

# Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的研究进展

方晨燕<sup>1</sup>, 张平<sup>2</sup>, 张英丽<sup>2</sup>, 于爱军<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第二临床学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘要:** Lynch 综合征相关性子宫内膜癌(LS-EC)与散发性子宫内膜癌不同, 该病是常染色体显性遗传病, 是由于 DNA 错配修复基因(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* 及 *PMS2*)的突变或异常表达引起的。LS-EC 再发肿瘤风险较高, 及时诊断及治疗非常重要。近年来发达国家采用免疫组化、微卫星不稳定性及基因检测等相结合的分子诊断方法, 大大提高了 LS-EC 的诊断率。全文针对 LS-EC 的遗传学改变、临床病理特点、筛查及诊断、预防、治疗进行了综述。

**关键词:** Lynch 综合征; 子宫内膜癌

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)06-0528-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B014

## Research Progress of Lynch Syndrome-Associated Endometrial Cancer

FANG Chen-yan<sup>1</sup>, ZHANG Ping<sup>2</sup>, ZHANG Ying-li<sup>2</sup>, et al.

(1. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Lynch syndrome is an autosomal dominant genetic disease caused by the abnormalities of DNA mismatch repair genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*), so the Lynch syndrome-associated endometrial cancer(LS-EC) is different from sporadic endometrial carcinoma. The risk of recurrence of the disease is higher, therefore the timely diagnosis and treatment of LS-EC is important. In recent years, the diagnosis of LS-EC has been greatly improved due to the application of new molecular diagnostic methods, including immunohistochemistry, microsatellite instability and gene detection. This article reviews the genetic changes, clinicopathological features, and screening, diagnosis, prevention, treatment of LS-EC.

**Subject words:** Lynch syndrome; endometrial cancer

Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS), 即遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种由 DNA 错配修复基因的胚系突变所导致的常染色体显性遗传病。患者多种组织有癌变倾向, 如胃、食管、卵巢、尿道、胰胆管、肝、小肠、大脑和皮脂腺等。LS 患者结直肠癌终身发病率为 40%~80%, 子宫内膜癌终身发病率为 20%~60%, 卵巢癌为 9%~12%<sup>[1-3]</sup>, 其中子宫内膜癌(endometrial cancer, EC) 是 Lynch 综合征最常见的肠外肿瘤, 这类子宫内膜癌称为 Lynch 综合征相关

性子宫内膜癌(Lynch syndrome associated-endometrial cancer, LS-EC); 且有研究显示, 子宫内膜癌患者中大约有 2%~6% 的 LS 患者<sup>[4,5]</sup>。LS-EC 患者较年轻(平均诊断年龄为 48~49 岁)<sup>[6]</sup>; 初始诊断 EC 后 10 年内再次发生第二种癌症的风险为 25%, 15 年内风险升至 50%; 50% 的患者子宫内膜癌出现于结直肠癌之前(为首发恶性肿瘤), 因此 EC 作为 LS 患者的“前哨癌”, 及时发现、诊断及治疗对于预防患者其他肿瘤的发生及提高患者生存率有重要意义<sup>[7]</sup>。近几年, 欧美等发达国家已经在 LS-EC 的筛查、诊断、预防及治疗等方面取得长足进展, 但国内相应的研究仍处在起步阶段, 并未受到充分重视。本文就 LS-EC 的相关研究进展进行综述。

**通讯作者:** 张平, 主任医师, 学士; 浙江省肿瘤医院妇科, 浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail: Ping725020@sina.com  
**收稿日期:** 2016-09-28; **修回日期:** 2016-11-18

