

68 例原发性小肠淋巴瘤的临床分析

张辉 张汝鹏 李昉璇 刘辉 权继传 梁寒

【摘要】 目的 探讨原发性小肠淋巴瘤(PSIL)的临床病理特征、治疗方式及影响预后的因素。**方法** 回顾性分析 1999 年 11 月至 2009 年 7 月天津医科大学附属肿瘤医院收治的 68 例原发性小肠淋巴瘤患者的临床资料。患者术前分别行腹部 B 超、CT、消化道钡剂造影、内镜及实验室检查。区域性小肠淋巴瘤行根治性切除,无法根治者行姑息治疗,术后根据 Ann-Arbor 分期法进行精确分期,并根据病情施行化疗。采用书信、电话与门诊复查相结合的方式对患者进行随访,随访时间截至 2012 年 7 月。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率比较采用 Log-rank 检验,单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归模型。**结果** 68 例 PSIL 患者中临床表现为腹痛 47 例、体质量减轻 20 例、腹胀等。68 例患者术前均行消化道钡剂造影和内镜检查,分别确诊 15 例和 11 例;45 例行 B 超检查,38 例发现腹腔包块;30 例行 CT 检查,5 例行 PET-CT 检查均明确诊断为小肠肿瘤。68 例 PSIL 患者中肿瘤位于回肠 50 例、空肠 13 例、十二指肠 5 例。病理检查:B 细胞淋巴瘤 64 例,T 细胞淋巴瘤 4 例;肿瘤分期多为 I 期和 II 期,占总例数的 66.2% (45/68)。68 例患者均接受了手术治疗,其中行根治性切除术 51 例、姑息手术 17 例。术后 57 例施行 4~8 个疗程辅助化疗,其中施行 COP 方案 7 例、施行 CHOP 方案 50 例(包括 10 例 CD20 阳性患者同时施行利妥昔单抗治疗);其余 11 例患者未施行化疗。64 例患者术后获得随访,随访率为 94.1% (64/68),中位随访时间为 40 个月(3~132 个月),患者中位生存时间为 40.5 个月,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.1%、62.2% 和 59.7%。肿瘤病理分型为 B 细胞淋巴瘤,肿瘤分期为 I~II 期和手术联合化疗患者预后分别优于 T 细胞淋巴瘤、III~IV 期和单纯手术治疗患者,差异有统计学意义($\chi^2=22.459, 45.535, 15.782, P<0.05$)。单因素分析结果显示:LDH、肿瘤病理类型、肿瘤分期、全身症状、治疗方式、根治性切除及淋巴结转移是影响患者预后的因素($\chi^2=7.245, 22.459, 45.535, 5.796, 15.782, 45.926, 9.214, P<0.05$)。多因素分析结果显示:B 细胞淋巴瘤、I~II 期和手术联合化疗是影响 PSIL 患者预后的独立因素($RR=7.133, 5.304, 0.256, 95\%$ 可信区间:1.634~31.130, 1.498~18.781, 0.095~0.691, $P<0.05$)。**结论** PSIL 的临床症状以腹痛、体质量减轻为主。术前检查有赖于内镜和影像学检查,病变部位以回肠多见;治疗以外科手术为主的综合治疗,化疗联合利妥昔单抗可能有助于提高患者生存率;B 细胞淋巴瘤、I~II 期和手术联合化疗是 PSIL 患者预后良好的独立影响因素。

