

Lynch 综合征研究进展

胡灵丹¹, 马秀梅²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要: Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS) 又称遗传性非息肉病性结直肠癌, 是最常见的一种遗传性结直肠癌综合征, 占结直肠癌的 2%~5%。指的是那些具有错配修复(MMR) 基因突变导致易患结直肠癌和其他恶性肿瘤的个体。文章就国内外近 10 年关于 MMR 基因突变的特点和对 LS 的诊断和筛选及其应用的进展作一综述。

关键词: Lynch 综合征; 遗传性非息肉病性结直肠癌; 错配修复基因

中图分类号: R734.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)05-0349-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.05.B003

Research Progress of Lynch Syndrome

HU Ling-dan¹, MA Xiu-mei²

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China; 2. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

Abstract: Lynch syndrome (LS), also called hereditary nonpolyposis colorectal cancer(HNPCC), is one of the most common hereditary colorectal cancer syndromes, accounted for 2%~5% of colorectal cancer. It refers to people who have mismatch repair (MMR) gene mutations which lead to susceptibility to colorectal cancer and other malignant tumors. In this paper, the characteristics of MMR gene mutation and the progress in diagnosis and screening of LS and their application both at home and abroad in recent 10 years are reviewed.

Subject words: Lynch syndrome; hereditary nonpolyposis colorectal cancer; mismatch repair genes

Lynch 综合征(Lynch syndrome, LS) 又称遗传性非息肉病性结直肠癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种常染色体显性遗传病, 约占所有结直肠癌的 2%~5%^[1], 既可见于癌症患者, 也可见于尚无癌症患者。该综合征定义为由错配修复(MMR) 基因突变引起的对结直肠癌及某些其他癌症(如子宫内膜癌, 胃癌) 的遗传易感性。这些 MMR 基因突变以常染色体显性方式遗传, 主要包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 及 *PMS2* 基因突变, 前二者较多见。除此之外, *BRAF* 突变、*EPCAM*(上皮细胞黏附分子) 的缺失也可导致 LS。以下就各种致病性突变和对 LS 的诊断和筛选及其应用的进展作一研究。

1 MMR 基因的功能和意义

人类 MMR 基因除了检验和校正发生在复制期间的微卫星样重复 DNA 序列之外, 还与之重新结合。MMR 基因突变破坏了 MMR 蛋白的功能, 引起重复 DNA 序列的产生及 DNA 修复错误, 从而导致患者 DNA 出现微卫星不稳定(microsatellites instability, MSI)。MSI 可以导致癌基因的激活或抑癌基因的失活, 从而诱发癌变。4 种与 LS 发生密切相关的 MMR 基因为 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 及 *PMS2*。大多数 LS 家族(85%~90%) 检测到的是 *MLH1* 和 *MSH2* 突变, 剩余的 10%~15% 的家族存在 *MSH6* 的突变, 少数存在 *PMS2* 的突变^[2]。在 LS 家族中我们推荐早期有症状的进行 MMR 基因突变分析是为了识别那些已做结肠镜检查的高风险病例^[3]。

1.1 *MLH1* 的突变特点和意义

MLH1 启动子的甲基化可能与性别、肿瘤位置、

通讯作者: 马秀梅, 教授, 博士; 内蒙古医科大学附属医院病理科, 内蒙古自治区呼和浩特市通道北路 1 号(010000); E-mail: doctor_maxiumei0471@126.com

收稿日期: 2015-11-04; **修回日期:** 2016-01-18

肿瘤分期、MSI、MLH1 蛋白表达以及 *BRAF* 突变之间有密切关系^[4]。某研究机构表明 *MLH1* 基因的甲基化与 MMR 基因的微卫星有关, 尤其是 MSI-H。*MLH1* 的全部甲基化可抑制其蛋白的表达。*MLH1* 启动子甲基化分析对于 HNPCC 分子遗传学的筛选方面将是一个充满希望的手段^[5]。Kim 等^[6]的研究表明, 具有 MSI-H 的散发的结直肠癌与 MMR 基因的高甲基化有关, 并且比 LS 的 *BRAF* 突变更高发。有 MSI-H 的但不符合 Bethesda 标准的结直肠癌中可能有遗传性结直肠癌, 增加 *hMLH1* 启动子甲基化和 *BRAF* 突变的测试对于从散发性结直肠癌中鉴别有帮助。通过酵母双杂交和免疫共沉淀实验分析 *MLH1* 变异体, 发现其羧基末端的替代品 Q542L、L549P、L574P 和 P581L 可导致其活性完全丢失。认为这些突变可能会降低异质二聚体变成核仁的效率, 因此 MMR 功能可能被阻塞或降低^[7]。其他研究还发现 *MLH1* 变异的 D485E 和 L653R 引起人类 MutL α 复杂的功能性改变。R265C、D304V、A586P 和 R755S 变异影响部分 *MLH1* 蛋白与其伴侣分子 PMS2 的交互作用^[8]。