## 1 LS-EC 的遗传学改变

Lynch 综合征或者遗传性非息肉病性结直肠癌的病因是 DNA 错配修复基因(mismatch repair gene, MMR) 的失活性突变, 其中最常见的是 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 的胚系突变。*MMR* 基因有消除 DNA 复制错误(replication errors, RER)以及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的功能。微卫星不稳定性可导致原癌基因的激活和抑癌基因的失活, 从而导致癌变<sup>[8]</sup>。Garg 等<sup>[9]</sup>研究发现 15%~20% 的 EC 患者出现 MSI, 且其中 2%~5% 的患者同时伴有其他 LS 相关肿瘤。但 MSI 检测对于 LS-EC 不具特异性, 因为 MSI 同时出现于 *MLH1* 基因启动子超甲基化导致的散发性子宫内膜癌中, 有研究表明, 散发性子宫内膜癌患者中 MSI 发生率为 15%~25%。

LS-EC 患者中 *MMR* 基因突变频率不同: *MSH2* 突变率最高, 为 50%~66%; *MLH1* 突变频率为 24%~40%; *MSH6* 突变频率为 10%~13%; *PMS2* 突变频率 <5%<sup>[10]</sup>。其基因总体突变率与 LS 相关性结直肠癌(Lynch syndrome associated colorectal cancer, LS-CRC) 相似。此外, 有研究表明, 虽然 LS-EC 患者中 *MSH6* 突变率较低, 但是 *MSH6* 基因突变者罹患子宫内膜癌的风险高于结直肠癌<sup>[9]</sup>。Baglietto 等<sup>[11]</sup>研究发现, 70 岁、80 岁 *MSH6* 突变的女性患者患子宫内膜癌的风险分别是 26% 和 44%, 同样年龄非突变者患结直肠癌的风险则仅有 10% 和 20%。

近来更有研究表明, *EPCAM* 基因 (非 *MMR* 基因, *MSH2* 的上游基因) 3' 末端的缺失导致 *MSH2* 启动子甲基化和基因沉默, 也表现为 *MSH2* 蛋白表达缺失, 但这是表观遗传学上的改变, 并不是 *MMR* 基因胚系突变引起的, 它占有 *MSH2* 失活所致 LS 中的 30% 左右<sup>[12,13]</sup>。

## 2 LS-EC 的临床病理特点

### 2.1 临床特点

研究证明, LS-EC 具有以下临床特点: 发病年龄较早<sup>[14-17]</sup>; 无雌激素过多刺激表现(无肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征等病史); 伴或不伴阴道不规则出血; 可同时或异时伴发卵巢癌(多为透明细胞癌); 体

质量指数(body mass index, BMI) 偏低等特征。值得注意的是, 部分 LS-EC 会伴发卵巢癌, 且病理类型多为子宫内膜样或透明细胞癌<sup>[7]</sup>。

### 2.2 病理组织学特点

LS-EC 的病理组织学特征有: 具有多样性和异质性; 病理类型包括 I 型(子宫内膜样癌)和 II 型(透明细胞癌、浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤); 病灶多发生于子宫体下段<sup>[18]</sup>; 癌周淋巴细胞聚集(出现克罗恩病样炎细胞浸润)、肿瘤内浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 增多及癌细胞呈髓样生长; 内异症相关卵巢上皮肿瘤发病率增加等。

有研究表明, LS-EC 异质性及非内膜亚型 (II 型) 较散发性 EC 更多见, 其中 LS-EC 患者非内膜亚型比例为 14%, 而散发性 EC 患者中的比例约为 2.4%<sup>[19]</sup>; Ryan 等<sup>[10]</sup>的队列研究结果显示 TILs 和肿瘤异质性是 LS-EC 的独立预测因素, 且其中 23% 的 LS-EC 患者为非内膜亚型 (II 型)。

