

结直肠癌分子病理检测临床实践指南 (2025 版)

中华医学会病理学分会 国家病理质控中心 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会

执笔人:吴焕文(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科,北京 100730);
苏丹(浙江省肿瘤医院病理科,杭州 310022)

通信作者:梁智勇(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院病理科,北京 100730),Email:liangzy@pumch.cn;张苏展(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤中心,杭州 310009),Email:zrsj@zju.edu.cn;来茂德(浙江大学医学院病理学与病理生理学系/附属邵逸夫医院病理科,杭州 310058),Email:lmd@zju.edu.cn;丁彦青(南方医科大学病理学系,广州 510515),Email:dyqgz@126.com

【摘要】 结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,分子病理检测在结直肠癌的精准诊疗中发挥着至关重要的作用。本指南工作组基于近年国内外研究证据,结合多学科专家意见,制定了20条临床实践推荐意见,推荐意见涵盖结直肠癌分子标志物的检测原则、遗传性结直肠癌综合征的基因检测、分子病理实验室质量控制及检测方法等内容。同时,本指南强调临床、病理等多学科沟通与协作。期望推动我国结直肠癌分子病理检测临床应用的规范化,提升结直肠癌精准诊疗水平。

基金项目:中央高水平医院临床科研专项(2025-PUMCH-D-002)

Clinical practice guideline for molecular pathology in colorectal cancer (2025 version)

Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Colorectal Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)

Corresponding author: Liang Zhiyong (Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China), Email: liangzy@pumch.cn; Zhang Suzhan (the Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China), Email: zrsj@zju.edu.cn; Lai Maode (Department of Pathology, Zhejiang University School of Medicine/Department of Pathology at Sir Run - Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China), Email: lmd@zju.edu.cn; Ding Yanqing (Department of Pathology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China), Email: dyqgz@126.com

结直肠癌是威胁人类健康的主要恶性肿瘤之一,全球癌症统计数据显示,2022年全球新发癌症1 996万例,结直肠癌仍是发病率居前三的恶性肿瘤^[1]。国家癌症中心基于肿瘤登记及随访监测发

布了2022年中国恶性肿瘤疾病负担情况,新发结直肠癌病例数位居第二,达52万例(男性31万例,女性21万例),死亡病例为24万例^[2]。结直肠癌治疗已迈入精准化、个体化时代,分子标志物检测作

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20241206-00827

收稿日期 2024-12-06 本文编辑 常秀青

引用本文:中华医学会病理学分会 国家病理质控中心 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会. 结直肠癌分子病理检测临床实践指南(2025版)[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(5): 448-462. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20241206-00827.



为精准治疗的基石,在结直肠癌临床诊疗中发挥着日益重要的作用。2022 年一项全国范围内多中心临床流行病学研究显示,我国晚期结直肠癌患者的 RAS、BRAF 和微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 检测率分别为 41.4%、36.1% 和 28.2%,提示我国结直肠癌分子标志物临床检测工作仍存在很大的提升空间^[3]。

继 2018 年《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》^[4]发布之后,国家病理质控中心、中华医学会病理学分会、中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌专家委员会联合成立了结直肠癌分子标志物检测指南制定多学科工作组。工作组依据近年来的循证医学证据及世界卫生组织推荐的指南制定原则和方法,对分子标志物的临床应用、检测方法及质量控制等方面进行了指南的编写工作。本指南旨在为医疗专业人员提供关于结直肠癌分子标志物检测的最新科学证据与临床实践建议,以提高诊断准确性、辅助治疗决策并最终改善患者预后。

一、指南的形成方法

由国家病理质控中心、中华医学会病理学分会、CSCO 结直肠癌专家委员会牵头成立了指南工作组,涵盖病理科、消化内科、肝/肠外科、肿瘤内科等多个学科的专家。根据职责分为指南指导委员会、执笔人、专家共识组和证据评价组。

本工作组检索了 Medline、Embase 及 Cochrane 数据库中发表日期自 2012 年 1 月至 2024 年 8 月的所有相关文献。文献检索关键词依据医学主题词 (medical subject headings, MeSH) 中的标准术语进行检索,包含 “colorectal cancer” “biomarkers” “treatment” 等,此外增加相关的生物标志物名词包括 “RAS” “BRAF” “mismatch repair” “microsatellite instability” “HER2” “NTRK” “循环肿瘤 DNA (ctDNA)” “肿瘤突变负荷 (TMB)” 等。将文献的研究对象限定为人类,语言限定为中文或英文,并剔除其中的低质量研究、评论、社论、病例报告等。本指南制定工作组专门设立证据评价组,并运用相应评价工具/量表对纳入的临床研究、系统综述、Meta 分析等证据进行偏倚风险评价。评价工具/量表包

括 Cochrane 偏倚风险评价工具 (risk of bias, ROB)、诊断准确性研究的质量评价工具 (quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS-2)、纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 等。

对于所有纳入的证据,工作组进行了系统整理并据此提出了推荐意见,多学科工作组的 44 位专家依据表 1 所述决策标准对本指南中的 20 条推荐意见进行了推荐强度评级,最终形成本指南的推荐意见及推荐强度。所有参与人员均声明,未接受任何与本指南利益相关的企业赞助,未持有任何涉及本指南领域的专利。

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台完成注册,注册号:PREPARE-2024CN。注册网址:<http://www.guidelines-registry.cn/>。

二、常规分子标志物的检测原则

(一)RAS 和 BRAF 检测原则

RAS 基因是一种原癌基因,其编码的 RAS 蛋白参与了表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的信号转导,RAS 基因突变可导致 RAS 蛋白发生结构异常、GTP 酶活性下降,使细胞增殖失控,进而造成细胞恶变。结构异常的 RAS 蛋白激活下游的 MAPK 分子,使得 EGFR/RAS/MAPK 信号通路的活化不再依赖于上游的 EGFR,因此 RAS 突变患者无法从抗 EGFR 治疗中获益。RAS 家族主要包含 KRAS、NRAS、HRAS,结直肠癌中的 RAS 基因突变主要发生在 KRAS 和 NRAS;KRAS 突变率约为 45%^[5-7],NRAS 突变率为 5%~10%^[6]。BRAF 是 RAF 激酶家族的成员,位于 RAS 基因的下游,是 RAS-RAF-MEK 激酶通路的关键环节。BRAF 基因突变导致 BRAF 激酶功能异常,进而引起下游 MEK 和 ERK 通路激活,使得细胞发生异常增殖。转移性结直肠癌患者中 BRAF 基因的突变率为 5%~10%,其中 90% 以上见于 V600E 位点^[8-10]。

RAS 和 BRAF 突变状态可指导晚期结直肠癌患者的临床治疗方案选择。前瞻性临床研究及回顾性 Meta 分析均证实,KRAS 和 NRAS 基因第 2、3、4 号外显子突变的患者无法从抗 EGFR 治疗中获

表 1 本指南的推荐强度和决策标准

推荐强度	标准描述
强烈推荐	有力的临床研究 (多项严谨的 Meta 分析或大型随机对照研究) 证实,且结论不太可能被未来的研究结果推翻
推荐	研究结果明确,但证据主体存在一些不足 (如多项小型研究),结论可能随着证据增多而改变
可考虑	循证医学证据相对不足 (仅有临床前试验或少数病例报告),但专家组意见认为可以接受
不推荐	因缺乏证据不推荐

益^[11-12]。研究还显示,携带 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌患者难以从抗 EGFR 治疗中受益^[13],而非 V600E 的 BRAF 突变患者仍可考虑使用抗 EGFR 治疗^[14]。基因检测时应覆盖上述位点以提供全面的临床指导。此外,近年来针对 RAS 或 BRAF 特定突变的靶向药物联合抗 EGFR 单抗治疗在结直肠癌领域取得了显著进展。多项临床研究表明,针对 KRAS G12C 突变的靶向药物与抗 EGFR 单抗联合使用可取得明显的治疗效果^[15-17]。对于携带 BRAF V600E 突变的转移性结直肠癌患者,采用化疗联合双靶(如伊立替康+西妥昔单抗+维莫非尼)或双靶/三靶方案(BRAF 抑制剂+抗 EGFR 单抗加或不加 MEK 抑制剂)显示出了良好的疗效,后者相较于伊立替康方案联合西妥昔单抗具有显著优势^[18-20]。

KRAS 和 BRAF 突变是 II~III 期结直肠癌患者的独立预后因子。多项多中心研究及 Meta 分析显示,KRAS 和 BRAF 突变均与 II~III 期结直肠癌患者较差的无病生存期和总生存期以及较高的术后复发风险显著相关^[21-22]。

动态监测转移性结直肠癌患者接受标准治疗后的 RAS 基因状态,有助于对患者进行全程管理以及探索后续治疗方案。研究显示,对于接受化疗和/或靶向治疗的患者,治疗后 ctDNA 基因突变状态的改变是重要的预后标志物^[23-24]。此外,ctDNA 检测可发现获得性耐药机制,追踪肿瘤克隆演变,为耐药后治疗提供指导^[25-26]。Rechallenge 研究显示,在一线治疗耐药进展后,ctDNA 检测显示 RAS/BRAF 为野生型的转移性结直肠癌患者接受抗 EGFR 单抗再挑战治疗依旧有效^[27]。RAS 突变型患者接受标准治疗进展后部分患者 RAS 突变被清除转变为 RAS 野生型(Neo RAS 野生型),此类患者或可从抗 EGFR 单抗治疗中获益^[28-29]。

