

文章编号:1005-6947(2008)10-0947-03

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 解读《欧洲家族性腺瘤性息肉病处理指南 (Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis)》

晏仲舒

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

编者按:家族性腺瘤性息肉病是比较少见的遗传性疾病,从国内发表的资料看来,治疗上还存在着一些不规范的现象,对其结直肠外表现还缺乏重视。本刊以前曾介绍过美国肛肠外科学会的建议。但随着时间的推移,又有一些进展。现摘要刊出指南,以供临床和科研参考。

[中国普通外科杂志,2008,17(10):947-949]

**关键词:** 腺瘤息肉病/诊断; 腺瘤息肉病/治疗; 结肠; 家族性; 基因突变; 人群监测

**中图分类号:** R 735.3

**文献标识码:** A

2006年4月和2007年2月,欧洲9国31名临床和分子遗传学家、消化内外科和病理学专家举行工作会议,讨论制订常见遗传性大肠癌的处理指南和协作研究。其结果发布于2008年1月GUT的网络版上,现扼要介绍如下。由于文献中几乎没有随机研究报告,因此,按循证医学原则,本指南的证据级别都是III级或IV级。

## 1 家族性腺瘤性息肉病的特点

家族性腺瘤性息肉病(FAP)为APC基因突变所致的常染色体显性遗传综合征。近年来发现一种MUTYH基因突变,也可导致较轻的腺瘤性息肉病,属于隐性遗传。FAP的发生率约为出生人口的万分之一。约15%~20%的患者无家族史,典型的FAP患者在少年期大肠内出现成百上千的腺瘤性息肉。本病如不进行手术治疗,患者无一例外地将死于大肠癌。通常癌变的平均年龄为40~50岁。约8%的患者大肠内息肉不到100个,且发病年龄较晚,称为减弱型FAP(atten-

uated FAP, aFAP)。

aFAP的诊断标准为:(1)30岁以后出现息肉,家族中至少有2人发病,腺瘤10~99个;(2)1位患者有10~99个息肉,30岁以上发病,一级亲属中有人患大肠癌,并有少数息肉。以上家族中均不能有30岁以前发病、息肉数目多于100者。典型的FAP患者70%以上能检测到APC基因突变。有家族史的家庭成员应进行遗传咨询和突变分析,或从少年期开始行肠镜检查。

## 2 大肠监测

### 2.1 重要性

文献表明,有症状的FAP患者中大肠癌的发生率为50%~70%,家系登记后而通过定期监测发现的FAP患者中大肠癌的发生率仅为3%~10%。由此可见,定期监测的重要性。至少有3个报告提示进行FAP家系登记及监测,可以降低大肠癌相关病死率。

### 2.2 监测开始时间及频度

FAP患者在15岁以前发生癌变的几率很低(0.2%),16~20岁前也仅为1.3%。应注意患者的症状,有稀便、便秘、黏液血便、腹痛或背痛。任何年龄的有症状者都应开始进行监测。已知突变的家族成员应监测终身,未检测出突变者可

收稿日期:2008-06-25; 修订日期:2008-07-30。

**作者简介:**晏仲舒,男,湖南浏阳人,中南大学湘雅医院教授,主要从事胃肠外科方面的研究。

**通讯作者:**晏仲舒 E-mail:zhongshu.yan@163.com

每2年做肠镜1次,40岁以后可每3~5年检查1次,监测到50岁如仍无息肉,再发生的可能性极小。由于直肠几乎全部受累,初检时可用乙状结肠镜,如发现息肉再行全结肠镜检。一般从发现息肉到癌变的时间需15~20年,首次未发现息肉可间隔2年检测,如发现息肉则每年检测1次,直至决定进行预防性大肠切除为止。aFAP出现肠癌的年龄平均为54岁,较典型FAP患者晚10~15年。据美国But等的资料,aFAP癌变患者无1例早于29岁。但Nielsen报道1例年龄最轻的恶变者为24岁。因此,对aFAP的监测可以延迟到18~20岁开始。由于其息肉较多见于右半结肠(原文为develop only a few adenomas localised in the right part of the colon)应行全结肠镜检。息肉的肠镜监测应根据息肉多少而定,如息肉多且>5mm应半年至1年检查1次。