【关键词】 小肠肿瘤; 淋巴瘤,非霍奇金; 治疗; 预后

Primary small intestinal lymphoma: a clinical analysis of 68 cases Zhang Hui, Zhang Rupeng, Li Fangxuan, Liu Hui, Quan Jichuan, Liang Han. Department of Gastric Cancer, Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China
Corresponding author: Zhang Rupeng, Email: tjzhangrp@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics, treatment, prognostic factors of primary small intestinal lymphoma (PSIL). **Methods** The clinical data of 68 patients with PSIL who were admitted to the Cancer Hospital of Tianjin Medical University from November 1999 to July 2009 were retrospectively analyzed. The diagnostic workup before operation included abdominal ultrasound, computed tomography (CT) scan of the abdomen, small intestinal barium radiography, endoscopy examination and laboratory examination. The patients with local PSIL underwent radical surgery, patients who were not eligible for radical surgery received palliative treatment, and then accurate staging was done according to Ann-Arbor system for gastrointestinal lymphoma, and chemotherapy was applied according to the condition of patients. The patients were followed up by letters, telephone and outpatient care till July 2012. Factors might have influence on the prognosis were analyzed by the Kaplan-Meier method and Log-rank test. COX regression model were used for univariate and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.05.004

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2010CB529301)

作者单位: 300060 天津医科大学附属肿瘤医院胃部肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者: 张汝鹏, Email: tjzhangrp@126.com

multivariate analysis, respectively. **Results** The major symptoms of PSIL included abdominal pain (69.1%, 47/68) and weight loss (29.4%, 20/68). All of the 68 patients underwent small intestinal barium radiography and endoscopy examination, and 15 and 11 cases were definitely diagnosed as with PSIL. Abdominal mass were detected by abdominal ultrasound in 38 of 45 cases. Positive results were found in 30 cases by CT and 5 cases by positron emission tomography (PET)-CT. PSIL mainly involved ileum (73.5%, 50/68), 13 PSILs were located at the jejunum and 5 at the duodenum. Of all the 68 patients, 64 were with B-cell subtype PSIL and 4 were with T-cell subtype PSIL. Most tumors belonged to stages I and II (66.2%, 45/68). All of the 68 patients were treated with surgical procedure, including 51 patients received radical resection and 17 patients had palliative resection. After operation, 4-8 cycles of chemotherapy were applied in 57 patients. Seven patients received COP regimen, 50 received CHOP regimen (10 patients with positive expression of CD20 received R-CHOP regimen simultaneously), the remaining 11 patients did not receive chemotherapy. Sixty-four patients were followed up, and the follow-up rate was 94.1% (64/68). The median follow-up time was 40 months (range, 3-132 months). The median survival time was 40.5 months. The 1-, 3-, and 5-year overall survival rates were 78.1%, 62.2% and 59.7%, respectively. The prognosis of patients with B-cell subtype PSIL, in stage I-II and received operation + chemotherapy was superior to those who were with T-cell subtype PSIL, in stage III-IV and received operation ($\chi^2 = 22.459$, 45.535, 15.782, $P < 0.05$). The results of univariate analysis showed that level of LDH, pathological subtype, clinical stage, presence of systemic symptom, treatment modality, radical surgery and lymphatic metastasis were risk factors for prognosis ($\chi^2 = 7.245$, 22.459, 45.535, 5.796, 15.782, 45.926, 9.214, $P < 0.05$). The results of multivariate analysis revealed B cell phenotype, stage I-II and surgery + chemotherapy were independent prognostic factors for survival ($RR = 7.133$, 5.304, 0.256, 95% CI : 1.634-31.130, 1.498-18.781, 0.095-0.691, $P < 0.05$). **Conclusions** The major symptoms of PSIL include abdominal pain and weight loss. Definite diagnosis of PSIL depends on endoscopy and imaging examination. PSIL mainly involves ileum. Surgery based treatment is the preferred option, and the combined treatment of rituximab with chemotherapy may improve the survival. B-cell phenotype, early clinical stage (I-II) and surgical resection plus chemotherapy are independent prognostic factors for better survival.

