

# 林奇综合征患者预防性切除子宫及双侧输卵管卵巢以降低妇科肿瘤发生风险：29例临床病理研究及文献复习

Faysal A. Fedda, M.D., Elizabeth D. Euscher, M.D., Preetha Ramalingam, M.D.,  
and Anais Malpica, M.D.

**摘要：**林奇综合征 (LS) 患者罹患结肠癌、子宫内膜癌及卵巢癌的风险较普通人群明显增高。为降低或预防 LS 患者妇科恶性肿瘤发生而进行的子宫及双侧输卵管卵巢切除术 (RRHSO) 已被证明是一种经济有效的干预措施。而关于 RRHSO 中偶然发现的妇科恶性肿瘤研究很有限。此外，针对该类手术标本的最佳处理推荐方法也尚未达成共识，部分选择镜检全部子宫内膜、输卵管及卵巢组织，而部分仅选择上述部位具代表性的病变用以镜下观察。本文研究了 13 年间于我院进行风险预防性妇科手术的 29 例 LS 患者的临床病理结果。通过追踪患者病程、病理结果收集相关临床病理信息。17% (5/29) 的病例发现明显的病理性改变，均表现为子宫内膜增生。其中 4 例具有非典型性，1 例无非典型性。所有病例于术前子宫内膜诊刮时已有阳性发现。为了进一步研究送检全部完整子宫内膜、卵巢和输卵管的推荐防范及术前子宫内膜诊刮取样的实用性，我们对所有文献报道中施行 RRHSO 且有偶然病理性发现的病例进行了回顾。我们的研究结果与文献回顾均支持即使在无肉眼可见病变的情况下，亦应当检取全部子宫内膜及双侧附件。此外，我们的研究结果显示，作为接受 RRHSO 的 LS 患者检查的一部分，术前子宫内膜诊刮具有明显的收益。

**关键词：**林奇综合征-子宫切除术-输卵管卵巢切除术-预防性-子宫内膜-子宫内膜癌-子宫内膜增生-卵巢-输卵管-偶发性

(*IJGP2020 Jul.;39(4):313-320*)

From the Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

Presented in part at the 108th annual meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, National Harbor, Maryland, March 16–21, 2019.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Anais Malpica, MD, Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77098. E-mail:amalpica@mdanderson.org.

**林**奇综合征 (LS) 是一种常染色体显性遗传疾病，主要影响 DNA 错配修复 (MMR) 基因，*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*，罕见情况下亦可影响 *EPCAM* 基因<sup>[1]</sup>。LS 与多种恶性肿瘤发生风险升高相关，尤其是结直肠癌、子宫内膜癌以及卵巢癌。罹患 LS 患者终生发生子宫内膜癌的风险高达 60%、发生卵巢癌的风险高达 14%<sup>[1-5]</sup>。

目前，按照美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南建议，子宫切除术是降低这类患者，尤其那些已完成生育的女性发生恶性肿瘤风险的一种选择。然而，由于缺乏具基因特异性的输卵管和卵巢癌发生风险的研究报道，是否应行双侧输卵管卵巢切除尚不明确<sup>[6]</sup>。LS 患者施行预防性的子宫及双侧输卵管卵巢切除术 (RRHSO) 已被证实是一种能够经济有效管理并降低妇科恶性肿瘤发病风险的处理方式<sup>[7,8]</sup>。约有 70% 的可疑 LS 携带者选择在明确基因检测结果 3 年内完成该手术<sup>[9]</sup>。

施行 RRHSO 的 LS 患者的病变组织学类型包括：隐匿性子宫内膜癌，占比 12.5%<sup>[10]</sup>；子宫内膜增生，占比 25%<sup>[11]</sup>；偶发性卵巢癌，占比 4%<sup>[12]</sup>，以及罕见的偶发性输卵管癌<sup>[13]</sup>。与依据细致标准化流程接受卵巢输卵管切除术 (RRSO) 的 *BRCA*<sup>[1/2]</sup> 基因突变患者相比，LS 患者施行 RRHSO 的相关流程尚未建立<sup>[14]</sup>。虽然如此，部分学者仍建议将 LS 患者 RRHSO 术后全部子宫内膜、卵巢和输卵管送检以进行显微镜下观察。由于对这类病例的经验认识有限，该建议已得到国际妇科病理学家协会子宫内膜癌专题组的支持<sup>[15]</sup>。

