

家族性腺瘤性息肉病的临床特点及研究现状

于恩达*,徐晓东,孟荣贵

(第二军医大学长海医院普外科,上海 200433)

[摘要] 家族性腺瘤性息肉病是属于常染色体显性遗传大肠疾病,如不及时诊断,采取预防性治疗,大肠内息肉 100%都将癌变,其特征性肠外表现对患者的诊治及预后有重要意义。本文就该病的临床特征及研究现状作一评述。

[关键词] 腺瘤息肉病,结肠;诊断;治疗学

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)04-0349-04

Familial adenomatous polyposis: clinical characteristics and current progress

YU En-da*, XU Xiao-dong, MENG Rong-gui(Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominantly inherited syndrome. It will inevitably progress to colorectal carcinoma if not handled properly. The extracolonic manifestations of FAP play important role in the clinical diagnosis and prognosis of FAP patients. This paper reviews the clinical characteristics of FAP and current progress in its research.

[KEY WORDS] adenomatous polyposis coli; diagnosis; therapeutics

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(4): 349-352]

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)又称腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC),是少见的消化道常染色体显性遗传性疾病之一。目前认为 FAP 包括:无肠外表现的家族性结肠息肉病(familial polyposis coli, FPC)或伴有肠外表现的 Gardner 综合征;伴发中枢神经系统的恶性肿瘤的 Crail's 综合征(过去称 Turcot 综合征);轻表型 FAP(AFAP)。据统计,每 1 万个新生儿中大约有 1 人,或每 3 万人群中有一人患 FAP^[1],国内至今尚无该病的流行病学报道,据估计我国有 12 万例患者,但由于对该病的表现型认识不足,真实的发病人数可能远多于于此。目前,欧美发达国家对于 FAP 的研究和临床诊治已形成完整的体系,但国内在这方面的研究较为零散,有必要对 FAP 的临床特点及研究进展进行总结,不断提高我国在 FAP 的基础研究和临床诊治方面的水平。

1 FAP 的临床特征

1.1 FAP 的大肠内表现 FAP 的共同特征是结肠腺瘤性息肉,息肉开始生长的平均年龄是 15 岁,在患者青少年期整个大肠有成百上千的腺瘤性息肉,直径一般小于 1 cm,多数是宽基底,大于 2 cm 的息肉通常有蒂。组织学类型包括管状,管状绒毛状或绒毛状腺瘤,如不预防性切除大肠,100%都可

能会癌变。

1.2 FAP 的大肠外表现 FAP 常伴发两种类型胃息肉:基底腺息肉和腺瘤性。前者发生率约 50%,位于胃体或胃底,散发于胃窦部,病理特征是腺体的扩张及囊性变,即使有异常增生也不会癌变。腺瘤性息肉发生率约 6%,弥漫整个胃黏膜,属于癌前病变^[2]。FAP 伴发小肠的腺瘤主要呈簇生长在十二指肠乳头周围,西方国家约有 33%~92%的 FAP 患者伴有十二指肠息肉,累及的危险率达 100%^[3]。

10%的 FAP 患者可在四肢末端、腹壁和肠系膜发生硬纤维瘤(DT),一般呈多发性,腹腔内多发于腹壁,80%位于小肠系膜,20%位于腹壁内或四肢末端。DT 是良性纤维性肿块,主要来源于间质基底的干细胞层,由高分化成熟的成纤维细胞组成并伴有大量胶原性基质。DT 不会发生转移,但呈无规则及浸润性生长,切除后易复发甚至加速生长。

FAP 患者可伴有先天性视网膜色素上皮细胞肥大(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE),这是一种特征性的黑素沉着性眼底病变。临床上可以通过眼底镜检查发现病灶,其病理改变主要是视网膜色素上皮增生并伴有

[作者简介] 于恩达,博士,副教授、副主任医师。

* Corresponding author. E-mail: dayu@sh163.net

黑素颗粒沉着的肥大细胞呈簇生长。

FAP患者伴发的其他良性大肠外表现主要有:骨瘤(常发生在颅骨、长骨尤其是下颌骨角);表皮囊肿,主要位于四肢末端、头皮及面部;脂肪瘤以及皮脂腺囊肿;牙齿发育异常(约17%患者伴发);鼻咽部血管纤维瘤。此外,FAP患者易并发甲状腺、肾上腺、胆管系统、胰腺、和脑部恶性肿瘤等大肠外恶性肿瘤。

