

家族腺瘤性息肉病伴腹腔硬纤维瘤的二级预防

徐春岳

衢州职业技术学院, 浙江 衢州

Email: chunyuexu@139.com

收稿日期: 2021年4月7日; 录用日期: 2021年6月3日; 发布日期: 2021年6月10日

摘要

家族性腺瘤性息肉病伴发腹腔内硬纤维瘤在临床上极为罕见, 且其早期临床表现多不明显, 常常不易被早期发现、早期诊断, 从而不能获得及时的治疗。因此, 提高临床医师对此症的认识、有意识地做好二级预防有着非常重要的临床意义。

关键词

家族性腺瘤性息肉病, 硬纤维瘤, 二级预防

Secondary Prevention of Intra-Abdominal Desmoid Tumors Associated with Familial Adenomatous Polyposis

Chunyuexu

Quzhou College of Technology, Quzhou Zhejiang

Email: chunyuexu@139.com

Received: Apr. 7th, 2021; accepted: Jun. 3rd, 2021; published: Jun. 10th, 2021

Abstract

Familial adenomatous polyposis accompanied by intra-abdominal desmoid tumors is very rare in clinical practice, and its early clinical manifestations are mostly not obvious, thus it is often difficult to be detected and diagnosed early, so that timely treatment can hardly be obtained. Therefore, it is of great clinical significance to improve clinicians' understanding of this disease and consciously do a good job in secondary prevention.

Keywords

Familial Adenomatous Polyposis, Desmoid Tumors, Secondary Prevention

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

家族性腺瘤性息肉病(FAP, Familial Adenomatous Polyposis)是一种由 APC 基因种系突变引起的常染色体显性遗传性疾病,其典型过程是患者在青少年时期即可在结肠和直肠上发现数百至数千个腺瘤,如果诊治不及时,几乎所有的患者都会发展成结直肠癌,故宜在癌变发生(平均约 35.9 岁[1])前及早行预防性结直肠切除术。FAP 患者一般都会有一些肠外表现,如骨瘤、硬纤维瘤、皮肤疾病、牙齿异常、先天性视网膜色素上皮肥厚等[2] [3]。在 FAP 的相关病变中,硬纤维瘤是一种常见的可能危及生命的合并症,需要特别注意。

硬纤维瘤(DTs, Desmoid Tumors)也称为侵袭性纤维瘤病,是一种罕见的具有局部侵袭性的良性纤维瘤,发病占有肿瘤类型的 0.03%。约 7.5%~16%的 DTs 来自于 FAP 患者,10%~15%的 FAP 患者可伴发 DTs [4]。由于 DTs 在人群中的发病率很低,约为(2.4~4.3)/1,000,000,尽管 FAP 患者发生 DTs 的危险系数是正常人的 825 倍,但 FAP 人群发病率也很低(不到 1/10,000) [3] [5],因此, FAP 伴发 DTs 的患者极为罕见;而且 FAP 患者伴发的 DTs 半数以上位于腹腔内[6],常常不易被及时发现,导致误诊或漏诊,从而不能获得及时的治疗。为了提高临床医师对此症的认识,做好“二级预防”,现就该病的早期发现、早期诊断、早期治疗三个方面的研究进展进行概括综述。

2. 早期发现

2.1. 危险因素分析与早期发现

硬纤维瘤(Desmoid Tumors, 以下简称 DTs)是一种罕见的纤维起源的良性肿瘤,发生于深部软组织,特点是具有高度潜在的局部内脏侵犯性和复发趋势。腹腔 DTs 的发病与多种因素有关,包括遗传史(家族史)、创伤史(如腹部手术史)和体内雌激素环境(如年轻女性)等[7] [8]。Sinha [8]通过 meta 分析预测 FAP 患者发生 DTs 的危险因素,结果发现家族史阳性是最重要的危险因素。而 Ana 等[9]则认为, FAP 伴发 DTs 的发生除了与 APC 基因突变有关外,还与体内较高的雌激素环境和腹部手术创伤有关。

由于 FAP 的恶变率极高,目前临床上对于 FAP 的结直肠腺瘤性息肉仍主要采取结直肠切除术作为预防性治疗,以避免结直肠癌的发生;但预防性结直肠切除术已成为 FAP 患者发生 DTs 的独立危险因素[10],因此,应选择合适的手术时间和手术方式以尽可能减少 DTs 的发生。由于 DTs 的发生率与施行手术的时间早晚显著相关[11],从手术创伤到发现 DTs 的间隔时间约为 7 到 60 个月[12],因此,对有阳性家族史或其他高危因素(女性或高危基因型)的 FAP 患者,许多学者支持适当推迟预防性大肠切除术的手术时间,从而延迟 DTs 的发病[5] [9]。