推荐意见 1:RAS/BRAF 检测时机:应对所有转移性结直肠癌患者进行 RAS 和 BRAF 基因突变检测,以评估患者是否适合接受抗 EGFR 治疗(强烈推荐)。应对 II~III 期结直肠癌患者进行 RAS 和 BRAF 基因突变检测以评估患者预后(推荐)。

推荐意见 2:RAS/BRAF 检测位点:RAS 基因突变检测位点应包含 KRAS 和 NRAS 基因第 2 号外显子的第 12、13 位密码子,第 3 号外显子的第 59、61 位密码子以及第 4 号外显子的第 117 和 146 位密码子;BRAF 基因突变检测应包含 BRAF

V600E(强烈推荐)。基因检测报告中应明确 RAS/BRAF 基因突变位点和具体突变形式,以评估患者是否适合接受相应靶向药物治疗或参与相应临床试验(强烈推荐)。

(二)DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)/MSI 检测原则

DNA MMR 是一种重要的 DNA 损伤修复机制,能够纠正 DNA 复制和基因重组过程中产生的碱基错配、插入及缺失,以及外源性损伤引起的错误。微卫星是指由少数几个核苷酸(通常为 1~6 个)组成的串联重复 DNA 序列,在人类基因组中广泛分布。正常情况下,MMR 系统能够识别并修复这些微卫星区域中的错误,维持基因组的稳定性。当 MMR 功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)时,即关键的 MMR 蛋白(如 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6)功能丧失或不足,这些微卫星区域中的错误无法被有效修复,长度发生变化,导致高度微卫星不稳定性(microsatellite instability-high, MSI-H)。dMMR/MSI-H 表型约占结直肠癌总数的 15%,是结直肠癌发生发展的重要分子通路之一。MMR/MSI 检测不仅对林奇综合征(Lynch syndrome)的筛查和诊断具有重要价值,也有助于患者预后评估及个体化治疗策略制定。

MMR/MSI 是 II~III 期结直肠癌患者的独立预后因子,并可指导辅助化疗方案的选择。II~III 期结直肠癌患者中 dMMR/MSI-H 比例为 15%~20%。虽然具有 dMMR/MSI-H 表型的 II 期结直肠癌往往分化较差,但通常预后较好^[30],分化差不应被视为 II 期 dMMR/MSI-H 结直肠癌的高危因素。临床研究显示,II~III 期 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者不能从 5-氟尿嘧啶单药辅助化疗中获益;且 5-氟尿嘧啶单药辅助化疗可能对 dMMR/MSI-H 的 II 期患者生存产生不利影响^[31-32]。因而,不推荐对 II 期 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者使用 5-氟尿嘧啶单药辅助化疗。

MMR/MSI 是转移性结直肠癌患者的免疫治疗疗效预测因子。转移性结直肠癌患者中 dMMR/MSI-H 比例约为 4%。众多临床研究均证实,多种免疫检查点抑制剂 PD-1 单抗或 PD-L1 单抗后线治疗能显著改善 dMMR/MSI-H 转移性结直肠癌患者的预后,延长生存;在一线治疗中,KEYNOTE-177 研究证实,相较于标准治疗(化疗加或不加靶向治疗),帕博利珠单抗可有效延长患者的无进展生存期且提升客观缓解率^[33];

CheckMate 8HW 研究则证实,PD-1 单抗(纳武利尤单抗)联合 CTLA4 单抗(伊匹木单抗)的双免疫治疗对比标准治疗(化疗加或不加靶向治疗)带来的无进展生存期延长,相较于 KEYNOTE-177 研究更加显著,而且所有亚组均有获益^[34]。

近年来,免疫检查点抑制剂在 dMMR/MSI-H 结直肠癌的新辅助治疗领域展现显著临床优势。NICHE 系列研究以及国内 PICC 研究等均提示局部进展期 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者术前新辅助免疫治疗可获得高病理完全缓解率和可接受的安全性^[35-36]。在多塔利单抗研究中,12 例局部晚期直肠癌患者经过 6 个月 PD-1 单抗单药治疗后全部获得临床完全缓解,提示免疫治疗对 dMMR 局部晚期直肠癌患者具有显著疗效和良好耐受性,有望为部分局部进展期或中低位直肠癌患者提供非手术治疗选择^[37]。但目前已发表的研究样本量较小、随访时间较短,尚需样本量更大、随访时间更长的临床研究进一步证实新辅助免疫治疗的长期疗效和安全性。

MMR 蛋白免疫组织化学检测应包括 4 个 MMR 蛋白:MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2。4 个 MMR 蛋白在肿瘤细胞核中表达完整/正常为错配修复功能完整(proficient mismatch repair, pMMR);一个或者多个 MMR 蛋白在肿瘤细胞核表达缺失/异常为

dMMR。4 种 MMR 蛋白形成 2 个异二聚体复合物,即 MLH1-PMS2 和 MSH2-MSH6。MLH1 突变时 MLH1 和 PMS2 同时表达缺失,而 MSH2 突变时 MSH2 和 MSH6 同时表达缺失。然而,由于 MLH1 和 MSH2 都可以与其他蛋白质形成异二聚体,当 PMS2 或 MSH6 突变时,MLH1 和 MSH2 仍然可以稳定存在。因此 MMR 免疫组织化学染色通常出现 5 种表达模式,但也存在一些罕见表达模式,每种模式的 MMR 结果判读和临床解读如表 2 所示。值得注意的是,少数结直肠癌病例还可出现 MMR 蛋白异质性(亚克隆)表达^[40]。

MSI 检测可采用 PCR-毛细管电泳法或二代测序进行。使用 PCR-毛细管电泳法检测 MSI 时可按照美国国家癌症研究院(National Cancer Institute, NCI)5 个微卫星位点(2 个单核苷酸重复序列:BAT25、BAT26, 3 个双核苷酸重复序列 D5S346、D2S123 和 D17S250)^[41],也可全部采用单核苷酸序列(包含 BAT25、BAT26、NR-21、NR-24 和 NR-27/MONO-27)^[42-43]。在上述 5 个位点中,如果有 2 个或 2 个以上位点发生序列长度变化,则判定为 MSI-H;如果只有 1 个位点发生序列长度变化,则判定为低度微卫星不稳定性(microsatellite instability-low, MSI-L);如果 5 个位点均未发生序列长度变化,则判定为微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)^[44]。

表 2 结直肠癌患者错配修复(MMR)蛋白免疫组织化学染色结果分析

免疫组织化学结果				MMR 表型	临床解读
MLH1	PMS2	MSH2	MSH6		
常见表达模式 ^[38-39]					
+	+	+	+	MMR 完整	(1)散发性结直肠癌 (2)非林奇综合征的其他遗传性结直肠癌
-	-	+	+	MMR 缺陷(dMMR)	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)MLH1 甲基化 (3)MLH1 或 PMS2(罕见)胚系致病突变
+	+	-	-	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)MSH2/EPCAM 或 MSH6(罕见)胚系致病突变
+	-	+	+	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)MLH1 或 PMS2 胚系致病突变
+	+	+	-	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌(少数病例与化疗反应相关) (2)MSH6 或 MSH2 胚系致病突变
罕见表达模式(仅列举部分模式) ^[38-39]					
-	+	+	+	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)MLH1 甲基化 (3)MLH1 胚系致病突变
+	+	-	+	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)MSH2/EPCAM 胚系致病突变
-	-	-	-	dMMR	(1)散发 dMMR 结直肠癌 (2)任何 MMR 基因(MLH1、PMS2、MSH、MSH6、EPCAM)胚系致病突变

使用二代测序进行 MSI 检测,可以分析几十个到几百个微卫星位点。二代测序检测 MSI panel 的开发主要基于 2 种检测原理:一是通过比较肿瘤标本与正常对照标本(或正常人的基线水平)之间的微卫星重复序列长度分布,根据不稳定位点的比例是否超过预设阈值来判断 MSI 状态;二是基于序列中的突变负荷和/或微卫星中的突变负荷来判定 MSI 状态。二代测序平台上的 MSI 算法包括但不限于 MSI-sensor、MSI-ColonCore、MSI-seqIndex^[45-46]。不论采用哪种检测原理或算法,都需要与 MMR 免疫组织化学和/或 MSI PCR 毛细管电泳法进行充分的对比验证。

分子水平的 MSI 检测结果与蛋白质水平的 MMR 检测结果高度一致,一般情况下,dMMR 表现为 MSI-H 表型,pMMR 表现为 MSI-L/MSS 表型,一致性可高达 92%~99.74%^[47-48]。但在实际检测中,MMR 与 MSI 状态之间仍有可能出现不一致的情况。MMR 免疫组织化学检测受到新辅助治疗、标本前处理及染色过程的影响。更为重要的是,病理医师需要了解并掌握 MMR 蛋白的特定判读标准,避免参照既往常规免疫组织化学判读方式或标准进行 MMR 免疫组织化学结果判读。DNA MSI 检测对肿瘤细胞占比要求较高,检测前必须进行病理质控。另外,DNA MSI 检测难以反映肿瘤 MMR/MSI 状态的异质性。DNA MSI 检测时还需要留意微迁移(minimal microsatellite shift)的准确解读。在排除上述检测或判读不当导致的不一致后,pMMR/MSI-H 情况的发生可能归因于以下几种情况:(1)MLH1、MSH2、MSH6 或 PMS2 基因中的错义突变,这些变异导致蛋白功能丧失但抗原保留,故而不影响其免疫组织化学表达;(2)MSI-H 也可能由其他基因变异导致,如 MLH3、MSH3、PMS1 突变以及 POLE/POLD1 基因突变^[47-50]。dMMR/MSS 情况的发生可能归因于某些 MMR 蛋白的缺失被其他蛋白的功能补偿所掩盖,如 MSH6 的缺失被 MSH3 的功能补偿^[51];部分患者在新辅助治疗后 MSH6 表达会出现不同程度的丢失,但 MSI 检测为 MSS^[52]。

