

家族性腺瘤性息肉病并发胃息肉及胃癌： 研究进展与治疗建议*

曲瑞泽 综述 周鑫** 付卫** 审校

(北京大学第三医院普外科, 北京 100191)

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2024)02-0118-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2024.02.008

家族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP) 是一种常染色体显性遗传性癌症综合征, 约 30% 的 FAP 患者存在抑癌基因 *APC* 的 5q21 突变, 发病率为 (2.29 ~ 3.2) / 10 万人^[1]。FAP 以弥漫性结肠腺瘤为典型特征, 可累及结直肠的各解剖部位, 腺瘤个数多大于 100 个。FAP 患者常在 20 ~ 30 岁发展为结直肠癌 (colorectal cancer, CRC), 患 CRC 风险随着年龄的增长而逐步增加, 终身 CRC 风险为 100%^[2]。预防性全结肠切除术是预防 FAP 患者罹患 CRC 的最有效途径。随着 CRC 筛查的普及, FAP 患者 CRC 相关风险预防策略逐步成熟, FAP 病死率逐渐降低, 中位预期寿命达到 72.0 岁 (95% CI: 63.3 ~ 80.7)^[3]。

然而, FAP 是一种多系统疾病, 常见的 FAP 结直肠外肿瘤包括骨瘤、先天性视网膜色素上皮肥大、表皮样囊肿、硬纤维瘤等良性肿瘤, 以及胃十二指肠癌、淋巴瘤和甲状腺癌等恶性肿瘤^[4,5]。随着 CRC 筛查的普及和对 FAP 相关 CRC 的重视, 结直肠外肿瘤成为 FAP 患者死亡的第二大原因。de Campos 等^[6]报道 19 例 FAP 死亡, 21.1% (4 例) 死于结直肠外肿瘤, 仅次于 CRC (63.2%, 12 例)。因此, 预防性全结肠切除术并非“一劳永逸”, 对于结直肠外肿瘤的监测和管理对 FAP 非常重要。FAP 常并发胃息肉, 切除可疑胃部病变有助于防止其向腺癌演变, 但目前对 FAP 患者胃部病变的管理和监测尚缺乏标准化方案。本文综述目前 FAP 并发胃息肉及胃癌相关的研究进展, 以期为临床治疗提供参考。

1 FAP 并发胃息肉及胃癌的研究进展

30% ~ 100% 的 FAP 并发胃息肉样病变^[7]。FAP 常见的胃息肉样病变包括幽门腺腺瘤 (pyloric gland adenoma, PGA)、管状腺瘤 (tubular adenoma, TA) 和胃底腺息肉 (fundic gland polyp, FGP)^[8], 其中胃底腺息肉最为常见, 约占 FAP 胃息肉样病变的 95%^[7]。胃底腺息肉多出现在胃底, 可延伸至胃体、贲门, 少见胃窦。胃底腺息肉通常被认为是良性病变, 其显微镜下典型表现为正常小凹上皮下方的基底腺囊状扩张^[9]。但 Bianchi 等^[10]的研究表明, FAP 并发的胃底腺息肉出现异型增生的概率显著增高 (约为 41%, 其中低度异型增生 38%, 高度异型增生 3%), 且胃底腺息肉较大与异型增生有关 ($OR = 4.0$, 95% CI: 1.1 ~ 14.4)。FAP 并发的胃底腺息肉多由 *APC* 基因突变引起, 多为多发^[11], 且年龄越大, 息肉越多 ($P = 0.019$)^[12], 内镜下呈地毯状、成堆状和单个息肉直径 > 20 mm 等特征^[13]。Wang 等^[8]的回顾性纵向队列研究对 35 例 FAP 的胃底腺息肉进行内镜息肉切除监测 (endoscopic polypectomy surveillance, EPS) 共 113 次, 20 例存在异型增生, 其中 3 例 (15%) 随后进展为胃癌, 其胃底腺息肉中可见印戒细胞癌, 说明 FAP 胃底腺息肉异型增生与胃癌的潜在关系。FAP 胃底腺息肉的癌变潜能与 *APC* 和 β -连环蛋白 (β -catenin) 基因突变有关^[11,14]。然而, FAP 患者中胃底腺息肉与胃癌发

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82273104)

** 通讯作者, E-mail: fuwei@bjmu.edu.cn (付卫); zhouxinasd@sina.cn (周鑫)

生之间是否存在直接关系,以及胃底腺息肉恶变的生物学过程尚不明确。

以往研究认为 FAP 并非胃癌的高危因素, Jagelman 等^[15] 1988 年统计 1255 例 FAP 并发的消化道肿瘤,胃癌为 0.6% (7/1255),与正常人群相近。但近年来,越来越多研究认为 FAP 具有更高的胃癌患病率,且呈现增加趋势^[16], Campos 等^[17] 报道为 3.9% (4/102), Park 等^[18] 报道为 2.7% (4/148)。此外, FAP 并发的胃癌具有独特的临床特征。Walton 等^[19] 报道 8 例并发胃癌的 FAP, 4 例在确诊时肿瘤 T 分期为 3、4 期, 6 例发生胃癌远处转移, 中位生存期仅为 13.5 月。Shibata 等^[20] 报道 5 例 FAP 预防性结肠切除术后胃癌, 3 例手术与胃癌的间隔超过 20 年(结肠切除平均年龄 39.2 岁, 诊断胃癌平均年龄 58 岁), 3 例为多发癌, 2 例异时性残胃癌。

