

文章编号:1005-6947(2005)10-0723-02

· 述评 ·

# 重视遗传性大肠癌的诊断和治疗

晏仲舒

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

**关键词:**结直肠肿瘤/诊断; 结直肠肿瘤/外科学; 综述文献

**中图分类号:**R735.55; R44 **文献标识码:**A

众所周知,绝大多数大肠癌呈散发性,但是,还有约10%~15%的大肠癌有遗传背景。其中,家族性腺瘤性息肉病(FAP)约占1%~2%,遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)约占2%~7%,其它还有黑斑息肉病(PJS)和少年息肉病等。近年来,由于对这些疾病的分子生物学机理有了深入的认识,从临床上又观察到其可发生大肠癌和其他器官癌的可能性。使人们对从这类疾病发展而来的大肠癌(还有其它肿瘤)的可预防性有了进一步的认识。可是,由于这些疾病并不常见,各科医生,如果不是专业性很强的话,对它们的特点并不熟悉。因此,有必要提请广大临床医师加以关注。

FAP为5号染色体上的APC基因突变所致的常染色体显性遗传病,以大肠黏膜上多发腺瘤性息肉为特征。外显率几乎为100%。青春期(平均16岁)开始出现息肉,可以无症状。便秘、稀便、腹痛、便血等症状出现时可能已有恶变。少数减消型的患者(息肉数目少)也可在60~70岁才发病。息肉分布不定,可为全部或部分大肠。纤维结肠镜下见无数小息肉,即使肉眼正常的大肠黏膜也有息肉改变。FAP常伴有肠外多系统病变,如胃底和十二指肠,特别是壶腹部腺瘤,后者可发生癌变,为本病手术后死亡主要原因。腹壁或腹内硬纤维瘤(desmoid)也常是死因。患者通常有家族史,但约有30%无家族史,为首发突变者。肠镜检查为主要诊断方法。基因诊断已在海外推广,对象为有家族史及肠镜发现多发息肉者。它能确定FAP患者的

APC基金突变部位,便于对家族成员的基因诊断。基因检查无突变者可免去定期肠镜检查之苦。

FAP患者如不治疗,100%最终会发展成大肠癌。预防性全结肠切除为防止癌变的唯一方法,手术时机以20岁左右为宜。如症状严重,有贫血低蛋白血症则宜早手术。对等待手术的患者要密切肠镜随诊以免延误。公认的术式有:(1)全结肠切除回肠造口术;(2)全结肠切除回肠直肠吻合术(IRA);(3)结直肠切除回肠造袋肛门吻合术(IPAA)。

笔者收集近10年国内文献有关本病的报告33篇共492例,手术方式如下:IPAA占23.6%,IRA占20.3%,盲肠直肠吻合占16.5%,回肠肛门吻合占15.4%,回肠造口15.1%,结肠部分切除9.1%。从以上资料可以看出,国内外科医生对FAP的治疗尚未达到规范化。切除有癌变潜在危险的大肠黏膜是关键,目前公认IPAA(黏膜剥除或双吻合技术)为最佳术式。笔者认为针对我国患者因不能按医嘱坚持定期随诊,故采用IPAA更有必要。对直肠内息肉少于10个的患者可先行IRA,但术后应定期镜检电凝切除息肉以防直肠恶变。关于IRA后残留直肠息肉恶变的机率,由于病例数和随访时间不同而有很大差别(0%~37%),一般认为在10%~20%。克利夫兰医疗中心的经验很有意思,他们将1955~1999年所做的316例FAP预防性手术进行分析,以1983年IPAA引入为界,1983年前IRA占93%,此后IRA仅占54%,IPAA占43%,回肠造口占3%。对比1983年前后197例IRA发生直肠癌的情况发现,前组为12.9%,后组无1例发展为直肠癌。虽然后组随诊时间不长,还难得出结论,但从IPAA引入的1983年后,对严重的患者不再行IRA手术,因而这些患者的直肠

收稿日期:2005-08-01。

作者简介:晏仲舒(1932-),男,湖南浏阳人,中南大学湘雅医院教授,主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通讯作者:晏仲舒 E-mail:zhongshu.yan@163.com

癌发生率明显下降。从而也说明根据直肠内息肉多少来选择术式是明智的。通常右半结肠内息肉较左半为少,好心人往往仅切除息肉密集段,寄希望于多次电凝切除息肉,但最终残留结肠仍会癌变。有人热衷于提倡保留盲肠,意在减少大便次数。但日后癌变将无法避免。笔者曾诊治1例外院盲直肠吻合后10年发生盲肠癌者。因此,除非就诊时已有远处转移,或估计患者难以长期生存,或属于减消型的息肉稀少,近老年发病外,结肠部分切除的术式均不适宜。