推荐意见 3:应对 II~III 期结直肠癌患者行 MMR/MSI 检测,以评估预后和指导化疗方案的选择(强烈推荐)。应对转移性结直肠癌患者行 MMR/MSI 检测,以判断是否可从免疫治疗中获益(强烈推荐)。应对新诊断的、尚无远处转移(M0)的结直肠癌患者进行 MMR/MSI 检测,结合器官功能保护需求、手术根治机会,来确定围手术期的免

疫治疗方案(推荐)。

推荐意见 4:MMR 免疫组织化学检测包含 4 个 MMR 蛋白:MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2(强烈推荐)。MSI PCR 检测可使用 NCI 工作组推荐位点 Bethesda panel (BAT25、BAT26、D5S346、D2S123 和 D17S250),也可采用单核苷酸重复序列 (BAT25, BAT26, NR-21, NR-24, MONO-27/NR-27)(强烈推荐)。

推荐意见 5:MMR 免疫组织化学染色注意事项:接受新辅助治疗后的结直肠癌切除标本中可能会出现免疫组织化学结果异常,建议优先选择新辅助治疗前的结直肠癌标本进行 MMR 免疫组织化学检测(推荐)。

推荐意见 6:MMR 免疫组织化学检测和 MSI PCR/二代测序检测各有优缺点,必要时可互相补充和验证(强烈推荐)。对于 MMR 与 MSI 结果不一致的情况,建议首先进行复核,排除检测或判读不当导致的结果不一致(强烈推荐)。在确认结果无误后,通过免疫组织化学检测显示为 dMMR 或通过 MSI PCR/二代测序检测表明为 MSI-H 的患者均可考虑接受免疫检查点抑制剂治疗^[53](可考虑)。

三、扩展分子标志物的检测原则

NTRK 抑制剂拉罗替尼及恩曲替尼已获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于携带 NTRK 融合实体瘤患者的临床治疗(<https://www.nmpa.gov.cn/>)。RET 基因突变或融合均可激活 RAS/MAPK、PI3K/AKT 或 JNK 等下游信号通路,促进细胞存活和肿瘤生长^[54]。LIBRETTO-001 研究显示塞普替尼治疗 RET 融合阳性结肠癌患者的客观缓解率为 20.0%^[55]。近年 HER2 靶向药也得到了广泛的关注,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 tucatinib 联合曲妥珠单抗用于治疗接受氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗后病情进展的 RAS 野生型、HER2 阳性的不可切除或转移性结直肠癌成人患者 (Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs);相应适应证尚未获得 NMPA 批准,CSCO 结直肠癌诊疗指南推荐接受标准治疗失败后的患者接受抗 HER2 治疗^[20]。POLE 和 POLD1 突变会导致超高突变负荷,新生抗原增加,引起肿瘤免疫原性和 T 细胞活性增加^[56]。近年研究显示 POLE/POLD1 是一种潜在的预测免疫治疗疗效的分子标志物,POLE/POLD1 突变患者对免疫检查点

抑制剂治疗反应良好。此外,具有 POLE 和 POLD1 突变的 II~III 期结直肠癌患者预后更好^[14]。

推荐意见 7:建议对经标准治疗后进展的转移性结直肠癌患者行 **NTRK 融合、RET 融合、HER2 扩增、POLE/POLD1 突变检测**,以判断是否适合接受相应的靶向治疗或免疫治疗(推荐)。

NTRK 基因融合在转移性结直肠癌患者中的发生率为 0.5%~2.0%,常见的融合形式包括 TPM3-NTRK1、ETV6-NTRK3、EML4-NTRK3、LMNA-NTRK1 等^[57]。RET 融合在转移性结直肠癌患者中的发生率极低(<1%)^[58],常见的融合伴侣包括 KIF5B、CCDC6 和 NCOA4。NTRK 融合及 RET 融合在 MLH1 启动子高甲基化且 RAS/BRAF 野生型的 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者中高度富集^[57, 59]。因此,结合 MLH1 启动子甲基化和/或 RAS/BRAF 基因突变检测结果,可以有效富集 NTRK 融合患者,提升检测效率^[57, 59-60]。此外,在结直肠癌患者中, Pan-TRK 免疫组织化学染色结果与 NTRK 融合状态高度相关,可以用于 NTRK 融合的初筛,初筛阳性的患者需要进一步使用 FISH 或二代测序方法进行验证^[61]。在 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者中,可以考虑参考图 1 中的路径进行更高效的 NTRK 融合检测^[61]。

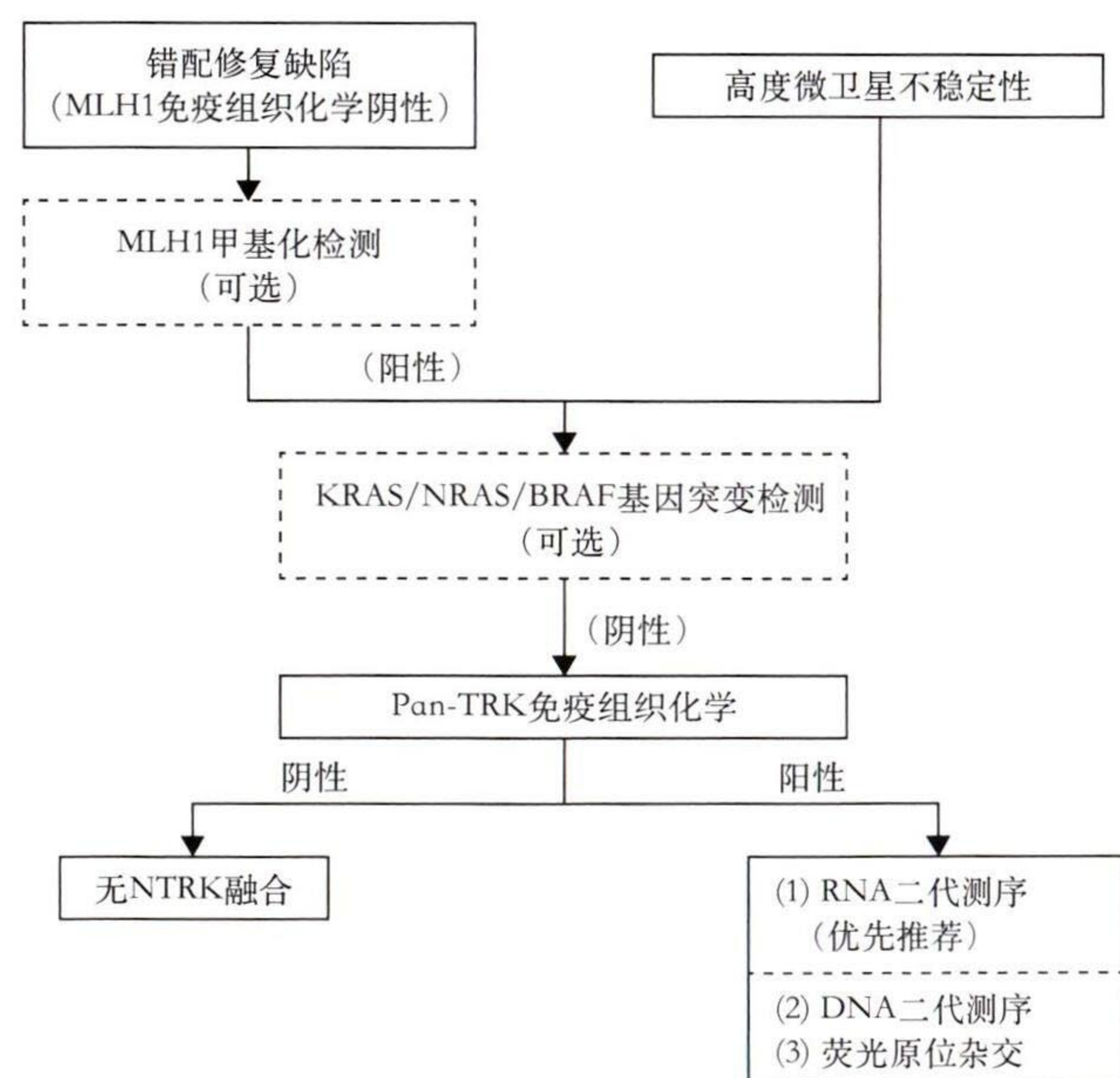


图1 结直肠癌患者 NTRK 融合检测路径

推荐意见 8:可考虑对 **MLH1 启动子高甲基化且 RAS/BRAF 野生型的 dMMR/MSI-H 结直肠癌患者**进行进一步 **NTRK 融合及 RET 融合检测**(可考虑)。