此外，关于术前诊刮 (EMBs) 在 LS 患者中发现子宫内膜潜在病变的作用评价上尚存有争议<sup>[10-12,16,17]</sup>。

本研究中，我们观察分析于我院施行 RRHSO 的 LS 病例的临床病理资料并对相关文献进行综述，用以明确全部取材子宫内膜、卵巢及输卵管并于显微镜下检查及子宫内膜术前诊刮发现子宫内膜恶性肿瘤或癌前病变的临床病理价值。

## 材料和方法

本研究于开始之前已获得机构审查委员会的批准。2005至2018年间接受预防性妇科手术的LS患者的临床病理资料均检索自美国德州大学MD安德森癌症中心病理学系。预防性/降低风险手术仅作为针对已证实存在子宫内膜及卵巢癌遗传学风险的无症状患者的选择性手术。那些术前已确诊为妇科恶性肿瘤及影像学检查发现可疑附件包块的患者应排除在外。以下信息均摘自病理报告结果及电子病历资料，具体包括：患者年龄、个人及家族罹患恶性肿瘤病史、基因检测结果、EMB监测结果，术前EMB结果、临床症状（若有）、子宫颈抹片检查结果（若有）、子宫切除标本的大体发现、组织蜡块的送检数目、切除标本诊断结果以及临床随访。

## 结果

### 临床发现

29例诊断为LS并接受预防性妇科手术的患者被纳入

本研究(表1)。患者的年龄从34岁到69岁不等(平均及中位年龄为50岁)。28例患者接受了全子宫及双侧输卵管卵巢切除术,1例患者接受了全子宫及双侧输卵管切除术。该例患者卵巢保留的具体原因尚不清楚。4名患者因结肠癌行结肠切除术的同时予以预防性妇科手术。

18例(62%)患者在预防性妇科手术前已有恶性肿瘤病史,最常见的是结肠腺癌(13/18,72%)、乳腺导管癌(2/18,11%)和甲状腺乳头状癌(2/18,11%)。胰腺腺癌合并皮脂腺癌1例(1/18,5%)。9例(9/29,31%)患者其家庭成员曾被诊断为癌症或被证实存在LS相关基因突变。所有患者均有家族癌症史,如:结肠癌(19/29)、乳腺癌(10/29)、子宫内膜癌(4/29)、卵巢癌(2/29)、肺癌(4/29)、前列腺癌(4/29)、膀胱癌(1/29)、黑色素瘤(1/29)、淋巴瘤(1/29)和肉瘤(1/29)。28/29名患者有基因检测结果。最常见的突变是**MLH1**(11/28,39%),其次是**MLH2**(7/28,25%)、**PMS2**(7/28,25%)和**MSH6**(3/28,10%)。1

表1. 施行RRHSO的LS患者临床病理发现总结

病例	年龄(岁)	监测性活检(#)	术前EMB活检	术前EMB结果	肉眼发现(子宫内膜及附件)	子宫内膜最终病理诊断	林奇基因
1	53	否	是	灶性子宫内膜样EC, FIGO 1级	无	小灶EH伴非典型性	<i>MLH1</i>
2	39	否	是	灶性EH无非典型性	无	灶性EH伴非典型性	<i>MSH2</i>
3	50	否	是	子宫内膜息肉/EH无非典型性	无	灶性EH伴非典型性	<i>MLH1</i>
4	47	是(2)	是	灶性腺体拥挤及化生性改变	子宫内膜息肉	灶性EH伴非典型性合并子宫内膜息肉	<i>MLH1</i>
5	49	是(9)	是	灶性EH无非典型性	子宫内膜息肉	灶性EH伴非典型性合并子宫内膜息肉	<i>MSH6</i>
6	36	是(4)	是	正常子宫内膜	卵巢囊肿	不活跃子宫内膜	<i>MSH2</i>
7	60	否	是	不活跃子宫内膜/息肉	附件周围肿物	不活跃子宫内膜	NA
8	45	否	是	雌激素效应	卵巢囊肿	雌激素效应	<i>PMS2</i>
9	34	否	是	月经期子宫内膜	无	月经期子宫内膜	<i>PMS2</i>
10	69	否	是	不活跃子宫内膜	无	不活跃子宫内膜	<i>PMS2</i>
11	67	否	是	子宫内膜息肉	无	不活跃子宫内膜	<i>PMS2</i>
12	40	是(1)	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>PMS2</i>
13	62	是(2)	否	NA	子宫内膜息肉	子宫内膜息肉	<i>PMS2</i>
14	40	是(2)	否	NA	子宫内膜息肉	雌激素效应	<i>MLH1</i>
15	56	是(2)	否	NA	卵巢囊肿	不活跃子宫内膜	<i>MSH2</i>
16	47	是(3)	否	NA	无	增生期子宫内膜	<i>MSH2</i>
17	44	是(2)	否	NA	卵巢囊肿	雌激素效应	<i>PMS2</i>
18	43	是(1)	否	NA	卵巢囊肿	不活跃子宫内膜	<i>MLH1</i>
19	68	是(1)	否	NA	子宫内膜息肉	子宫内膜息肉	<i>MSH6</i>
20	55	是(2)	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>MSH2</i>
21	54	是(1)	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>MSH2</i>
22	54	是(1)	否	NA	卵巢囊肿	不活跃子宫内膜	<i>MLH1</i>
23	52	是(2)	否	NA	卵巢囊肿	雌激素效应	<i>MLH1</i>
24	54	否	否	NA	无	活跃子宫内膜	<i>MSH6</i>
25	46	否	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>MLH1</i>
26	34	否	否	NA	无	增生期子宫内膜	<i>MLH1</i>
27	59	否	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>MLH1</i>
28	50	否	否	NA	无	不活跃子宫内膜	<i>MSH2</i>
29	37	否	否	NA	子宫内膜息肉	子宫内膜息肉	<i>MLH1</i>

