

家族性腺瘤性息肉病相关性硬纤维瘤病

楼 征,于恩达,孟荣贵(第二军医大学长海医院普通外科,上海 200433)

[摘要] 硬纤维瘤(desmoid tumours,DT)是一种罕见的良性肿瘤,但可呈局部浸润性生长。FAP患者DT发病率显著高于一般人群,其发生、发展可能与手术、遗传学易感性和体内激素水平有关。50%的FAP相关性DT发生于腹腔内,常表现为无压痛、缓慢生长的肿块。临床表现包括腹痛、恶心、呕吐、腹泻等。肠系膜DT可导致肠梗阻、肠缺血、肾盂积水和瘘管。可活检或CT检查明确诊断。对于腹壁DT建议手术切除,而肠系膜DT的首选药物治疗,手术应慎重。

[关键词] 腺瘤性息肉病,结肠;硬纤维瘤;综述文献

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0541-03

Familial adenomatous polyposis-associated desmoid tumors

LOU Zheng, YU En-da, MENG Rong-gui (Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Desmoid tumor (DT), a rare benign tumor sometimes with local invasion, is more frequently seen in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) than in the general public, which might be associated with surgical trauma, genetic predisposition and hormonal factors. Fifty percent of FAP-associated DTs are intra-abdominal, usually present as non-tender, slowly growing masses. The symptoms include abdominal pain, vomiting and diarrhea, etc. Mesenteric DT can cause obstruction and ischemia of intestine, hydronephrosis and fistula. Diagnosis can be made through biopsy or CT scanning. Surgery should be considered for the abdominal wall DTs and medicine is the first choice for mesenteric DTs. Surgery should be chosen with caution.

[KEY WORDS] adenomatous polyposis coli;desmoid tumours; review literature

[Acad J Sec Mil Med Univ,2006,27(5):541-543]

硬纤维瘤(desmoid tumours,DT)是一种罕见的良性肿瘤,尽管不会发生远处转移,但局部可呈浸润性生长。家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者DT发病率显著高于一般人群^[1]。本文对FAP相关性DT的病因学、病理学、诊断和治疗方法及进展作一综述。

1 病因学

DT是一种罕见的良性肿瘤,年发病率(2.4~4.3)人/100万,约占所有肿瘤的0.03%。FAP患者DT的发生率为4%~13%。Bertario等^[2]报道107/897例FAP患者发生DT,累积风险率为20.6%。目前尚不清楚确切病因,但下列因素与DT的发生、发展有关:遗传易感性(APC基因突变)、外伤(自发性或手术)和激素因素(内源性雌激素水平、妊娠)。Sturt等^[3]回顾性分析了英国圣马克医院息肉病登记中心FAP并发DT患者的临床资料,发现硬纤维瘤总发病率为15%,其独立的危险因素包括:在APC基因1399号编码子以远发生胚系突变、FAP家族史和严重的DT家族史。女性DT发病率是男性的2倍,若家系内有多发性DT患者,则该家系内其他患者发生多发性DT的可能性增加。

1.1 遗传易感性 FAP是一种由于5q12-22的APC基因发生胚系突变而导致的常染色体显性遗传病,DT是该病的一个重要肠外表现。尽管DT组织缺乏端粒酶活性且端粒长度正常,但目前认为DT是一种单克隆起源的肿瘤性病变^[4]。DT组织内纤维母细胞存在APC基因突变或等位基因缺失,但尚未发现DT基因型和表现型之间的明确关系。

但靠近或超过1444号编码子的突变可影响病变程度。Couture等^[5]报道AFAP家系发生多发性DT,其突变位点位于2643~2644号编码子。Gebert等^[6]报道严重FAP相关性DT的突变位点位于1444~1581号编码子之间。根据Knudson的“两次打击学说”,由于APC基因的胚系突变导致了异常成纤维母细胞增生并最终发生DT^[7]。

1.2 外伤 绝大多数文献认为自发性外伤可能与DT的发生有关,但至今尚未获得确凿证据。已有文献报道DT发生在手术切口上,这提示手术可能是一种引起DT的启动因素^[8]。目前尚无证据提示DT的发生、发展与具体手术方式有关(如全结肠切除+回肠直肠吻合术、全大肠切除+回肠造口术或全大肠切除+回肠贮袋肛管吻合术等)。

1.3 体内雌激素水平 雌激素与DT发生和发展有密切关系,妊娠时体内高浓度的雌激素水平会加速DT的生长,口服避孕药也会加重DT的病情。此外,生育期妇女DT发生率较高,绝经后发病率下降。