## 3 LS-EC 的筛查与诊断

### 3.1 传统筛查方法

1971 年, 美国 Lynch 教授首先命名了 Lynch 综合征。国际 HNPCC 协会先后于 1991 年和 1998 年制定了 LS 的 Amsterdam I 和 Amsterdam II 诊断标准, 其中 Amsterdam II 诊断标准与 LS-EC 有关 (Table 1)。1997 年美国国家癌症研究院制定了 Bethesda 筛选标准, 并在 2004 年对其进行了修订 (Table 1)。且近来越来越多的证据表明 <50 岁的 EC 患者也应当纳入 Bethesda 标准。其后妇科肿瘤协会(society of gynecologic oncology, SGO) 又制订了 LS-EC 的 SGO 5%~10% 和 SGO 20%~25% 诊断模式<sup>[20,21]</sup> (Table 1)。Ryan 等<sup>[10]</sup>的研究表明传统筛查方法中, 修订后的 Bethesda 标准(revised Bethesda guideline, rBG) 筛查 LS-EC 的有效率最低, 其筛查率为 36%, Amsterdam II 的筛查率为 58%, SGO 20%~25% 和 SGO 5%~10% 模式的筛查率分别为 71% 和 93%; 说明 SGO 5%~10% 模式比其他标准有更高的诊断率, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.0002$ )。结合 Amsterdam、Bethesda、SGO 标准<sup>[5,22,23]</sup> 推荐以下 EC 患者进行进一步的 LS 筛查: ① <60 岁的患者; ② >60 岁符合 LS-EC 临床病理组织学表现(如无肥胖、多囊卵巢综合征或雌

Table 1 The traditional screening method of LS

| Mode                             | Screening mthod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amsterdam II guideline           | At least three relatives must have a cancer associated with LS (colorectal,cancer of endometrium,small bowel, ureter,or renal-pelvis); all of the following criteria should be present:<br>①One must be a first-degree relative of the other two;<br>②At least two successive generations must be affected;<br>③At least one relative with cancer associated with LS should be diagnosed before age 50 years;<br>④FAP should be excluded in the CRC case(s)(if any);<br>⑤Tumors should be verified whenever possible.                                                                                                                                            |
| Revised Bethesda guidelines(rBG) | Tumors from individuals should be tested for MSI in the following situations:<br>①CRC diagnosed in a patient who is younger than 50 years of age;<br>②Presence of synchronous,or metachronous,colorectal,or other LS-related tumors,regardless of age;<br>③CRC with the MSI-H histology diagnosed in a patient who is younger than 60 years of age;<br>④CRC diagnosed in a patient with one or more first-degree relatives with an LS-related cancer,with one of the cancers being diagnosed before age 50 years;<br>⑤CRC diagnosed in a patient with two or more first-or second-degree relatives with an LS-related cancers regardless of age.                 |
| SGO 5%~10% Diagnostic Mode       | ①Patients with endometrial or colorectal cancer diagnosed prior to age 50;<br>②Patients with endometrial or ovarian cancer with a synchronous or metachronous colon or other Lynch/HNPCC-associated tumor at any age;<br>③Patients with endometrial or colorectal cancer and a first degree relative with a Lynch/HNPCC-associated tumor diagnosed prior to age 50;<br>④Patients with colorectal or endometrial cancer diagnosed at any age with two or more first or second degree relatives with Lynch/HNPCC-associated tumors,regardless of age;<br>⑤Patients with a first or second degree relative that meets the above criteria.                           |
| SGO 20%~25% Diagnostic Mode      | ①Patients with endometrial or colorectal cancer who meet the revised Amsterdam criteria;<br>②Patients with synchronous or metachronous endometrial and colorectal cancer with the first cancer diagnosed prior to age 50;<br>③Patients with synchronous or metachronous ovarian and colorectal cancer with the first cancer diagnosed prior to age 50;<br>④Patients with colorectal or endometrial cancer with evidence of a mismatch repair defect (i.e. microsatellite instability (MSI) or immunohistochemical loss of expression of MLH1,MSH2,MSH6 or PMS2);<br>⑤Patients with a first or second degree relative with a known mismatch repair gene mutation. |

激素增高的患者)或既往有直肠癌病史/LS家族史的患者。

3.2 分子水平上的筛查方法

3.2.1 错配修复蛋白免疫组化(mismatch-repair protein-immunohisto chemical,MMR-IHC)

