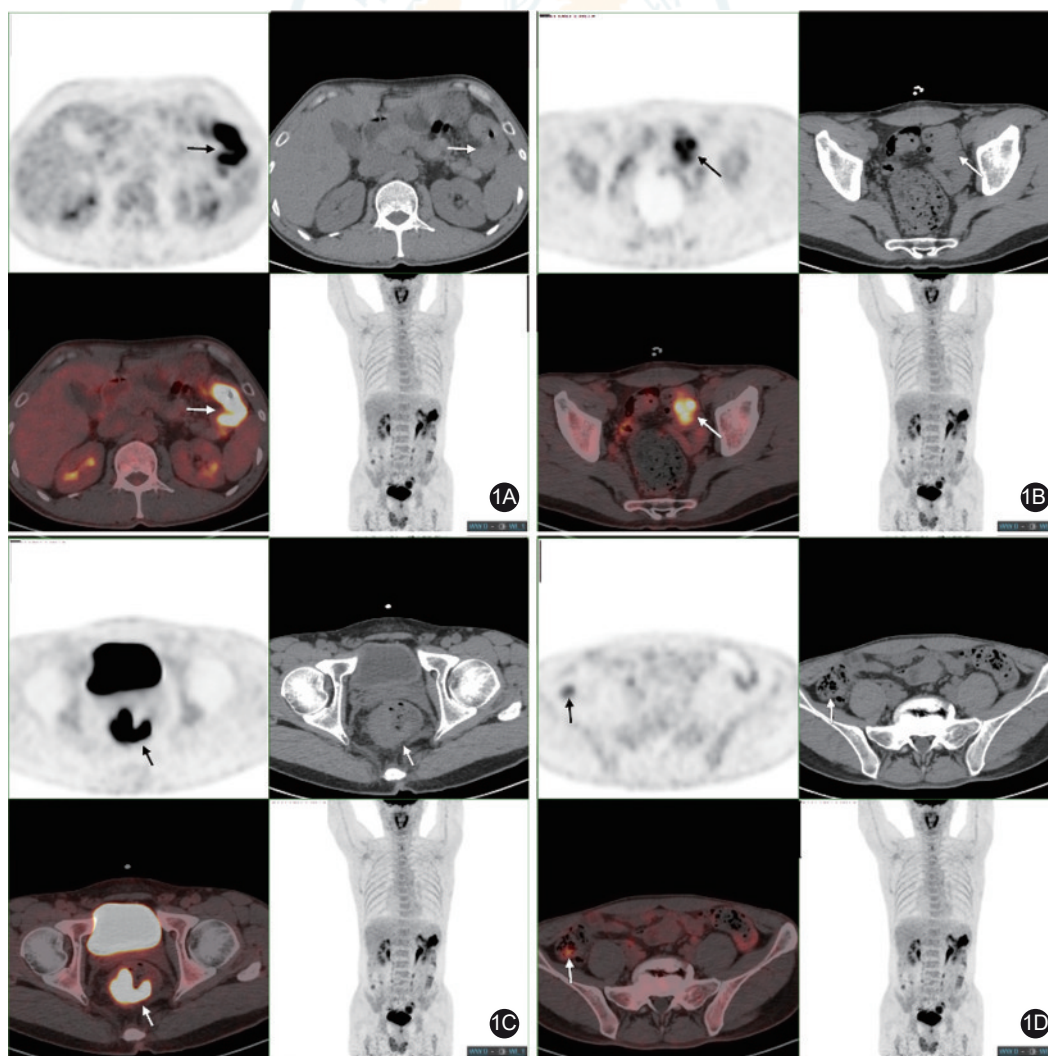


图1 PET-CT 图像 1A、1B、1C、1D 依次代表结肠脾曲、乙状结肠、直肠、升结肠氟代脱氧葡萄糖代谢异常升高病灶

AKT1、*PIK3CA* 和 *KRAS* 体细胞致病性突变, *BRAF* 和 *NRAS* 无突变。具体结果见表 1。

结合患者术后病理、免疫组化及基因检测结果, 患者可明确 FAP 合并林奇样综合征的诊断, 由于淋巴结转移阳性, 于是建议患者行奥沙利铂联合卡培他滨方案辅助化疗。随访至 2024 年 4 月, 患者已完成 4 个周期辅助化疗, 整体状况尚可, 肿瘤标志物、影像学检查等均未见异常。

