

文章编号:1005-6947(2004)04-0295-03

· 综述 ·

家族性腺瘤性息肉病

廖国庆 综述 晏仲舒 审校

(中南大学湘雅医院 普外科,湖南长沙 410008)

摘要:温习近十年来有关家族性腺瘤性息肉病的文献,结合笔者在临床上对此病诊断和治疗的经验,对该病的遗传、病理及临床特点,诊断和治疗方面的进展作一综述,以增加对此病的认识,有助于正确处理家族性腺瘤性息肉病。

关键词:息肉病综合征,家族性;综述文献

中图分类号:R730.269;R44

文献标识码:A

家族性腺瘤性息肉病(FAP)为常染色体显性遗传病,以大肠黏膜上多发性息肉为特征。外显率为80%~100%,男女受累机会均等。据西方国家报告发生率约1:5000~25000。APC基因突变携带者其终生癌变率几乎是100%。虽然FAP癌变仅占全部大肠癌的5%,但它是完全可以预防的,因此,及时发现、及时治疗十分重要。

1 临床特点

80%患者有家族史;20%无家族史,属于新的突变或父辈死亡无从查考^[1]。青春期(平均16岁)开始出现息肉(也可稍早),症状为便秘、稀便、腹痛、便血、贫血。症状出现时可能已有恶变。少数也可在60~70岁才发病。息肉通常较小(5~10mm),若大于10mm则癌变机会为47%,达2~3cm时则肯定为癌。在西方,尽管进行了筛查,仍约有25%的患者在行结肠切除时已发生了癌变^[2]。本病有多系统病变,因此,过去所描述的一些综合征不过是本病的不同的临床表型^[3]。常伴有胃底息肉和胃窦部息肉,但癌变率很低。十二指肠腺瘤性息肉多集中在壶腹部,到中老年期常发生癌变,为本病

全结肠切除手术后患者死亡的主要原因^[4]。空回肠也可出现息肉,但恶变者较少。腹壁或肠系膜纤维瘤病或硬纤维瘤(desmoid)约见于1/3的患者,常导致肠梗阻或肠血管受压(18%~38%)。其它肠外表现为:头面部骨瘤或软组织纤维瘤、牙异常、表皮样囊肿(Gardner综合征),脑瘤(Turcot综合征)。甲状腺癌,肝(胰)母细胞瘤,泌尿系肿瘤,视网膜色素上皮细胞增生(CHRPE),后者无症状^[2],没有临床意义,但有助诊断。

2 遗传特征

APC基因突变为本病病因。APC基因于1986年由Lepper等发现(定位于5q21)并于1991由日美科学家克隆出来^[5,6]。APC属抑瘤基因,其蛋白质产物310kD,对上皮细胞更新起调节作用,同时在细胞增殖、分化、迁移和凋亡方面也起着调控作用。APC基因有15个外显子,8550个碱基对。2个等位基因之一发生突变即可致病。

FAP的基因型和表型关系十分复杂。即使相同的APC基因突变也可以有不同的表型,在一个家族中患者的临床表现也可有不同,这可能与遗传或环境疾病修饰因素有关。APC基因5'端3,4号外显子突变,3'端1578编码区以远突变出现减弱型(attenuated type)FAP^[7],其腺瘤较少(5~100个),癌变晚10~15年。APC有3个突变热点区:2个在1061和1309,为

典型的肠息肉病;另一在1465伴有不同的肠内外表现。编码区1250~1464之间,特别是1300附近的突变为弥漫性息肉型,息肉数目特多。1403~1578间为硬纤维瘤发生区。9号外显子以远的突变可发生CHRPE。目前尚未发现与十二指肠息肉有关的突变区。但有学者^[8]近来报告,1~9号外显子区间发现的十二指肠息肉较10~15号之间以及未确定型者少。15号外显子远端突变可发生Gardner综合征。

3 病理特点

息肉分布不定,可为全部或部分大肠。息肉多小于1cm。有蒂或无蒂,组织学上呈管状或绒毛状或二者混合存在的腺瘤,与散发性腺瘤无法区别,镜下见无数小息肉,即使肉眼正常处也有微息肉改变;大的息肉常伴癌变,左半结肠癌变较多。一般来说在青少年期不会出现癌变,但文献^[9]有报告9岁即有癌变的。近半数患者有多处癌变^[10]。

