

参 考 文 献

- [1] Brandling-Bennett HA, Morel KD. Epidermal nevi[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2010, 57(5):1177-1198. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.07.004.
- [2] Waldman AR, Garzon MC, Morel KD. Epidermal nevi: What is new[J]. *Dermatol Clin*, 2022, 40(1):61-71. DOI: 10.1016/j.det.2021.09.006.
- [3] Garcias-Ladaria J, Cuadrado Rosón M, Pascual-López M. Epidermal nevi and related syndromes -- part 1: Keratinocytic nevi[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2018, 109(8):677-686. DOI: 10.1016/j.ad.2018.05.005.
- [4] Garcias-Ladaria J, Cuadrado Rosón M, Pascual-López M. Epidermal nevi and related syndromes - part 2: nevi Derived from Adnexal Structures[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2018, 109(8):687-698. DOI: 10.1016/j.ad.2018.05.004.
- [5] Rivera-Silva G, Moreno-Treviño MG. Verrucous epidermal nevus[J]. *Pan Afr Med J*, 2023, 45: 146. DOI: 10.11604/pamj.2023.45.146.40966.
- [6] Thomas V, Swanson N, Lee K. Benign epithelial tumors, hamartomas, and hyperplasias. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*[M]. 7th ed. NY: McGraw-Hill, 2008: 1054-1067.
- [7] Kim R, Marmon S, Kaplan J, et al. Verrucous epidermal nevus[J]. *Dermatol Online J*, 2013, 19(12):20707.
- [8] Nelson JM, Isaac JM, Mervak JE, et al. Epidermal nevi and epidermolytic hyperkeratosis: A review of cases, highlighting indications for biopsy and genetics referral[J]. *Pediatr Dermatol*, 2024, 41(5):780-785. DOI: 10.1111/pde.15676.
- [9] Morren MA, Fodstad H, Brems H, et al. Mosaic RASopathies concept: different skin lesions, same systemic manifestations?[J]. *J Med Genet*, 2024, 61(5):411-419. DOI: 10.1136/jmg-2023-109306.
- [10] Arora B, Singh Khinda VI, Bajaj N, et al. Congenital epidermal nevus[J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2014, 7(1): 43-46. DOI: 10.5005/jp-journals-10005-1232.
- [11] Verzi AE, Lacarrubba F, Quattrocchi E, et al. Verrucous epidermal nevus: dermoscopy, reflectance confocal microscopy, and histopathological correlation[J]. *Dermatol Pract Concept*, 2019, 9(3): 230-231. DOI: 10.5826/dpc.0903a16.
- [12] Su WP. Histopathologic varieties of epidermal nevus. A study of 160 cases[J]. *Am J Dermatopathol*, 1982, 4(2): 161-170. DOI: 10.1097/00000372-198204000-00011.
- [13] Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 9): 1285-1294. DOI: 10.1242/jcs.033969.
- [14] Presland RB, Coulombe PA, Eckert RL, et al. Barrier function in transgenic mice overexpressing K16, involucrin, and filaggrin in the suprabasal epidermis[J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123(3): 603-606. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23226.x.

少见林奇综合征相关结肠癌一例

井海燕¹ 沙丹² 朱小龙³

¹山东第一医科大学附属省立医院病理科, 济南 250021; ²山东第一医科大学附属省立医院肿瘤科, 济南 250021; ³山东第一医科大学附属省立医院外科, 济南 250021

通信作者: 朱小龙, Email: xiaolongzhuxw@163.com

A rare case report of Lynch Syndrome associated colon cancer

Jing Haiyan, Sha Dan, Zhu Xiaolong

【摘要】 作为林奇综合征(LS)患者最常见的首发肿瘤, 结直肠癌通常在具有典型临床表现和家族史的患者中早期出现。本文报道一例晚发型LS相关结肠癌, 患者既无典型症状, 也无肿瘤家族史, 且其肿瘤的错配修复(MMR)蛋白表达模式罕见。此病例旨在提醒临床医生关注LS的非典型表现, 以提高对该综合征少见形式的诊断敏感性。

【关键词】 结肠肿瘤; 林奇综合征; *MSH6* 基因突变

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2022MH145)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240111-00022

收稿日期 2024-01-11 本文编辑 王静

引用本文: 井海燕, 沙丹, 朱小龙. 少见林奇综合征相关结肠癌一例[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(12): 1290-1292. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240111-00022.