讨论 FAP 和林奇综合征是两种常见的遗传性结直肠癌 (hereditary colorectal cancer, hCRC), 分别代表了染色体不稳定 (chromosomal instability, CIN) 和微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI) 两种结直肠癌发生的分子途径。FAP 作为遗传性息肉病的代表, 由 *APC* 基因的致病性胚系突变引起, 以全结肠成百上千枚腺瘤性息肉为主要特征, 并可能合并胃和十二指肠息肉等肠外病变^[1]。而林奇综合征作为遗传性非息肉病性结直肠癌, 则是由错配修复基因 (mismatch repair genes, MMR) 致病性突变引起的; 但有部分结直肠癌患者表现为错配修复基因缺陷 (deficiency mismatch repair, dMMR) 或微卫星高度不稳定 (MSI-high, MSI-H), 却未检出 *MMR* 基因的胚系致病性突变, 并排除 *BRAF* 突变、*MLH1* 的启动子甲基化, 则被定义为林奇样综合征^[2]。

一般认为 FAP 和林奇综合征分别代表了 CIN 和 MSI 这两种互斥的生物机制, 两者同时存在的情况极为罕见。既往国外也曾报道了一例关于 FAP 合并高度微卫星不稳定 (MSI-high, MSI-H) 结直肠癌的案例^[3]。在本案例中, 患者携带 *APC* (c.423-1G>A) 致病性胚系突变、*MLH1* (p.R725H) 和 *PTCH1* (p.S438N) 两个尚不明确的突变, 同时合并 *AKT1*、*PIK3CA* 和 *KRAS* 体细胞突变、MSI-H 和肿瘤突变负荷高 (tumor mutational burden-high, TMB-H) 等肿瘤细胞特点, 结合患者临床表现、基因检测结果以及国内外报道, 我们进行如下分析。

1. *APC* 基因型与表型的关系: *APC* (exon5: c.423-1G>A, 剪切区域变异) 突变首次在 5 例患有衰减型 FAP 的加拿大人中发现, 后续并在经典型 FAP 的患者中报道^[4-6]。该突变

是第一次在中国家系中描述, 鉴于患者同时合并胃底、胃体多发息肉和十二指肠息肉, 我们推测该突变与经典型、衰减型 FAP 以及胃、十二指肠息肉有关, 目前还未发现有其他肠外病变报道, 因此对携带该突变的患者或家系, 我们建议密切随访胃肠镜和结直肠镜, 并监测其他肠外病变的发生。

2. 林奇样综合征临床特征: 迄今林奇样综合征的发生机制还未完全明确, 可能跟 *MMR* 基因或其他还未明确致病性的胚系突变有关, 可能是一种综合了林奇综合征、其他遗传性肿瘤综合征和散发性肠癌特征的疾病^[7-8]。在本案例中, 肠癌标本免疫组化提示 *MLH1* 和 *PMS2* 表达缺失, 多基因 panel 检测出 MSI-H 和 TMB-H, 并未见 *BRAF* 体细胞突变, 而患者未携带 *MMR* 基因致病性胚系突变。结合其家族史和临床病理特征, 该患者尚不能诊断为林奇综合征, 但可归为林奇样综合征。另外, 虽然 *BRAF* 突变和 *MLH1* 启动子甲基化有较强的关联性, 但是在 *MLH1* 表达缺失、*BRAF* 野生型肠癌中, 也有一部分患者存在 *MLH1* 启动子甲基化^[9-10]。因此, 我们建议临床医生在进行林奇综合征筛查时, 需要综合考虑患者的临床病理特征、家族史、基因检测结果, 同时要排除 *BRAF* 突变和 *MLH1* 启动子甲基化的情况。