HER2 过表达/扩增在结直肠癌患者中的总体

发生率为 4.8%~7.0%,在 RAS/BRAF 野生型肿瘤中比例升高至 5%~14%^[62]。目前,结直肠癌中 HER2 扩增的检测方法和判断标准主要依据临床研究的数据。在 HERACLES 研究^[63]中,HER2 扩增阳性的定义为:50% 以上的肿瘤细胞呈现 3+(即细胞环周、基底外侧或侧面细胞膜强着色)。如果染色强度为 2+,或者仅有 10%~50% 的细胞呈现 3+染色,则需进一步使用 FISH 方法进行验证。FISH 方法的阳性定义为:50% 的肿瘤细胞中 HER2/CEP17 比值 ≥ 2 。在 MyPathway 研究^[64-65]中,HER2 扩增的定义为:免疫组织化学检测 HER2 3+(对肿瘤细胞占比没有明确要求);FISH 或显色原位杂交检测 HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 或 HER2 基因拷贝数 ≥ 6.0 ;或二代测序检测到 HER2 拷贝数增加。综合当前临床研究,结直肠癌 HER2 扩增的判读可参考图 2。

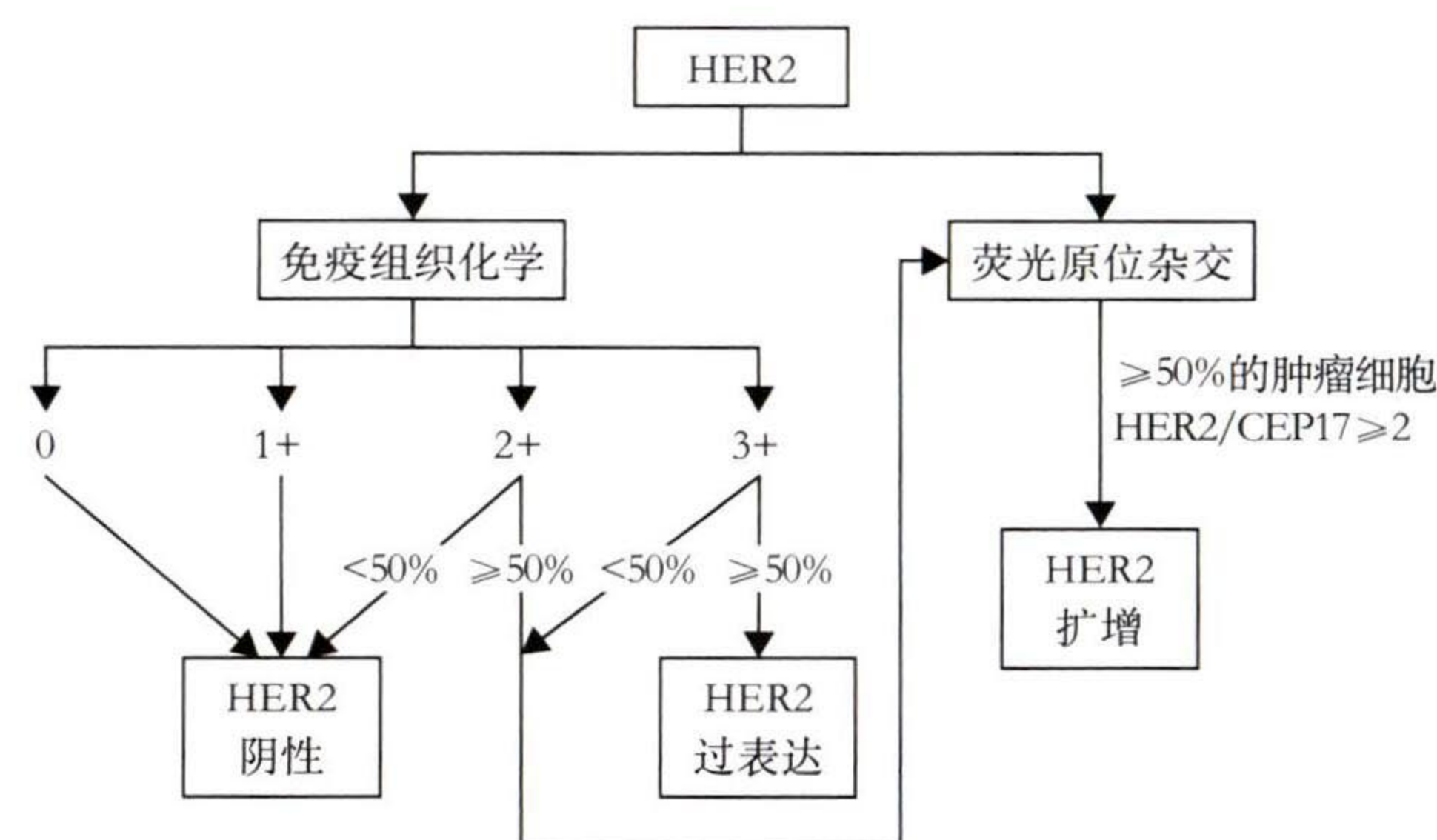


图2 结直肠癌 HER2 过表达/扩增判读标准(修改自 HERACLES 研究患者入组标准)

推荐意见 9:结直肠癌中 **HER2 过表达/扩增判读标准**尚未达成共识,需根据临床场景采用相应临床研究中的标准进行判读(可考虑)。

POLE/POLD1 外切酶结构域致病性突变的发生率分别为 2.79% 和 1.37%,而在结直肠癌中比例为 2%~8%^[56-66]。POLE/POLD1 的外切酶结构域致病性突变会损害校对功能,导致 DNA 复制过程中的突变率增加 10~100 倍^[67]。在大多数癌症类型中,携带 POLE/POLD1 突变的肿瘤患者的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)显著高于无此类突变的患者^[68]。在实际临床应用中,POLE 外切酶结构域中常见的热点致病突变包括 P286R/H/S、V411L、S297F、A456P 和 S459F 等^[67, 69-70]。POLE/POLD1 突变检测可采用 PCR 或 Sanger 测序技术,但在临床实践工作中通常采用二代测序技术。二代测序技术可同时检测其他基因改变,另外,二代测

序大 panel 检测还可计算 TMB 水平,与 POLE 突变检测结果相互验证。

推荐意见 10:建议在结直肠癌中采用二代测序技术进行 **POLE** 突变检测,**POLE/POLD1** 基因检测应包含外切酶结构域(推荐)。

ctDNA 分子残留病灶(molecular residual disease, MRD)监测有助于判断预后和制定进一步的治疗策略^[71]。大量研究表明,Ⅰ~Ⅳ期结肠癌术后 ctDNA MRD 阳性患者具有较高复发风险^[72-75]。已有研究证实,基于术后 ctDNA 的 MRD 阴性检测结果能够减少对Ⅱ期结肠癌患者不必要的辅助化疗,并且不影响患者 2 年无复发生存率^[76],但仍需更多前瞻性临床研究数据的支持。

目前,基于杂交捕获的二代测序方法是 ctDNA MRD 的主流检测方法,主要采用 2 种检测策略。第一种策略是肿瘤组织先验方法(tumor-informed),即事先通过全外显子测序或大 panel 的肿瘤组织检测,获取其基因突变信息,并依此制定个性化检测方案(个性化定制);或通过固定化 panel 检测其肿瘤组织和血浆 ctDNA 的基因突变信息(群体定制)。另一种策略是肿瘤未知方法

(tumor-agnostic/naïve),即分析不依赖于特定患者的肿瘤突变信息,通过群体定制探针进行 MRD 检测。研究表明结直肠癌中基于肿瘤突变的 tumor-informed 的 MRD 检测具有更高的准确率、灵敏度及特异性^[77]。

推荐意见 11:可考虑对Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌根治术后患者行 ctDNA MRD 检测,以监测预后和提示复发风险,并具有指导Ⅱ期结肠癌患者术后辅助化疗的潜在价值(可考虑)。ctDNA MRD 检测优先使用 tumor-informed 分析策略(可考虑)。

四、遗传性结直肠癌综合征的基因检测原则
5%~10% 的结直肠癌病例是由明确界定的遗传性结直肠癌综合征引起的。因此在临床实践中,精准识别遗传性结直肠癌综合征对于风险评估和结直肠癌早期诊断至关重要。以下为结直肠癌相关遗传肿瘤综合征的概览(表 3)。

基因检测在遗传性结直肠癌确诊中具有至关重要的作用。遗传性结直肠癌是一类因肿瘤遗传易感基因胚系变异导致的恶性肿瘤,比散发性结直肠癌发生更早,且家族成员患病风险较高。基因检测可以帮助识别携带肿瘤遗传易感基因胚系致病