1.2 MSH2 的突变特点和意义

从 HNPCC 患者中发现至少 400 个 MMR 突变, 大约 40% 的突变影响 *MSH2* 基因, 包括核苷酸替换, 缺失和插入。在 *MSH2* 的 7 号外显子上发现了 4 个核苷酸的异常突变 (*MSH2*:c.1215_1218 dupCCGA), 并引起 *MSH2* 的下游 10 码的过早停止。这种异常胚系突变被确定为致病基因^[9]。并且通过合成 *MSH2* 突变位置上的特殊引物, 用该特殊引物和另一个下游引物采用 PCR 进行电泳分析, 以此来识别是否携带异常突变基因^[10]。某研究还发现, 中国家庭中 MMR 基因内大片段缺失的发生率比较高, 并且 *hMSH2* 缺失是最常见的, 有必要在 HNPCC 分子研究方面对 MMR 基因内大片段缺失进行研究^[11]。

1.3 MSH6 基因突变的特点和意义

使用基于测序的 PCR 研究中国 HNPCC 家族中 *MSH6* 基因的胚系突变, 在 39 个先证者中发现了 6 个 *MSH6* 基因胚系突变, 这些突变分布于外显子 4、6、9 和 10 上。6 个突变中有 4 个为错义突变, 1 个为无意义突变, 另一个为剪接位点的插入突变^[12]。某些数据表明 *MSH6* 突变频率在 HNPCC 患者中要比非典型 HNPCC 和散发性结直肠癌中高^[13]。*MSH6* 基因

的胚系突变在中国 HNPCC 家族中起着重要的作用, 有必要使用测序来分析 *MSH6* 的胚系突变, 用来识别 HNPCC^[12]。

1.4 PMS2 基因突变的特点和意义

某研究调查了 26 个 HNPCC 先证者中 *hPMS2* 的胚系突变, 在一个符合 Bethesda 标准的 HNPCC 先证者身上发现了携带 *PMS2* 的胚系突变, 位于 1 号外显子 c.1532C>T 的错义突变, 这在中国 HNPCC 家庭中没有被报道。由于它不可能出现在 *PMS2* 单个的核苷酸多态性 (SNP) 数据库中, 这种错义突变是一种新的 SNP。同时还发现了 260 个已报道的 *hPMS2* 的 SNP, 其中第 2 个和第 5 个可能是 *hPMS2* 的热点 SNP 区域^[14]。

关于 *PMS2* 的研究, 国外报道也非常有限, 某个研究从 170 个家庭中发现了总共 234 个 *PMS2* 单等位基因的突变, 这些结直肠癌患者中有大约 8% 是在 30 岁之前诊断的, 并且都发生在左侧结肠。作者并不推荐在这些家庭中降低癌症检测频率, 尽管其遗传外显率降低^[15]。

1.5 其他突变特点和意义

Rhees 等^[16]的研究发现位于 *MSH2* 上游的 3'-EPCAM (上皮细胞黏附分子) 的缺失导致普通胚胎检测不能检测到该种突变。另外, 在长 PCR 中使用等位基因脱扣率来寻找 *MSH2* 中潜在的重排区域, 检测其转位点, 这对于怀疑有 *MSH2* 型 LS 患者有重要意义。此外这种方法应该被进一步用在其他基因转位点的检测上^[16]。*BRAF* 突变在结直肠癌中是非常罕见的, 西方国家为 8.8%~16.6%, 最常见的突变部位为 15 号外显子, 台湾某研究通过对 *BRAF* 基因的 15 号外显子的直接 Sanger 检测, 发现 *BRAF* 突变的发生率为 5.4% (23/425), 并且还发现 VE1 抗体的免疫组化对于 *BRAF* 突变的检测是一项灵敏而特异的标志物, 因此可以推断, VE1 免疫组化可能是一项可靠而划算的方法^[17]。