EC: 子宫内膜癌; EH: 子宫内膜增生; EMB: 子宫内膜刮诊检查; NA: 不适用。

例为 *PMS2* 和 *CHEK2* 突变, 1 例伴有 *MSH2* 和 *RET* 突变。

15 例患者在手术前进行了定期 EMB 监测 (活检次数从 1 到 9 次不等, 平均 2.3 次)。通常于结肠镜定期检查的同时进行 EMB 监测 (间隔 6-12 个月)。患者平均监测时长 27 个月 (范围 2-134 个月不等), 诊刮结果均为阴性。11 例患者进行了术前内膜诊刮, 其中 3 人曾接受定期内膜动态监测。18 例患者于我院行巴氏涂片检查 (1-10 张涂片, 平均 2.2 张)。最近的巴氏涂片检查结果显示其中 1 例为 AGCUS (病例1), 1 例为 ASCUS (病例14), 其余患者术前均为阴性。所有患者均无生殖系统相关临床症状。

所有患者都进行了术后随访。随访时间为 1 ~ 140 个月 (平均 45 个月)。所有患者术后均未发生妇科恶性肿瘤, 1 例患者发生结肠癌术后局部复发, 1 例发生乳腺癌局部复发。此外, 1 例患者在子宫切除术后被诊断为结肠腺癌。

### 病理发现

#### 大体特征

6 例患者大体发现子宫内息肉 (6/29, 21%)。其余病例肉眼检查子宫内膜正常。8 例患者发现附件或附件周围肿块/囊肿 (8/28, 28%)。6 例患者 (6/29, 21%) 出现输卵管