3. 肿瘤分子特点: CIN 和 MSI 是结直肠癌发生的两种常见通路, 其中 *PIK3CA* 是 CIN 通路的重要组成部分, 其突变与结直肠癌预后呈负相关^[11-12]。虽然 PI3K/AKT1 级联反应接受 *KRAS* 的信号, *PIK3CA* 和 *KRAS* 突变互不排斥, 但两者在肠癌中共突变的现象则少见, 目前也很少有相应的靶向治疗; 有报道提出, 这种现象可能从 PI3K 抑制剂和新型的 *KRAS* 抑制剂的联合治疗中获益^[13]。关于肠癌中 *PIK3CA* 和 MMR 状态的关系, 有研究发现, *PIK3CA* 突变在 dMMR 肠癌中更常见, 并且相对于 pMMR 的结直肠癌, dMMR 的肿瘤中 *PIK3CA* 与 *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* 及 TP53 共突变相对少见, 其更容易和 *HER2* 及 *PTCH1* 共突变^[12]。因此本案例中的结直肠癌患者, *PIK3CA*/*AKT1*/*KRAS* 共突变发生在 dMMR/MSI-H 的肿瘤中和上述特征一致, 也相对少见。目前该患者已完成 4 个疗程的术后辅助化疗, 复查 CT、肿瘤标志物均未见异常。根据基因突变的特点, 后续若肿瘤发生进展, 该

表 1 结直肠癌多基因检测结果

基因名称	变异来源	基因型	突变类型	突变位点	促癌变异
<i>BRAF</i>	-	-	未检出	-	-
<i>NRAS</i>	-	-	未检出	-	-
<i>AKT1</i>	体细胞变异	杂合	错义突变	exon3:c.G49A;p.E17K	是
<i>PIK3CA</i>	体细胞变异	杂合	错义突变	exon10:c.G1624A;p.E542K	是
<i>KRAS</i>	体细胞变异	杂合	错义突变	exon4:c.G436A;p.A146T	是
<i>KRAS</i>	体细胞变异	杂合	错义突变	exon2:c.G38A;p.G13D	是
<i>POLE</i>	体细胞变异	杂合	移码缺失	exon44:c.6072delC;p.P2024fs	尚不明确
<i>APC</i>	胚系变异	杂合	剪切区域突变	exon5:c.423-1G>A	是
<i>MLH1</i>	胚系突变	杂合	错义突变	exon19:c.G2174A;p.R725H	尚不明确
<i>PTCH1</i>	胚系突变	杂合	错义突变	exon9:c.G1313A;p.S438N	尚不明确

注:“-”表示无数据

患者可能从免疫治疗、PI3K 抑制剂和 KRAS 抑制剂联合治疗中获益。

关于该结直肠癌患者表现为 dMMR、MSI-H 及 TMB-H 的原因,可能与以下因素相关:(1)MLH1 是重要的 DNA 错配修复分子,其突变可导致错配修复基因不稳定,本例患者携带的 MLH1(exon19:c.G2174A;p.R725H)尚不明确突变已在很多案例中报道,但其经常和其他致病性突变一起被检测到,也因此可能降低了其本身的致病性,并且在该患者的肿瘤细胞中检测到很多潜在的与 MSI 相关的乘客突变,因此该意义未明的胚系变异对错配修复功能的改变发挥了重要作用^[14]。(2)PTCH1 基因是 Hedgehog (Hh) 信号通路的关键分子,其胚系突变与戈林综合征有关,也是样基细胞瘤和髓母细胞瘤的遗传易感基因,另外该基因的胚系突变在一例 MSI-H 但无 MMR 突变的肠癌患者中检测到^[15-16]。该基因经常在肠癌中发生突变,PTCH1 突变的肿瘤有 CD8+T 细胞、活化的 NK 细胞、M1 型巨噬细胞浸润的特点,与高突变负荷、杂合子缺失分数、拷贝数变异负荷有关,因此 PTCH1 是结直肠癌患者对免疫治疗敏感的生物标志物^[17]。该患者携带的 PTCH1(exon9:c.G1313A;p.S438N)胚系突变目前报道较少,也是首次在中国家系中检测到,目前缺乏临床和功能学数据证实其致病性,但其可能是该结直肠癌表现为 TMB-H 的原因。