2 病理学

DT在肉眼下为均一致密的灰白色组织,一般不发生坏死、囊性变或出血。体积可从数毫米的斑块到直径60cm的巨大肿块不等。DT在肉眼下边界清楚,缺乏包膜,肿瘤细胞实际上可以超过肉眼界限的数厘米之外。显微镜下肿瘤组

[作者简介] 楼 征,博士,主治医师。

E-mail:louzhengpro@yahoo.com.cn

织由高度分化的成纤维细胞和胶原基质中束状肌纤维母细胞构成。中心部分常无细胞结构,越往四周细胞结构越多。肿瘤可浸润肌肉和腱膜,但未发现血管和神经组织的浸润。

3 诊断

DT常表现为生长缓慢(2~8 cm/年)、无压痛、边界清楚、质硬的肿块。一般无明显临床症状。腹腔内DT可压迫肠腔和(或)输尿管可导致肠梗阻和肾盂积水。由于对肠系膜血管的压迫或者血管周围组织的浸润性生长,可导致肠缺血、坏死甚至穿孔。DT与输尿管及小肠之间也可形成瘘管。

腹壁DT可通过细针穿刺活检确诊,而腹腔内DT可在超声引导下进行细针穿刺活检。CT较超声更理想,前者可提供更精确的肿瘤范围和治疗效果的参考资料。磁共振成像在诊断的精确度、病变范围评估、与腹壁和腹腔内结构的关系等方面的信息价值较CT稍低,但在肢体DT的诊断上有其特殊价值。磁共振成像在治疗效果监测这方面很有前途。 T_2 加权像上表现出细胞结构增加,提示肿瘤快速生长。借助静脉肾盂造影,可以明确输尿管梗阻水平。当考虑手术治疗时,血管造影可以提供肿瘤的血供情况及其与肠系膜血管的关系。

4 治疗

由于FAP相关性DT患者总数少,且这些患者全球分布,治疗结果很难一起解释分析。尚无大宗DT的治疗前瞻性随机研究的报道,目前尚缺乏一套规范有效的治疗方案^[9]。Iwama等^[10]分析了900个家系1390例FAP患者的临床治疗和随访情况,1990~2003年的13年间因硬纤维瘤死亡的人数占总死亡人数的10%。

4.1 手术 对于腹壁或四肢DT,首选扩大手术切除(安全边缘至少2 cm),常能达到完整切除的效果。并发症少,复发率为10%~68%。肠系膜或腹膜后DT常常表现为围绕小肠或肠系膜血管广泛生长,从而无法手术切除。无论是姑息性切除或根治性切除,手术后脓肿形成、瘘管形成或短肠综合征的发生率为47%。大的肠系膜DT手术死亡率达10%~60%,且有发生短肠综合征的危险。即使术中认为已行根治性切除,术后5年内的复发率为78%。

Chatzipetrou等^[11]在2001年报道了9例FAP相关性DT患者接受了器官移植。6/9例单纯接受小肠移植,2/9例进行多器官移植,1/9例接受肝脏、小肠联合移植。术后2例患者在腹壁上又发生硬纤维瘤。死亡2例:1例死于全身性感染,另1例死于主动脉吻合口的真菌性动脉瘤破裂。1例因严重排斥反应而再次行小肠移植。术后随访11~53个月,7例存活患者生活质量良好,可以不依赖肠外营养。他们认为,对于出现并发症的DT在其他治疗办法的情况下,可以考虑进行联合脏器移植或小肠移植。

关于DT的手术治疗,国际上基本形成一致意见:肠系膜或腹膜后而无并发症的大DT不能行姑息性手术。对于马上要发生或已经发生肠梗阻、肠缺血和肾盂积水等并发症的患者应由专家试行手术治疗;对于小肠梗阻的患者建议行短路手术,单侧或双侧双J管置入术治疗肾盂积水。

4.2 药物治疗

4.2.1 非类固醇类抗炎药 最常用的治疗药物为舒林酸(suindac)。在体外将舒林酸加入细胞培养基中可以抑制25%的DT成纤维母细胞胶原合成。Clark等^[12]使用舒林酸、1例联合吡喹酮美辛治疗46例DT,33/47例持续生长,14/47例稳定或消退。Waddell等^[13]使用舒林酸+吡喹酮美辛+华法令或单独使用舒林酸治疗8例DT患者,3例消退,3例停止生长,2例无反应(肿瘤持续生长)。