【Key words】 Small intestinal neoplasms; Lymphoma, non-Hodgkin; Treatment; Prognosis

原发性小肠淋巴瘤(primary small intestine lymphoma, PSIL)是原发于小肠黏膜下淋巴滤泡的消化道恶性淋巴瘤,其发病率仅次于胃淋巴瘤,居所有胃肠道淋巴瘤的第2位^[1]。PSIL起病隐匿,临床表现缺乏特异性,易导致误诊和漏诊^[2]。本研究回顾性分析1999年11月至2009年7月我科收治的68例PSIL患者的临床资料,旨在探讨其临床病理特征、治疗方式及影响预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组PSIL患者68例,男44例,女24例;年龄14~80岁,平均年龄50.2岁。患者病史3d至2年。所有患者经病理学检查证实,并符合如下标准:(1)无病理性浅表淋巴结肿大。(2)胸部X线片检查未发现纵隔淋巴结肿大。(3)外周血中无幼稚细胞或异常细胞。(4)肿瘤主要位于小肠或经淋巴管侵犯附近的淋巴结。(5)肝、脾无侵犯(邻近病变的直接扩散除外)。

1.2 术前检查

患者术前均行常规检查,腹部B超、CT、胃肠道钡餐造影、消化道内镜和活组织检查等;实验室检查包括血常规、LDH及血清 β_2 微球蛋白(β_2 -micro-

globulin, β_2 -MG)等。

1.3 治疗方法

对于区域性小肠淋巴瘤行根治性切除,无法根治者行姑息治疗;术后根据Ann-Arbor分期法进行精确分期后选用化疗方案,常用方案包括CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松龙)和COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松龙)及抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗联合CHOP方案(R-CHOP),每3周1次,共4~8个疗程。本组患者均未进行放疗。

1.4 评价指标

临床分期参照改良的淋巴瘤Ann-Arbor分期系统^[3]。I期:淋巴瘤局限于肠道,无淋巴结转移;II期:淋巴瘤局限于肠道,有淋巴结转移;III期:肠道淋巴瘤伴横膈两侧淋巴结转移;IV期:血行播散累及其他肠外脏器或组织。根据有无全身症状将每一期分为无全身症状和有全身症状[即发热(体温 $> 38^\circ\text{C}$) $> 3\text{d}$ 且无感染原因、盗汗、6个月内体质量下降 $> 10\%$]。

1.5 随访

采用书信、电话与门诊复查相结合的方式进行随访。患者出院后2年内每3个月随访1次,2年后每6个月随访1次,随访终点为患者死亡。随访时间截至2012年7月。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率比较采用 Log-rank 检验。单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

2.1.1 临床表现:68 例 PSIL 患者的临床表现:腹痛 47 例、体质量减轻 20 例、腹胀 19 例、发热 11 例、腹部包块 10 例、恶心 7 例、呕吐 6 例、腹部不适 6 例、便血 5 例、腹泻 4 例、肠梗阻 3 例、肠穿孔 2 例。同一患者可合并多种临床表现。

2.1.2 术前检查:68 例 PSIL 患者施行消化道钡餐造影检查,其中 15 例明确诊断;68 例行内镜检查,发现病灶 28 例次(钳夹活组织检查 11 例确诊为淋巴瘤);45 例行 B 超检查,38 例发现腹腔包块;30 例行 CT 检查,5 例行 PET-CT 检查,均明确诊断为小肠肿瘤。实验室检查:血清 LDH 增高者 26 例、血清 β_2 -MG 增高者 17 例、Hb 降低者 27 例。

2.1.3 肿瘤发生部位、类型及大小:肿瘤位于回肠 50 例、空肠 13 例、十二指肠 5 例。溃疡型 33 例、肿块型 14 例、浸润型 11 例、结节或息肉型 10 例。肿瘤平均直径为 8.4 cm(3.0 ~ 16.0 cm)。

2.1.4 病理特征:(1)组织病理学类型:经病理学检查证实,本组 68 例均为非霍奇金淋巴瘤,B 细胞淋巴瘤 64 例,T 细胞淋巴瘤 4 例。B 细胞淋巴瘤中,弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 29 例、黏膜相关性淋巴组织 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 20 例、免疫母细胞型淋巴瘤 9 例、淋巴浆细胞样 B 细胞淋巴瘤 3 例、套细胞淋巴瘤 2 例、滤泡型淋巴瘤 1 例。T 细胞淋巴瘤中,肠病相关 T 细胞淋巴瘤 2 例、非肠病相关 T 细胞性非霍奇金淋巴瘤 2 例。(2)临床分期:I 期 19 例、II 期 26 例、III 期 4 例、IV 期 19 例。肿瘤分期多为 I ~ II 期,占总例数的 66.2% (45/68)。