LS 是由 MMR 胚系突变引起的, 导致 MSI 肿瘤。大约 35% 的疑似 LS 患者 MMR 胚系突变检测结果为阴性。现对其 MMR 体畸变进行研究, 发现 MMR 胚系突变阴性的 MSI 的疑似 LS 患者中有一半可能有两个有害的 MMR 体畸变。因此我们提倡在 LS 分子诊断工作流程中添加 MMR 基因的体细胞突变检测^[18]。

2 LS 的诊断和筛选及其应用

由于人们已经认识到 LS 的本质在于 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 4 个基因的遗传缺陷,因此基因诊断成为 LS 的“金标准”。其意义在于给 LS 的家人建立“预警”,提示有较高可能性患有 LS 相关肿瘤,以做好疾病的早预防、早诊断、早治疗,通过一个简单的检测就能让整个家族远离绝症。因为遗传因素在 LS 发生中具有决定性因素,及时诊断 LS 并进行家系调查,对降低患者及其家族中大肠癌、子宫内膜癌等 LS 相关肿瘤的发生率、死亡率具有重大意义。

为筛查可疑为 LS 的家族成员进行相关的基因检测,学者们制订了一系列的诊断标准。1991 年 HNPCC 国际合作组织 (International Collaborative Group on HNPCC, ICGHNPCC) 建立的阿姆斯特丹标准是基于家族史来诊断的,认为符合以下几条可诊断为 HNPCC:①家族中至少有 3 例或 3 例以上的大肠癌患者;②其中至少有 1 例患者为其他 2 例的一级亲属;③家族中至少在连续两代发生大肠癌;④家族中至少有 1 例患者的发病年龄低于 50 岁;⑤排除家族性息肉病。由于此标准过于严格,且不包括大肠外肿瘤的特征,因而会导致大量病例的漏诊。因此,于 1999 年进行了修订,称为阿姆斯特丹标准 II,将与 HNPCC 相关的肠外肿瘤纳入了诊断标准。针对 HNPCC 高危患者确定哪些应该进行 MMR 蛋白的免疫组织化学检测或 MSI 的检测,尤其是那些不符合阿姆斯特丹标准的患者是否应该进行基因检测的问题,1996 年美国国家癌症研究院(National Cancer Institute, NCI) 提出了 Best 标准,2004 年又进行了修订。修订的 Best 标准认为符合以下条件者应该考虑为 LS:①50 岁以前确诊为结直肠癌患者;②发现同时性和异时性的多原发结直肠癌或者是与 LS 相关的肿瘤患者,不论发病年龄;③在 <60 岁的结直肠癌患者的癌组织病理检测中观察到 MSI-H 表型;④结直肠癌患者有 1 个一级亲属诊断出 LS 相关肿瘤(其中 1 例确诊年龄 <50 岁);⑤ 2 例或更多的一级亲属或二级亲属确诊有 LS 相关肿瘤(不论发病年龄)。阿姆斯特丹标准对于 LS 诊断的敏感性较低(28%~45%),而特异性较高(99%);而 Best 标准敏感性较高(73%~91%),特异性较低(77%~82%),这两种标准对于诊断 LS 均缺乏可靠性。有学者认为下列

几种情况应该考虑诊断 LS:家族史、分子肿瘤特征(存在 MSI 表型)及免疫组化检测的阳性结果。符合阿姆斯特丹标准的阳性家族史并且肿瘤分析显示 MSI 也足以确诊 LS。

