

家族性腺瘤性息肉病 96 例诊治分析

于恩达*, 徐晓东, 孟荣贵, 傅传刚, 徐洪莲, 金国祥, 林苗

(第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433)

[摘要] **目的:**总结家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)的临床表现特征,探讨 FAP 的诊治经验。**方法:**回顾 1985~2003 年 96 例 FAP 患者临床资料,分析结肠镜表现特征;回顾 2001~2003 年 22 例 FAP 患者上消化道内镜及腹部影像学检查资料,分析其大肠外病变特征。**结果:**96 例 FAP 患者中多数患者大肠内息肉呈增生型生长(52/96, 54.2%),左半结肠及直肠息肉分布密度呈中至重度,直肠腺瘤癌变率高(23/41, 56.1%)。22 例 FAP 患者中伴胃窦部增生性息肉 19 例,占 86.3%;十二指肠各段有息肉样病灶 18 例,占 81.8%(其中腺瘤性息肉 12 例,无 1 例癌变)。22 例中有 3 例分别在大肠切除术后 5 年内发生腹壁、腹盆腔和小肠系膜硬纤维瘤,仅 1 例手术完整切除治愈。**结论:**大肠内密集分布腺瘤性息肉是 FAP 特征性表现,直肠腺瘤性息肉癌变率高,结肠镜是安全、有效的早期诊断方法;上消化道息肉是 FAP 常见大肠外病变,国人十二指肠腺瘤癌变罕见;硬纤维瘤严重影响 FAP 患者大肠切除术后生存质量。

[关键词] 腺瘤息肉病, 结肠; 结肠镜检查; 大肠外病变

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)04-0353-05

Diagnosis and treatment of familial adenomatous polyposis: an outcome analysis of 96 cases

YU En-da*, XU Xiao-dong, MENG Rong-gui, FU Chuan-gang, XU Hong-lian, JIN Guo-xiang, LIN Miao (Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To discuss the clinical manifestations of familial adenomatous polyposis (FAP) and summarize our experience in diagnosing and treating the FAP patients. **Methods:** Clinical data of 96 FAP patients (1985-2003) were reviewed and colonoscopic findings were analyzed retrospectively. Abdominal CT findings and endoscopic findings of the upper digestive tract in 22 FAP patients (2001-2003) were analyzed retrospectively in an attempt to seek extrarectal pathological manifestations in FAP patients. **Results:** Densely grown polyps were found in the colorectum in most patients (52/96, 54.2%), while moderate-to-high density of polyps were found in the left hemicolon and rectum. Frequency of cancerization was high for rectal adenoma (23/41, 56.1%). Of the 22 FAP patients, 19 (19/22, 86.3%) had proliferative polyps of the gastric antrum and 18 (18/22, 81.8%) had duodenal polyps, including 12 duodenal adenomatous polyps, without a single case of cancerization. In 3 of the 22 FAP patients, desmoid tumors were detected in the abdominal wall, abdominopelvic cavity or mesentery of small intestine 5 years after colectomy. Of the 3 patients, only one was cured by complete resection of the tumor. **Conclusion:** Dense growth of polyps in the colorectum is a typical clinical manifestation of FAP. Frequency of cancerization is high for rectal adenoma. Colonoscopy is safe and effective for early diagnosis of FAP. Presence of polyps in the upper digestive tract is a common extrarectal manifestation of FAP. Cancerization of duodenal adenoma is rare in Chinese FAP patients. Desmoid tumor significantly influences postoperative quality of life of FAP patients who received prophylactic colectomy.

[KEY WORDS] adenomatous polyposis coli; colonoscopy; extrarectal manifestation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(4): 353-357]

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)突出的特点是青春期开始出现满布大肠的腺瘤性息肉,在出现腹痛、腹泻、血便等消化道症状前不易诊断,如不及时治疗,至 40 岁 100% 发生恶变。同时 FAP 常伴发多样性的结肠外表现,包括上消化道息肉和硬纤维瘤等,临床上常常被忽视,严重影响患者的预后。我科 1985~2003 年行结肠镜检查患者 38 275 例,诊断 FAP 共 96 例。本研究拟总结 96 例 FAP 患者的结肠镜下表现,探讨结肠镜对 FAP 的诊断价值;同时回顾 2001~2003 年