LS-EC可出现不同程度的MMR蛋白表达异常。*MLH1*基因突变或甲基化会导致*MLH1*和*PMS2*蛋白缺失,而*PMS2*突变通常只表现为*PMS2*蛋白缺失,若*MLH1*和*PMS2*蛋白缺失,应检测*MLH1*基因是否超甲基化,若是则为散发性子宫内膜癌;同样,*MSH2*基因突变通常导致*MSH2*和*MSH6*蛋白表达缺失,而单独的*MSH6*突变通常只是导致*MSH6*蛋白缺失。如果*MSH2*蛋白缺失或*MSH2*和*MSH6*蛋白同时缺失(考虑*MSH2*缺失是主要的),则检测*MSH2*基因是否突变,并且检测*EPCAM*蛋白表达或*EPCAM*基因是否突变;若*MSH6*或*PMS2*蛋白单独发生缺失,则继续检测这些基因是否发生

胚系突变<sup>[24]</sup>。  
美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南中指出结直肠癌中,*BRAF*基因突变也是造成*MLH1*蛋白表达缺失的原因;然而,EC中*BRAF*基因突变非常罕见,因此*MLH1*蛋白缺失的EC患者,不建议行*BRAF*基因突变检测。

3.2.2 MSI

*MMR*基因失活可导致微卫星不稳定性(MSI)——微卫星或简单重复DNA序列插入或缺失。MSI标志物较多见的包括:①单核苷酸标志物:*BAT-25*、*BAT-26*、*MONO-27*、*NR-21*、*NR-24*;②双核苷酸标志物:*D5S346*、*D2S123*、*D17S250*;③五核苷酸标志物:*Penta C*、*Penta D*<sup>[19]</sup>。当肿瘤组织DNA的MSI标记≥2/5时,定义为高频MSI;仅1个标记显示MSI则为低频MSI;标记阴性为微卫星稳定(microsatellite stability,MSS)。有研究表明,15% CRC患者出现

MSI, 20% EC 患者出现 MSI; 而 99% 的 LS-CRC 属于高频 MSI, 只有 70% 的 LS-EC 属于高频 MSI<sup>[19,25]</sup>。若筛查结果为低频/高频 MSI, 则需行进一步基因检测。

以上两种筛查方法均需子宫内膜癌患者的常规组织病理标本与正常组织进行对照。其中 IHC 与 MSI 筛查方法的假阴性均为 5%~10%, 两者之间有相似的意义与筛查价值, 没有证据说明哪种筛查方法更有效, 但考虑经济原因, 建议先行 IHC 筛查, 必要时再行 MSI 筛查<sup>[26]</sup>。有学者认为 <60 岁的 EC 患者行 IHC 筛查伴或不伴 *MLHI* 甲基化测定最有预测价值<sup>[19]</sup>。

### 3.2.3 基因测序

基因水平上, 利用 DNA 测序检测 *MMR* 基因是否突变是诊断 Lynch 综合征的最可靠方法。目前多采用基因二代测序法 (next-generation sequencing, NGS), 与传统的单基因测序相比, NGS 的多基因同时测序可以更有效地检测 LS, 其费用更低、通量更高、速度更快。NGS 的基本原理是边合成边测序, 在 Sanger (基因一代测序——末端终止测序法) 等测序方法的基础上, 通过荧光标记 4 种不同的 dNTP (dATP、dCTP、dGTP 和 dTTP), 从而获得待测 DNA 的序列信息。现有的技术平台主要包括 Roche 公司的 454 技术, illumina 公司的 Solexa、HiSeq 技术和 ABI (Applied Biosystems) 公司的 Solid 技术。Sapari 等<sup>[27]</sup>曾对 94 个基因 (包括 *MLHI*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 等) 和 284 个多样性核苷酸进行了测序。但是随之而来的复杂结果的说明以及不可预测的意外发现使得 NGS 的推广受到了限制。