4 诊断

4.1 结肠镜检查

为主要诊断方法,82%的突变基因携带者在15岁时能检出息肉^[11]。息肉常达100至数千。但少数减弱型息肉出现较晚,数目也较少,应予注意。应当指出:儿童可发生淋巴息肉病,形态类似FAP,应做活检;增生性息肉也可达上百个,也需活检鉴别。

收稿日期:2003-12-10;

修订日期:2004-01-10。

作者简介:廖国庆(1962-),男,湖南衡东人,中南大学湘雅医院副教授,主要从事胃肠外科方面的研究。

4.2 基因诊断

对象为有家族史及肠镜发现多发息肉者。能确定 FAP 患者的突变部位,便于下一代的基因诊断;对于无突变者可免去定期肠镜检查之苦。但也存在一些问题:查出为 APC 基因突变者可能在个人保险、就业、婚姻等方面会受到歧视。也会产生一些心理上的压力。为此,替受检者保密非常重要。基因诊断方法有多种。

(1) 截短蛋白试验 (PTT) 其敏感性为 80%, 特异性为 100%。可检出 80% 以上的突变,但费用很高。已知突变部位的家族成员应从 10~12 岁开始做基因检查,如 PTT 阴性则多半可能发生未遗传突变基因,但他仍可能和常人一样患散发性大肠癌。为保险起见,可等到青春期做 1 次结肠镜检查。有家族史但突变部位未明者,如检查 APC 基因突变为阴性时,可在 18, 25, 35 岁时例行肠镜检。

(2) 连锁分析 (linkage analysis) 敏感性 90%, 特异性 95%~99%, 但需要一个家族至少 2 人患病才能进行。由于基因诊断可查出家系中的突变基因携带者,便于对他们进行登记随访观察,及时进行预防性手术,防止癌症发生。这在欧洲一些国家有良好的范例^[12]。

4.3 其他

本病患者眼底可发生色素斑或面部软组织肿瘤或骨瘤。CHRPE 可见于 60% 的患者, Gardner 综合征患者中 90% 以上有 CHRPE, 如 FAP 家族中见到 CHRPE 则具有筛检价值, CHRPE 的检出对基因诊断也有帮助^[13]。FAP 患者从 20~25 岁开始应例行胃十二指肠镜检查,如无息肉且乳头正常,可每 5 年复检 1 次。如息肉数目少于 20 个,小于 5mm,乳头部正常。则每 3 年检查 1 次;如多于 20 个,大于 5mm,有绒毛状腺瘤改变,重度增生,乳头周围有瘤样改变时,则应 1~2 年复查 1 次,并行活检。

5 治疗

5.1 药物治疗

FAP 不能用药物治愈,但非甾体类抗炎药物 (NSAID) 可以使息肉减少或变小,因而可用于减轻症状,推迟手

术,以及减少残留直肠内的息肉。经过证明有效的药物为舒林酸 (Sulindac), 其另一商品名为奇诺力 (Clinoril)。它是长效环氧化酶 (COX) 抑制剂,干扰花生四烯酸合成,致前列腺素 (PG) 的产生减少,因为 PG 可促进肿瘤形成和细胞增殖并减少细胞凋亡。日服 0.3g, 4 个月后可有部分息肉消退。随机对比研究表明:息肉直径下降 35%, 息肉数目减少 44%。对已经手术切除结肠保留直肠者效果明显 (50%)。但停药后作用不能持久,需长期服药,不能替代手术。近年新推出的 COX₂ 抑制剂如塞来息布 (Celecoxib) 和罗非息布 (Rofecoxib) 的疗效评价,尚需等待大规模临床试验的结果^[13,14]。

5.2 手术治疗

5.2.1 预防性手术时机 以 17~20 岁为宜。息肉愈多愈重如地毯样息肉者宜早手术。但也需个别化考虑。对等待手术的患者要密切肠镜随访,以免判断延误而致发生癌变。

5.2.2 手术方式

(1) 全结肠切除回肠造口术 手术简单,无发生直肠残端腺瘤恶变的危险。但腹壁小肠造口给患者带来工作和生活等诸多不便,只适合直肠下段已发展成侵袭性的癌或已行第 2 次手术,术后直肠残端癌变无法保留肛门者。