收治的 22 例 FAP 患者上消化道内镜以及腹部影像学检查资料,探讨 FAP 伴发胃、十二指肠息肉和硬纤维瘤的临床特征和治疗体会。

1 资料和方法

1.1 临床资料 1985~2003 年收治的 96 例 FAP 患者,男性 56 例,女性 40 例;平均发病年龄 31.6 岁

[作者简介] 于恩达,博士,副教授、副主任医师。

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

4.5(12~60)岁。反复血便、黏液便,腹痛者 66 例;FAP 家系成员进行结肠镜检查诊断 16 例;转移性肝癌寻找原发灶者 1 例;因结肠息肉或大肠癌行结肠切除术后复查者 13 例(结肠次全切除盲直肠吻合 5 例,全结肠切除回直肠吻合 6 例,直肠癌行前切除 2 例)。追问病史,发现有 54 例家族中有大肠癌或可疑大肠癌病例,占 56.3%。23 例无家族史,19 例家族史不详。

2001~2003 年收治的 22 例 FAP 患者,男性 15 例,女性 7 例,平均发病年龄 29.6 ± 3.7 (16~42) 岁。所有患者均否认既往有上消化道疾病及腹部肿瘤病史。入院后采取胃、十二指肠内镜及腹部影像学检查。

1.2 检查方法 大肠检查采用 CS-60 型纤维结肠镜、PANTAX-EC-3840 和 OLYMPUS-CF-IT200I 电子结肠镜,双人操作法,所有病例均用热活检钳取数枚至数十枚做病理学诊断,对大于 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 的大肠息肉进行连续切片检查。上消化道检查采用 GIF-XQ140 型胃镜及十二指肠侧视镜,发现息肉样病变用热活检钳取标本做病理学诊断。腹部 B 超发现异常者进一步用 CT 平扫加增强扫描定位。

2 结果

2.1 发病特征 38 257 例结肠镜检查病例中诊断出 FAP 共 96 例,占 0.25%;其中男性占 58.3%,女性占 41.7%,男、女发病比例为 1.4:1,发病年龄集中在青年期,25~35 岁多见,这主要是由于多数患者到临床症状严重时才进行检查,大肠内息肉的生长期可能已有 5~10 年。22 例 FAP 患者中发现胃息肉 19 例,占 86.3%;十二指肠各段有息肉样隆起 18 例,占 81.8%;同时伴有胃和十二指肠息肉 18 例,占 81.8%。伴发硬纤维瘤共 3 例,女性 2 例,男性 1 例,均有腹部手术史,首次发生硬纤维瘤距大肠切除术的间隔都在 5 年内。

2.2 大肠内息肉的数量、分布、大小及形态 根据结肠镜下的息肉密集程度分为 3 度:10 cm 肠段内息肉数多于 300 枚为重度;100 枚左右时为中度;30 枚为轻度。息肉总数大于 1 000 枚时称密生型,少于 1 000 枚称非密生型^[1]。从息肉分布的特征看,本组患者大肠内息肉生长密度达中度至重度有 91 例;息肉总量达密生型有 52 例,严重者肉眼无正常肠黏膜。左半结肠及直肠息肉分布多呈中、重度,

右半结肠多呈轻度。5 例息肉总数少于 100 枚,散在分布于右半结肠及直肠;96 例患者中有 11 例已行结肠次全切除或全切除术,这些患者直肠内均有较密集的息肉生长,有 2 例已行直肠部分切除术,发现在残留直肠内息肉生长密集;从息肉的形态特征看镜下息肉呈地毯样分布,布满整个大肠,多数外观呈黄豆样大小(0.3~0.5 cm)小息肉,其中可伴有大于 $1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm}$ 的大息肉,最大约有 $5.0\text{ cm} \times 6.0\text{ cm}$ 。体积大的息肉多见于左半结肠。小息肉呈无蒂半球型,表面光滑,颜色同正常黏膜;大息肉多为亚蒂或有长蒂,大于 $2.0\text{ cm} \times 2.0\text{ cm}$ 的息肉可有短蒂,色红,表面有不同程度糜烂、出血。