表 3 结直肠癌相关遗传肿瘤综合征					
综合征	遗传特征	遗传学病因	发生率	发病年龄	病理类型
林奇综合征	常染色体显性遗传	MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM	占有所有结直肠癌患者的 2%~4% ^[78]	中位年龄约为 43 岁 ^[78]	低分化腺癌和黏液腺癌常见,常伴有 Crohn 样淋巴细胞反应、淋巴细胞浸润或淋巴样细胞聚集;肿瘤多呈膨胀性生长,而非浸润性生长 ^[79]
家族性腺瘤性息肉病	常染色体显性遗传	APC	约占所有结直肠癌的 0.5%~1.0% ^[80-81]	息肉平均发病年龄:经典型 15 岁,衰减型 34 岁;恶变平均年龄:经典型 39 岁,衰减型 57 岁 ^[79]	以管状腺瘤、绒毛状腺瘤和管状绒毛状腺瘤多见,直径一般<1 cm,多数是宽基底,>2 cm 的腺瘤通常有蒂 ^[79]
MUTYH 相关性息肉病	常染色体隐性遗传	MUTYH	1%~2% 的普通人携带一个 MUTYH 基因的突变 ^[82-83]	中位发病年龄为 45~59 岁 ^[84-85]	肠道表型有典型的多发性腺瘤样息肉(其息肉类型也可以是增生性或无蒂锯齿状息肉)或无伴发肠道息肉的结直肠癌 ^[79]
黑斑息肉综合征	常染色体显性遗传	STK11	在普通人群中的发病率为 0.000 5%~0.002% ^[86]	首次诊断出癌症的平均年龄为 43 岁 ^[87]	Peutz-Jeghers 息肉 ^[79]
幼年息肉综合征	常染色体显性遗传	BMPR1A、SMAD4	在普通人群中的发病率为 0.000 625%~0.001% ^[88]	平均发病年龄 18.5 岁 ^[88]	幼年性息肉 ^[79]
锯齿状息肉病综合征	家族遗传倾向	确切致病基因目前尚未明确	在筛查人群中的患病率为 0~0.1% ^[89]	通常在 50 多岁时被诊断出来 ^[89]	锯齿状息肉 ^[79] 锯齿状病变中存在 KRAS 和/或 BRAF 基因体细胞突变
Cowden 综合征/ PTEN 错构瘤综合征	常染色体显性遗传	PTEN	1/200 000	—	混合性息肉病:错构瘤、增生性息肉、腺瘤、炎症性息肉、神经节细胞神经瘤 ^[90]

变异的人群,从而采取早期预防措施,减少相关肿瘤的发生和发展。

1. 林奇综合征:是一种 MMR 基因 (MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2) 或 EPCAM 基因胚系致病性变异引起的常染色体显性遗传肿瘤综合征^[91]。林奇综合征约占所有结直肠癌患者的 2%~4%,是最常见的遗传性结直肠癌综合征^[92-93]。应对所有确诊为结直肠癌患者的肿瘤组织行 MMR/MSI 检测以进行林奇综合征筛查,再通过相关基因胚系变异检测,最终确诊林奇综合征。在 MLH1 蛋白表达缺失时,可考虑进行 MLH1 启动子区甲基化或 BRAF V600E 突变检测进一步筛查。MLH1 启动子区高甲基化或 BRAF V600E 突变阳性患者考虑为散发性 dMMR 结直肠癌患者。其筛查路径如图 3 所示。

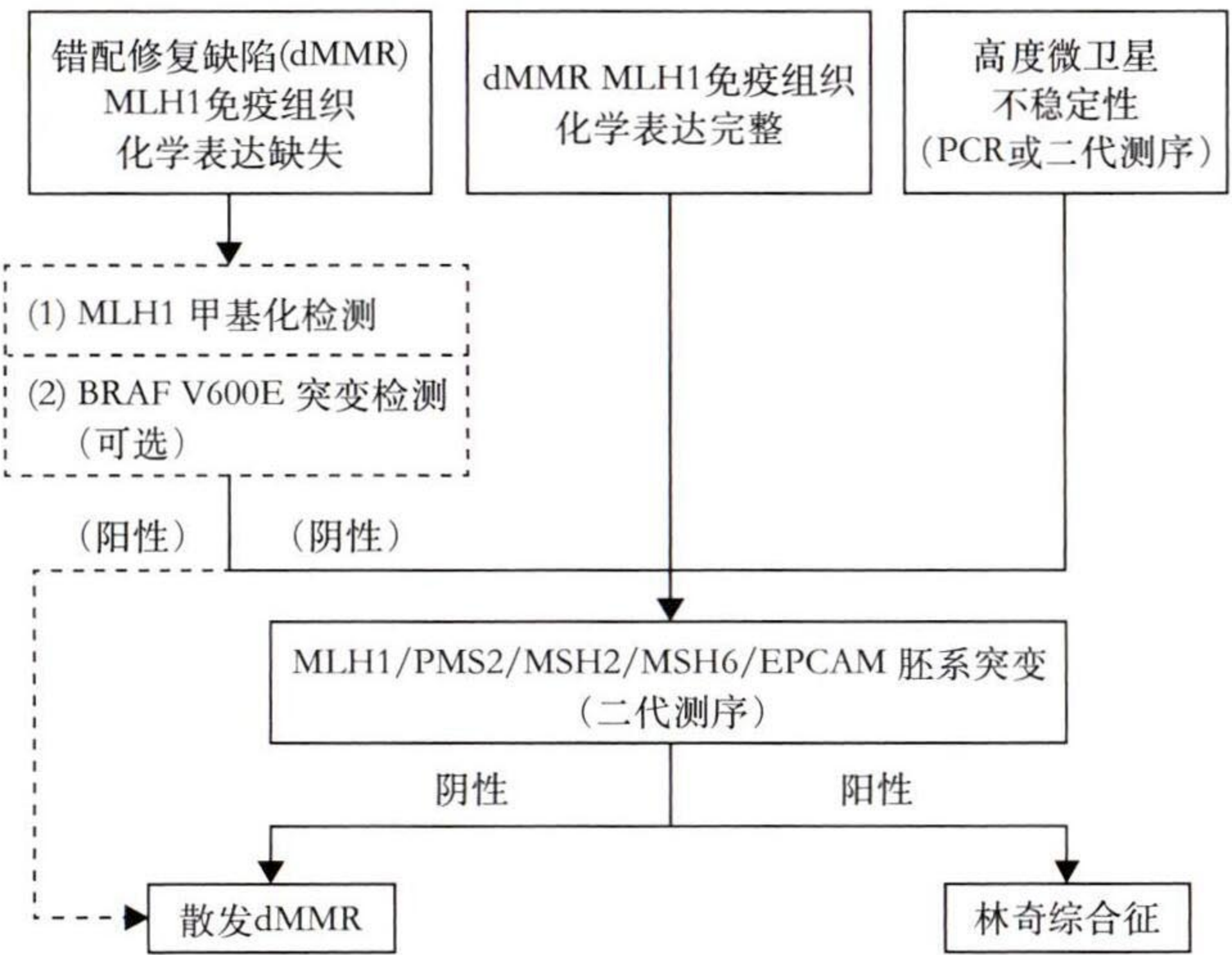


图3 林奇综合征筛查路径

2. 家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP): 主要由 APC (adenomatous polyposis coli) 基因的胚系变异引起,是一种常染色体显性遗传病,约占所有结直肠癌病例的 1%^[81]。FAP 主要分为经典型 FAP (classical FAP, CFAP) 和衰减型 FAP (attenuated FAP, AFAP)。对于疑似腺瘤性息肉病的患者 (结直肠腺瘤性息肉 >10 个,有腺瘤性息肉综合征家族史,结直肠腺瘤患者且有 FAP 相关肠外表现),应进行 APC 基因检测;APC 检测结果为阴性的患者,应进一步进行 MUTYH 基因的全序列分析^[79],也可通过胚系多基因 panel 检测 (multi-gene panel testing, MGPT) 实现同步检测^[90]。

3. MUTYH 相关息肉病 (MUTYH-associated polyposis): 是目前已知唯一呈常染色体隐性遗传方式的息肉病综合征,疾病的发生需要 MUTYH 的 2 个等位基因都发生变异,但是需要注意的是,单

个 MUTYH 等位基因发生变异的携带者患结直肠癌的风险也会升高^[84]。对于无显性遗传家族史,但息肉数目 >10 个,或具有一些相关肠外表现的患者,应考虑 MUTYH 相关息肉病,并对患者进行 MUTYH 基因全序列分析。

4. 黑斑息肉综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS): 是一种罕见的常染色体显性遗传多发息肉病综合征,大多数病例由 STK11 (LKB1) 基因胚系变异引起,66%~94% 的 PJS 患者携带 STK11 基因变异^[79, 94]。符合以下 2 个或 2 个以上特征时,可以临床诊断为 PJS,并应对患者进行胚系变异检测: (1) 有 2 个或 2 个以上的胃肠错构瘤性息肉; (2) 黏膜皮肤色素沉着,出现在口腔、嘴唇、鼻子、眼睛、生殖器或手指; (3) 家族中有 PJS 病史^[90]。

5. 幼年息肉综合征 (juvenile polyp syndrome, JPS): 是由 BMPRI1A 或 SMAD4 基因变异引起的一种常染色体显性遗传疾病^[79]。符合以下条件之一时,可以临床诊断为 JPS,并应对患者进行胚系变异检测: (1) 结直肠幼年性息肉数目 ≥5 个; (2) 全胃肠道有幼年性息肉; (3) 不论幼年性息肉数目,有 JPS 家族史者^[79, 90]。

6. 锯齿状息肉病综合征 (serrated polyposis syndrome, SPS): 确切致病基因目前尚未明确,少数病例中确认, RNF43 基因中的致病变异和 MUTYH 基因中的双等位基因致病变异是导致 SPS 的原因^[95]。患者满足以下标准之一时,可临床诊断为 SPS: (1) 乙状结肠相邻部位有 ≥5 个锯齿型息肉,且其中 2 个直径 >10 mm; (2) 乙状结肠邻近部位出现任何数量的锯齿状息肉,且其一级亲属罹患锯齿状息肉病; (3) 结肠任何部位分布 >20 个锯齿状息肉^[79, 90]。

7. Cowden 综合征/PTEN 错构瘤综合征 (Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome): 是一种由 PTEN 变异引起的常染色体显性遗传疾病。研究显示 13% 的携带 PTEN 致病变异的 Cowden 综合征/PTEN 错构瘤综合征患者患有早发性 (<50 岁) 结直肠癌,这表明此类患者可能需要定期进行结肠镜检查^[90]。