DTs 的发生率还与预防性大肠切除的不同手术方式所带来的创伤大小有关[9]。FAP 的预防性结直肠切除手术方式大致有 3 类:全大肠切除术(total proctocolectomy, TPC)联合回肠末端造瘘术、TPC 联合回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)和全结肠切除术联合回肠直肠吻合术(ileorectal anastomosis

IRA) [13]。由于 IPAA 能够最大限度减少直肠黏膜残留、降低腺瘤复发癌变风险,可保留肛门、术后肛门排便功能相对较好,且不会增加术后 DTs 发生的风险[14],因此,IPAA 已经成为 FAP 患者施行预防性结直肠切除的首选术式[15] [16]。而腹腔镜手术因创伤相对较小,可以降低 FAP 患者预防性结直肠切除术后发生 DTs 的风险[9] [17] [18],因此,腹腔镜下行 IPAA 术已成为 FAP 患者预防性结直肠切除的首选手术方案。

鉴于以上所述,对于确诊为 FAP 的患者(尤其是年轻女性患者),且曾早期施行过预防性结直肠切除手术者[8],要特别注意分析其术后发生腹腔 DTs 的可能性。

Winan 等[19]以结肠镜检查来确定新诊断的 DTs 患者中并发 FAP 的概率。结果发现,在 626 例 DTs 患者中,有 26 例诊断为 FAP。DTs 患者中具有以下四个特征者更容易被诊断出同时患有 FAP: 年龄 < 40 岁、瘤体位于腹腔内或腹膜后、病变呈多灶性、家族史阳性。这提示了患 DTs 者伴发 FAP 的几种危险因素。所以,对于被确诊为 DTs 的患者,如同时具有以上四个特征者,应行结肠镜检查来确定有无并发 FAP。

2.2. 基因检测与早期发现

DTs 的发病与 *CTNBI* 或 *APC* 基因突变相关,但这两种突变并不同时发生。Amandeep [7]认为约 85% 的 DTs 是偶发的,系因编码 β -catenin 蛋白的 *CTNBI* 基因发生了突变所致;只有 5% 的 DTs 与 *APC* 基因突变相关的加德纳型家族性腺瘤性息肉病(FAP)伴发。FAP 伴发 DTs 由 *APC* 基因突变引起[4],*APC* 基因位于染色体 5q21 上,编码由 2843 个氨基酸组成的 *APC* 蛋白[3]。而关于 *APC* 基因突变位点的研究,Voytek 等[20]于 2015 年报道了伴发 DTs 的 FAP 患者基因型与表型关系的 meta 分析,结果显示第 1310~2011 密码子是最常见的 *APC* 基因突变区。Ana 等[9]认为,*APC* 基因突变的部位与 FAP 的严重程度和 DTs 的发生频率有关。位于密码子 1309 末端的突变与较弱的息肉病相关,但 DTs 的发生频率较高。

从 FAP 伴发 DTs 患者的肿瘤生物学来看,其 *APC* 基因突变位点有着明显的性别差异,男性患者的突变位点限于外显子 5、14 和 15,而女性患者的 *APC* 基因的整个编码区域都有突变。女性患者发生 DTs 的风险似乎更高,与突变位点无关,而男性患者似乎受突变位点的影响更大[21]。

因此,当有家族史的 FAP 患者作基因检测并发现 *APC* 基因相应位点有突变时,应进行进一步的相关辅助检查,以利早期发现、明确是否伴发了 DTs。

3. 早期诊断

由于 FAP 相关 DTs 的异质性和在疾病进化过程中缺乏可预测的生物标志物,导致其诊断上的困难。DTs 生物行为难以预测,表现为缓慢生长的肿块,早期通常不会引起症状,临床表现具有较大的隐匿性。发生于腹腔内者,常呈广泛的弥漫性侵袭性生长,常侵袭肠系膜或其根部,与系膜血管及腹腔内或腹膜后大血管关系密切,侵袭包裹或压迫腹腔内脏器,如肠管、输尿管、肠系膜上动脉等,从而引起肠梗阻[22]、输尿管梗阻[23]、内脏假性动脉瘤[6],出现腹痛、腹部肿块、内瘘、穿孔、出血等临床征象,以及腹膜炎、菌血症等感染表现。因此,当 FAP 患者(特别是曾行预防性结直肠切除术的患者)出现不明原因的肠梗阻、肠瘘、腹腔感染以致全身性感染等征象时,要注意进行全面检查以明确是否存在腹腔内 DTs。