(2) 全结肠切除回肠直肠吻合术 (IRA) 保留了 10cm 左右的直肠,手术简单,并发症少,术后排便功能好。但残留的直肠内腺瘤有发生恶变的危险,需要终身接受医生的监测,以能及时发现并电凝切除腺瘤。直肠癌的发生率为 3.6%~59%。此术式适用于直肠内息肉少于 10 个,患者又能坚持长期肠镜随访者。对已有癌转移估计患者存活时间不长者,也可采用此手术。直肠呈地毯样遍布小息肉时禁忌采用此术式。

(3) 全结肠切除直肠黏膜剥除回肠造袋肛门吻合术 (IPAA) 此术式切除了全部病变黏膜,从根本上消除了发生肠癌的危险,且保留了肛门括约功能。是目前公认的最佳术式^[15,16]。但手术比较复杂,并发症较多。要求术者应有相当的经验。常见

术后并发症为肠梗阻、盆腔感染、储袋吻合口漏等。

手术要点:(1) 保留回结肠动脉,利用末端回肠做成 J 形袋。(2) 松解回肠系膜至十二指肠及胰腺下缘,如下拖仍有张力,可在系膜上做多处小横切口。亦可切断几处中间小血管,延长系膜。但一定要保留血管弓。如仍不行则可改做 S 形袋。S 袋的容积大,但相对地出现排空问题也多。其输出端不得超过 2cm。(3) 直肠黏膜剥离宜上下同时进行,肛侧从齿状线上 1cm 开始,保留移行带及内括约肌。直肠肌鞘不宜过长,5~6cm 即可。剥离黏膜前暂时阻断双侧髂内动脉可减少出血,便于剥离。(4) 储袋下拖时要注意方向,勿使肠管扭曲。储袋先用丝线固定在肌鞘内,然后切开下端与移行带用可吸收缝线吻合。亦可使用吻合器。(5) 肌鞘内置橡皮膜管引流;经会阴凿创引出。(6) 吻合可靠时不必作预防性回肠造口,但经验不多时仍以造口为安全,术后 2~3 个月在造影证实储袋无漏后再关闭造口。笔者最近 3 年所做的病例均未作回肠造口。

近几年来国外不少学者已不再作直肠黏膜剥除肌鞘内回肠袋拖出吻合,而是沿着直肠壁分离直达肛提肌平面,用直线闭合器将直肠在齿状线处关闭,切除全部直肠,然后用管状吻合器进行回肠袋肛门吻合。这种改变简化了手术中作黏膜剥离的操作,吻合器行储袋肛门吻合,方便,可靠,但如果保留过多直肠黏膜,特别是闭合器两边形成残留的“双耳”残留黏膜时,日后仍有发生癌变的可能。据 Ramzi 等^[17] 报告 42 例黏膜剥离和 76 例使用双吻合器吻合的,分别随访 5.8 和 3.6 年,吻合器术后功能较好,仅半数需要小肠暂时造口(黏膜剥离组全部造口),但肛门过渡带发生腺瘤机会较多 (27.6%:14%)。

J 形袋应用较多,制作方便,可用两个侧侧吻合器成形。排便无障碍。但容量较小,术后初期有便急便频,可服用易蒙停,6~8 个月后会减少。S 袋制作复杂些,但容易下拖至肛门,吻合张力小。容量大,排便次数少些,但可能出现排空障碍。如肌鞘太长也

可压迫储袋。

应当注意, FAP患者基本上无症状,对预防性全结肠切除的手术效果要求必然很高。因此务求做到安全、并发症少和手术死亡率低。既然是一种遗传性家族性疾病,家族中其它患病成员都对手术的效果相当关切。因此应慎重作好每例手术,才不致影响到其它家族成员的治疗。

6 随访

随访的目的在于:(1)了解造袋的功能如何(日/夜大便次数),肛门括约肌功能(有无失禁/少量溢粪);(2)保留直肠手术(IRA)后要定期作直肠镜检切除息肉,监测恶变;(3)可以应用奇诺力(0.3g/d)等非甾体抗炎药物抑制息肉生长。回肠储袋也可能发生息肉,但癌变者少,仍应摘除。