综上,本文报道了一例罕见的家族性腺瘤性息肉病合并林奇样综合征案例,提示 CIN 和 MSI 两种肠癌形成通路虽互斥,但仍有重叠的可能。随着二代测序技术的普及,临床医生需要对基因检测报告深入解读,制定个性化的诊疗方案。

利益冲突 所有作者均声明本研究不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang T, Xu Y. Update on Surgical Management of FAP[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2023, 36(6): 385-390. DOI: 10.1055/s-0043-1767707.
- [2] Lefol C, Sohler E, Baudet C, et al. Acquired somatic MMR deficiency is a major cause of MSI tumor in patients suspected for "Lynch-like syndrome" including young patients[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(3): 482-488. DOI: 10.1038/s41431-020-00778-6.
- [3] Blum SM, Jeck WR, Kipnis L, et al. A case of microsatellite instability-high colon cancer in a young woman with familial adenomatous polyposis[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(12):1377-1381. DOI: 10.6004/jnccn.2021.7073.
- [4] Spirio L, Green J, Robertson J, et al. The identical 5' splice-site acceptor mutation in five attenuated APC families from Newfoundland demonstrates a founder effect[J]. Hum Genet, 1999, 105(5):388-398. DOI: 10.1007/s004390051121.
- [5] Su LK, Steinbach G, Sawyer JC, et al. Genomic rearrangements of the APC tumor-suppressor gene in familial adenomatous polyposis[J]. Hum Genet, 2000, 106(1):101-107. DOI: 10.1007/s004399900195.
- [6] Friedl W, Aretz S. Familial adenomatous polyposis: experience from a study of 1164 unrelated german polyposis patients[J]. Hered Cancer Clin Pract, 2005, 3(3): 95-114. DOI: 10.1186/1897-4287-3-3-95.
- [7] Martínez-Roca A, Giner-Calabuig M, Murcia O, et al. Lynch-like Syndrome: Potential Mechanisms and Management[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1115. DOI: 10.3390/cancers14051115.
- [8] Xu Y, Huang Z, Li C, et al. Comparison of molecular, clinicopathological, and pedigree differences between lynch-like and lynch syndromes[J]. Front Genet, 2020, 11: 991. DOI: 10.3389/fgene.2020.00991.
- [9] Cox VL, Saeed Bamashmos AA, Foo WC, et al. Lynch syndrome: genomics update and imaging review[J]. Radiographics, 2018, 38(2): 483-499. DOI: 10.1148/rg.2018170075.
- [10] Dong L, Jin X, Wang W, et al. Distinct clinical phenotype and genetic testing strategy for Lynch syndrome in China based on a large colorectal cancer cohort[J]. Int J Cancer, 2020, 146(11):3077-3086. DOI: 10.1002/ijc.32914.
- [11] Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer[J]. Nature, 2012, 487(7407):330-337. DOI: 10.1038/nature11252.
- [12] Li W, Qiu T, Dong L, et al. Prevalence and characteristics of PIK3CA mutation in mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. J Cancer, 2020, 11(13):3827-3833. DOI: 10.7150/jca.37437.
- [13] Voutsadakis IA. KRAS mutated colorectal cancers with or without PIK3CA mutations: clinical and molecular profiles inform current and future therapeutics[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 186: 103987. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103987.
- [14] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000090082.34] [EB/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000090082.42>(accessed Aug. 1, 2024).
- [15] Côrtes L, Basso TR, Villacis R, et al. Co-occurrence of germline genomic variants and copy number variations in hereditary breast and colorectal cancer patients[J]. Genes (Basel), 2023, 14(8): 1580. DOI: 10.3390/genes14081580.
- [16] Poliani L, Greco L, Barile M, et al. Canonical and uncanonical pathogenic germline variants in colorectal cancer patients by next-generation sequencing in a European referral center[J]. ESMO Open, 2022, 7(6): 100607. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100607.
- [17] Wang Y, Chen H, Jiao X, et al. PTCH1 mutation promotes antitumor immunity and the response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 71(1):111-120. DOI: 10.1007/s00262-021-02966-9.