实验室进行 NGS 需要 3 个条件: ①最优的实验条件; ②进行实验结果的验证; ③质量保证。NGS 包括专业设计的面板测序, 商业化的现有面板测序等各种不同的测序方法 (因测基因数目不同、范围不同而不同)<sup>[28]</sup>。NGS 标本一般为患者外周血或是正常组织; 福尔马林浸泡或蜡块包埋的肿瘤组织也可作为 NGS 样本, 但是福尔马林会损伤 DNA 导致 DNA 产生化学变化, 进而降低 DNA 质量、数量, 产生更多的 DNA 碎片<sup>[29-31]</sup>。目前实验室评估基因突变状态有 4 种途径: ①靶向热点基因面板测序; ②靶向多基因面板测序; ③全基因外显子测序 (whole exome sequencing, WES); ④全基因测序。尚不包括 sRNA、

miRNA 等的测序<sup>[19]</sup>。美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南对基因变异结果进行了分类: ①致病的; ②可能致病的; ③意义不明的; ④可能良性的; ⑤良性的<sup>[32]</sup>。

NGS 的意外发现可能会对患者及其家属造成困扰与恐慌, 有调查显示 63% 的患者愿意接受所有检测结果, 32% 的患者只愿意了解与自己医疗有关的结果。NGS 面临的挑战及道德困境需要世界各研究所、机构之间的充分交流与合作。

据统计, 至少有 25% 的 LS 患者不符合传统的筛查标准<sup>[19]</sup>, 所以有学者提出对所有 EC 患者均应进行分子水平上的 LS 筛查, 这样才能避免相当数量的 LS 漏诊<sup>[8]</sup>。实际上, 欧美发达国家的多个医疗中心已经对所有新发 EC 患者实施了分子水平上的 LS 普查<sup>[33]</sup>。但考虑到经济条件等诸多因素, 目前国内较普遍的是以上两种筛查方法 (传统筛查与分子水平筛查) 的联合运用 (Figure 1)。