目前公认的最准确最可靠的诊断 LS 的方法是 MMR 基因检测的阳性结果,但由于检测费用非常昂贵,因此在进行基因检测前应该进行初步筛查。LS 相关的初步筛查性检测包括 MSI 检测、免疫组化(IHC)检测以及 *BRAF* 基因突变检测。诊断性检测则包括对先证者的特异性 MMR 基因的 DNA 测序、MMR 基因缺失的多重连接探针扩增(MLPA)。美国疾病控制预防中心支持的基因组技术实践与预防应用评价工作组 (EWG) 评价了上述检测的临床可靠性,结果显示,在 *MLH1* 或 *MSH2* 突变者中,MSI 检测的敏感性为 80%~91%,特异性为 90%;在 *MSH6* 或 *PMS2* 突变者中,MSI 检测的敏感性和特异性分别为 55%~77%和 90%^[19]。用免疫组化的方法检测肿瘤组织中 MMR 蛋白的缺失是一种简单有效的筛查手段。因为这种方法无需提取 DNA,直接从肿瘤组织的石蜡标本中就可检测,不仅价格便宜,而且可以迅速地拿到检测结果。IHC 检测的敏感性和特异性分别为 83%和 89%,但它的准确性依赖于做该项检测的实验室的经验^[20]。还可以建立一个来自 LS 的结直肠癌和散发的结直肠癌的组织芯片,并通过免疫组化方法检测 hMLH1\hMSH2 的表达,与传统的免疫组化方法进行比较,发现两者在检查结果上没有太大区别。因此组织芯片可以作为研究 hMLH1\hMSH2 表达的一种高通量方式,并且适用于筛选 LS^[21]。*BRAF* V600E 突变的检测应用于 IHC 提示 MLH1 蛋白表达缺失的患者,这种检测与 MLH1 启动子区域异常甲基化有关,*BRAF* V600E 突变为阳性的患者就应该排除 LS。用诊断性检测方法直接测序以及 MLPA 来检测 *MLH1*、*MSH2* 和 *MSH6* 的编码序列,从而比较不同类型突变对于预后的影响发现:错义突变和剪接位点突变比重排、移码突变的总存活率要高^[22]。该检测方法可以检测到突变的外显子和剪接位点,但不能检测到内含子或 RNA 转录的改变。以 *MSH2* 表达阴性的患者为例,普通检测显示 *MSH2* 的编码序列、剪接位点以及外显子拷贝数都正常,但是 cDNA 测序检测到 2~6 内含子的缺失,因此 cDNA 测序对于有 MMR 基因重

组的患者的识别有潜在价值^[23]。还有研究表明通过 cDNA 测序分析发现了 *hMLH1* 和 *hMSH2* 的胚系突变,同时也适用于识别 HNPCC 家族,这种方法具有高效性,同时还能节省时间和金钱^[24]。

除此之外,Wei 等^[25]通过对单链构象多态性 (SSCP) 和变性高效液相色谱法 (DHPLC) 在 *MLH1* 和 *MSH2* 的筛选上的敏感性和特异性的对比,发现 DHPLC 比 SSCP 的敏感性和特异性更强,因此, DHPLC 是一个理想的 LS 的诊断方法。

3 国内外在 LS 筛选和诊断进展上的差异

目前国内多采用先从肿瘤组织提取 DNA 检测 MSI,发现 MSI-H,再以免组化法检测 *hMLH1*、*hMSH2* 和 *hMSH6* 蛋白表达情况,一旦某 MMR 蛋白表达缺失,说明该组织存在相应的 MMR 基因突变,再据此进行相关 MMR 基因突变位点的测定。目前最常用的突变检测方法是直接测序。一旦该患者确诊为 LS(即发现 MMR 基因突变),则他的亲属也需要对同一基因进行突变检测,以判断是否也携带有基因突变。

现我国尚未行覆盖全国的大肠癌筛查,但 HNPCC 已引起学者的广泛关注,2003 年,中国抗癌协会大肠癌专业委员会颁布了《HNPCC 中国标准》,为我国提供了一个符合本国国情的诊断标准。但对肠癌患者进一步行与 LS 相关的基因筛查目前在我国还难以大规模实施。

国际上两大癌症诊断治疗权威机构 NCCN(National Comprehensive Cancer Network/美国国家癌症综合网络)、ESMO(The European Society for Medical Oncology/欧洲临床肿瘤学会)制定了 LS 的基因诊断指南。该指南强调所有 70 岁以下新诊断的大肠癌患者都要进行 LS 基因筛查。如果检测出基因缺陷,就要开展家系筛查。NCCN 建议在 20~25 岁开始肠镜检查,或者如果其家人在 20~25 岁前患 LS 相关肿瘤,则应在最早诊断此疾病年龄的前 2~5 年开始肠镜检查,而且每 1~2 年进行 1 次检查。因为学者们发现一般散发型大肠癌由腺瘤到癌变的过程一般需要 8~10 年,但 LS 相关基因变异者这一过程仅 2~3 年。1~2 年的时间间隔可以保证在腺瘤癌变前给予及时