2 FAP的遗传学研究

2.1 APC基因的突变 Herrem等早在1986年就发现FAP患者的染色体5q21缺失,1987年通过基因连锁分析发现其中的APC基因是FAP的致病基因,1991年该基因被克隆成功。APC基因包括15个转录外显子,发生突变范围广,目前发现APC在体细胞或胚系中突变位点超过1400个^[4]。绝大多数APC突变是形成链终止密码子的移码突变,产物是无羧基的截断蛋白,功能性APC的缺失导致胞质 β -联蛋白(β -catenin)的积聚,游离聚集的 β -catenin可以与结构转录因子Tcf家族蛋白结合并调节其下游的目标基因表达。

2.2 基因型-表现型分析 FAP的临床表型与APC基因突变位点相关^[5];密码子169~1393之间突变表现为"经典型" FAP;在此区域5'或3'端突变表现为AFAP;密码子1250~1464之间突变的表现型严重,整个大肠内息肉弥漫性生长(在上千枚以上);密码子463~1578之间突变常伴发视网膜病变;密码子1445~1578之间突变与伴发硬纤维瘤、骨瘤、表皮囊肿有关;位于密码子279~1309之间突变者十二指肠息肉的Spigelman评分明显较高,但同时也发现即使基因型相同的家族内成员或家族之间,表现型也存在显著差异。

近来Sieber等^[6]报道在大肠多发性息肉或典型的腺瘤性息肉病患者中发现MYH基因的胚系突变。MYH基因是剪切基因,用来修复DNA氧化损伤,呈常染色体隐性遗传。目前认为部分FAP或AFAP患者APC基因突变阴性,可能与MYH基因的胚系突变有关,但MYH基因检测筛选的方法尚未被广泛应用。最近,Andreu等^[7]应用抑制性消减杂交法从小鼠FAP模型[Apc(delta14/+)]中筛选到一种新的结直肠肿瘤诊断标志物,即编码IFN诱导跨膜蛋白(IFN-inducible transmembrane proteins)的IFITM基因,在小鼠及人肠肿瘤组织中

均有大量表达,且可以通过激活联蛋白(β -catenin)信号系统而被诱导表达。

3 FAP的筛选及治疗

3.1 FAP患者的筛选

3.1.1 基因筛选 约有80%~90%FAP患者可检测出APC基因突变,如果先证者带有胚系突变的APC基因,对其家系成员进行基因诊断和筛查是有意义。在北美以及欧洲已普遍采用基因检测进行家系遗传调查。目前已有多种方法应用于APC基因胚系突变检测,如变性梯度凝胶电泳、限制性片段长度多态性、截断蛋白检测及单链构象多态分析(SS-CP)等。但有20%~30%的FAP患者采用传统的突变检测呈阴性,可能由于非截断蛋白的无义突变而不能被检出,漏检率达12.9%^[8]。采用MAMA(monoallelic mutation analysis)和MLPA(multiplex ligation-dependent probe amplification)检测敏感性大于95%^[9,10]。但结合国内实际情况,我国多数基层医疗单位没有对患者或家系成员常规开展这项工作的认识和条件,因此基因检测目前有待进一步推广。

3.1.2 内镜筛选 对FAP患者家系中基因检测阳性家属应定期进行内镜检查;如果未发现致病基因突变或无条件进行遗传学筛选,患者的一级亲属应进行结肠镜随访。当前,结肠镜设备和操作技术已在我国广泛应用,因此它在FAP的诊治和筛查中的意义无法替代。现有的APC基因检测方法只能对部分片段进行分析,有一定的假阴性率,即使对检测阳性者仍需依靠结肠镜来判断病情的发展状况。国内于恩达等^[11]首次对55例FAP患者的结肠镜下表现特征进行报道,提出根据分布密度将息肉生长分为3度,为指导临床治疗提供了判断依据。目前认为对FAP的一级亲属从12岁开始每年进行内镜检查大肠一次,直至发现息肉确诊为止,无息肉者至25岁后每2年检查一次,35岁后每3年检查一次,至50岁后可按正常人群普查方案进行大肠癌普查。对AFAP家系分别在12、15、18和21岁进行结肠镜检查,以后每2年检查1次。同时从25岁开始,即使无上消化道症状,也应定期对胃、十二指肠和乳头周围区域进行检查,并采取活检或细胞刷进行组织学检查^[12]。

3.1.3 CHRPE的诊断意义 1980年Blair等首先

报道 FAP 患者中有 CHRPE 的眼底改变,并指出 CHRPE 可作为早期诊断 FAP 的标志。这种方法简单、无创,在我们的实际应用中也认为 CHRPE 表现具有家族一致性,如果先证者阳性,为避免对青少年子女产生心理负担,也可以先进行眼底检查,如有阳性发现再进行结肠镜确诊。