2.2 治疗情况

68 例 PSIL 患者均行手术治疗,其中行根治性切除术 51 例;行姑息手术 17 例,包括因腹腔广泛转移行减瘤手术 15 例,因肿瘤侵犯腹膜后大血管行短路手术 2 例。术后 57 例施行 4 ~ 8 个疗程辅助化疗,其中施行 COP 方案 7 例,施行 CHOP 方案 50 例(包括 10 例 CD20 阳性患者同时施行利妥昔单抗治疗)。另外 11 例患者术后未施行化疗,其中 7 例拒绝化疗,4 例因为身体基本状况较差未予化疗。

2.3 随访结果

本组 68 例 PSIL 患者中 64 例获得术后随访,失访 4 例,随访率为 94.1% (64/68),中位随访时间为 40 个月(3 ~ 132 个月)。本组患者术后中位生存时间为 40.5 个月,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.1%、62.2% 和 59.7% (图 1)。肿瘤病理分型为 B 细胞淋巴瘤、肿瘤分期为 I ~ II 期和手术联合化疗患者术后预后分别优于 T 细胞淋巴瘤、III ~ IV 期和单纯手术治疗患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 22.459, 45.535, 15.782, P < 0.05$)。见图 2 ~ 4。本组行 CHOP 方案化疗者 5 年生存率达 59.4%,而施行 R-CHOP 化疗患者至随访结束均生存。

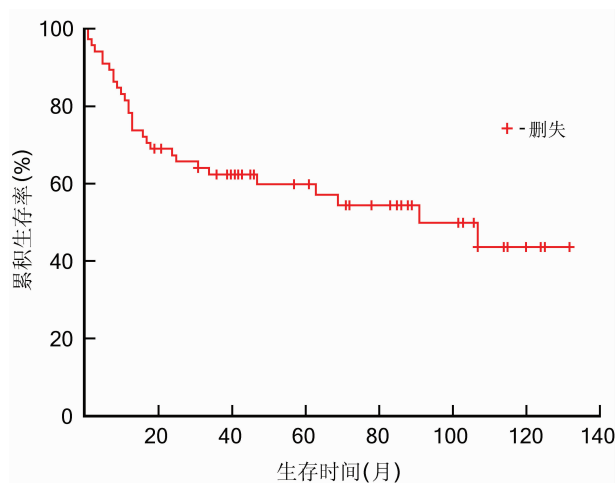


图 1 64 例原发性小肠淋巴瘤患者的总体生存曲线

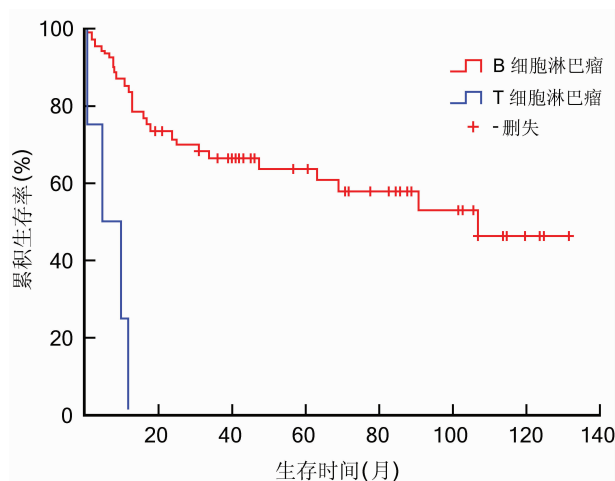


图 2 原发性小肠 B 细胞淋巴瘤与 T 细胞淋巴瘤患者的生存曲线

2.4 预后因素分析

单因素分析结果显示:LDH、肿瘤病理类型、肿瘤分期、全身症状、治疗方式、根治性切除及淋巴结转移是影响 PSIL 患者预后的因素($P < 0.05$)。见表 1。