腹腔内 DTs 的发现、诊断和监测需要借助各种成像技术,包括超声(U/S),磁共振成像(MRI),计算机断层扫描(CT),正电子发射断层扫描(PET)和 X 线摄片。最终的诊断需要病理活检[4]。为了解腹腔内 DTs 的部位、病变范围,与腹壁和腹腔内结构的关系等,腹部 CT 是首选检查,它较超声和磁共振成像更理想。为了明确腹腔内 DTs 的性质,可在超声引导下细针穿刺活体组织病理检查。

4. 早期治疗与监测

有研究报道,有 5%~10% 的 DTs 可自发缓解消失,30% 出现缓解与发展交替,50% 诊断后无变化,只有 10% 会持续生长并浸润其他器官[24] [25]。因此,只有当 DTs 对周围组织有浸润、引起症状的情况

下才需要治疗。

腹部外 DTs 主要采用手术治疗, 而对于腹腔内 DTs, 因存在高复发及死亡风险, 手术并不是一线治疗方案, 应优先考虑药物治疗; 如果没有其他并发症, 手术是最后的选择[26]。腹腔 DTs 一旦累及肠系膜的重要大血管, 常规技术不可能完全切除, 可能导致无法控制的出血和随后的短肠综合征。近年来, 体外切除瘤体和自体小肠移植治疗累及肠系膜根部的肿瘤已克服了特殊的技术障碍, 是一种有吸引力的治疗肠系膜 DTs 的替代方法[9]。然而, 这种手术技术要求高、风险大, 目前只在有限的病例中进行。

腹腔内 DTs 多采用多模式治疗, 包括手术、非甾体抗炎药物、激素治疗和化疗。最有效的药物治疗为细胞毒性化疗, 有效率为 45.5%, 疾病控制率为 72.7% [27]。Thibault [28]认为对于腹腔内 DTs, 化疗是最有效的治疗方法, 当它不可能使用或当 DTs 危及生命时, 也可以将手术作为后备方法。Turina [29]发现对于不适合手术切除的大型 DTs, 采用经皮放射治疗(Radiotherapy, RT)与近距离放射治疗(Brachytherapy, BT)联合治疗可获得良好的局部控制。Tayeb 等[30]认为与 FAP 相关 DTs 的特殊性在于其主要的发病位置位于腹腔且有并发症的风险, 手术风险大, 效果不理想。因此, 在过去的十年里, 手术在很大程度上已经被保守治疗所取代。近年来酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼、索拉非尼、苏尼替尼、拉帕替尼、达沙替尼等)已经显示出其疗效, 并显著改善了患者的无进展生存质量。由于部分 DTs 患者观察到了自发性缓解, 因此, 对其进行积极监测也可能是一种有效的治疗选择。对于 FAP 相关腹腔内 DTs 的治疗, 无论是选择了“等待和观察”策略, 还是采用了上述的特定治疗方法, 密切观察疾病进展都是十分必要的。在疾病明确诊断后的第一年应每 3 个月做一次影像学检查(CT 或 MRI), 第二年每 6 个月做一次, 之后每年做一次[4]。

5. 结语

综上所述, FAP 伴发腹腔内 DTs 的病例极为罕见, 多数临床医师对其认识不足, 加上 DTs 多数生长缓慢, 早期临床表现多不明显, 很难及早发现, 患者多因并发症的突发而来就诊。因此, 当 FAP 患者出现肠梗阻、输尿管梗阻、腹腔内出血、肠缺血坏死、肠穿孔等疾病征象, 继而出现严重腹腔感染以及全身感染等, 要考虑到是否有 FAP 伴发腹腔内 DTs 的可能。目前相关病因研究比较明确的是, FAP 患者发生 DTs 与遗传、手术创伤和内分泌等多种因素有关。遗传方面主要与 APC 基因突变有关; 手术创伤因素则常与 FAP 患者施行的预防性大肠切除手术有关; 而内分泌因素多与患者体内的雌激素环境(如年轻女性)有关, 另外, 还需注意到我国肥胖及糖尿病患者日益增多, 肥胖及糖尿病患者体内雌激素的生成增多, 可能会激发肿瘤细胞的生长[31], 从而促进 FAP 患者伴发 DTs。因此, 对存在以上各种因素的患者应及早进行相关的检查, 以利于早期发现和确诊。目前, 腹部增强 CT 三维成像检查是发现、诊断以及监测腹腔 DTs 的首选检查方法; 腹部超声引导下细针穿刺活检可明确性质。