腹内硬纤维瘤是FAP术后的伴发病(20%),与APC基因突变位点和手术刺激有关,但也不尽然。发生在腹壁的易诊断,较好处理。但肠系膜上腹膜后的病变手术难以切除干净,复发常见。目前主张口服三苯氧胺,如加入COX-2抑制剂如西乐葆(塞来昔布)更好。笔者曾治疗3例,1例消失,1例缩小,1例半年内无变化。对无效者可采用软组织肉瘤方案化疗。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枚,小于5mm,乳头正常,则每3年检查1次;如息肉增长快,有绒毛状腺瘤改变,重度不典型增生应手术治疗。虽然癌变几率约6%,但它是FAP患者远期死亡的重要原因。手术以胰十二指肠切除(PD)为宜。但PD后会加重便秘。有人主张行保留胰腺的十二指肠切除效果较好,但胰漏等并发症较多。

遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)系错配修复基因(MMR)突变所致的遗传病,外显率约80%,其特点为较早(平均46岁)出现肠癌,60%~80%病变在脾曲以上。常见(约50%)同时或异时性多发肠癌。可伴发其它部位的肿瘤,特别是子宫内膜癌,其他还有胃、小肠、卵巢、肾盂输尿管、胆道的肿瘤。临床诊断必须符合阿姆斯特丹标准II:(1)3个以上(含3个)亲属有HNPCC相关的肿瘤;(2)另2个中1人的一级亲属患大肠癌;(3)1人大肠癌发病时间<50岁;(4)涉及2代人或更多连续亲代;(5)除外FAP。遗传学检查可发现80%~90%有微卫星不稳定性(MSI),如进一步用免疫组化检测切除标本MMR基因突变,常可发现有MSH2和MLH1(占90%)等基因突变蛋白表达。

HNPCC高危者应从20岁起每1~2年行肠镜检查,40岁后应每年1次。患者就诊时如发现肿

瘤已较晚期,则可按通常的肠癌原则处理。对仍属可治愈的病例,则宜行全结肠切除,回直肠吻合(IRA)。术后终身行直肠镜检,每1~2年1次。有人报告IRA术后12年,直肠癌发生率为12%。如就诊时已有直肠癌,根据病情可行常规的前切除或全结肠切除IPAA手术。后者可一劳永逸达到完全消除以后发生大肠癌的危险。如患者能坚持终身定期随诊,也可行前切除保肛术。

HNPCC涉及多个基因突变,故表型比FAP更复杂。其它器官发病与否和时间也无定数。因此,患者应定期行针对性地健康检查。子宫内膜癌发生率甚高,应经阴道B超检查或定期行刮宫检查。突变基因携带者,过了生育期,最好行预防性子宫及附件切除。其它部位肿瘤,比较难以监测,但医生应随时想到其可能性加以注意。

黑斑息肉病(Peutz-Jegher综合征)与19号染色体上的STK11基因突变有关。以往认为它的错构瘤性息肉不会恶变,但事实并非如此。终身发生癌的机会会有80%以上。可涉及大肠、胃、胰、乳腺、男女生殖器官等。无症状时不必治疗,但应从20~25岁起每2~3年行肠镜、胃十二指肠镜检查。大肠内息肉应及时切除。小肠腺瘤增大常引发肠套叠,就诊晚时可致肠坏死。现主张采取积极态度,分段切开小肠将大的息肉用手法或术中肠镜指导下切除。日后发生套叠的机会大大减少,经肠道丢失蛋白和出血也相应减少。患者应告知患其它肿瘤的可能性,定期检查。

综上所述,遗传性大肠癌的自然病程相当复杂,涉及的面广,各专科都有可能见到此类患者。因此,临床医师对此需要有一定的了解。同时,还要与时俱进,了解相关的进展,提高诊治水平。然而,在普通人群中预防大肠癌除了大便隐血试验和定期肠镜,及时切除腺瘤息肉外尚无可靠方法。但对遗传性肠癌突变基因携带者及其家族成员,筛查、预防性监测和及时干预尤为重要。欧美等国为此建立了许多登记中心,其中以丹麦等北欧国家做得最出色。通过家族成员筛查随访,及时予以手术干预,将可预见的癌症“扼杀在摇篮中”,死亡率明显下降。我国仅香港在20世纪90年代后期开始建立登记,浙江也开始做这方面的工作。由于基因诊断费用甚高,目前尚难在我国普及。关键还在于对患者的耐心宣教和提高临床诊治水平。