患者女性,70岁,因“右下腹痛3月余,症状加重半月”于2021年10月15日当地医院就诊。胸部及全腹强化CT显示双肺纤维灶及多发结节,低风险可能。回盲部占位并腹腔及腹膜后淋巴结肿大。肿瘤标记物糖类抗原(CA72-4)33.9 U/ml,癌胚抗原(CEA)50 μg/L。肠镜检查显示回盲部见直径4 cm不规则隆起,表面充血水肿糜烂,触之出血,余所见肠黏膜光滑,血管纹理清晰,无溃疡及新生物。活检病理考虑为低分化腺癌。为进一步治疗来我院,查体显示右侧腹部压痛,无反跳痛,余无特殊。患者既往无肿瘤史,否认传染性家族性遗传病史。

术前临床诊断为回盲部癌并不全梗阻,cT4aN2bM1a,ⅣA期。患者于2021年10月19日在全身麻醉下行腹腔镜右半结肠癌切除术。病理检查:回盲部见5 cm×5 cm大小肿物,环回盲瓣一周,造成回盲末端不全梗阻。回结肠血管、肠系膜下根部见多发肿大淋巴结。镜下观察:肿瘤有两种组织形态学,一部分呈低分化实片状(占40%),其内可见多处脉管内瘤栓(图1A),另一部分呈高中分化管理状乳头状结构(占60%),局部富于黏液(图1B)。组织病理学诊断:中至低分化腺癌,肿瘤侵透浆膜,肠周淋巴结(6/20枚)、回结肠系膜淋巴结(1/1枚)及肠系膜下动脉旁淋巴结(1/1枚)均查见转移癌。免疫组织化学(immunohistochemistry,IHC)检测结果:CK(AE1/AE3)(+),CK8/18(+),CK20(+),LCA(-),NSE(-),Syn(-),CgA(-),CD56(-),Her-2(2+),MLH1表达缺失(图2A),PMS2表达缺失(图2B),MSH2表达存在(图2C),MSH6表达存在(图2D),及ki-67+(热点区90%)。其中,MSH6表达在肿瘤不同分化区域存在异质性,高中分化腺癌细胞呈弥漫强阳性,而低分化腺癌细胞呈斑驳状中等强度阳性。分子病理学检查结果如下:(1)用肠肿瘤组织行二代高通量测序(next generation sequencing,NGS),结果显示,NRAS[exon2 c.35G>A p.(G12D),变异丰度10.17%]、CTNNB1[exon3 c.133T>C p.(S45P),变异丰度18.22%]和PIK3CA[exon8 c.1258T>C p.(C420R),变异丰度6.34%]基因存在致病性或可疑致病性突变。(2)NGS及聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)毛细管电泳法检测均提示高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high,MSI-H)。(3)甲基化特异性PCR检测证实肿瘤组织内存在MLH1基因启动子区甲基化。另外,鉴于MSH6 IHC异常表

达形式,需除外患者为林奇综合征(Lynch syndrome,LS)可能。(4)患者外周血及高通量测序结果证实,存在MSH6(2号染色体,NM_000179.2;exon5;c.3226C>T:p.R1076C,杂合性)胚系突变。随后详细追问患者家族史,均无肿瘤病史。患者育有两子(48岁、45岁),均体健,基因检测均显示,两人携带与母亲相同的MSH6基因胚系突变,家系遗传图谱见图3。结合基因检测结果,此例诊断为LS相关结肠癌。