### 2.3 手术治疗

指南推荐的基本术式为全结肠切除回直肠吻合(IRA)和全大肠切除回肠造袋肛门吻合(IPAA)。IRA手术简单,并发症少,术后功能好,但不适用于直肠内息肉多者。IPAA无直肠癌变危险,但手术较复杂,技术要求较高,且女性术后生育能力可能下降。直肠内息肉多,>15~20个者宜选择IPAA。由于IPAA对生育可能造成影响,故未育妇女最好不作IPAA。腹部韧带瘤发生后影响肠系膜伸展,如以后要将IRA改为IPAA时会有困难。因此,对有韧带瘤家族史、基因检测1444以远突变的发生韧带瘤的高危患者,宜采用IPAA。总之,术式选择应综合考虑患者年龄、直肠内息肉多少、是否需要生育、发生韧带瘤的危险性以及基因分析突变位点的信息。术前应将本病的自然病程,各种术式的利弊与患者及其家属进行讲解和讨论。关于手术时机,一般认为如有大量>5mm的息肉,或活检证明有重度不典型增生时应及时手术,通常以15~25岁间为宜。

## 3 基因型和表型的关系

1250~1454密码子之间突变,特别是1309突变为严重型FAP。以往认为基因型可以作为术式选择的指导,但此次会议并未达成共识。因为有些报告称FAP家族成员中存在许多变异,可能由于环境因素影响或基因修饰,更可能存在个体的未知基因影响其表型。有待今后前瞻性研究

来评估基因信息在手术治疗方式选择中的应用。

## 4 十二指肠腺瘤

### 4.1 十二指肠的监测

FAP患者中50%~90%可发生十二指肠腺瘤,其癌变的进展很慢,通常镜检发现者多为癌前病变。恶变与年龄密切相关,57岁时累积恶变危险性为4.5%。监测应从25~30岁开始,用侧视镜以便观察腺瘤高发部位的十二指肠乳头。用Spigelman分类评估十二指肠息肉,0~I期5年1次,II期每3年1次,III期每1~2年1次,IV期考虑手术(表1)。

表1 FAP十二指肠腺瘤的Spigelman分类

标准	1分	2分	3分
息肉数目	1~4	5~20	>20
息肉大小(mm)	1~4	5~10	>10
组织学	管状	管状绒毛状	绒毛状
不典型增生	轻	中	重

注:0期=0分;I期=1~4分;II期=5~6分;III期=7~8分;IV期=9~12分

### 4.2 十二指肠腺瘤的处理

无随机研究报告,总的癌变机会为5%左右,但Spigelman III,IV期腺瘤癌变率可达7%~36%,应密切监测并及时处理,可行内镜治疗和手术治疗。内镜治疗包括电凝套切、热灼除、激光凝固、光动力治疗均可。这些处理方法的并发症如肠穿孔、出血和胰腺炎等都较高(达17%),且复发率可高达50%以上(Brosens等),应予以注意。如腺瘤数目较少,属I,II期可以观察,数目多且属III期以上可将较大(>1cm)或合并重度不典型增生者电切。广基腺瘤可在基底部分注射生理盐水后切除。手术方式的选择应根据具体情况,可采用十二指肠切开切除息肉、保留胰腺的十二指肠切除。胰十二指肠切除并发症发生率较高,只宜用于有恶变时。指南指出,虽然局部切除的复发率高,但可以重复施行,从而避免对40岁以前的年轻人过早施行胰腺十二指肠切除术。