推荐意见 12: 应对所有确诊为结直肠癌患者的肿瘤组织行 MMR/MSI 检测以进行林奇综合征筛查,再通过相关基因胚系变异检测,最终确诊林奇综合征 (强烈推荐)。

推荐意见 13: 应对满足林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病和黑斑息肉综合征等结直肠癌相关遗

传性肿瘤综合征检测标准的人群进行相关肿瘤遗传易感基因的胚系变异检测(强烈推荐)。

推荐意见 14:对于既往单一综合征检测阴性但其个人史或家族史仍高度提示有遗传易感性的个体或同时满足多个遗传易感综合征检测标准的受检者,可采用多基因检测(推荐)。胚系多基因检测应至少包括以下与结直肠癌和/或息肉风险相关的基因: APC、BMPRI1A、EPCAM、MUTYH、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、PTEN、SMAD4、STK11 和 TP53(推荐)。以下与息肉和/或结直肠癌风险增加相关的基因也可考虑纳入胚系多基因检测: AXIN2、GREM1、POLE 和 POLD1 的单等位基因致病变异,以及 MSH3、MLH3、MBD4 和 NTHL1 的双等位基因致病变异(可考虑)。

五、检测标本类型和应用规范

结直肠癌分子病理检测首选标本类型为通过手术或肠镜活检等方式取得的肿瘤组织所制成的石蜡标本。检测前需对肿瘤细胞比例进行评估,推荐选用肿瘤占比>20%的组织进行检测,小活检标本最好含有 200 个以上的肿瘤细胞。若肿瘤细胞比例较低,可先进行富集,以提高检测的准确性。其次胸腔积液、腹腔积液等细胞学标本也可用于分子检测,建议检测前制作成石蜡包埋标本,进行肿瘤细胞比例评估,满足检测要求后可进行检测。如若使用新鲜胸腹腔积液检测,至少需要 50 mL 的胸腹腔积液。对于少数客观上不能获得组织或细胞学标本的晚期结直肠癌患者,可考虑 ctDNA 检测。

推荐意见 15:优先使用组织标本进行分子病理检测(强烈建议)。组织标本不可及时可使用血液标本(可考虑)。所有标本类型在检测前均需进行充分的标本质控,确保标本中含有足够的肿瘤细胞(强烈建议)。

结直肠癌患者原发灶和转移灶中的 KRAS、NRAS、BRAF 的基因突变状态一致性高达 91%~98.8%^[96-97],MMR/MSI 的一致性同样高达 96.6%^[98]。

推荐意见 16:复发或转移性结直肠癌患者一线治疗前行 RAS 和 BRAF 及 MMR/MSI 检测时可使用原发灶标本、复发灶或转移灶标本(推荐)。

结直肠癌遗传易感基因胚系变异检测可采用外周血、唾液、口腔拭子等标本。临床实践中多采用外周血标本。

推荐意见 17:结直肠癌遗传易感基因胚系变异的检测应采用外周血、唾液、口腔拭子等标本(强

烈推荐)。

六、检测方法

1.RAS 和 BRAF 基因突变可采用 Sanger 测序、实时荧光定量 PCR 或二代测序进行检测。用二代测序等定量检测方法对组织学标本进行 RAS 基因突变检测时,对于突变丰度低于 5% 的标本,应复核肿瘤细胞比例,结合肿瘤细胞比例解读结果,必要时使用其他检测方法或富集肿瘤细胞后重复检测。

2.MMR 缺陷可使用免疫组织化学检测 MMR 蛋白表达。MMR 蛋白表达完整/正常的判读标准为:内对照阳性,同时肿瘤细胞中出现明确的核染色。MMR 蛋白表达缺失判读标准:内对照阳性,肿瘤细胞核染色明确丢失或核染色相对于紧邻的内对照细胞明显减弱。内对照可选择间质细胞、炎症(淋巴)细胞或非肿瘤性上皮细胞。

3.MSI 检测的金标准是多重荧光 PCR-毛细管电泳法^[43]。已经过 MMR 免疫组织化学或者 MSI-PCR 验证的具有等效性的二代测序检测方法可用于 MSI 检测。MSI 检测应保证肿瘤细胞比例>20%。

4.NTRK、RET 融合的检测方法包括 FISH、RT-PCR 以及基于 DNA 和 RNA 的二代测序。RNA 二代测序技术是融合检测的优选方法,实际工作中可根据临床应用场景、检测技术可及性、检测材料等因素综合考虑选择合适的检测技术或技术组合。Pan-TRK 免疫组织化学仅适用于 NTRK 融合的初步筛查。

5.HER2 扩增的检测方法包括免疫组织化学、FISH,以及经过 HER2 免疫组织化学或 FISH 验证并与之等效的二代测序试剂盒。

6.POLE/POLD1 突变的检测方法包括单基因测序方法(PCR 或 Sanger 法),也可以作为二代测序的一部分进行检测^[14]。

7.MRD 检测可通过 PCR(多重 PCR 或数字 PCR)和二代测序实现,当前主流方法为二代测序,可参照《实体瘤分子残留病灶检测共识》(2024)^[77]。

结直肠癌分子标志物检测方法推荐如表 4 所示。

推荐意见 18:基于当前结直肠癌靶向或免疫治疗获批药物有限,临床实践中可优先使用成本较低的 PCR 和免疫组织化学进行常规检测;如临床组织标本量有限或患方有二代测序检测的强烈意愿,可采用二代测序同时检测 RAS/BRAF 等基因突变、MSI 状态以及其他基因突变(推荐)。

表 4 结直肠癌分子标志物检测方法推荐

分类	分子标志物	免疫组织化学	荧光原位杂交	PCR	Sanger 测序	二代测序
临床常规检测	RAS 突变	-	-	强烈推荐	可考虑	推荐
	BRAF V600E 突变	-	-	强烈推荐	可考虑	推荐
	错配修复蛋白(MMR)	强烈推荐	-	-	-	-
	微卫星不稳定性(MSI)	-	-	强烈推荐(PCR-毛细管电泳法)	-	可考虑(需验证后使用)
扩展检测	NTRK 融合	初筛	推荐	可考虑	-	推荐
	RET 融合	-	推荐	推荐	-	推荐
	HER2 扩增	推荐	推荐	-	-	可考虑(需验证后使用)
	POLE/POLD1 突变	-	-	可考虑	可考虑	推荐
	分子残留病灶	-	-	可考虑(多重 PCR 或数字 PCR)	-	推荐

注:-代表不适合用

七、分子标志物检测质量控制

1. 实验室与人员管理:分子病理实验室的建设和管理应严格依据《医疗机构临床基因扩增管理办法》^[99]和《分子病理诊断实验室建设指南》^[100]来进行。分子病理诊断医师以及实验室的所有工作人员均须经专业机构培训,能力评估考核合格后方可正式开展工作。此外,所有上岗人员还应定期参加继续教育培训,以确保其专业技能和知识水平能够与时俱进。

2. 仪器与试剂耗材管理:临床检测中所选用的仪器与试剂应优先考虑已获 NMPA 认证的产品。操作人员必须熟练掌握仪器的操作方法,并且每台仪器都应指定专人负责定期的维护和校准工作,同时需要详细记录仪器的使用和维护情况。在试剂耗材管理方面,应建立一套完整的采购与质量检验的标准操作规程,并严格执行和记录相关流程。当更换试剂批次或品牌时,必须先进行全面的性能验证,确认无误后才能应用于临床检测。

3. 标本规范化处理:标本的规范化处理是确保分子标志物检测准确性的关键。新鲜组织标本应在离体 30 min 内提取核酸或将组织保存于液氮或 -80 °C 冰箱中。需石蜡包埋的组织应在离体后 30 min 内处理,沿最大径剖开,并使用 3.7% 中性缓冲甲醛液固定,固定液量至少为组织体积的 4~10 倍,固定时间为 6~48 h,温度保持在室温,石蜡包埋标本保存在 32 °C 以下^[4]。血液标本应遵循标准流程处理,防止白细胞裂解及游离 DNA 降解。使用 ctDNA 保存管采血后应轻柔颠倒 8~10 次,并在常温下保存,到实验室后分离血浆提取 ctDNA;也可使用 EDTA 抗凝管采集 8~10 mL 全血,冷藏运输并在 2 h 内分离血浆。血液标本可在 -80 °C 保存,避免反复冻融^[101]。胸腹腔积液标本可通过离心取

细胞沉淀直接提取 DNA^[4]。

4. 标准操作流程:实验室所有的实验操作流程均应建立标准操作规程(standard operating procedure,SOP)。SOP 应具有可操作性,根据指南、文献、仪器和试剂说明书等制定 SOP,实验室工作人员严格按照 SOP 进行日常实验操作,且应根据指南的更新,仪器和试剂的迭代实时更新实验室 SOP。