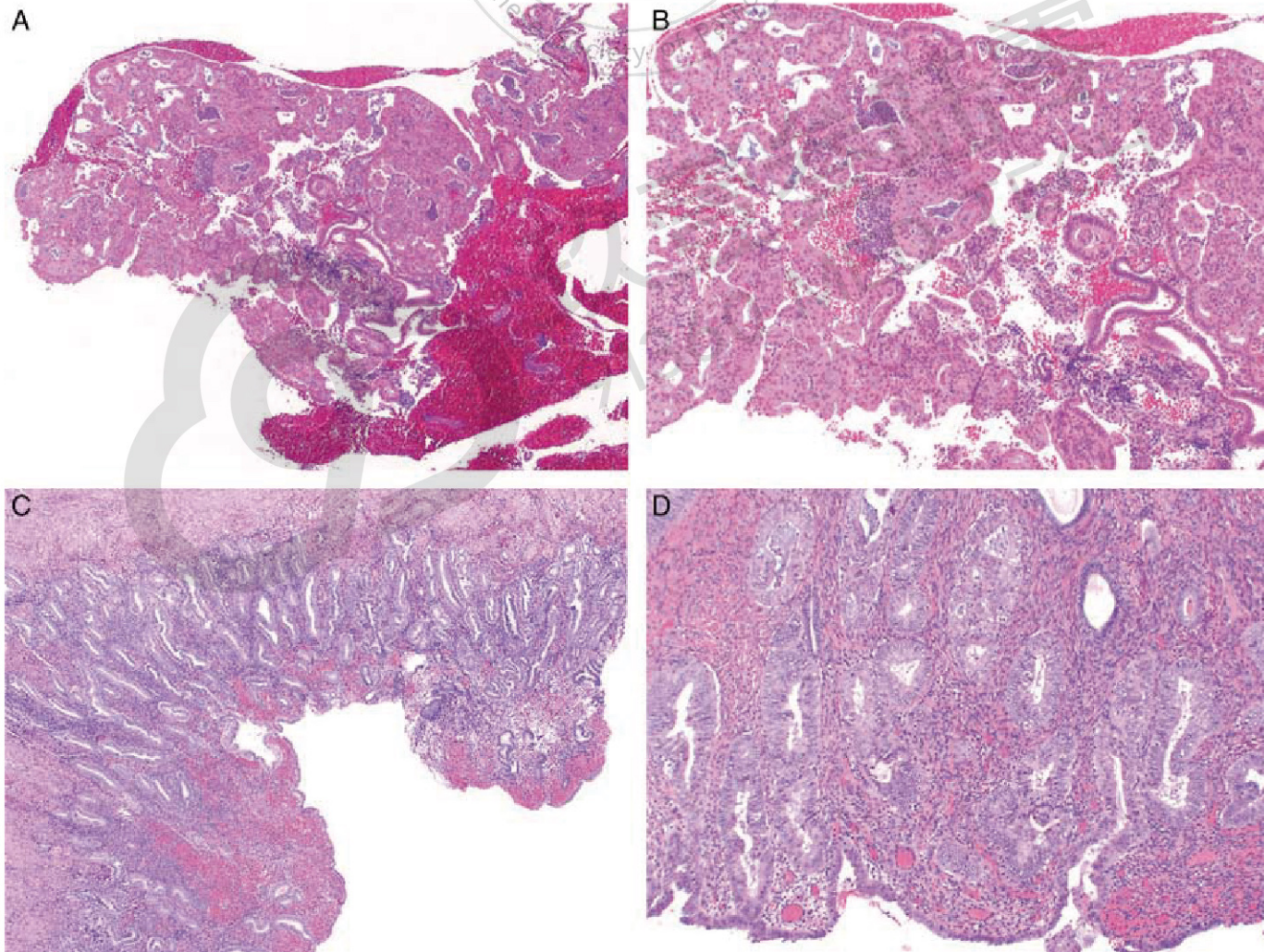


图1. 病例1: (A、B) 子宫内膜活检显示发生于子宫内膜的破碎的子宫内膜样癌, FIGO 1级; (C、D) 切除标本显示残余子宫内膜灶性非典型增生。

周围小囊肿。鉴于部分病例的术前活检结果均为阴性以及大体标本未见明显病变，本研究将手术切除子宫内膜及附件组织全部送检，其中子宫内膜全检 23 例 (23/29, 79%)，卵巢全检 22 例 (22/28, 78%)，输卵管全检 22 例 (22/29, 76%)。每例手术标本用于镜检的组织块数量平均为 26 块 (范围 9-50 不等)，完全送检病例平均镜检组织块 29 个，而部分送检病例平均镜检组织块仅 17 个。

## 显微镜下发现

29 例中 5 例 (病例 1-5, 表 1) (5/29, 17%) 最终镜检发现子宫内膜增生性病变。其中 4 例伴有非典型性, 1 例不伴非典型性; 2 例 (病例 4 和 5, 表 1) 子宫内膜增生合并子宫内膜息肉。所有患者术前均行 EMB, 1 例见局灶腺体拥挤, 3 例有局灶性子宫内膜增生, 1 例为局灶性子宫内膜样癌, FIGO1 级 (图 1)。其中 2 名患者 (病例 4 和 5, 表 1) 曾接受内膜监测性诊刮活检, 结果均为阴性。最后一次监测诊刮分别于术前 4 月和 6 月进行。

2 例输卵管发现局灶性上皮异型性 (病例 10 和 19, 表 1); 然而, 免疫组化并不支持浆液性输卵管上皮内癌的诊断。2 例患者为良性浆液性肿瘤, 类型为囊腺瘤或腺纤维瘤 (22 例和 23 例, 表 1)。6 例患者于附件发现子宫内膜异位症 (6/29, 20%), 2 例发生于卵巢, 1 例于输卵管卵巢同时发生, 1 例发生于输卵管, 2 例发生于附件周围组织。