2.3 大肠内息肉的病理特征 大肠腺瘤性息肉伴轻、中度不典型增生 18 例,占 18.8%,伴中、重度不典型增生 17 例,占 17.7%;混合性息肉 4 例,占 4.2%;腺瘤伴血吸虫病 1 例,伴鞭虫症 1 例。诊断腺瘤癌变 41 例,占 42.7%,有 4 例在 25 岁以下,癌变息肉直径均大于 3 cm,质脆,表面有溃疡、出血。其中直肠内腺瘤发生癌变 23 例,占 56.1%,升结肠 3 例,结肠肝曲 4 例,乙状结肠 11 例。

2.4 伴发上消化道息肉的数量、分布、大小及形态 胃内息肉主要分布于胃窦部,胃小弯可见散在性分布,胃底、胃大弯部少见息肉生长。胃内息肉外观一般呈半圆形隆起,多数约黄豆样大小。十二指肠各段均有息肉生长,多发生在降部,外观分布可呈密集型或散在型分布,一般集中在十二指肠大乳头周围,大小在 0.2~1 cm 不等,可有蒂、亚蒂或无蒂。根据 Spigelman 评分标准,本组 19 例中 I 期 5 例,占 26.3%;II 期 7 例,占 36.8%;III 期 4 例,占 21.1%;增生性息肉 3 例,占 15.8%。

2.5 伴发上消化道息肉的病理特征 FAP 伴发胃窦、小弯部息肉多数为“增生性息肉”,不伴有腺上皮细胞的异常增生。十二指肠息肉中分布于乳头周围及乳头对侧的息肉多为腺瘤性息肉,可伴有轻度到重度不典型增生,分布在球部与水平部者多为炎性增生性息肉。本组收治的 FAP 患者中未发现有胃、十二指肠息肉癌变的病例。

2.6 FAP 伴发硬纤维瘤 本组 3 例硬纤维瘤分别来自腹壁、盆腔和小肠系膜,均在腹部手术 5 年后发生,表现为渐进性增大的无痛性包块,常见腹壁质硬肿块,同时可伴有腹胀、腹痛等消化道或泌尿道梗阻症状。硬纤维瘤局部呈浸润性生长,与周围粘连致

密,无界限。手术切除率低,本组2例腹腔内硬纤维瘤无法完整切除,手术切除后局部复发率高。

3 讨论

FAP特征性表现是大肠内密布生长腺瘤性息肉,这是重要的诊断依据。同时患者常伴有特征性大肠外表现,如上消化道息肉、硬纤维瘤以及视网膜色素上皮细胞肥大等。美国、西欧等发达国家均相继建立了家系登记中心,为患者及其家系成员提供定期的随访和家系筛选。而目前我国尚未建立起规模性的家系登记体系,缺乏对国人FAP临床表现特征系统性认识,在一定程度上延误诊治,影响了预后。

本组通过对96例患者的结肠镜下表现总结国人FAP大肠内息肉病变的特征^[1]:(1)息肉多数呈密生型生长,占54.2%;(2)越靠大肠远端息肉生长越密集,多呈中、重度分布;(3)多数息肉呈宽基底黄豆样大小;(4)大于2 cm的息肉多发于乙状结肠及直肠,带蒂生长;(5)直肠内息肉易发生癌变,息肉癌变可发生在青年患者。西方国家报道FAP患者首次诊断的癌变率在70%,本组发现为42.7%,这可能与不同人种之间的病理学分布差异有关。我们认为FAP具有上述特征性内镜下表现,并且结肠镜技术在国内正在普及,可以通过结肠镜对有以下消化道症状者,尤其是有家族史者进行初步筛选。本组有16例患者是采用结肠镜进行家系筛选中发现,占16.7%,病理诊断腺瘤伴中、重度不典型增生3例,对于这些患者如未能早期发现并采取及时治疗将影响预后。

随着分子水平诊断技术发展,目前能够对家系成员开展基因筛选^[2]。然而有20%~40%患者基因突变检测呈阴性^[3],同时对突变基因检测阳性者仍需行结肠镜定期随访,因此我们认为结肠镜下的直观表现仍是目前临床诊断的“金标准”,其他诊断方式可作为辅助手段。英国St. Mark医院建议对患者一级亲属每年行乙状结肠镜检查,直至发现息肉,到20岁以上每5年行染色结肠镜检查1次,根据息肉的密度、部位以及病理表现结合家系情况,决定手术的时机与方式^[4]。同时有一种特殊类型的FAP亚群表现为大肠内息肉少于100枚,发病年龄在35~45岁者考虑属轻表型FAP(attenuated FAP, AFAP),这类患者的发病及腺瘤癌变年龄均较一般