将单因素分析结果中差异有统计学意义的相关因素经 COX 回归模型进行多因素分析,其结果显

示:B 细胞淋巴瘤、I ~ II 期和手术联合化疗是 PSIL 患者预后良好的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

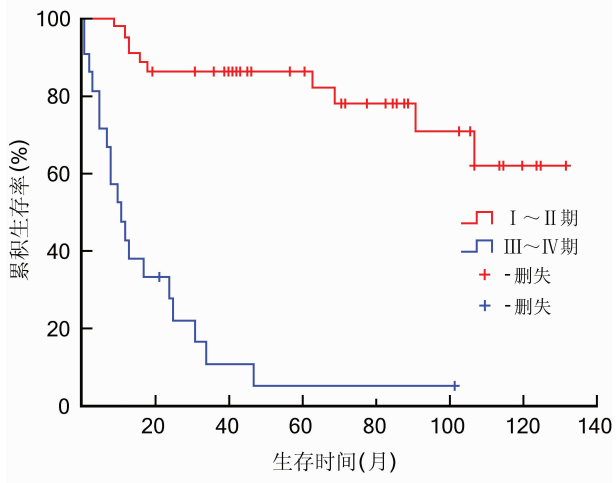


图 3 原发性小肠淋巴瘤患者不同分期的生存曲线

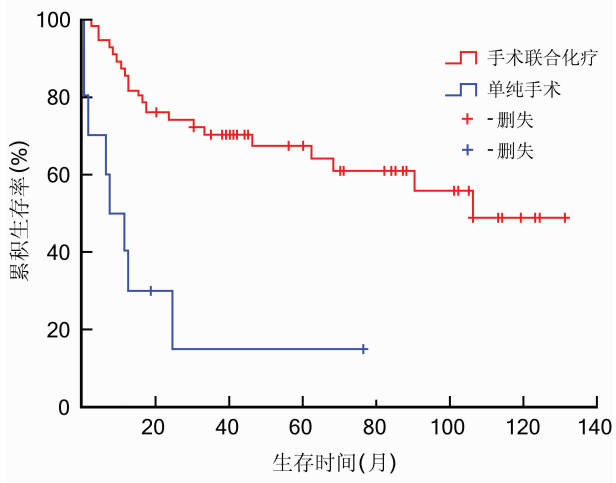


图 4 原发性小肠淋巴瘤患者不同治疗方式的生存曲线

3 讨论

PSIL 是较少见的消化道肿瘤,在小肠恶性肿瘤中占 19% ~ 38%, 占有原发性胃肠道淋巴瘤的 20% ~ 30%^[4]。Howdle 等^[5]分析了 395 例小肠肿瘤患者的临床资料,其中淋巴瘤占 27%,仅次于小肠腺癌。PSIL 的发病率有所上升,但其病因尚未完全阐明。已有的研究结果显示该发病机制可能与环境因素、遗传因素、病毒感染、自身获得性免疫缺陷、药物等有关^[6]。

PSIL 起病隐匿,临床表现缺乏特异性,本组患者多表现为腹痛、腹胀、体质量下降、发热、腹部包块等,少数以急腹症(肠梗阻、肠穿孔)或大出血为首发症状。因此,临床上患者有长期腹部疼痛不适,尤其伴有消瘦、贫血或长期发热者要考虑淋巴瘤的可能,需行进一步检查以明确诊断。