## 讨论

本单一中心机构研究纳入因 LS 行预防性妇科手术的 29 例病例中, 最终发现 17% 的病例伴有明显的异常病理改变。与以往的研究结果不同, 本研究中无一例患者于最终病理检查时发现子宫内膜癌。1 例于术前病理活检发现局灶性子宫内膜样腺癌, FIGO1 级; 但其术后标本未见癌残存。本研究中的所有患者均未检出卵巢或输卵管恶性肿瘤。

大体检查示 6 例患者合并子宫内膜息肉, 其中 2 例镜检伴有子宫内膜局灶性增生。这类改变于术前检查并未发现<sup>[11,16,17]</sup>。其余 3 例检出子宫内膜病变的患者, 在大体检查时未见明显特殊。尽管先前的动态监测活检结果为阴性, 但是所有证实存在子宫内膜病变的病例于术前 EMB 时均有阳性发现, 这显示出术前子宫内膜取样的重要价值。

为了进一步研究送检全部子宫内膜、卵巢和输卵管进行镜

检的推荐方法及子宫内膜术前诊刮的实用性, 我们对所有文献报道中实施 RRHSO 时伴有偶然病理发现的病例进行了回顾。结果总结在表 2 中。

据报道, LS 患者行预防性子宫及输卵管卵巢切除术后偶然发现的子宫内膜癌病例, 大部分呈临床低分期及病理低级别表现, 且在对子宫切除标本大体检查时即可发现异常。Karamurzin 及其同事于一项针对 25 例进行 RRHSO 的 LS 患者的研究中报道了 2 例子宫内膜癌, 均为低分期, FIGO 1 级, 镜下均为发生于非典型增生背景下的子宫内膜样癌。值得注意的是, 其中 1 例的 EMB 发现有“表浅宫颈黏膜及粘液”, 而作者将这一发现归因于黏液上皮化生。此外, 有 2 例在子宫切除术后诊断为非典型增生, 而其术前内膜诊刮显示 1 例为萎缩性子宫内膜, 而另 1 例为增生性子宫内膜伴局灶腺体拥挤。但该研究未提供标本大体检查数据<sup>[12]</sup>。

Bartosch 及同事于一项针对 39 例进行 RRHSO 的 LS 患者的研究中报道了 3 例子宫内膜癌。其中 1 例仅为镜下肿瘤 (直径: 0.6cm 大小), 伴有多灶子宫内膜增厚的背景; 而另外 2 例肉眼可见异常改变。1 例既往 EMB 提示不伴非典型性的子宫内膜增生。所有病例均为 FIGO IA 期。该研究推荐即使在没有肉眼可见病变的情况下, 也应将全部的子宫内膜送检<sup>[17]</sup>。Downes 及同事在一项针对 25 例进行 RRHSO 的 LS 患者的研究中报道 2 例子宫内膜癌、6 例子宫内膜非典型增生。其中 1 例癌为 FIGO 1 级, 另 1 例癌为 FIGO 2 级, 2 例肿瘤均肉眼可见。3 例非典型增生病例肉眼未见明显改变。该研究同样认为子宫内膜组织应全部送病理检查。

Schmeler 和同事报道了 3 例偶发性子宫内膜癌, 占研究病例的 5%, 2 例为 FIGO I 期, 1 例为 II 期。该研究未提供其他数据<sup>[7]</sup>。Pistorius 及同事分别于 2 篇文章中报道了 4 例同期行结直肠手术及 RRHSO 术的 LS 患者, 其中 3 例尽管术前妇科检查阴性, 但最终镜下检查发现子宫内膜样癌。3 例均分期为 T1bN0M0。报道未提供关于子宫切除标本的大体检查及术前诊刮 (若有) 的相关信息<sup>[18, 20]</sup>。Chung 等<sup>[19]</sup>报道 1 例混合型子宫内膜癌, 术后标本证实为子宫内膜样癌混合透明细胞癌, 临床分期为 IIA 期。

Tzortzatos 等<sup>[23]</sup>在 41 名 LS 患者中意外发现 3 例子宫内膜癌, 其中 1 名患者术前 EMB 正常。而 Frey 等<sup>[24]</sup>报道了 1 例临床无症状的 LS 患者于 EMB 发现子宫内膜浆液性癌。