处理,即在肠镜下切除腺瘤,避免大肠癌的发生。同时对于确诊的 LS 妇女,基于个人意愿,在没有生育要求的情况下可严格按照 NCCN 指南的推荐,考虑预防性子官切除和双侧卵巢输卵管切除。如果患者不愿意预防性手术,则建议 25~35 岁开始每年进行子宫内活检、阴道超声监测以及 CA125 筛查。同时 NCCN 建议:从 30~35 岁开始每 3~5 年进行 1 次胃十二指肠内镜检查以排除胃癌;从 25~30 岁开始每年进行尿液检查以排除泌尿系统肿瘤;从 25~30 岁开始每年进行神经系统体格检查以排除中枢神经系统肿瘤。结肠监测可以降低 HNPCC 的发病风险,从 60%~80%降低到 10%,并且增加了 7 年的存活期。英国胃肠科学家建议,从 25 岁开始,至少每 2 年做 1 次结肠镜检查。某研究已表明 68% 的人按时完成了结肠镜检查。事实表明,通过这种筛选方法,结直肠癌的发病率明显降低。

最近的一次报道对结直肠癌进行了全面的分类,一是 MMR 缺陷的和有 MSI 的,二是 MMR 完整的类型。前者包括 LS(胚系突变),疑似 LS(体细胞的等位基因突变),原发性 MMR 缺陷综合征(生殖细胞等位基因突变)和散发的 MSI(*MLH1* 的体细胞等位基因甲基化)。后者包括聚合酶校对对相关息肉病和 X 型家族性结直肠癌。临床怀疑加上对胚系突变的分子肿瘤分析和检测有助于区分 HNPCC 在临床上的相似类型^[26]。

美国犹他大学 Burt 指出越来越多的学者一致认为,目前 LS 基因检测方法为:首先在所有结直肠癌和子宫内癌患者中行肿瘤组织的 IHC 检测,若有指征,接下来再行基因检测。目前,LS 的基因检测已进入美国医保,成为结直肠癌患者的常规体检项目。但在国内由于广大患者朋友以及医师同行们认识尚不足,仅少数医院有开展这方面的筛查。

4 小 结

所有的研究均发现对于 LS 的筛查可以早期发现结直肠癌,对于筛查方法的研究国内外已经做了很多工作。但临床上,医师常面对的问题是,对于家族史提示可能为 LS(例如多位亲属患结直肠癌)但又无法确证(例如亲属已过世)的尚无任何临床表现的人群,是否应进行筛查、采用何种筛查方案最佳,

研究并未涉及。这些方法还应在临床中得到验证,以直接证明其医学效力和成本效益。另外从卫生经济学角度,认为对结肠癌患者及其亲属行筛查性基因检测与临床干预是值得的,其花费也是可接受的。接下来应努力寻找出适合于我国的有效且又经济的基因检测方法,从而降低 LS 相关肿瘤的发病风险和死亡率。

参考文献:

- [1] Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(35):5783-5788.
- [2] Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early-onset endometrial cancer: identifying presumptive Lynch syndrome patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6):1692-1700.
- [3] Fu L, Sheng JQ, Li XO, et al. Mismatch repair gene mutation analysis and colonoscopy surveillance in Chinese Lynch syndrome families [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2013, 36(3):225-231.
- [4] Li X, Yao X, Wang Y, et al. MLH1 promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e590064.
- [5] Zhou HH, Yan SY, Zhou XY, et al. MLH1 promoter germline-methylation in selected probands of Chinese hereditary non-polyposis colorectal cancer families [J]. *World J Gastroenterol*. 2008, 14(48):7329-7334.
- [6] Kim SJ, Kim HR, Kim SH, et al. hMLH1 promoter methylation and BRAF mutations in high-frequency microsatellite instability colorectal cancers not fulfilling the revised Bethesda guidelines [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2014, 87(3):123-130.
- [7] Fan Y, Wang W, Zhu M, et al. Analysis of hMLH1 missense mutations in East Asian patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24):7515-7521.
- [8] Fan Y, Chen J, Wang W, et al. Influence of eight unclassified missense variants of the MLH1 gene on Lynch syndrome susceptibility[J]. *Biochem Genet*, 2012, 50(1-2):84-93.
- [9] Li TG, Liu XP, Zhang D, et al. Familial and genetic study in a large Chinese kindred with hereditary nonpolyposis colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2007, 24(2):227-229. [李铁钢, 刘小平, 郑多, 等. 一个遗传性非息肉性结直肠癌大家系调查及种系突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(2):227-229.]
- [10] Zheng D, Liu XP, Li TG, et al. Detection of MSH2 gene mutation by PCR [J]. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 2006, 31(2):200-203. [郑多, 刘小平, 李铁钢, 等. PCR 法用于 MSH2 基因突变的检测[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2006, 31(2):200-203.]
- [11] Zhang H, Sheng JQ, Geng HG, et al. Detection of large intragenic mismatch repair genes deletions in Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer families with multiplex ligation-dependent probe amplification technique[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2006, 28(6):837-839. [张宏, 盛剑秋, 耿洪刚, 等. 多重连接依赖的探针扩增技术检测中国人遗传性非息肉病性结直肠癌错配修复基因大片段缺失 [J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 28(6):837-839.]
- [12] Yan SY, Zhou XY, Cai SJ, et al. Study on the germline mutation of MSH6 gene in Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer pedigrees using PCR based sequencing [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2007, 24(6):640-645. [颜士岩, 周晓燕, 蔡三军, 等. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌 MSH6 基因胚系突变的测序研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(6):640-645.]
- [13] Zhao YS, Hu FL, Wang F, et al. Meta-analysis of MSH6 gene mutation frequency in colorectal and endometrial cancers[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2009, 72(11-12):690-697.
- [14] Sheng X, Zhou HH, Zhou XY, et al. Germline mutation analysis of hPMS2 gene in Chinese families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(30):3847-3852.
- [15] Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown [J]. *Genet Med*, 2016, 18(1):13-19.
- [16] Rhee J, Arnold M, Boland CR. Inversion of exons 1-7 of the MSH2 gene is a frequent cause of unexplained Lynch syndrome in one local population[J]. *Fam Cancer*, 2014, 13(2):219-225.
- [17] Hang JF, Li AF, Chang SC, et al. Immunohistochemical detection of BRAF V600E mutant protein in colorectal cancers in Taiwan is highly concordant with the molecular test [J]. *Histopathology*, 2015 Nov 20. doi:10.1111/his.12903. [Epub ahead of print]
- [18] Geurts-Giele WR, Leenen CH, Dubbink HJ, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers[J]. *J Pathol*, 2014, 234(4):548-559.
- [19] Xu JR, Song Y. Advances in the diagnosis and treatment of

- Lynch syndrome [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010, 19(10):956-959. [徐俊荣, 宋瑛. 林奇综合征的诊治进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(10):956-959.]
- [20] Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(12):962-971.
- [21] Jin HY, Ding YJ, Geng JX, et al. Study the value of screening hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds by detecting the expression of hMLH1/hMSH2 with tissue microarray [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007, 10(1):67-69. [金黑鹰, 丁义江, 耿建祥, 等. 组织芯片检测技术在遗传性非息肉性结直肠癌家系筛选中的价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(1):67-69.]
- [22] Maccaroni E, Bracci R, Giampieri R, et al. Prognostic impact of mismatch repair genes germline defects in colorectal cancer patients; are all mutations equal? [J]. Oncotarget, 2015, 6(36):38737-38748.
- [23] Liu Q, Hesson LB, Nunez AC, et al. A cryptic paracentric inversion of MSH2 exons 2-6 causes Lynch syndrome [J]. Carcinogenesis, 2016, 37(1):10-17.
- [24] Wang CF, Zhou XY, Zhang TM, et al. Detection of germline mutations of hMLH1 and hMSH2 based on cDNA sequencing in China [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(42):6620-6623.
- [25] Wei GH, Zhao B, Wang ZJ. Comparison of the sensibility and specificity between single-stranded conformation polymorphism and denaturing high-performance liquid chromatography in screening hMSH2 and hMLH1 gene mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008, 11(5):462-464. [魏广辉, 赵博, 王振军. 单链构象多态性分析和变性高效液相色谱分析技术检测 hMLH1 和 hMSH2 基因突变的比较 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(5):462-464.]
- [26] Carethers JM, Stoffel EM. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: the growing complex landscape of hereditary colon cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(31):9253-9261.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。