

消化道错构瘤性息肉的最新研究进展

唐海双 张冰冰 张晶

错构瘤息肉综合征 (hamartomatous polyposis syndromes, HPS) 是一种以消化道错构瘤息肉为特征的遗传性疾病。相较于消化道肿瘤性和增生性息肉,错构瘤息肉更为罕见。目前 HPS 主要包括如下几种类型:幼年性息肉综合征 (juvenile polyposis syndrome, JPS)、PTEN 错构瘤综合征 (PTEN-hamartoma tumor syndrome)、Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 以及遗传性混合息肉综合征 (hereditary mixed polyposis syndrome, HMPS)。

各类型错构瘤息肉形态不一,每一类型错构瘤息肉具有独特的组织学特征。目前错构瘤息肉的诊断主要依靠临床表现及内镜检查,临床表现包括直肠出血、疼痛、贫血、息肉脱垂以及黑便等^[1]。除了消化道症状,HPS 也有消化道外的表现,诸如发育迟缓、皮肤异常等^[2]。HPS 另一显著特征是其高风险致癌性,尤其是存在两个及以上的错构瘤息肉或有阳性结肠癌家族史的患者需要特别关注,对于这类患者应常规监测病情^[3]。

作为一种常染色体遗传性疾病,HPS 患者子女中约有 50% 的概率罹患此种疾病。随着基因检测技术的迅速发展,在过去的数十年内很多基因被证实与 HPS 有关,了解各类型 HPS 的突变基因和分子机制为 HPS 高危人群提供监测、预防 HPS 成为可能,并为治疗这类疾病带来了希望。本综述将从这些错构瘤息肉综合征的流行病学特征、临床表现、诊断标准、病理特征以及基因类型等方面展开论述。

一、幼年性息肉综合征

JPS 以消化道多发幼年性息肉为特征,其发病率在 1:100 000 至 1:160 000 之间^[1]。JPS 息肉数目从一个到数百个不等,可发生于胃肠道的任何部位,但最常位于结肠部位。JPS 症状通常出现在患病第 1 或第 2 个十年,典型表现包括胃肠道出血、贫血等。JPS 的诊断标准于 1975 年确立,其后由 Jass^[4] 修订,JPS 诊断标准必须包含以下一条:(1) 结肠部位有不少于 5 个息肉;(2) 消化道多发性息肉;(3) 幼年性息肉家族史阳性者发现消化道息肉。

JPS 是一种常染色体遗传性疾病,20%~50% 的患者有阳性家族史^[5]。符合诊断标准的患者中有 20%~30% 的患者检测出 SMAD4 基因突变。SMAD4 基因位于染色体

18q21.1 上,其基因突变方式为点突变,这种突变方式将会造成目的基因编码氨基酸的替换,甚至造成基因编码停滞^[6]。研究表明,SMAD4 基因上 c.1244-1247delAGAC 序列的突变与 JPS 患者消化道多发息肉和胃肠肿瘤密切相关^[6]。另外,在 JPS 患者中有 20%~25% 的患者检测出 BMPR1A 基因突变^[7]。BMPR1A 基因位于 10 号染色体上,其突变也同样会导致编码氨基酸的替换或造成基因编码停滞。有研究发现 BMPR1A 基因中外显子 3 (c.230p452_333p441dup1995) 复制造成基因的框移突变在 JPS 患者中也十分常见^[6]。

BMPR1A 基因、SMAD4 基因编码的蛋白是转录生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路上一部分,TGF- β 信号通路主要介导生长抑制因子,其所编码的蛋白具有抑制肿瘤生长的作用。因此 JPS 患者一生中罹患癌症的风险要显著高于正常人,尤其以罹患结肠癌与胃癌风险高。Brosens 等^[8] 的研究表明,JPS 患者一生中约有 38.7% 的概率罹患结肠癌,平均发病年龄在 44 岁左右;另有 21% 的概率罹患上消化道癌症,且 SMAD4 基因突变者比 BMPR1A 突变者罹患胃癌的概率更大^[9]。