在最近的一项研究中, Wong 及其同事探讨了对遗传性妇

表2: RRHSO手术标本中发现偶然病变的LS病例文献综述

参考文献	行预防性手术病例数	偶然发现的子宫内 膜癌	偶然发现的子宫 内膜癌前病变	子宫肉 眼所见	偶然发现的卵巢/ 输卵管癌	输卵管/ 卵巢大体所见	术前子宫内 膜诊刮 (活检/有子宫 内膜病变的患者)	术前内 膜诊刮 结果
Pistorius et al. (18)2	1	1例, 子宫内 膜腺癌, FIGO1级, pT1bNOM0	0	NA	未提及	NA	未提供	NA
Chung et al. (19)	1	1例, 子宫内 膜样及透 明细胞混 合性腺癌	0	EC: 大 体肿瘤	0	NA	未行	NA
Schmeler et al. (7)	61	3例-2 例II期, 1例II期	0	NA	0	NA	未行	NA
Pistorius et al. (20)	4	2例-2 pT1bNOM0	0	NA	未提及	NA	未提供	NA
Palma et al. (13)	1	1例子 宫内透 明细胞 癌	0	无	输卵 管: FIGO IA期 宫内 膜及透 明细胞 混合性 腺癌	无	1/1	EH无 非典型 性
Jarvinen et al. (21)	48	1例, FIGO期	NA	NA	0	NA	NA	NA
Mills et al. (22)	未提供	2例, 1例子 宫内透 明细胞 癌, 1例 宫颈 (MMR无 突变)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Karamurzin et al. (12)	25	2例, 均为子 宫内透 明细胞 癌, FIGO 期	3	无(显 微镜下 肿瘤)	卵 巢: 混 合性 宫内 膜及 透明 细胞 腺癌 1例	卵 巢: 侵 及结 肠壁	3/5	无EC 或EH 伴非 典
Downes et al. (11)	25	2例均 为子宫 内透 明细胞 癌, 1 例FIGO I期, 1例FIGO II期	6	EC: 2 例: 肉 眼可 见EH 伴非 典; 3例肉 眼可 见	0	NA	NA	NA
Lachiewicz et al. (10)	24	3例, 1例IA 期, 2级 宫内透 明细胞 癌, 1 例IA 期, 宫 内透 明细胞 癌伴 粘液 分化及 灶性 绒毛 管状 结构, 1例II 期, 2 级 宫内透 明细胞 癌	0	NA	卵 巢: 宫 内透 明 细胞 混 合性 腺癌	卵 巢: 2.3cm 复 杂性 囊肿	1/3	EH 伴非 典
Tzortzatos et al. (23)	39(+2 例仅 行BSO)	3例, 子宫 内透 明细胞 癌, FIGOIA 期	1	NA	0	NA	1/4	无 病理 发现
Freyetal. (24)	1	1例子 宫内透 明细胞 癌, FIGO IA期	0	NA	0	NA	1/1	浆 液性 癌
Bartosch et al. (17)		3例, 2例子 宫内透 明细胞 癌, FIGO1 级, IA 期, 1例子 宫内透 明细胞 癌, FIGO2 级, IA 期	6 (4例 具非 典型 性, 2 例无 非典 典型 性)	子 宫内 透 明 细胞 癌: 2 例均 肉眼 可见; EH 伴非 典: 4 例, 3 例内 膜增 厚, 1 例无 肉眼 发现	0	NA	4/9	3 例中 2例 EH 伴非 典型 性
Wong et al. (16)	27	1例, 子宫 内透 明细胞 癌, FIGO IA期	2	子 宫内 透 明 细胞 癌: 肉 眼可 见; EH 伴非 典: 肉 眼未 见	0	NA	2/3 (术前 2月 进行)	EH 伴非 典型 性
本研究	29	0	5 (4例 伴非 典型 性 1例 不伴 非典 典型 性)	EH 伴非 典: 2 例 大体 见子 宫内 透 明 膜 息肉	0	无	5/5	灶 性EH (3例)、 灶 性子 宫内 透 明 细胞 癌 (1例)、 灶 性 腺体 拥挤 伴 化生 性改 变 (1例)