FAP患者晚12~15年,预后也相对较好^[5]。本组通过结肠镜诊断AFAP有5例,占5.2%,较国外报道10%的发病率低。对这类患者可采取镜下摘除大体积的息肉,定期结肠镜复查治疗。FAP术后的残留直肠有腺瘤复发、癌变可能,患者死于直肠癌的危险率可达12.5%^[6,7]。可以通过结肠镜对残留直肠进行密切随访,做到早期发现、治疗,以避免腺瘤发生癌变。本组随访11例行次全结肠或全结肠切除术患者,残余直肠均发现有密集息肉生长,及时采取了相应治疗措施。有学者认为术前直肠内息肉少于20枚并有条件定期软结肠镜随访者可考虑保留直肠,但这种治疗策略的安全性有待长期的临床观察。

欧美国家FAP登记中心报道约有33%~92%的FAP患者伴发上消化道息肉,累及的危险率达100%^[8]。本组22例中伴发胃内息肉19例,占86.3%;十二指肠息肉18例,占81.8%。但由于患者一般无上消化道症状,因此临床上往往易遗漏诊断,是影响患者预后的不良因素。

FAP伴发的胃内息肉主要集中在胃窦部,胃小弯处可散在分布,胃大弯以及胃底部相对少见^[9]。本组19例患者胃内息肉数目在5~30枚不等,多数位于胃窦部,约黄豆样大小,外观呈炎性增生样息肉改变,局部黏膜无糜烂、出血等。胃内息肉主要有2种类型:基底腺息肉及腺瘤性息肉。前者占50%~60%,与结肠内息肉同时性生长,病程中息肉数目会不断增加,但不会发生癌变^[8,9];后者属癌前病变,国外报道的发生率是6%,Iida等^[10]认为这些病灶在后期病程中将会发生癌变。本组19例胃内息肉主要表现为增生性息肉,未发现有腺瘤样息肉,镜下腺体扩张或伴有囊性变,不伴有腺上皮异常增殖。我们认为这可能由于不同人种之间病理表现特征存在差异,当然病例样本量不足的因素也不能排除。

FAP伴十二指肠息肉的显著性特征是多发性,主要位于降部,在乳头区周围呈簇生长并伴有较大体积腺瘤^[11]。本组18例伴发十二指肠息肉的病例,通过内镜观察在第二段近乳头区或对侧黏膜有黏膜隆起样病灶聚集,外观呈腺瘤样改变,多数约为绿豆样大小,本组发现1例在乳头区有大于1 cm的息肉生长,其他段内的息肉多数散在分布,外观呈炎性息肉样。FAP伴发十二指肠息肉以腺瘤样增生多见,Spigelman分期越高,异常增殖的程度越严重,

Ⅳ期发生乳头周围癌的危险性最大^[12]。FAP伴发十二指肠壶腹周围癌的危险性是普通人群的100倍,发病率在1%~12%;荷兰登记中心报道FAP患者到70岁时发生十二指肠癌的累积危险率达4%;丹麦登记中心报道为3%,十二指肠癌的诊断年龄在17~81岁,平均年龄在45~52岁^[13]。本组研究发现十二指肠腺瘤性息肉发生率84.2%,多为增生性伴有管状腺瘤样改变,但未发现SpigelmanⅣ期及癌变患者。丹麦、芬兰、挪威和瑞典的息肉病登记中心联合报道关于FAP十二指肠腺瘤10年生存报告认为,随着病程发展Spigelman分期将日趋加重^[13]。由于我们并没有对所有患者进行胃、十二指肠黏膜的随机活检,因而无法正确评估FAP伴发上消化道腺瘤的病理学特征。采用十二指肠侧视内镜结合随机活检的检查方法有助及时发现十二指肠微腺瘤病灶。

分子遗传学研究发现APC外显子10~15之间发生突变时,十二指肠息肉发病率显著升高。同时黏膜异常增殖灶中APC等位基因突变以及胰、胆汁内的毒性物质等因素对十二指肠乳头周围新生物形成都有一定影响^[14,15]。我们发现本组18例患者十二指肠与结肠息肉严重程度之间并无相关性,因此推测十二指肠腺瘤的发生与APC胚系突变位点之间并无明确对应关系。