目前国际上尚未在 JPS 治疗和预防性手术方面达成共识。对于部分患者而言,内镜下息肉切除术能够带来良好的效果。对于多发性息肉或者有家族结肠癌史的 JPS 患者可考虑预防性全结肠切除术或全胃切除术^[10]。

对于无症状的 JPS 高危人群,英国相关指南推荐从 15 到 70 岁每隔 1~2 年进行一次肠镜检查,在 25 岁之后每隔 1~2 年进行一次胃十二指肠镜检查^[10]。推荐无症状高危人群在 15 岁之后每隔 3 年进行一次肠镜检查,已发现胃肠道息肉者需每年进行内镜检查。但 Latchford 等^[11] 认为,在 JPS 患者中,小肠疾病并不是一个具有重要临床意义的问题,因此没有必要在所有的患者中进行小肠镜检查。

值得一提的是,BMPR1A 基因和 PTEN 基因位于同一个染色体区域上,在这个染色体区域发生大面积的基因缺失会导致患者在早期罹患严重的 JPS 或者表现出 Cowden 综合征和 JPS 综合征双重临床症状^[11]。

二、Cowden 错构瘤综合征

Cowden 综合征 (Cowden syndrome, CS) 以多器官多发性错构瘤息肉为特征,其发病率在 1:200 000 左右。CS 临床表现多样,疾病严重程度差异大,因此 CS 的诊断目前尚存在困难^[12]。CS 是一种常染色体遗传性疾病,PTEN 基因突变与 CS 的发生密切相关,在 CS 患者中,约有 25% 的患者存在 PTEN 基因突变^[13-14]。PTEN 基因是肿瘤抑制基因,位于染

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.08.020

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院研究生队(唐海双),病理科(张冰冰、张晶)

通信作者:张晶,Email: zhangjing@smmu.edu.cn

染色体 10q23.3 上,基因突变方式包括点突变、基因缺失或基因插入^[14]。CS 患者的典型临床体征包括良性的皮肤黏膜损伤、小脑发育不良性神经节瘤、皮肤毛鞘瘤、皮肤角化、巨头畸形等,其中 84% 的巨头畸形见于 PTEN 基因突变的 CS 患者中^[15]。

CS 患者罹患癌症的概率比正常人显著增高,其一生中患癌风险高达 85%,其中尤以患甲状腺癌和乳腺癌的风险高,CS 女性患者一生中罹患乳腺癌的风险高达 77%^[16-17]。Tan 等^[18]在对 368 名 PTEN 基因突变阳性患者研究中发现,CS 患者终生罹患乳腺癌的风险为 85.2%、罹患甲状腺癌的风险为 35.2%、罹患子宫内膜癌的风险为 28.2%、罹患结直肠癌的风险为 9.0%、罹患胃癌的风险为 33.6%、罹患黑色素瘤的风险为 6%^[19]。

CS 患者中 35%~85% 有错构瘤息肉,结肠脂肪瘤、增生性息肉、炎症性息肉、腺瘤性息肉也较常见^[20]。Heald 等^[21]在 127 例 PTEN 基因突变的 CS 患者中发现 50.4% 的患者存在消化道息肉,其中 24 名患者上下消化道均有息肉出现。Stanich 等^[22]报道的 10 例 CS 患者中 9 例有消化道息肉,其中 7 例有 2 个以上息肉。

CS 患者应常规监测乳腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌,另外也应监测结直肠癌、肾细胞癌以及黑色素瘤。Tan 等^[18]建议 PTEN 基因突变携带者在 18 岁之前每年应接受常规体检以及甲状腺超声检查,女性携带者在 30 岁之后应每年接受乳腺和子宫内膜检查;40 岁之后,男性和女性患者都应每两年进行肠镜和肾脏超声检查。

三、Peutz-Jeghers 综合征

Peutz-Jeghers 综合征 (PJS) 以皮肤黏膜黑斑、消化道息肉以及胃肠道癌为典型临床特征^[23]。PJ 息肉 (Peutz-Jeghers polyp, PJP) 发病率在 1:8 300 到 1:200 000 之间^[3]。PJP 患者常在幼年就出现直肠出血、肠套叠、贫血、皮肤黏膜色素沉积等症状,其中皮肤黏膜色素沉积可见于 95% 的 PJP 患者。这些色素沉着斑常见于唇部、口腔黏膜以及肛门周围,部分斑块会在青春期后逐渐消退,部分斑块会永久存在^[24]。PJP 患者消化道息肉最常见于小肠和直肠部位,其数目从单个到几百个不等^[25]。PJP 息肉在显微镜下具有弯曲延长的腺体以及黏膜下层特征性的呈树枝状排列的平滑肌组织^[2]。