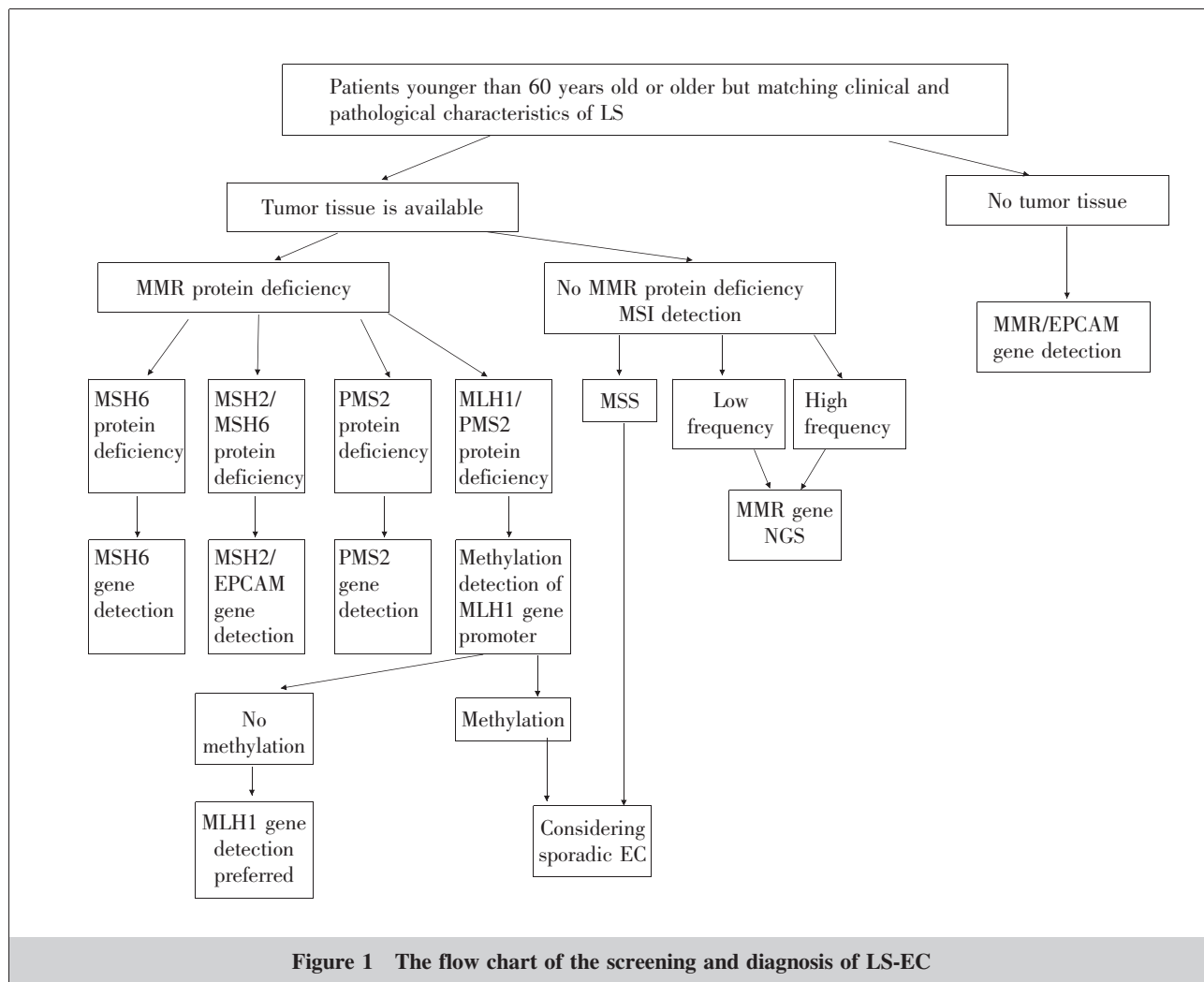
## 4 LS-EC 的预防及治疗

LS 患者终身都有患 EC 的风险, 所以对 LS 患者实施密切的妇科肿瘤临床监测与适当的预防措施很有必要。

门诊患者进行监测的方式有两种: 经阴道超声 (transvaginal sonography, TVS) 检查和宫腔镜下活检, 但 TVS 检查受月经周期影响, 其对子宫内膜癌的筛查缺乏敏感性。NCCN 指南指出虽然没有明确证据支持对 LS 患者进行 EC 的监测, 但是每年一次的门诊子宫内膜活检是个不错的选择<sup>[26]</sup>。在对有 LS 相关症状的患者进行 EC 筛查的同时进行肠镜的检查有利于减少患者重复检查的痛苦<sup>[34]</sup>。若 LS 患者出现功能失调性子宫出血 (包括绝经后阴道出血及绝经前不规则出血) 则需引起足够的重视。

LS-EC 的预防措施包括化学预防和手术预防。化学预防指口服避孕药或甲羟孕酮等, 其可有效预防 LS 相关性妇科恶性肿瘤 (包括相关性子宫内膜癌、卵巢癌), 但能否有效地延长患者的生存时间、降低死亡率, 尚有待进一步研究<sup>[35]</sup>; 手术预防则是指行预防性手术切除子宫和双侧附件 (total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, THBSO), 其可有





效降低 LS-EC 发病率<sup>[36]</sup>。更有研究表明,手术预防的人群应为 $\geq 40$ 岁或是已生育的妇女,但影响 LS 相关妇科肿瘤发病率和死亡率的手术范围仍不明确,这需要更多更广泛的临床研究加以统计<sup>[26,34]</sup>。