4.2.2 抗雌激素药物 抗雌激素药物常常联合非类固醇类抗炎药作为治疗无并发症DT患者的一线用药。常用药物为三苯氧胺或其类似物托瑞米芬。托瑞米芬与三苯氧胺不同,其不良反应并不会随着治疗剂量的增加而增加。

抗雌激素药物并不是完全通过雌激素受体发挥作用的。对于一些雌激素受体阴性的DT患者,抗雌激素药物仍然有作用。特异性抗雌激素受体在79%的DT组织中发现。三苯氧胺的治疗剂量20~40 mg/d、托瑞米芬的治疗剂量180 mg/d,使用2周到6个月其不良反应会表现出来。Hansmann等^[14]从1992年起对25例DT患者(17例FAP相关性DT和8例散发性DT患者)进行三苯氧胺(120 mg/d)和舒林酸(300 mg/d)联合应用的药物治疗,部分患者中途停止药物治疗。每隔6个月对DT进行CT或MRI复查以了解DT的变化情况,发现3例散发性DT患者肿瘤全部停止生长,10/13例FAP患者DT取得部分或完全消退。而在其他科室接受手术治疗的9例散发性DT患者中8例术后复发,联合使用三苯氧胺和舒林酸疗效差,因此,他们建议使用大剂量的三苯氧胺和舒林酸联合应用作为治疗DT的一线治疗。

4.2.3 细胞毒药物 Hamilton等^[15]报道联合使用多柔比星(80 mg/m²)和dacarbazine(1 000 mg/m²)进行持续4 d静脉滴注,每隔4周治疗1次,共持续7个疗程。3/3例患者肿瘤部分消退,症状完全消失。在治疗数月后carboplatin替代了dacarbazine以避免心脏毒性。2/3例患者完全缓解。5例患者联合使用多柔比星和dacarbazine治疗后,1例完全缓解,3例部分缓解,1例效果不明显。但Tsukada等^[16]报道8例接受治疗,2例完全缓解,1例部分缓解,5例肿瘤继续生长,其中4例死亡。由于细胞毒药物不良反应、相关并发症发生率高,死亡率达13%~63%。因此,绝大多数学者建议细胞毒药物仅限于无法切除的对非类固醇类抗炎药和抗雌激素药物治疗无效的肠系膜和腹膜后DT患者。

4.2.4 其他 还有少量报道联合使用舒林酸和华法令取得DT缓解的效果,但样本很小。还有使用干扰素、LHRH类似物、黄体酮、维生素C、泼尼松龙、睾酮激素和高温疗法治疗DT的报道。甚至还有肢体局部灌注转化生长因子 α 治疗肢体DT,灌注美法仑治疗肢体复发性DT的报道。Pirfenidone为一种广谱口服的非细胞毒性药物,认为可以抑制或阻断下列细胞因子的作用:转化生长因子 β_1 、血小板源性生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子从而阻止新的纤维性病变的发生。Lindor等^[17]对10例女性和4例男性FAP相关性DT进行了开放性为期2年的研究。未发现药物毒性或药物不耐受性。最终7例患者完成研究,2例患者肿瘤显著缩小,2例患者症状显著缓解,但肿瘤体积无明显变化。其余3例患者症状、肿瘤体积均无明显变化。Bright-

Thomas 等^[18]通过脂质体将野生型 APC 基因转染至小鼠腹膜和小肠系膜上进行基因治疗。

4.3 放射治疗 由于 FAP 相关性 DT 大多位于肠系膜上,在接受大剂量放疗后导致的放射性小肠炎会严重影响预防性全大肠切除术的手术效果和患者术后生活质量,因此,这类患者不建议放射治疗。

4.4 治疗建议 腹壁或四肢 DT 建议扩大根治术。万一术后复发,可考虑再次手术。其他治疗包括舒林酸和抗雌激素治疗。肢体复发性 DT 可考虑采用放射治疗。

肠系膜和腹膜后的 DT,无论大小首选口服舒林酸 200 mg/d 联合三苯氧胺 20~40 mg/d 或托瑞米芬 180 mg/d。使用双 J 管置入术治疗肾盂积水。若肿瘤持续生长,可考虑将舒林酸剂量增加至 400 mg/d,同时用托瑞米芬 180 mg/d 替代三苯氧胺 20~40 mg/d。若治疗有效,则维持治疗数年逐渐撤药。每 6 个月至 1 年复查 CT 监测药物治疗的有效性。进行肾图检查,明确肾脏功能情况。女性患者长时间使用抗雌激素药物治疗时,必须注意子宫内膜癌发生的可能。