FAP 并发胃癌的潜在病变源头尚不明确。除上述胃底腺息肉恶变外, 被多发的胃底腺息肉隐藏的幽门腺腺瘤也可能是胃癌发生的来源^[13]。根据克努森假说, 由于幽门腺腺瘤多合并 *KRAS* 和 *GNAS* 突变, 结合 FAP 患者 *APC* 基因突变多会导致异常蛋白质功能突变的积累、野生型等位基因丢失和 DNA 超甲基化, 造成“二次打击”, 促进癌症的发生^[21,22]。对于 FAP 患者并发胃息肉、胃癌的原因和生物学机制的进一步探索有助于预防此类 FAP 结肠外疾病的发生, 并指导治疗。

2 FAP 患者发现胃息肉的治疗建议

FAP 患者并发胃息肉是发生胃癌的主要原因, 因此, 对于 FAP 并发息肉的积极预防和处理非常重要。Bianchi 等^[10] 对 75 例 FAP 行胃镜检查, 66 例并发胃底腺息肉, 其中 41% (27/66) 存在异型增生(低度 25 例, 高度 2 例), 4 例不定分级, 32% (21/66) 有近期服用抑酸药史, 而 9 例无胃底腺息肉者均无近期服用抑酸药史($P=0.054$); 分析胃底腺息肉发生异型增生的影响因素, 胃底腺息肉发生异型增生者中有抑酸药史者占比更低[19% (5/27) vs. 43% (15/35), $P=0.042$]; 有胃底腺息肉者感染幽门螺杆菌的占比明显低于无胃底腺息肉者[2% (1/66) vs. 33% (3/9), $P=0.005$], 胃底胃炎检出率也更低[5% (3/66) vs. 66% (6/9), $P<0.001$]。可见, FAP 患者预防性服用抑酸药物可能对预防并发胃息

肉的癌变有效, 但仍缺少明确的循证医学证据。目前并未发现更有预防意义的因素, 且这些因素的作用机理不明, 仍需进一步研究来积极预防 FAP 患者胃息肉的发生和进展。

Mankaney 等^[16] 提出对于 FAP 患者基于胃息肉大小、数量和病理类型的复查方案: ①对于直径 <10 mm 的胃底腺息肉(伴有或不伴有低度异型增生), 无论是否为多发, 均建议每 3 年复查胃镜; ②对于地毯状病灶但单个直径 <10 mm 病理结果提示为胃底腺息肉, 或单个直径 <10 mm 病理结果提示为幽门腺腺瘤或管状腺瘤, 建议每 1 年复查胃镜; ③对于多发或呈地毯状的单个直径 >10 mm 病理结果提示为胃底腺息肉, 或单个直径 >10 mm 病理结果提示为幽门腺腺瘤或管状腺瘤, 建议每 6~12 个月复查胃镜; ④对于有成丘状息肉, 病理结果提示为胃底腺息肉(伴有或不伴有低度异型增生)、幽门腺腺瘤或管状腺瘤, 建议每 3~6 个月复查胃镜; ⑤对于病理结果提示为胃底腺息肉-高度异型增生、幽门腺腺瘤-高度异型增生或管状腺瘤-高度异型增生, 如果没有成丘状息肉, 或呈多发且大小不一, 建议每 3~6 个月复查胃镜或行预防性胃切除术; ⑥对于有成丘状息肉, 病理结果提示为胃底腺息肉-高度异型增生、幽门腺腺瘤-高度异型增生或管状腺瘤-高度异型增生, 建议行预防性胃切除术; ⑦病理结果提示为黏膜内癌或浸润性癌, 应行胃切除术; ⑧由于 FAP 并发胃癌具有更高的远处转移率, 建议在发现胃息肉后即行腹部 MRI 或 CT, 确定有无可疑转移灶。

除了检测频率, 由于 FAP 并发的胃底腺息肉呈大量广泛分布, 且异型增生胃底腺息肉的分布呈不均匀性, 对于此类患者胃镜下活检的取样方法也十分重要^[23]。目前公认的取样方法包括^[10]: ①对大量息肉进行随机活检; ②对具有异常形态的近端胃息肉进行有针对性的活检; ③对直径 >10 mm 的单个息肉, 或发生在胃窦部的病变进行完整的息肉切除术。近年来, 内镜监测 FAP 并发胃息肉的方法也在不断改进。Wang 等^[8] 从胃近端不同的随机区域切除 20 个胃底腺息肉, 并切除具有可疑特征的息肉, 将这些息肉根据解剖位置进行标记, 记录息肉数量, 生长特征(如单发、地毯状、成丘状等), 息肉直径等, 对切除的息肉进行病理检查, 息肉直径 >10 mm ($P<0.001$) 和呈地毯状 ($P<0.001$) 是胃底腺息肉出现癌变的高危因素, 应在内镜检查中重点关注。