在早期发现、早期诊断的基础上, 应制定合理的早期治疗方案。目前 FAP 伴发腹腔 DTs 的治疗方法包括手术切除、放射治疗、抗雌激素治疗、非甾体抗炎药物(NSAIDs)治疗、细胞毒性化疗和分子治疗等, 但各类治疗方法均有其局限性和个体差异性, 因此需要根据患者的具体病情实施个体化治疗方案。由于 DTs 较多具有自限性, 不适当的手术、放疗或各类药物的治疗干预反而会刺激加快其生长速度, 因此, 在并发症得到控制的情况下, 采取长期的严密观察与监测, 仍不失为一种治疗良策。

参考文献

- [1] 谢玉权, 袁兴华, 郑朝旭, 等. 中国人 231 例家族性腺瘤性息肉病术式选择的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(7): 537-540.
- [2] De Marchis, M.L., Tonelli, F., Quaresmini, D., et al. (2017) Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Research*, 37, 3357-3366. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11702>

- [3] 王丹, 杨晶, 张昭, 等. 家族性腺瘤性息肉病最新研究进展[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(9): 62-65.
- [4] Papazoglou, A. and Komporozos, V. (2018) Diagnosis and Treatment of Sporadic and Familial Adenomatous Polyposis (FAP)-Associated Desmoid Tumors: Literature Review. *Hellenic Journal of Surgery*, **90**, 299-307. <https://doi.org/10.1007/s13126-018-0494-7>
- [5] 何圣梁, 杜晶, 刘方奇, 等. 家族性腺瘤性息肉病易感基因突变类型与临床表型关系的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 4(6): 919-923.
- [6] Bolshinsky, V., Xhaja, X., Halleran, D.R., et al. (2019) Superior Mesenteric Artery Pseudoaneurysms in Patients with Familial Adenomatous Polyposis-Associated Intra-Abdominal Desmoids: Case Series. *Diseases of the Colon & Rectum*, **62**, 721-726. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001359>
- [7] Singh, A. and Mani, A. (2015) Case Report: Intra-Abdominal Fibromatosis in Familial Adenomatous Polyposis. *Pathology*, **47**, S75. <https://doi.org/10.1097/01.PAT.0000461530.69072.43>
- [8] Sinha, A., Tekkis, P.P., Gibbons, D.C., et al. (2011) Risk Factors Predicting Desmoid Occurrence in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: A Meta-Analysis. *Colorectal Disease*, **13**, 1222-1229. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x>
- [9] Freitas, A.C.R. and Barbosa, L.E.R. (2017) Genetic Profile, Risk Factors and Therapeutic Approach of Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Journal of Coloproctology*, **37**, 163-170. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.04.001>
- [10] Saito, Y., Hinoi, T., Ueno, H., et al. (2016) Risk Factors for the Development of Desmoid Tumor after Colectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 559-565. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5380-3>
- [11] Babaya, A., Yamano, T., Matsubara, T., et al. (2020) Long-Term Clinical Outcomes and Follow-Up Status in Japanese Patients with Familial Adenomatous Polyposis after Radical Surgery: A Descriptive, Retrospective Cohort Study from a Single Institute. *International Journal of Colorectal Disease: Clinical and Molecular Gastroenterology and Surgery*, **35**, 675-684. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03524-y>
- [12] Campos, F.G., Martinez, C.A.R., Novaes, M., et al. (2015) Desmoid Tumors: Clinical Features and Outcome of an Unpredictable and Challenging Manifestation of Familial Adenomatous Polyposis. *Familial Cancer*, **14**, 211-219. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9772-x>
- [13] 袁瑛. 遗传性结直肠癌临床诊治和家系管理中国专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 64-77.
- [14] Xie, M.H., Chen, Y.L., Wei, W.C., et al. (2020) Does Ileoanal Pouch Surgery Increase the Risk of Desmoid in Patients with Familial Adenomatous Polyposis? *International Journal of Colorectal Disease*, **35**, 1599-1605. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03578-y>
- [15] Li, K.-Y. and Liu, G. (2019) Progress in Surgical Treatment of Familial Adenomatous Polyposis. *World Chinese Journal of Digestology*, **27**, 252-259. <https://doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.252>
- [16] Yan, Z.S., Liao, G.Q. and Pei, H.P. (2012) Surgical Treatment of Familial Adenomatous Polyposis: Experience from a Single Institution in China. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **8**, e23-e28. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2011.01488.x>
- [17] Sinha, A., Burns, E.M., Latchford, A., et al. (2018) Risk of Desmoid Formation after Laparoscopic versus Open Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Familial Adenomatous Polyposis. *BJS Open*, **2**, 452-455. <https://doi.org/10.1002/bjs5.90>
- [18] Vitellaro, M., Sala, P., Signoroni, S., et al. (2014) Risk of Desmoid Tumours after Open and Laparoscopic Colectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *The British Journal of Surgery*, **101**, 558-565. <https://doi.org/10.1002/bjs.9411>
- [19] van Houdt, W.J., Wei, I.H., Kuk, D., et al. (2019) Yield of Colonoscopy in Identification of Newly Diagnosed Desmoid-Type Fibromatosis with Underlying Familial Adenomatous Polyposis. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 765-771. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07138-1>
- [20] Slowik, V., Attard, T., Dai, H.Y., et al. (2015) Desmoid Tumors Complicating with Familial Adenomatous Polyposis: A Meta-Analysis Mutation Spectrum of Affected Individuals. *BMC Gastroenterology*, **15**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0306-2>
- [21] Schiessling, S., Kihm, M., Ganschow, P., et al. (2013) Desmoid Tumour Biology in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Coli. *British Journal of Surgery*, **100**, 694-703. <https://doi.org/10.1002/bjs.9053>
- [22] Xhaja, X. and Church, J. (2013) Small Bowel Obstruction in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Related Desmoid Disease. *Colorectal Disease*, **15**, 1489-1492. <https://doi.org/10.1111/codi.12416>
- [23] Walton, S.J., Malietzis, G., Clark, S.K., et al. (2018) Urological Sequelae of Desmoids Associated with Familial Adenomatous Polyposis. *Familial Cancer*, **17**, 525-530. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0064-0>