十二指肠腺瘤癌变是FAP预防性结肠切除术后的主要致死原因之一。因此在进行结肠手术时应注意观察、处理伴发的上消化道病变。治疗原则是预防癌变,对有恶变倾向的十二指肠腺瘤患者应采取积极的预防性切除,绒毛状腺瘤、重度不典型增生、息肉短期内迅速增大者都是手术指征^[16]。十二指肠乳头周围息肉癌变的危险性较其他部位高,对该部位的腺瘤应及时随访,积极治疗。通过内镜可进行治疗,包括热切除、激光凝除、圈套摘除、ERCP结合预防性括约肌切开热凝除等^[14]。本组对1例1cm×1cm大小的腺瘤在镜下摘除,术后无出血、穿孔等并发症。流行病学资料表明NSAIDs类药物对胃肠道肿瘤有抑制作用^[17],NSAIDs类药物舒林酸能够抑制十二指肠黏膜上皮细胞增殖,使息肉逐渐消退。因此认为NSAIDs类药物或选择性COX-2抑制剂对十二指肠腺瘤生长早期有抑制作用,但长期治疗效果以及预防息肉癌变的有效性还有待长期的临床观察。

硬纤维瘤是FAP特征性的大肠外病变,多发生在大肠切除术后,早期不易诊断,并发症多,治疗困难,是FAP患者主要致死病因之一。硬纤维瘤占有肿瘤发病率的0.03%,FAP患者发生硬纤维瘤的危险系数是普通人群的1000倍,约10%的FAP患者会伴发硬纤维瘤^[18]。遗传因素、创伤以及体内激素水平与发病有关。FAP伴发的硬纤维瘤中发现了APC等位基因的突变或丢失,引起成纤维细胞的异常单克隆增殖导致硬纤维瘤的发生^[19],APC基因密码子1444上游的突变可能会促进发病进程^[20],手术创伤也是诱发因素。本组3例均有明确的FAP家族史,既往均有腹部手术史,术后4~5年发生腹部硬纤维瘤,我们认为可能是由于手术对腹腔、腹壁造成医源性创伤,组织修复、结构重建过程中,成纤维细胞的异常增殖导致发病。雌激素一直被认为与硬纤维瘤的生长有关,因此妊娠期妇女中硬纤维瘤的病程发展较快,而绝经后的妇女中发病率相对较低^[18]。本组3例中2例是成年女性,均未绝经且有生育史。这也为硬纤维瘤采取雌激素拮抗剂治疗提供了依据。

硬纤维瘤是来源于肌肉、筋膜组织的良性肿瘤,多发生于腹壁、腹腔内及肠系膜。局部浸润性生长,常压迫周围空腔器官,引起梗阻等症状^[21,22]。本组来源于腹壁1例,盆腔1例,小肠系膜1例。在盆腔内浸润性生长导致左侧输尿管受压、梗阻,肾盂积水;来源于小肠系膜最为严重,引起消化道梗阻,系膜缺血、坏死。本组采用腹部、盆腔CT扫描,不仅可以进一步确诊,更重要的是判断肿瘤与邻近周围器官关系,指导临床治疗。

对硬纤维瘤的治疗仍有争议,认为发生于四肢、腹壁者首选考虑手术切除,并发症少,但术后易复发。本组1例腹壁硬纤维瘤因手术切除后复发,反复行3次手术。对于来源于小肠系膜及后腹膜者,由于术后会出现肠痿、短肠综合征及复发等严重并发症,因此对无严重并发症的患者不主张手术^[23]。本组1例因盆腔内肿瘤造成左侧肾盂积水,予手术切除,术后2年复发。1例侵犯整个小肠系膜,手术证实无法切除。NSAIDs类药物联合雌激素拮抗剂对抑制硬纤维瘤生长有一定疗效。对手术无法切除或术后复发者,可采取药物治疗。本组1例来源于小肠系膜无法切除者,采用COX-2抑制剂及雌昔米芬后6个月观察,患者腹部肿瘤缩小,症状减轻,可