PJP 是一种常染色体显性遗传性疾病,在 PJP 患者中,40%~60% 的患者存在 STK11 基因突变^[24]。STK11 基因是 mTOR 信号通路上的一个抑癌基因,与 TP53 基因共同调控 TP53 基因相关的凋亡信号通路^[26]。STK11 基因也在细胞极性、细胞代谢和能量稳态上发挥重要作用。STK11 基因失活是错构瘤息肉和腺瘤发生的早期事件。另外,STK11 基因也通过磷酸化作用激活 AMPK,AMPK 是一种丝氨酸保守蛋白激酶,活化的 AMPK 通过一系列的信号转导下调 mTOR 信号通路表达,进而促进 PJP 的肿瘤形成^[6]。此外,有研究表明 COX-2 基因过表达与 PJP 患者肿瘤形成有密切关系^[7]。PJP 的诊断是基于患者的临床表现、组织病理学检

查、家族史以及基因检查。患者符合以下任意一条标准 PJP 诊断即成立:(1)检查发现两个或两个以上 PJP 息肉者;(2)一个 PJP 息肉伴有 PJP 家族史者;(3)典型的皮肤黏膜色素斑伴有 PJP 家族史者;(4)任意数目 PJP 息肉伴有皮肤黏膜色素斑者。

PJP 患者罹患消化道癌及肠外癌症的风险比正常人高很多,Resta 等在对 119 例 PJP 患者的回顾性研究中发现,PJP 患者恶性肿瘤最常发生于消化道及乳腺。van Lier 等^[27]认为 PJP 患者在幼年时就具有患癌高风险,其诊断出癌症的平均年龄为 42 岁。也有研究表明 PJP 患者患癌的风险性随年龄的增大而增加^[28]。

除此之外,PJP 息肉常引起肠套叠等严重的并发症,因此 PJP 患者需进行长期病情监测,尤其需要对乳腺、结直肠、小肠进行长期监测^[29]。Beggs 比较了以往 PJP 的各种监测方案,提出在 PJP 高风险人群应在 8 岁左右进行肠镜以及上消化道内镜检查,如若发现息肉,则应每隔 3 年进行一次内镜检查,否则应在 18 岁之后再行内镜检查并每隔 3 年复查内镜。在 50 岁之后,由于患癌风险的增加,内镜检查间隔时间应缩短至 1~2 年。van Lier 等^[27,30]认为具有 PJP 阳性家族史的高危人群应从 10 岁起接受包括睾丸触诊在内的体格检查以及血红蛋白分析,乳腺检查应从 25 岁开始,肠镜检查应从 25 岁开始并依据检查结果每隔 2~5 年进行复查。

四、遗传性混合息肉综合征

遗传性混合息肉综合征 (HMPS) 由 Whitelaw 在一个患有非典型性消化道息肉的家族中发现,这些息肉呈现出常染色体显性遗传的特点。HMPS 以结直肠多发性非典型性息肉为特征,息肉类型包括幼年性息肉、增生性息肉以及腺瘤,这类人群中罹患结直肠癌的风险增高。HMPS 的基因突变机制尚待阐明,一些研究认为 BMPR1A 基因的突变可能与此疾病有关^[28]。目前在 HMPS 的监测方案上尚未达成共识,但 BMPR1A 基因突变的 HMPS 人群患癌风险明显高于正常人,对这部分患者早期进行肠镜检查具有重要意义。

综上,HPS 是一种罕见的遗传性疾病,其以消化道错构瘤息肉及患癌高风险为特征,对高风险人群早期进行早期临床监测具有重要的意义。近年来,随着基因检测技术的快速发展,HPS 高风险群体的早期诊断成为可能,这一技术的发展有望给 HPS 患者带来早期诊断早期治疗的福音。