患者手术顺利,术后7 d出院。术后于当地医院行7周期辅助化疗(奥沙利铂+氟尿嘧啶+左亚叶酸钙),剂量不详。

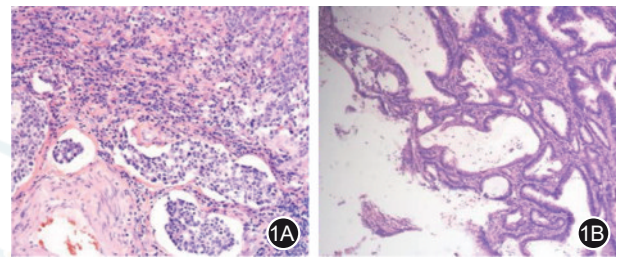


图1 患者肿瘤组织病理学检查(苏木精-伊红染色,×100) 1A.呈实片状,可见脉管瘤栓;1B.呈管状乳头状,局部富于黏液

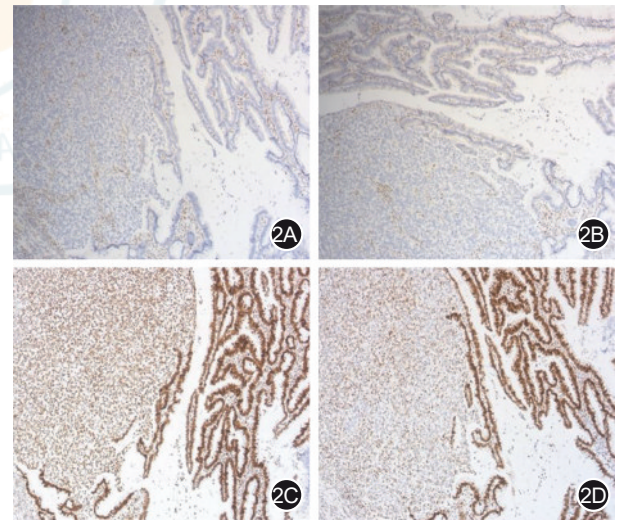


图2 患者肿瘤组织错配修复蛋白免疫组织化学检测(×100) 2A. MLH1表达缺失;2B. PMS2表达缺失;2C. MSH2表达存在;2D. MSH6表达存在异质性

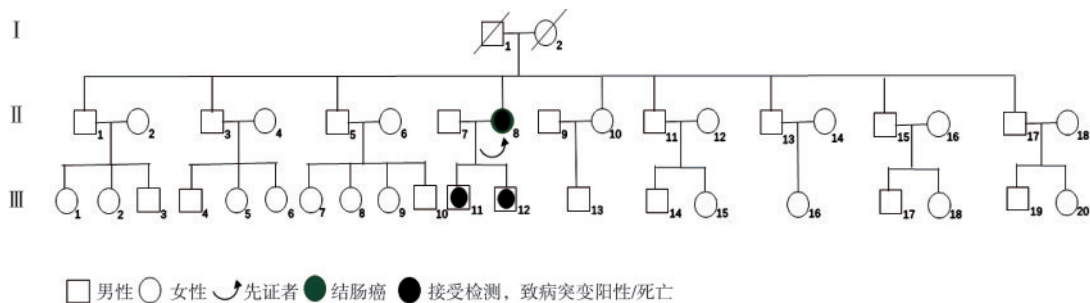


图3 本例林奇综合征家系图谱

术后9个月复查腹部CT示,腹膜后4个增大淋巴结(主动脉与下腔静脉间3个,左侧主动脉旁淋巴结1个),最大者短径约2.0 cm,增强扫描淋巴结呈明显不均匀强化。肿瘤标记物CA72-4为35.9 U/ml,CEA 63.8 μ g/L,均较术前升高。后更换免疫治疗方案(帕博利珠单抗,200 mg,每3周1次,静脉滴注),术后11个月复查腹部CT显示,腹膜后肿大淋巴结均较前明显减小,较大者短径约0.7 cm,见图4。肿瘤标记物CEA及CA72-4降至正常范围。完成4个疗程,患者回当地继续周期性免疫治疗,定期复查腹部CT和肿瘤标记物,无疾病进展。建议患者亲属进行遗传咨询和基因检测,对确诊LS者进行规范监测。

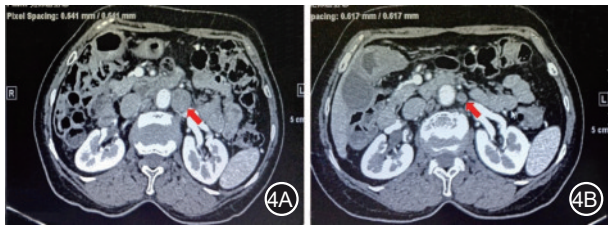


图4 患者腹部CT检查显示腹膜后肿大淋巴结(红箭头) 4A.免疫治疗前(2022年6月7日);4B.免疫治疗后淋巴结明显减小(2022年8月10日)

讨论 结直肠癌是LS患者最常见的首发肿瘤。依据贝塞斯达指南修订版筛查标准^[1],当患者年龄<50岁、存在多原发癌、MSI-H样组织学特点(黏液腺癌或低分化髓样癌伴淋巴细胞浸润)和家族史时,要考虑LS相关结直肠癌。