## 5 韧带瘤的处理

10%~15%的FAP患者可发生韧带瘤,危险

因素为腹部手术、家族史和突变位点。药物治疗韧带瘤有效。目前主张口服舒林酸(Sulindac) 300 mg/d,同时口服三苯氧胺40~120 mg/d(或福瑞米芬180 mg/d)。如无效再采用化疗(DOX + DTIC 或 MTX + VLB)或放疗。韧带瘤的手术治疗仍有争论,有学者认为腹壁的韧带瘤可手术广泛切除,缺损处用网片转移组织瓣修复;有学者认为,多数巨大韧带瘤难以手术切除,且复发率高,宜药物治疗。腹腔韧带瘤累及系膜主要血管,手术难以根治,切除肿瘤可导致大出血或短肠综合征。手术还可刺激肿瘤生长。

## 6 息肉的药物治

长期服用舒林酸可使息肉数目减少50%以上,但不能预防息肉的生成。此外,长期应用也有胃溃疡出血、穿孔的危险,应同时口服H<sub>2</sub>受体或质子泵抑制剂预防。口服COX-2抑制剂塞来昔布(西乐葆)可减少息肉数目28%,也可使十二指肠内息肉减少。但塞来昔布的长期大剂量使用有发生心血管事件的危险。目前正在全世界累积资料以评估其在FAP患者中使用的疗效及安全性。NSAID(非甾体抗炎药)目前主要用于推迟FAP患者预防性手术时间,以及作为IRA术后减少直肠内息肉以及腹腔韧带瘤的辅助治疗。必须注意,目前尚未证明NSAID能够预防肠癌的发生,且仅能用于无心血管危险因素的患者。对使用NSAID的FAP患者,即使息肉有所减少,仍不能放松对肠癌的警惕。

## 7 MUTYH 相关的 FAP (MAP)

2002年发现,有缺陷的碱基切割修复基因(BER)在遗传性大肠癌有作用,BER 2个对等基因胚系突变可导致隐性遗传多发性大肠腺瘤及癌。随后研究发现MUTYH 2个对等基因突变在10~100个腺瘤患者中占26%~29%,在100~1000个息肉患者中占7%~29%。<10个息肉及仅有大肠癌的患者中则罕见。MAP的特点为息肉数目较典型的FAP少,肠外病变少见。与aFAP相似,只有通过遗传分析才能识别。监测方

案与FAP相同。由于息肉数目少,可以分次电切息肉。如需切除大肠以预防肠癌,IRA是最佳术式。

## 8 展 望

家系登记及家庭成员监测可显著降低FAP的肠癌的发生率及相关病死率。目前FAP患者的预后与肠外病变,特别是与十二指肠腺瘤和韧带瘤相关。今后应着力于改善对这类肿瘤的治疗效果。在SpigelmanIV期十二指肠腺瘤中,各家报告的恶变几率也存在很大差异,如何找出其它可靠预测癌变的危险因素,以有助于对高危患者行十二指肠切除手术方式的选择;对低危患者行局部治疗,也是今后的努力方向。

韧带瘤的药物治研究病例少,而且都是非对照的,因而需要对目前使用的药物进行随机对照研究以评估其效果。一些研究提示结肠切除手术创伤是促使韧带瘤发生的危险因素。应研究在术后应用舒林酸和三苯氧胺6~12个月能否降低其危险性,尤其是具有发生韧带瘤的高危患者。

对于其它肠外肿瘤是否也要监测,如女性FAP患者终生发生甲状腺癌的危险为2%~3%,有人建议将甲状腺检查和B超列入监测内容。肝母细胞瘤发生率约1%,多发生在1岁以内的男孩。屈氏韧带以下的小肠癌也有报告,小肠镜已用于临床,是否也可用于监测,都有待继续研究。FAP患者的理想治疗是药物治疗。舒林酸能有效减少结肠腺瘤。塞来昔布对减少十二指肠腺瘤有特殊作用,但担心其对心血管的不良反应。如果能够在筛查心血管危险因素的基础上,对Spigelman III,IV期严重十二指肠腺瘤患者应用塞来昔布以控制其发展和恶变,从而避免使用内镜或开腹手术的危险。应开展这方面的研究。

FAP是一种少见病,需要荟集足够的病例进行前瞻性研究,以阐明目前在临床治疗上尚有分歧的问题,开展国内和国际多中心协作研究至关重要。