目前 LS 女性患者罹患 EC 的高危因素的研究越来越受到人们的重视。Staff 等<sup>[37]</sup>对 136 例 LS 女性患者进行了调查研究,单因素分析发现 II 型糖尿病、高胆固醇血症为患 EC 的高危因素 (HR=3.21, 95% CI: 1.34~7.78,  $P=0.009$ ; HR=2.08, 95% CI: 1.11~3.90,  $P=0.02$ ); 而多因素分析则证明糖尿病以及持续的激素替代治疗增加了 LS 患者罹患 EC 的风险 (HR=4.18, 95% CI: 1.52~11.52,  $P=0.006$ ; HR=1.07, 95% CI: 1.02~1.13,  $P=0.010$ )。说明预防糖尿病以及避免长期的激素替代治疗能有效减少 LS 女性患者患 EC 的风险。

LS-EC 的治疗与散发性 EC 类似,包括:①依据肿瘤的组织学类型与分期,采取相应的分期手术,II 期以上可结合肿瘤分级、淋巴结转移或脉管内瘤栓考虑联合化疗;②对子宫体下段癌应考虑手术加盆腔淋巴结清扫;③对有手术禁忌证患者实施放疗<sup>[36]</sup>。

## 5 LS 其他相关肿瘤的监测

LS-EC 作为 LS 患者的“前哨癌”,对其进行早期筛查、诊断的意义在于对这些患者及其家族中的高危成员进行其他预后更差的 LS 相关肿瘤的监测。NCCN 指南(2015)建议:①对结肠癌的监测:自 20~25 岁起或比在 25 岁前诊断为结肠癌患者的最小年龄小 2~5 岁开始行结肠镜检查,每 1~2 年重复 1 次;②对卵巢癌的监测,可行阴道超声检查和 CA125

的检测;③对胃癌、小肠癌的监测:自 30~35 岁起每 3~5 年进行一次上消化道内镜的检查(直达十二指肠末端或进入空肠);④对泌尿系统肿瘤的监测:自 25~30 岁起,每年进行 1 次尿液检查;⑤对神经系统的监测:自 25~30 岁开始,每年进行 1 次体格检查和神经系统检查;⑥对于胰腺癌、乳腺癌暂无监测建议<sup>[26]</sup>。

## 6 展 望

目前,关于 LS-EC 的研究数据大多来自欧美等发达国家,国内相关方面的研究明显滞后。在发达国家,已将分子诊断技术(如 NGS)应用于临床,大大提高了 LS 的诊断率。虽然国内专家对 LS-CRC 的研究已经比较透彻,也有少数大型医疗机构对 LS-CRC 进行了基因水平的诊断,但妇产科医生对 LS-EC 还不够重视。因此,国内更应开展相关研究,明确国内 LS-EC 的流行病学、遗传学改变、临床病理组织学特征,制订出国内 LS-EC 患者的诊治和预防措施。临床上,妇产科医生应建议符合 LS-EC 临床病理表现或是有结直肠癌病史、LS 家族史的患者行影像学检查、内膜活检、分子水平的筛查并密切随访;与病理科、腹部外科等多学科医生充分沟通及交流,尽早干预,尽量避免漏诊、误诊。

## 参考文献:

- [1] Kato A, Sato N, Sugawara T, et al. Isolated loss of PMS2 immunohistochemical expression is frequently caused by heterogenous MLH1 promoter hypermethylation in lynch syndrome screening for endometrial cancer patients[J]. *Am Surg Pathol*, 2016, 40(6): 770-776.
- [2] Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch syndrome[J]. *Familial Cancer*, 2013, 12(2): 229-240.
- [3] Tafe LJ, Riggs ER, Tsongalis GJ. Lynch syndrome presenting as endometrial cancer[J]. *Clin Chemistry*, 2014, 60(1): 111-121.
- [4] Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing[J]. *Cancer*, 2014, 120(24): 3932-3939.
- [5] Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at