-
- [24] Claes, E., Renson, M., Delespesse, A., *et al.* (2011) Psychological Implications of Living with Familial Adenomatous Polyposis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, **74**, 438-444.
- [25] Barrow, P., Khan, M., Lalloo, F., *et al.* (2013) Systematic Review of the Impact of Registration and Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Familial Adenomatous Polyposis and Lynch Syndrome. *British Journal of Surgery*, **100**, 1719-1731. <https://doi.org/10.1002/bjs.9316>
- [26] Cheng, C., Guo, S., Kollie, D.E.G.B., *et al.* (2018) *Ex Vivo* Resection and Intestinal Autotransplantation for a Large Mesenteric Desmoid Tumor Secondary to Familial Adenomatous Polyposis: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e10762. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010762>
- [27] Yasuhiro, I., Hideyuki, I., Hideki, U., *et al.* (2017) The Treatment of Desmoid Tumors Associated with Familial Adenomatous Polyposis: The Results of a Japanese Multicenter Observational Study. *Surgery Today*, **47**, 1259-1267. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1500-3>
- [28] Desurmont, T., Lefevre, J.H., Shields, C., *et al.* (2015) Desmoid Tumour in Familial Adenomatous Polyposis Patients: Responses to Treatments. *Familial Cancer*, **14**, 31-39. <https://doi.org/10.1007/s10689-014-9760-1>
- [29] Matthias, T., Marianne, P.C., Karl, H., *et al.* (2013) Recurrent Desmoids Determine Outcome in Patients with Gardner Syndrome: A Cohort Study of Three Generations of an APC Mutation-Positive Family across 30 Years. *International Journal of Colorectal Disease*, **28**, 865-872. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1600-x>
- [30] Cherif, T.T., Yann, P., Thierry, A., *et al.* (2020) Familial Adenomatous Polyposis, Desmoid Tumors and Gardner Syndrome. *Bulletin du Cancer*, **107**, 352-358. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.10.011>
- [31] 姜蔚. 肥胖促进肿瘤发生发展的相关机制研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(2): 154-158.