进行一般体力劳动;1例盆腔内复发患者予COX-2抑制剂口服后8个月观察,瘤体未进行性发展。

随着对FAP早期诊断,积极的治疗措施的开展,大肠息肉癌变的发生率将会逐步降低。但由于患者的家系成员是大肠肿瘤发病的高危人群,因此有必要建立区域性的家系登记体系,对这些高危人群筛选和定期随访观察。结肠镜无疑是最可靠的诊断方法,我们建议对患者的子女应从12~15岁开始进行结肠镜检查,同时可结合眼底检查,观察有无视网膜色素上皮细胞肥大作为辅助诊断。在FAP大肠外的病变中,十二指肠息肉癌变以及难治性硬纤维瘤是大肠病灶切除术后影响患者预后的主要因素,对诊断明确的患者同时应注重观察上消化道,尤其是十二指肠内腺瘤性息肉的发病情况,内镜活检进行病理学诊断,定期随访。必要时通过内镜下摘除或药物治疗,近来研究发现选择性COX-2抑制剂是对消化道息肉和硬纤维瘤的生长有较好的抑制作用,已作为FAP辅助治疗药物,但其长期疗效以及心血管方面的不良反应有待临床进一步的观察。

[参考文献]

- [1] 于恩达,孟荣贵,林苗.纤维肠镜检查诊断家族性腺瘤病[J].第二军医大学学报,1999,20:931.
- [2] Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, et al. Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families[J]. Dis Colon Rectum, 2001, 44:437-446.
- [3] Lynch HT, Lynch PM. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications[J]. Dis Colon Rectum, 1999, 42:307-310.
- [4] Hyer W, Fell JM. Screening for familial adenomatous polyposis [J]. Arch Dis Child, 2001, 84:377-380.
- [5] Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis(AFAP). A review of the literature[J]. Familial Cancer, 2003, 2:43-45.
- [6] Bjork JA, Akerbrant HI, Iselius LE, et al. Risk factors for rectal cancer morbidity and mortality in patients with familial adenomatous polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis [J]. Dis Colon Rectum, 2000, 43:1719-1725.
- [7] Vasen HF, van-Duijvendijk P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients[J]. Gut, 2001, 49:231-235.
- [8] Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patients with attenuated adenomatous polyposis coli [J]. Gastroenterology, 1997, 1: 783-785.
- [9] Kashiwagi H, Spigelman AD. Gastrointestinal lesions in familial adenomatous polyposis[J]. Surg Today, 2000, 30:675-682.
- [10] Iida M, Yao T, Itoh H, et al. Natural history of gastric adenomatous in patients with familial adenomatous coli/Gardner's syndrome[J]. Cancer, 1988, 61:605-611.
- [11] Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis[J]. Br J Surg, 1998, 85:742-750.
- [12] Bjork J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Periampullary adenomatous and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC mutations [J]. Gastroenterology, 2001, 121:1127-1135.
- [13] Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli: a review of the literature and results from the Heidelberg polyposis register[J]. Int J Colorectal Dis, 2001, 16:63-75.
- [14] Enomoto M, Konishi M, Iwama T, et al. The relationship between frequencies of extracolonic manifestations and the position of APC germline mutation in patients with familial adenomatous polyposis[J]. Jpn J Clin Oncol, 2000, 30:82-88.
- [15] Santucci R, Volpe L, Zannoni U, et al. Cell proliferation of the duodenal mucosa in patients affected by familial adenomatous polyposis[J]. Gastroenterology, 1997, 113:1159-1162.
- [16] Farnell MB, Sakorafas GH, Sarr MG, et al. Villous tumors of the duodenum: reappraisal of local vs extended resection[J]. J Gastrointest Surg, 2000, 4:13-21.
- [17] Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis[J]. Gut, 2002, 50:857-860.
- [18] Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, et al. Desmoid tumours [J]. EJSO, 2001, 27:701-706.
- [19] Middleton SB, Frayling IM, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis are monoclonal proliferations[J]. Br J Cancer, 2002, 82:827-832.
- [20] Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's two-hit' hypothesis[J]. Nat Med, 1999, 5:1071-1075.
- [21] Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis [J]. Br J Surg, 1999, 86:1185-1189.
- [22] Church JM, McGannon E, Ozuner G. The clinical course of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis[J]. Colorect Dis, 1999, 1:168-173.
- [23] Middleton SB, Phillips RK. Surgery for large intra-abdominal desmoid tumours[J]. Dis Colon Rectum, 2000, 43:1759-1763.

[收稿日期] 2005-08-10

[修回日期] 2005-12-23

[本文编辑] 曹静