此外,随着人工智能辅助内镜图像识别的发展^[24],基于人工智能的 FAP 并发高危胃息肉或早期胃癌的内镜识别系统或许会为这类患者带来帮助。

3 小结

并发胃息肉或胃癌是 FAP 患者值得注意的结肠外表现之一,其对于 FAP 患者生存时间和生存质量的影响不容忽视。应对 FAP 患者并发胃息肉、胃癌的原因和生物学机制进行进一步探索,对其高危因素进行进一步研究,为预防提供参考;对于抑酸药等可能对癌变有保护性作用的因素应进一步验证;对于并发的胃息肉应定期监测并进行处置;结合人工智能等方法助力内镜下高危病灶及早期癌变识别。

参考文献

1 Kyriakidis F, Kogias D, Venou TM, et al. Updated perspectives on the diagnosis and management of familial adenomatous polyposis. *Appl Clin Genet*,2023,16:139 – 153.

2 Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut*,2020,69(3):411 – 444.

3 Karstensen JG, Burisch J, Pommergaard HC, et al. Colorectal cancer in individuals with familial adenomatous polyposis, based on analysis of the danish polyposis registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2019,17(11):2294 – 2300.

4 曲瑞泽,周鑫,付卫.家族性腺瘤性息肉病伴发腹腔硬纤维瘤的诊断和治疗进展. *中国微创外科杂志*,2021,21(2):150 – 154.

5 Soons E, Bisseling TM, van Kouwen MCA, et al. Endoscopic management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: a case-based review. *United European Gastroenterol J*, 2021,9(4):461 – 468.

6 de Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, et al. Evaluating causes of death in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg*,2010,14(12):1943 – 1949.

7 Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al. The management of gastric polyps. *Gut*,2010,59(9):1270 – 1276.

8 Wang KK, Kim K, Bancila L, et al. Novel endoscopic polypectomy surveillance technique for fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis can improve early detection of dysplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*,2022,117(8):1246 – 1254.

9 Kővári B, El Naili R, Pereira DV, et al. Fundic gland polyps related to diverse aetiologies show subtle morphological differences: a multicentre retrospective study. *Histopathology*,2022,80(5):827 – 835.

10 Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp

dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2008,6(2):180 – 185.

11 McGowan KP, Delgado E, Keeley TM, et al. Region-specific Wnt signaling responses promote gastric polyp formation in patients with familial adenomatous polyposis. *JCI Insight*,2023,8(24):e174546.

12 Sample DC, Samadder NJ, Pappas LM, et al. Variables affecting penetrance of gastric and duodenal phenotype in familial adenomatous polyposis patients. *BMC Gastroenterol*,2018,18(1):115.

13 Leone PJ, Mankaney G, Sarvapelli S, et al. Endoscopic and histologic features associated with gastric cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc*,2019,89(5):961 – 968.

14 Alruwaii ZI, Chianchiano P, Larman T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated traditional serrated adenoma of the small intestine: a clinicopathologic and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*,2021,45(12):1626 – 1632.

15 Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet*,1988,1(8595):1149 – 1151.

16 Mankaney G, Leone P, Cruise M, et al. Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence. *Fam Cancer*,2017,16(3):371 – 376.

17 Campos FG, Martinez CAR, Sulbaran M, et al. Upper gastrointestinal neoplasia in familial adenomatous polyposis: prevalence, endoscopic features and management. *J Gastrointest Oncol*,2019,10(4):734 – 744.

18 Park SY, Ryu JK, Park JH, et al. Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Gut Liver*,2011,5(1):46 – 51.

19 Walton SJ, Frayling IM, Clark SK, et al. Gastric tumours in FAP. *Fam Cancer*,2017,16(3):363 – 369.

20 Shibata C, Ogawa H, Miura K, et al. Clinical characteristics of gastric cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Tohoku J Exp Med*,2013,229(2):143 – 146.

21 Xue W, Chen S, Yin H, et al. CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver. *Nature*,2014,514(7522):380 – 384.

22 Matsubara A, Sekine S, Kushima R, et al. Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. *J Pathol*,2013,229(4):579 – 587.

23 Attard TM, Giardiello FM, Argani P, et al. Fundic gland polyposis with high-grade dysplasia in a child with attenuated familial adenomatous polyposis and familial gastric cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2001,32(2):215 – 218.

24 Luo H, Xu G, Li C, et al. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study. *Lancet Oncol*,2019,20(12):1645 – 1654.

(收稿日期:2023 – 08 – 30)

(修回日期:2023 – 12 – 28)

(责任编辑:王惠群)