参 考 文 献

- [1] Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome[J]. Dis Colon Rectum, 2012, 55 (10): 1038-1043. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31826278b3.
- [2] Sammour T, Hayes IP, Hill AG, et al. Familial colorectal cancer syndromes: an overview of clinical management[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9 (6): 757-764. DOI: 10.1586/17474124.2015.1026328.
- [3] Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, et al. Hamartomatous polyposis

- syndromes: a review[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1):101. DOI: 10.1186/1750-1172-9-101.
- [4] Jass JR. Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis[J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204(7):431-447. DOI: 10.1016/j.prp.2008.03.008.
- [5] Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2010, 6(3):185-196.
- [6] Tezcan G, Tunca B, Ak S, et al. Molecular approach to genetic and epigenetic pathogenesis of early-onset colorectal cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(1):83-98. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i1.83.
- [7] Shenoy S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(6):509-519. DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.509.
- [8] Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, et al. Juvenile polyposis syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(44):4839-4844. DOI: 10.3748/wjg.v17.i44.4839.
- [9] Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(11):702-709. DOI: 10.1136/jmg.2007.052506.
- [10] Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002)[J]. *Gut*, 2010, 59(5):666-689. DOI: 10.1136/gut.2009.179804.
- [11] Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D, et al. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22-23[J]. *Clin Genet*, 2012, 81(2):110-116. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01763.x.
- [12] Skytte AB, Gerdes AM, Bygum A. Cowden syndrome can be a challenging diagnosis[J]. *Ugeskr Laeger*, 2014, 176(2):162-165.
- [13] Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CA. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2015, 7(3):25-32. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i3.25.
- [14] Nakanishi A, Kitagishi Y, Ogura Y, et al. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):1813-1819. DOI: 10.3892/ijo.2014.2377.
- [15] Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(21):1607-1616. DOI: 10.1093/jnci/djt277.
- [16] Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161(1):185-191. DOI: 10.1002/ajmg.a.35659.
- [17] Pederson HJ, Padia SA, May M, et al. Managing patients at genetic risk of breast cancer[J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83(3):199-206. DOI: 10.3949/ccjm.83a.14057.
- [18] Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2):400-407. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
- [19] Cauchin E, Toucheffeu Y, Matsiyak-Budnik T. Hamartomatous Tumors in the Gastrointestinal Tract[J]. *Gastrointest Tumors*, 2015, 2(2):65-74. DOI: 10.1159/000437175.
- [20] Coriat R, Mozer M, Caux F, et al. Endoscopic findings in Cowden syndrome[J]. *Endoscopy*, 2011, 43(8):723-726. DOI: 10.1055/s-0030-1256342.
- [21] Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6):1927-1933. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.061.
- [22] Stanich PP, Owens VL, Sweetser S, et al. Colonic polyposis and neoplasia in Cowden syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(6):489-492. DOI: 10.4065/mcp.2010.0816.
- [23] Pourmand K, Itzkowitz SH. Small Bowel Neoplasms and Polyps[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(5):23. DOI: 10.1007/s11894-016-0497-x.
- [24] Kazubskaya TP, Kozlova VM, Filippova MG, et al. Rare hereditary syndromes associated with polyposis and the development of malignant tumors[J]. *Arkh Patol*, 2016, 78(2):10-18.
- [25] Tomas C, Soyer P, Dohan A, et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(31):10864-10875. DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10864.
- [26] Jung I, Gurzu S, Turdean GS. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(11):347-355. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i11.347.
- [27] van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Gut*, 2011, 60(2):141-147. DOI: 10.1136/gut.2010.223750.
- [28] Jaeger E, Leedham S, Lewis A, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):699-703. DOI: 10.1038/ng.2263.
- [29] Turpin A, Cattani S, Leclerc J, et al. Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers[J]. *Bull Cancer*, 2014, 101(9):813-822. DOI: 10.1684/bdc.2014.1942.
- [30] van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6):1258-1264; author reply 1265. DOI: 10.1038/ajg.2009.725.

(收稿日期:2017-11-23)

(本文编辑:周昊)