若 DT 持续生长或症状加剧,必要时考虑手术治疗某些 DT(CT 定位明确,受累范围小且无重要结构受累)。若肠缺血或肠梗阻即将发生,则建议手术治疗(尽量使用短路手术)。对于体积大的 DT 同时累及大血管或重要脏器,同时没有肠梗阻或肠缺血表现,则细胞毒性药物为首选治疗。

5 预后

DT 相关性并发症发生率高(肠梗阻、肠缺血、肠痿、坏死性筋膜炎和全身性感染等),预后差。无法手术切除肠系膜 DT 的死亡率高达 30%,10 年累积死亡率为 63%。近年来国外由于息肉病登记中心工作的开展和全大肠切除+回肠储袋肛管吻合术的应用,DT 已成为患者死亡最主要的原因之一。一般而言,肿瘤直径>10 cm、多发性肠系膜 DT、双侧肾盂积水和广泛肠系膜肿瘤生长预后不良。

6 展望

FAP 相关 DT 已越来越得到重视,国外相关研究正在开展。而合适的动物模型,目前报道了 Apc1638N 小鼠模型,被认为是研究 FAP 相关性肠内和肠外表现尤其是硬纤维瘤和皮样囊肿的理想模型^[19]。国内目前尚无一个全国性的 FAP 登记中心,对 FAP 相关 DT 的研究也罕见报道,因此,为了改善 FAP 患者的预后,有必要建立一个全国性的 FAP 登记中心并对 FAP 相关性 DT 进行进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, et al. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11:5408-5411.
- [2] Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis[J]. Int J Cancer, 2001, 95:102-107.
- [3] Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous pol-

yposis independent of the germline APC mutation[J]. Gut, 2004, 53:1832-1836.

- [4] Middleton SB, Frayling IM, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis are monoclonal proliferations[J]. Br J Cancer, 2000, 82:827-832.
- [5] Couture J, Mitri A, Lagace R, et al. A germline mutation at the extreme 3' end of the APC gene results in a severe desmoid phenotype and is associated with overexpression of beta-catenin in the desmoid tumor[J]. Clin Genet, 2000, 57:205-212.
- [6] Gebert JF, Dupon C, Kadmon M, et al. Combined molecular and clinical approaches for the identification of families with familial adenomatous polyposis coli[J]. Ann Surg, 1999, 229:350-361.
- [7] Clark SK, Smith TG, Katz DE, et al. Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis[J]. Br J Surg, 1998, 85:970-973.
- [8] Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2005, 19:565-571.
- [9] Church J, Berk T, Boman BM, et al. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease[J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48:1528-1534.
- [10] Iwama T, Tamura K, Morita T, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan[J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9:308-316.
- [11] Chatzipetrou MA, Tzakis AG, Pinna AD, et al. Intestinal transplantation for the treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis[J]. Surgery, 2001, 129:277-281.
- [12] Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis[J]. Br J Surg, 1999, 86:1185-1189.
- [13] Waddell WR, Kirsch WM. Testolactone, sulindac, warfarin and vitamin K₁ for unresectable desmoid tumors[J]. Am J Surg, 1991, 161:416-421.
- [14] Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors[J]. Cancer, 2004, 101:652-653.
- [15] Hamilton L, Blackstein M, Berk T, et al. Chemotherapy for desmoid tumours in association with familial adenomatous polyposis: a report of three cases[J]. Can J Surg, 1996, 39:247-252.
- [16] Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al. Systemic cytotoxic chemotherapy for desmoid in familial adenomatous polyposis [J]. Dis Colon Rectum, 1991, 34:1090-1092.
- [17] Lindor NM, Dozois R, Nelson H, et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a pilot project evaluating efficacy of treatment with pirfenidone[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98:1868-1874.
- [18] Bright-Thomas RM, Agrawal A, Hargest R. Preclinical studies of gene transfer for the treatment of desmoid disease in familial adenomatous polyposis[J]. Br J Surg, 2002, 89:1563-1569.
- [19] Smits R, van der Houven, van Oordt W, et al. Apc1638N: a mouse model for familial adenomatous polyposis-associated desmoid tumors and cutaneous cysts[J]. Gastroenterology, 1998, 114:275-283.

[收稿日期] 2005-11-25

[修回日期] 2006-03-22

[本文编辑] 曹 静