- age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(2): 90-100.
- [6] Song T, Kim MK, Lee YY, et al. Women with double primary cancers of the colorectum and endometrium: do they have Lynch syndrome? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 199(1): 208-212.
- [7] Wang YY, Wang Y, Ning Y, et al. Clinical consideration of Lynch syndrome related gynecological tumor[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2013, 22(7): 523-526. [王轶英, 王悦, 宁燕, 等. Lynch 综合征相关妇科肿瘤的临床思考[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(7): 523-526.]
- [8] Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(11): 1501-1509.
- [9] Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(8): 679-684.
- [10] Ryan P, Mulligan AM, Aronson M, et al. Comparison of clinical schemas and morphologic features in predicting Lynch syndrome in mutation - positive patients with endometrial cancer encountered in the context of familial gastrointestinal cancer registries[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 681-688.
- [11] Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(3): 193-201.
- [12] Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, et al. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated Lynch syndrome cases[J]. *J Mol Diagn*, 2011, 13(1): 93-99.
- [13] Tuttlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome-literature review[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2013, 11(1): 9.
- [14] Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, et al. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients[J]. *Fam Cancer*, 2013, 12(2): 169-174.
- [15] Tan YY, McGaughan J, Ferguson K, et al. Improving identification of lynch syndrome patients: a comparison of research data with clinical records [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(12): 2876-2883.
- [16] Garg K, Leita MM Jr, Kauff ND, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormali-

- ties [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 33(6):925-933.
- [17] Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33):5158-5164.
- [18] Masuda K, Banno K, Hirasawa A, et al. Relationship of lower uterine segment cancer with Lynch syndrome: a novel case with an hMLH1 germline mutation [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(5):1537-1543.
- [19] Tafe LJ. Targeted next-generation sequencing for hereditary cancer syndromes: a focus on Lynch syndrome and associated endometrial cancer[J]. *Mol Diagn*, 2015, 17(5):472-482.
- [20] Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2):159-162.
- [21] Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79737.
- [22] Musulén E, Sanz C, Muñoz-Mármol AM, et al. Mismatch repair protein immunohistochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(7):1388-1396.
- [23] Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(7):1004-1014.
- [24] Riggi MC, Wernicke A, Salvo G, et al. Endometrial cancer and Lynch syndrome: Immunohistochemical characterization of endometrial cancer associated with changes in mismatch repair protein expression [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141:155.
- [25] Conklin CMJ, Longacre TA. Lynch syndrome in endometrial carcinoma: a sentinel diagnosis [J]. *Pathol Case Rev*, 2014, 19(2):78-84.
- [26] National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Colorectal (version 2.2015) [J/OL]. National Comprehensive Cancer Network Web site. <http://www.nccn.org>, 2016-08-20.
- [27] Sapari NS, Elahi E, Wu M, et al. Feasibility of low-throughput next generation sequencing for germline DNA screening[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(12):1549-1557.
- [28] Fecteau H, Vogel KJ, Hanson K, et al. The evolution of cancer risk assessment in the era of next generation sequencing[J]. *J Genet Counseling*, 2014, 23(4):633-639.
- [29] Pritchard CC, Smith C, Salipante SJ, et al. ColoSeq provides comprehensive lynch and polyposis syndrome mutational analysis using massively parallel sequencing [J]. *J Mol Diagn*, 2012, 14(4):357-366.
- [30] Sah S, Chen L, Houghton J, et al. Functional DNA quantification guides accurate next-generation sequencing mutation detection in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor biopsies[J]. *Genome medicine*, 2013, 5(8):77.
- [31] Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 139(4):481-493.
- [32] Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007 [J]. *Genet Med*, 2008, 10(4):294-300.
- [33] Weissman SM, Burt R, Church J, et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline[J]. *J Genetic Counseling*, 2012, 21(4):484-493.
- [34] Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention[J]. *Familial Cancer*, 2013, 12(2):273-277.
- [35] Bartley AN, Luthra R, Saraiya DS, et al. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing[J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5(2):320-327.
- [36] Rabban JT, Calkins SM, Karnezis AN, et al. Association of tumor morphology with mismatch-repair protein status in older endometrial cancer patients: implications for universal versus selective screening strategies for Lynch syndrome[J]. *Am J surg Pathol*, 2014, 38(6):793-800.
- [37] Staff S, Aaltonen M, Huhtala H, et al. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study[J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(3):375-381.