5. 报告规范化:临床基因检测报告分为 4 部分内容:(1)基本信息,包含患者信息(如姓名、性别、年龄、住院号/门诊号等)、标本信息(如标本采集时间、送检时间、病理号/标本编号、送检标本部位、肿瘤细胞含量、标本类型等)、临床/病理诊断等;(2)检测项目信息,包括检测项目名称、所用检测平台和技术方法、检测基因列表及检测范围(明确检测的分子标志物及其位点信息),标本质控结果以及检测局限性;(3)基因检测结果,报告需清晰明了地呈现所检测基因的突变状态,包括突变类型及具体突变位点信息,对于二代测序检测,应提供变异的基因名称、cDNA 的 GenBank 号(NM_)、变异类型、丰度/拷贝数,变异解读;(4)临床解读,二代测序报告中体细胞的变异解读参考 2017 年美国病理学会(AMP)/美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学会(CAP)联合制定的体细胞变异解读指南^[102],药物敏感性证据应参考 NMPA、FDA 批准的药物靶点以及 CSCO 及美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐的用药指导;胚系变异解读,应参照美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)推荐的胚系变异解读流程进行注释及解读^[103]。

6. 质控常规化:实验室质量控制应涵盖室内质控与室间质评两大部分。室内质控是由实验室内部工作人员采用特定的方法和程序,持续评估其工

作结果的可靠性,并监控及保证实验室工作的精密度,以此提升常规检测中批次内及批次间标本检测结果的一致性,确保检测数据的可信度。为达到此目的,实验室应每月汇总并分析室内质控的合格率,审查的重点包括但不限于:分子标志物变异频率是否符合流行病学预期;不同操作员间的实验结果一致性;以及使用不同试剂、仪器或平台时的实验结果比较。室间质评是为了客观评估参评实验室在分子标志物检测方面的准确性,通过外部独立机构实施的一系列系统化方法,对实验室的检测结果进行连续且客观的评价。这一过程旨在识别并纠正检测中的偏差,从而确保不同实验室之间检测结果的可比性。为了保持高标准的质量控制,实验室应当定期参与由国家及省级临床检验中心、中国病理质量控制中心、欧洲分子基因学质量网络以及美国病理学家学院等组织提供的室间质评计划。

推荐意见 19: 分子标志物检测质量控制关键环节包括实验室与人员管理规范、仪器与试剂耗材管理规范、标本处理规范化、操作规程标准化、报告规范化以及质控常规化(强烈推荐)。

八、多学科沟通

多学科会诊或多学科综合治疗(multi-disciplinary team)讨论可提升结直肠癌精准诊断与治疗水平。建议各级医院常规开展多学科沟通,组织、分子病理医师应积极参加,交流内容包括但不限于:(1)常规病理和分子病理报告解读;(2)疑难或异议沟通;(3)送检流程管理;(4)科室检测能力分享;(5)学术交流。

推荐意见 20: 组织和分子病理医师应积极参加结直肠癌多学科沟通(强烈推荐)。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

编写组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京大学人民医院病理科(韩博);北京大学医学部病理学系(张波);北京大学肿瘤医院病理科(薛卫成);北京医院病理科(王征);长海医院病理科(朱明华);福建省肿瘤医院病理科(师怡);复旦大学附属肿瘤医院病理科(盛伟琪、周晓燕);复旦大学附属中山医院病理科(侯英勇);广西医科大学第一附属医院病理科(陈罡);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科(孟宏学);河北医科大学第四医院病理科(刘月平);河南省肿瘤医院分子病理科(马杰);华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科(聂秀);江苏省人民医院病理科(张智弘);解放军总医院第一医学中心病理科(石怀银);空军军医大学西京医院病理科(王哲);陆军军医大学西南医院病理科(阎晓初);南昌大学第一附属医院病理科(李建明);南方医科大学病理学系(丁彦青);山东大学齐鲁医院病理

科(高鹏);山西省肿瘤医院病理科(郝彦凤);四川大学华西医院病理科(唐源);苏州大学附属第一医院病理科(郭凌川);西安交通大学第一附属医院病理科(张冠军);云南省肿瘤医院分子诊断中心(周永春);浙江大学医学院病理学和病理生理学系/附属邵逸夫医院病理科(来茂德);浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科(袁瑛),肿瘤中心(张苏展);浙江大学医学院附属邵逸夫医院病理科(姜支农);浙江省肿瘤医院病理科(苏丹、田宜平);中国科学技术大学附属第一医院病理科(叶庆);中国医科大学附属第一医院病理科(王亮);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(陈杰、梁智勇、吴焕文、周炜洵),肿瘤内科(周建凤);中国医学科学院肿瘤医院病理科(董林、应建明);中南大学湘雅医院病理科(周建华);中山大学孙逸仙纪念医院细胞分子诊断中心(欧阳能太);中山大学肿瘤防治中心结直肠科(陈功)

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3):221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] Zhang X, Lian XM, Gu XF, et al. Utilization of genetic biomarkers testing and its associated factors in advanced colorectal cancer patients in China: a nationwide multicenter clinical epidemiological study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6):324. DOI: 10.21037/atm-22-988.
- [4] 《结直肠癌分子生物标志物检测专家共识》编写组. 结直肠癌分子生物标志物检测专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(4): 237-240. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0529-5807.2018.04.002.
- [5] Moore AR, Rosenberg SC, McCormick F, et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(8):533-552. DOI: 10.1038/s41573-020-0068-6.
- [6] Benmokhtar S, Laraqui A, Hilali F, et al. RAS/RAF/MAPK pathway mutations as predictive biomarkers in Middle Eastern colorectal cancer: a systematic review[J]. Clin Med Insights Oncol, 2024, 18:11795549241255651. DOI: 10.1177/11795549241255651.
- [7] Pirvu EE, Severin E, Niță I, et al. The impact of RAS mutation on the treatment strategy of colorectal cancer [J]. Med Pharm Rep, 2023, 96(1): 5-15. DOI: 10.15386/mpr-2408.
- [8] Gu R, Fang H, Wang R, et al. A comprehensive overview of the molecular features and therapeutic targets in BRAFV600E-mutant colorectal cancer[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(7):e1764. DOI: 10.1002/ctm2.1764.
- [9] Liu M, Liu Q, Hu K, et al. Colorectal cancer with BRAF V600E mutation: trends in immune checkpoint inhibitor treatment[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 204:104497. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104497.
- [10] Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and

- its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90607. DOI: 10.1371/journal.pone.0090607.
- [11] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 13-21. DOI: 10.1093/annonc/mdu378.
- [12] Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(30): 3031-3039. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3183.
- [13] Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al. Single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced RAS and BRAF wild-type colorectal cancer: challenging drug label to light up new hope[J]. Oncologist, 2015, 20(11): 1261-1265. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0171.
- [14] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 5.2024 Colon Cancer[EB/OL]. (2024-08-22)[2024-08-22].
- [15] Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): 115-124. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7.
- [16] Kuboki Y, Fakih M, Strickler J, et al. Sotorasib with panitumumab in chemotherapy-refractory KRASG12C-mutated colorectal cancer: a phase 1b trial[J]. Nat Med, 2024, 30(1): 265-270. DOI: 10.1038/s41591-023-02717-6.
- [17] Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 44-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419.
- [18] Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC[J]. ESMO Open, 2022, 7(3): 100477. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100477.
- [19] Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(4): 273-284. DOI: 10.1200/JCO.20.02088.
- [20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [21] Guo TA, Wu YC, Tan C, et al. Clinicopathologic features and prognostic value of KRAS, NRAS and BRAF mutations and DNA mismatch repair status: a single-center retrospective study of 1, 834 Chinese patients with stage I-IV colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2019, 145(6): 1625-1634. DOI: 10.1002/ijc.32489.
- [22] Formica V, Sera F, Cremolini C, et al. KRAS and BRAF mutations in stage II and III colon cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2022, 114(4): 517-527. DOI: 10.1093/jnci/djab190.
- [23] Parikh AR, Mojtahed A, Schneider JL, et al. Serial ctDNA monitoring to predict response to systemic therapy in metastatic gastrointestinal cancers[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(8): 1877-1885. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3467.
- [24] Wang F, Huang YS, Wu HX, et al. Genomic temporal heterogeneity of circulating tumour DNA in unresectable metastatic colorectal cancer under first-line treatment[J]. Gut, 2022, 71(7): 1340-1349. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324852.
- [25] Goldberg RM, Montagut C, Wainberg ZA, et al. Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer[J]. ESMO Open, 2018, 3(4): e000353. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000353.
- [26] Topham JT, O'Callaghan CJ, Feilotter H, et al. Circulating tumor DNA identifies diverse landscape of acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3): 485-496. DOI: 10.1200/JCO.22.00364.
- [27] Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(3): 343-350. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5080.
- [28] Raimondi C, Nicolazzo C, Belardinilli F, et al. Transient disappearance of RAS mutant clones in plasma: a counterintuitive clinical use of EGFR inhibitors in RAS mutant metastatic colorectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(1): 42. DOI: 10.3390/cancers11010042.
- [29] Mauri D, Kamposioras K, Matthaios D, et al. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA can optimize second-line treatment in RAS wild-type metastatic colorectal cancer after progression on anti-EGFR therapy: time to rethink our approach[J]. Oncol Res Treat, 2022, 45(4): 216-221. DOI: 10.1159/000521845.
- [30] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(3): 609-618. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086.
- [31] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(3): 247-257. DOI: 10.1056/NEJMoa022289.
- [32] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3219-3226. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825.
- [33] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study[J]. Ann Oncol, 2025, 36(3): 277-284. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.012.
- [34] André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high

- metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10476): 383-395. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4.
- [35] Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(21):1949-1958. DOI: 10.1056/NEJMoa2400634.
- [36] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [37] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2363-2376. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
- [38] 高显华,张卫,白辰光. 免疫组化筛查林奇综合征的缺陷和应对策略 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(5): 439-446. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.05.002.
- [39] Markow M, Chen W, Frankel WL. Immunohistochemical pitfalls: common mistakes in the evaluation of Lynch syndrome[J]. *Surg Pathol Clin*, 2017, 10(4): 977-1007. DOI: 10.1016/j.path.2017.07.012.
- [40] Wang J, Zhang Z, Cai Y, et al. A comprehensive study of heterogeneous mismatch repair expression in solid tumors reveals different immunohistochemical patterns and distinct genetic mechanisms[J]. *Am J Surg Pathol*, 2024, 48(4): 417-425. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002158.
- [41] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(22): 5248-5257.
- [42] Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(6): 1804-1811. DOI: 10.1053/gast.2002.37070.
- [43] Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers[J]. *J Mol Diagn*, 2006, 8(3): 305-311. DOI: 10.2353/jmoldx.2006.050092.
- [44] 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.
- [45] 中国医师协会医学技师委员会病理技术专家组, 中国医学装备协会病理装备分会标准化部, 中国研究型医院学会病理学专业委员会病理技术学组, 等. 微卫星不稳定性(MSI)检测技术专家共识 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, 40(3): 228-235. DOI: 10.1315/j.cnki.cjcep.2024.03.02.
- [46] Zhu L, Huang Y, Fang X, et al. A novel and reliable method to detect microsatellite instability in colorectal cancer by next-generation sequencing[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(2): 225-231. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.007.
- [47] Xu M, Li Y, Liu Y, et al. The development and implementation of pathological parameters and molecular testing impact prognosis of colorectal adenocarcinoma[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):74-85. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.02.001.
- [48] Ali-Fehmi R, Krause H, Oberley MJ, et al. Analysis of concordance between microsatellite instability by next generation sequencing (NGS-MSI) and mismatch repair deficiency by immunohistochemistry (IHC-MMR) in >28, 000 colorectal tumors[J]. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 4, abstr 30). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.30.
- [49] Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry[J]. *J Mol Diagn*, 2008, 10(4): 293-300. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.080031.
- [50] Stelloo E, Jansen A, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1): 96-102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542.
- [51] Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 65(5):1291-1298. DOI: 10.1086/302612.
- [52] Bao F, Panarelli NC, Rennert H, et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(12): 1798-1804. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f906cc.
- [53] Vikas P, Messersmith H, Compton C, et al. Mismatch repair and microsatellite instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Endorsement of College of American Pathologists Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(10):1943-1948. DOI: 10.1200/JCO.22.02462.
- [54] Jhiang SM. The RET proto-oncogene in human cancers[J]. *Oncogene*, 2000, 19(49): 5590-5597. DOI: 10.1038/sj.onc.1203857.
- [55] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261-1273. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
- [56] Wang F, Zhao Q, Wang YN, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10): 1504-1506. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2963.
- [57] Wang J, Li R, Li J, et al. Comprehensive analysis of oncogenic fusions in mismatch repair deficient colorectal carcinomas by sequential DNA and RNA next generation sequencing[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 433. DOI: 10.1186/s12967-021-03108-6.
- [58] Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1394-1401. DOI: 10.1093/annonc/mdy090.
- [59] Wang J, Yi Y, Xiao Y, et al. Prevalence of recurrent

- oncogenic fusion in mismatch repair-deficient colorectal carcinoma with hypermethylated MLH1 and wild-type BRAF and KRAS[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(7):1053-1064. DOI: 10.1038/s41379-019-0212-1.
- [60] Wang J, Li R, He Y, et al. Next-generation sequencing reveals heterogeneous genetic alterations in key signaling pathways of mismatch repair deficient colorectal carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(12):2591-2601. DOI: 10.1038/s41379-020-0612-2.
- [61] Zhang Z, Pang J, Chen L, et al. Pan-tropomyosin receptor kinase immunohistochemistry is a feasible routine screening strategy for NTRK fusions in mismatch repair-deficient colorectal carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2022, 129:21-31. DOI: 10.1016/j.humphath.2022.08.001.
- [62] Chung C. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in colorectal cancer: a 2021 update on current development, evidence, and recommendation[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(4): 850-869. DOI: 10.1177/10781552211005525.
- [63] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 738-746. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
- [64] Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9): 1290-1300. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3.
- [65] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4):518-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5.
- [66] Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer[J]. *Genet Med*, 2020, 22(12): 2089-2100. DOI: 10.1038/s41436-020-0922-2.
- [67] Ma X, Dong L, Liu X, et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 216. DOI: 10.1186/s13046-022-02422-1.
- [68] He J, Ouyang W, Zhao W, et al. Distinctive genomic characteristics in POLE/POLD1-mutant cancers can potentially predict beneficial clinical outcomes in patients who receive immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2): 129. DOI: 10.21037/atm-20-7553.
- [69] León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma[J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 323-335. DOI: 10.1002/path.5372.
- [70] Walk EE, Yohe SL, Beckman A, et al. The cancer immunotherapy biomarker testing landscape[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(6): 706-724. DOI: 10.5858/arpa.2018-0584-CP.
- [71] Chen G, Peng J, Xiao Q, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):80. DOI: 10.1186/s13045-021-01089-z.
- [72] Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346): 346ra92. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6219.
- [73] Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1710-1717. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3616.
- [74] Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1124-1131. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0528.
- [75] Kotani D, Oki E, Nakamura Y, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1):127-134. DOI: 10.1038/s41591-022-02115-4.
- [76] Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2261-2272. DOI: 10.1056/NEJMoa2200075.
- [77] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. 实体瘤分子残留病灶(MRD)检测共识[J]. *中华病理学杂志*, 2024, 53(11): 1088-1094. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20240627-00420.
- [78] Yu J, Ding PR, Jiang W. Screening and management of Lynch syndrome: the Chinese experience[J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2023, 36(6): 369-377. DOI: 10.1055/s-0043-1767706.
- [79] 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(1): 64-77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.013.
- [80] Kyriakidis F, Kogias D, Venou TM, et al. Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis[J]. *Appl Clin Genet*, 2023, 16: 139-153. DOI: 10.2147/TACG.S372241.
- [81] Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer [J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(1): 11-23. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.034.
- [82] Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1086-1095. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0012.
- [83] Thompson AB, Sutcliffe EG, Arvai K, et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer[J]. *Fam Cancer*, 2022, 21(4):415-422. DOI: 10.1007/s10689-021-00285-7.
- [84] 陆国辉. 遗传性肿瘤遗传咨询[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
- [85] Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 734-738. DOI: 10.1136/gut.2010.229104.
- [86] Sun Q, Wang XY, Guo GJ, et al. Global research landscape of Peutz-Jeghers syndrome and successful endoscopic management of intestinal intussusception in patients with recurrent laparotomies[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(8):2702-2718. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i8.2702.

- [87] Pandit N, Neupane D, Deo KB. Peutz-Jeghers syndrome: a case series[J]. Int J Surg Case Rep, 2024, 122: 110117. DOI: 10.1016/j.ijscr.2024.110117.
- [88] Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and management of Juvenile polyposis syndrome in children and adults-secondary publication[J]. J Anus Rectum Colon, 2023, 7(2): 115-125. DOI: 10.23922/jarc.2023-002.
- [89] Carballal S, Balaguer F, Ijspeert J. Serrated polyposis syndrome; epidemiology and management[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2022, 58-59: 101791. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101791.
- [90] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3. 2024. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal, endometrial, and gastric[EB/OL]. (2024-10-31)[2024-10-31].
- [91] Maratt JK, Stoffel E. Identification of Lynch syndrome[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(1): 45-58. DOI: 10.1016/j.giec.2021.09.002.
- [92] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(10): 919-932. DOI: 10.1056/NEJMr012242.
- [93] Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(1): 49-55. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70265-5.
- [94] Liu J, Zeng SC, Wang A, et al. Two missense STK11 gene variations impaired LKB1/adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling in Peutz-Jeghers syndrome[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(4): 1532-1546. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i4.1532.
- [95] Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome[J]. Gut, 2010, 59(9): 1222-1225. DOI: 10.1136/gut.2009.200741.
- [96] Cejas P, López-Gómez M, Aguayo C, et al. Analysis of the concordance in the EGFR pathway status between primary tumors and related metastases of colorectal cancer patients: implications for cancer therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2012, 12(2): 124-131. DOI: 10.2174/156800912799095162.
- [97] Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(24): 2956-2962. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2994.
- [98] Evrard C, Messina S, Sefrioui D, et al. Heterogeneity of mismatch repair status and microsatellite instability between primary tumour and metastasis and its implications for immunotherapy in colorectal cancers[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4427. DOI: 10.3390/ijms23084427.
- [99] 医疗机构临床基因扩增管理办法. 卫生部办公厅关于印发《医疗机构临床基因扩增管理办法》的通知[EB/OL]. 卫办医政发〔2010〕194号.(2010-12-10).
- [100] 中华医学会病理学分会, 中国医师协会病理科医师分会, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会, 等. 分子病理诊断实验室建设指南(试行)[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(6): 369-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.06.001.
- [101] 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 结直肠癌分子检测高通量测序中国专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 253-264. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.03.011.
- [102] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists[J]. J Mol Diagn, 2017, 19(1): 4-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
- [103] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

·读者·作者·编者·

中华医学杂志社对一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学杂志社的声誉和广大读者的利益,现将中华医学杂志社对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。(2)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(3)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(4)编辑部认为文稿有一稿两投

嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学杂志社发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

(中华医学杂志社)