3.2 FAP 的治疗

3.2.1 大肠内病变的治疗 结直肠癌是 FAP 的主要致死原因,预防性肠切除是防治大肠癌的首选方法。手术方式主要有 3 种:全结直肠切除永久回肠造口、结肠切除回直肠吻合(IRA)、全结直肠切除回肠贮袋肛管吻合术(IPAA)。全结直肠切除永久回肠造口术并发症多、生活质量差,除直肠中远段发生癌变或括约肌无功能外,现已很少应用。IRA 手术简单、安全、并发症少,但残留的直肠仍有癌变危险。IPAA 去除全部大肠黏膜,术后功能尚可,但手术复杂,并发症较多。随着手术技术的改进,吻合器械的使用,降低了并发症,使 IPAA 手术变得简单安全,已成为治疗 FAP 越来越普遍的方法。一项针对 1991~2003 年报道的有关此类手术的不良事件、肠道功能及生存质量的 Meta 分析(涉及 12 项研究共 1002 例患者)显示,IRA(占 46.6%)与 IPAA(占 53.4%)相比各有优点,在对性功能影响、饮食限制及术后并发症方面均无显著性差异,但前者术后残留直肠癌的发生率为 5%,后者术后 30 d 内再次手术的情况更多见^[13]。残留直肠发生癌的危险因素包括确诊时已发生大肠癌和腺瘤呈密生型(>1 000 枚),患者大于 30 岁及残留直肠过长(>10~15 cm)。

3.2.2 十二指肠息肉的处理 FAP 中有十二指肠腺瘤的可达 50%~98%^[14],并且随着年龄增长而增加。其诊治原则是对 Spigelman 0 期/I 期至少每 5 年进行一次随访;Spigelman II 期 3 年内随访,如果病变没有继续发展的趋势,5 年后再进行一次随访;Spigelman III 期必须每 1~2 年进行一次随访;Spigelman IV 期应采取手术治疗。如果患者不适宜手术,可采用内镜下的治疗。对 II 期或 III 期的患者应积极给予药物治疗。直径大于 1 cm 伴顽固性溃疡,重度的异常增生或生长迅速的息肉应早期手术切除。十二指肠壶腹部也是腺瘤容易生长处,可阻塞胰管诱发胰腺炎,有时为排除该部位腺瘤,需行 ERCP 及乳头切开,这又增加了并发胰腺炎的危险,

严重的胰腺炎也是死亡原因。十二指肠切开腺瘤切除术因复发率太高而应避免,可考虑行胰十二指肠切除术,但 IPAA 术后再行胃窦及胰腺切除可导致严重的腹泻,有些患者因此不得不切除贮袋,改行永久回肠造口。目前认为:保留胃窦及胰的十二指肠切除术是首选术式,且近来资料显示其并发症和病死率均较低^[14]。

3.2.3 DT 的处理 60%~90%的腹壁 DT 患者可行根治性切除。如果肿块小于 10 cm,肿瘤切除的边缘阴性,90%以上的患者术后不会复发。腹腔内的 DT 是处理 FAP 最棘手的问题,通常不可能完全切除,由于手术切除的并发症和死亡率较高,并且可能会刺激肿瘤生长,因此在瘤体引起小肠梗阻或缺血等并发症时考虑手术治疗。能及时发现易生长 DT 的高危 FAP 患者,调整其治疗方案如,延迟并采取微创、彻底的肠切除手术,避免多次腹部手术是处理 DT 的关键。

尽管 DT 的药物治疗种类较多,但效果仍有争议。目前有研究报道联合使用细胞毒性药物(环磷酰胺、阿霉素、丝裂霉素、异环磷酰胺)对 50%~75%的 DT 有抑制作用^[15]。DT 切除术后进行辅助性的放疗可降低术后的复发率。Baliski 等^[16]通过前瞻性研究发现通过局部新辅助放疗结合药物治疗对 85%的 DT 患者有效。Jelinek 等^[17]认为目前放疗虽不是 DT 的一线治疗措施,但可作为术后及切缘阳性患者的辅助治疗措施。

3.2.4 药物治疗 通过 FAP 动物模型试验研究以及临床应用的观察结果发现,非选择性或选择性的环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂能有效阻止 FAP 患者残留直肠息肉的生长或诱导息肉退变^[18]。具体机制目前仍不清楚,可能与抑制环氧化酶活性阻止花生四烯酸转化为前列腺素,从而抑制肿瘤生长。美国 FDA 1999 年批准选择性 COX-2 抑制剂可作为 FAP 的辅助治疗方式。COX-2 在大肠肿瘤中的表达是目前的研究热点,关键在于流行病学资料显示其选择性抑制剂对预防、治疗 FAP 等肠道肿瘤有着显著意义。我们认为这种治疗方法可以作为手术后的一种辅助治疗手段,尤其是对次全大肠切除后残留直肠有散在性息肉能够缓解息肉发生、癌变过程。对 FAP 伴发难以切除的小肠系膜的硬纤维瘤短期内有明显的抑制作用,但长期效果尚难以肯定,同时其口服剂量是应用于骨关