Ca: 癌症、EC: 子宫内膜癌、EH: 子宫内膜增生、FT: 输卵管、NA: 未提供、OV: 卵巢

科癌症综合征患者进行RRHSO术中评估的潜在收益。该研究报道了1例经子宫切除术大体检查意外发现的FIGO 1级子宫内膜样癌患者。患者最近的EMB为术前2月,结果显示子宫内膜萎缩。该研究强调了术中评估的潜在好处,甚至对术前活检为阴性的患者也是如此<sup>[16]</sup>。本文中所报道的29例患者均未行术中评估,但这并不改变患者的临床分期及疾病转归。

偶然发现的卵巢和输卵管癌罕见,文献中仅见少数病例报道。Palma和同事报道了1例同步发生于子宫内膜的透明细胞癌和发生于输卵管的子宫内膜样及透明细胞混合性癌。两个部位的肿瘤均未被肉眼发现<sup>[13]</sup>。另外还有2例发生于卵巢的子宫内膜样和透明细胞混合性腺癌,1例侵犯结肠壁,另1例卵巢有2.3 cm的复杂囊肿<sup>[10,12]</sup>。

总之,我们的结果与文献综述一致,术前子宫内膜诊刮对于决定患者手术类型和是否在初次手术时进行临床分期方面起着关键作用。尽管大量的预防性子宫切除术强调大多数子宫内膜癌在大体检查中已显示异常(7/8例),但先兆病变似乎经常被忽略或不能在大体上被识别。文献中就曾报道一例罕见的偶发性输卵管癌在大体检查中未被发现。综上所述,加之文献报道中部分预防性子宫切除术病例无肉眼检查的相关细节,支持如下观点:在获得更广泛的经验之前,推荐将肉眼未见异常改变的RRHSO术后子宫内膜及附件标本全部送病理检查。

## 参考文献

1. Buza N, Ziai J, Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2016; 16:591–604.
2. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenter* 2009;137:1621–7.
3. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PloS One* 2013;8:e79737.
4. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:229–40.
5. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105:569–74.
6. NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2018 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal; 2018.
7. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–9.
8. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18–25.
9. Yurgelun MB, Mercado R, Rosenblatt M, et al. Impact of genetic testing on endometrial cancer risk-reducing practices in women at risk for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol* 2012;127:544–51.
10. Lachiewicz MP, Kravochuck SE, O’Malley MM, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol* 2014;132:434–7.
11. Downes MR, Allo G, McCluggage WG, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology* 2014;65:228–39.
12. Karamurzin Y, Soslow RA, Garg K. Histologic evaluation of prophylactic hysterectomy and oophorectomy in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013;37:579–85.
13. Palma L, Marcus V, Gilbert L, et al. Synchronous occult cancers of the endometrium and fallopian tube in an MSH2 mutation carrier at time of prophylactic surgery. *Gynecol Oncol* 2008;111:575–8.
14. Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, et al. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol* 2006;13:1–7.
15. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S9–24.
16. Wong S, Ratner E, Buza N. Intra-operative evaluation of prophylactic hysterectomy and salpingo-oophorectomy specimens in hereditary gynaecological cancer syndromes. *Histopathology* 2018;73:109–23.

17. Bartosch C, Pires-Luis AS, Meireles C, et al. Pathologic findings in prophylactic and nonprophylactic hysterectomy specimens of patients with Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1177-91.
18. Pistorius SR, Nagel M, Kruger S, et al. Combined molecular and clinical approach for decision making for surgery in HNPCC patients: a report on three cases in two families. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:402-7.
19. Chung L, Broaddus R, Crozier M, et al. Unexpected endometrial cancer at prophylactic hysterectomy in a woman with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102(pt 2):1152-5.
20. Pistorius S, Kruger S, Hohl R, et al. Occult endometrial cancer and decision making for prophylactic hysterectomy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;102:189-94.
21. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793-7.
22. Mills AM, Liou S, Kong CS, et al. Are women with endocervical adenocarcinoma at risk for Lynch syndrome? Evaluation of 101 cases including unusual subtypes and lower uterine segment tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:463-9.
23. Tzortzatos G, Andersson E, Soller M, et al. The gynecological surveillance of women with Lynch syndrome in Sweden. *Gynecol Oncol* 2015;138:717-22.
24. Frey MK, David-West G, Mittal KR, et al. Utility of endometrial sampling prior to risk-reducing hysterectomy in a patient with Lynch syndrome. *E Cancer Medical Science* 2016;10:613.

(杨开选 翻译 刘爱军 审校)