由于针对LS人群筛查标准的敏感性和特异性有限,建议通过分子技术对结直肠癌组织标本进行筛查检测。两种常用方法是IHC检测肿瘤错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白表达和PCR法检测肿瘤MSI状态,其中IHC以其广泛的实用性和可靠性成为LS个体的首选初筛方法^[2]。本例肿瘤MMR蛋白出现不寻常的IHC染色模式,即MLH1和PMS2染色完全缺失,MSH2染色完全存在,MSH6染色部分存在。目前关于MMR蛋白表达完整的判读标准尚存在争议,文献报道,肿瘤细胞显示明确核染色的临界值从1%~50%不等,甚至有学者认为,只要具有令人信服的染色,无论比例如何,都足以判读为蛋白表达完整^[3-5]。依据超过50%的肿瘤细胞核强阳性为标准,本例MMR IHC可能会被简单的判读为MLH1和PMS2表达缺失,MSH2和MSH6表达存在。再加上患者年龄较大,无肠外肿瘤史及家族史,易误诊为散发性MSI-H结肠癌。常见经典的MMR IHC模式可以反映MMR蛋白功能状态及推测造成蛋白表达缺失的可能原因。复杂的MMR IHC模式与基因的双重体细胞突变、胚系突变伴体细胞突变以及放化疗影响蛋白表达等因素密切相关,容易给诊断医师带来判读困扰^[4]。本例患者手术前未行辅助治疗。造成MMR IHC表达异常的可能原因为MSH6 c.3226C>T(p.R1076C)胚系变异,伴随肿瘤存在MLH1基因启动子区甲基化。国内学者发现在遗传性非

息肉病性结直肠癌中存在MMR胚系突变合并其基因启动子甲基化的现象,且两者对肿瘤的发生可能有协同作用^[5]。

MMR基因胚系突变是诊断LS的“金标准”。本例MSH6 c.3226C>T(p.R1076C)胚系变异属于错义突变,在LS和错配修复缺陷综合征患者中均有报道^[6-7]。研究显示,携带MSH6突变的LS患者发病年龄较晚,到70岁时患结直肠癌的累积风险只有20%^[8]。LS合并结直肠癌者需积极进行手术干预^[9];肠癌术后的辅助化疗推荐行FOLFOX或CAPOX方案的全身化疗,伴转移癌的患者也可考虑行免疫治疗^[10]。对于MSH6突变LS结直肠癌,目前尚无特殊治疗方案。本例LS结肠癌患者临床表现及家族史不典型,发病年龄晚,MMR蛋白表达模式罕见,提醒临床医生需警惕LS少见形式,可借助基因突变分析等相关检查以明确诊断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, 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. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
- [2] 高显华,张卫,刘连杰,等. 林奇综合征的筛查策略和综合应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(7): 684-688. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.016.
- [3] Pai RK, Pai RK. A practical approach to the evaluation of gastrointestinal tract carcinomas for Lynch syndrome[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(4): e17-e34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000620.
- [4] Jaffrelot M, Farés N, Brunac AC, et al. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes[J]. Mod Pathol, 2022, 35(3): 427-437. DOI: 10.1038/s41379-021-00918-3.
- [5] 吉敏. 遗传性非息肉病性结直肠癌中错配修复基因甲基化的研究[D]. 第三军医大学, 2008.
- [6] Okkels H, Sunde L, Lindorff-Larsen K, et al. Polyposis and early cancer in a patient with low penetrant mutations in MSH6 and APC: hereditary colorectal cancer as a polygenic trait[J]. Int J Colorectal Dis, 2006, 21(8): 847-850. DOI: 10.1007/s00384-006-0086-9.
- [7] Xie T, Feng Q, Li Z, et al. Heterogeneous constitutional mismatch repair deficiency with MSH6 missense mutation clinically benefits from pembrolizumab and regorafenib combination therapy: a case report and literature review[J]. Hered Cancer Clin Pract, 2021, 19(1): 7. DOI: 10.1186/s13053-021-00165-2.
- [8] Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database[J]. Gut, 2018, 67(7): 1306-1316. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
- [9] 李干斌,王振军,韩加刚. 遗传性结直肠癌的诊治现状[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(06): 546-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211111-00457.
- [10] 高显华,赵子夜,刘连杰,等. 林奇综合征的筛查和诊治研究进展[J]. 结直肠肛门外科, 2023, 29(2): 115-121. DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2023.02.003.