节痛的4倍以上,在心血管方面的副作用也应受到关注。

4 国内研究展望

对于FAP这种遗传性疾病,发现并诊断了一个先证者后,更重要的是还要对其具有患病高风险性的亲属进行筛查,以发现更多更早期的病人。笔者曾收治1例患者,其妹妹在外院诊断FAP行手术治疗,由于没有对家系成员进行筛查,1年后该患者因便血就诊,已发生直肠腺瘤癌变,因此失去了最佳的治疗时机,影响了患者的预后,此教训深刻。筛查包括临床普查和分子生物学检查。对高危人员要详细询问病史,家族中有FAP要绘制家谱图。对此最为有效的机构应是登记中心。近来欧美发达国家已建立了非常完善的登记制度,取得了较好的效果。我国尚未见正规具有一定规模的登记中心的报道。一方面患者家系成员得不到及时有效的遗传咨询,往往造成就诊时已经发生腺瘤癌变,同时对患者无法定期随访,发生大肠外肿瘤不能得到有效的治疗,严重影响了FAP患者生存预后,另一方面也浪费了大量的遗传病研究资料。目前国内有关FAP的研究较少,虽有散在的病例家系报道,但国内的FAP研究尚没有体系化,不能为各级医疗机构提供有指导作用的诊疗方法。通过区域性大规模家系调查及研究合作能够对中国人APC基因突变热点进行分析;由于FAP可以产生不同的临床表现,有必要对基因型-表现型之间可能存在的关联进一步研究;FAP大肠外肿瘤已成为影响患者预后的重要因素,尤其是腹腔硬纤维瘤和十二指肠肿瘤,应加强临床对它们的认识,通过密切随访早期发现,及时采取治疗措施。

[参考文献]

- [1] Cruz-Correa M, Giardiello F. Familial adenomatous polyposis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58: 885-894.
- [2] Kashiwagi H, Spigelman AD. Gastroduodenal lesions in familial adenomatous polyposis [J]. *Surg Today*, 2000, 30: 675-682.
- [3] Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 years prospective study [J]. *Gut*, 2002, 50: 636-641.
- [4] van Es JH, Giles RH, Clevers HC. The many faces of the tumor suppressor gene APC [J]. *Exp Cell Res*, 2001, 264: 126-134.
- [5] Soravia C, Berk T, Madlensky L, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62: 1290-1301.
- [6] Sieber OM, Lipton MB, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomatous, classic adenomatous polyposis and germline mutations in MYH [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 791-799.
- [7] Andreu P, Colnot S, Godard C, et al. Identification of the IF-ITM family as a new molecular marker in human colorectal tumors [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 1949-1955.
- [8] Heinmann K, Thompson A, Locher A, et al. Nontruncating APC germ-line mutations and mismatch repair deficiency play a minor role in APC mutation-negative polyposis [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 7616-7622.
- [9] Laken SJ, Papadopoulos N, Petersen GM, et al. Analysis of masked mutations in familial adenomatous polyposis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 2322-2326.
- [10] Meuller J, Kanter-Smoler G, Nguyen AO, et al. Identification of genomic deletions of the APC gene in familial adenomatous polyposis by two independent quantitative techniques [J]. *Genet Test*, 2004, 8: 248-256.
- [11] 于恩达, 孟荣贵, 林苗. 纤维结肠镜检查诊断家族性腺瘤病 [J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20: 931.
- [12] Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen G. American gastroenterological association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121: 198-213.
- [13] Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis [J]. *Br J Surg*, 2006, 93: 407-417.
- [14] Morpurgo E, Vitale GC, Galandiuk S, et al. Clinical characteristics of familial adenomatous polyposis and management of duodenal adenomas [J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8: 559-564.
- [15] Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors [J]. *Cancer*, 2003, 97: 1134-1135.
- [16] Baliski CR, Temple WJ, Arthur K, et al. Desmoid tumors: a novel approach for local control [J]. *J Surg Oncol*, 2002, 80: 96-99.
- [17] Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E, et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50: 121-125.
- [18] Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122: 641-645.

[收稿日期] 2006-03-03

[修回日期] 2006-04-03

[本文编辑] 曹静, 邓晓群