7 肠外病变的处理

(1)硬纤维瘤(Desmoid) 通常只占肿瘤的0.1%。但在FAP患者中其发生率高达32%。此为最难处理的病变。多数在手术后出现。笔者等发现2例,分别在术后0.5~4年。其中1例在腹壁巨大肿瘤切除后1年死于腹内复发肿瘤致肠梗阻。另1例手术切除部分肠系膜上的肿瘤后仍在观察中。Desmoid虽属良性病变,但常呈侵犯性生长,往往大面积累及肠系膜或腹膜后组织,包绕输尿管或大血管,切除后复发率达90%,为导致FAP患者死亡的重要原因。奇诺力和三苯氧胺^[18]有一定的稳定病变发展的效果(10%左右)。Poritz^[19]等用阿霉素60~90mg/m²、氮烯咪胺(DTIC)1000mg/m²连续点滴4d,每4周进行1次。6~7次后,阿霉素改为卡铂400mg。8例中2例为完全缓解,4例部分缓解。1例复发后再化疗,1例无效。

(2)十二指肠腺瘤 为小肠腺瘤多发部位,可发生恶变,常位于壶腹周围,需行胰十二指肠切除。我科1例IPAA患者在术后11年出现壶腹癌,经及时手术康复^[20],现已随访4年无复发。

参考文献:

[1] Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, *et al.*

- Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetration and mutation rate [J]. *Hum Mutat*, 1994, 3(2): 121 - 125.
- [2] Jang YS, Steinhagen RM, Heimann TM. Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis [J]. *Dis Colon Rectum*, 1997, 40(3): 312 - 316.
- [3] Jass JR. Current problems in diagnosis and management of hereditary bowel cancer [J]. *Asian J Surg*, 1994, 18(4): 166 - 173.
- [4] Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, *et al.* Periampullary adenomas and adenocarcinoma in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and gene mutations [J]. *Gastroenterol*, 2001, 121(5): 1127 - 1135.
- [5] Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, *et al.* Identification and characterization of FAP locus genes from chromosome 5q21 [J]. *Science*, 1991, 253(5020): 661 - 665.
- [6] Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, *et al.* Mutation of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients [J]. *Science*, 1991, 253(2050): 665 - 669.
- [7] Houlston R, Crabtree M, Phillips R, *et al.* Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes [J]. *Gut*, 2001, 48(1): 1 - 5.
- [8] Ishida H, Iwama T, Inokuma S, *et al.* APC gene mutations in a jejunal adenoma causing intussusception in a patient with familial adenomatous polyposis [J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37(12): 1057 - 1061.
- [9] Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(9): 1967 - 1979.
- [10] Church J, Burke C, McGannon E, *et al.* Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options [J]. *Dis Colon Rectum*, 2003, 46(9): 1175 - 1181.
- [11] Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage [J]. *Gastroenterol*, 1991, 100(6): 1658 - 1664.
- [12] Bulow S, Bulow C, Nielson TF, *et al.* Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis: results from the Danish Polyposis Register [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(10): 989 - 993.
- [13] Burn J, Chapman P, Delhanty J, *et al.* The UK Northern region genetic register for familial adenomatous polyposis coli: use of age of onset, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, and DNA markers in risk calculations [J]. *J Med Genet*, 1991, 28(5): 289 - 296.
- [14] Hallak A, Alon - Baron L, Shamir R, *et al.* Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis [J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(10): 1998 - 2002.
- [15] Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, *et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase - 2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(26): 1946 - 1952.
- [16] Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, *et al.* Quantification of risk for pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(4): 605 - 617.
- [17] Ramzi FH, Church JM, Bast J, *et al.* Mucosectomy vs stapled ileal pouch anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(11): 1540 - 1546.
- [18] Hansmann A, Adolph C, Vogel T, *et al.* High - dose tamoxifen and sulindac as first - line treatment for desmoid tumors [J]. *Cancer*, 2004, 100(2): 612 - 620.
- [19] Poritz LS, Blackstein M, Berk T, *et al.* Extended follow-up of patients treated with cytotoxic chemotherapy for intra-abdominal desmoid tumors [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44(9): 1268 - 1273.
- [20] 晏仲舒. 全大肠切除直肠肌鞘内回肠造袋肛门吻合术治疗家族性腺瘤性息肉病 [J]. *中华普通外科杂志*, 1997, 12(4): 253 - 254.