PSIL 的术前诊断有赖于内镜和影像学检查。

表 1 影响 64 例原发性小肠淋巴瘤患者预后的单因素分析

临床病理因素	例数	5 年生存率(%)	χ^2 值	P 值
性别				
男	42	57.6	0.002	>0.05
女	22	56.0		
年龄(岁)				
≤50	30	65.0	0.776	>0.05
>50	34	48.9		
肿瘤部位				
十二指肠	4	5.0	0.919	>0.05
空肠	12	46.7		
回肠	48	60.2		
肿瘤直径(cm)				
≤8	34	64.3	1.873	>0.05
>8	30	33.8		
LDH(U/L)				
≤240	38	69.1	7.245	<0.05
>240	26	39.0		
β_2 -MG(mg/L)				
≤2.6	47	66.8	3.105	>0.05
>2.6	17	39.2		
贫血				
是	25	52.4	0.089	>0.05
否	39	59.7		
肿瘤病理类型				
B 细胞淋巴瘤	60	63.7	22.459	<0.05
T 细胞淋巴瘤	4	0.0		
肿瘤分期				
I ~ II	43	86.0	45.535	<0.05
III ~ IV	21	5.6		
全身症状				
无	46	63.1	5.796	<0.05
有	18	42.9		
治疗方式				
单纯手术	10	15.0	15.782	<0.05
手术联合化疗	54	64.1		
根治性切除				
是	49	72.4	45.926	<0.05
否	15	6.7		
淋巴结转移				
无	19	78.9	9.214	<0.05
有	45	42.4		

注: β_2 -MG: β_2 微球蛋白

小肠淋巴瘤发生于小肠黏膜下层,同时受小肠在消化道中的特殊位置及长度等因素的制约。目前常用的超声、消化道造影、CT 和 PET-CT 等影像学检查及上消化道内镜、结肠镜、胶囊内镜检查术前确诊率均不高。本研究术前检查结果显示:CT 和 PET-CT 检查对诊断小肠肿瘤具有明显的优势,但无法获取活组织标本行病理学检查。近年来,日本兴起的双气囊小肠镜检查,不仅可直视下观察全段小肠,还可以取活组织进行病理学检查,提高术前确诊率,展示了对早期诊断该病的美好前景^[7]。

PSIL 的治疗目前尚无统一的最佳方案。手术

表 2 影响 64 例原发性小肠淋巴瘤患者预后的多因素分析

临床病理因素	<i>b</i> 值	标准误	Wald 值	RR 值	95% 可信区间	<i>P</i> 值
LDH≤240 U/L	0.036	0.462	0.006	1.036	0.419 ~ 2.566	>0.05
B 细胞淋巴瘤	1.965	0.752	2.672	7.133	1.634 ~ 31.130	<0.05
I ~ II 期	1.668	0.645	6.689	5.304	1.498 ~ 18.781	<0.05
无全身症状	0.819	0.501	2.672	2.269	0.849 ~ 6.062	>0.05
手术联合化疗	-1.362	0.506	7.241	0.256	0.095 ~ 0.691	<0.05
根治性切除	0.208	0.324	0.413	1.232	0.653 ~ 2.324	>0.05
无淋巴结转移	0.680	0.702	0.936	1.973	0.498 ~ 7.818	>0.05

切除淋巴瘤受累肠段意义较为肯定,特别适用于病变局限者^[8]。多数学者推荐彻底的手术切除联合术后化疗,可取得确切疗效^[1]。已有的研究表明:手术切除联合化疗患者比单纯化疗者将得到更大的生存获益^[4,9]。本组患者均接受手术治疗,单因素分析结果显示:行根治性切除的 PSIL 患者预后显著优于非根治性切除者,这与文献报道结果一致^[4]。然而多因素分析结果表明:手术根治度并非是影响 PSIL 患者预后的独立因素。非根治性切除虽然不能达到根治目的,但肿瘤原发灶的切除在一定程度上降低了肿瘤负荷,缓解了患者的临床症状,可预防病程后期肠道梗阻、出血和穿孔等并发症的发生,同时还可明确肿瘤的病理诊断和分期,为进一步治疗提供依据。

淋巴瘤的治疗通常以全身性化疗为主。本组 PSIL 患者术后有 57 例接受化疗,与单纯手术患者比较,其预后优势明显。近年来,肿瘤的分子靶向治疗显示出很好的应用前景。由于小肠淋巴瘤大多数是 B 细胞淋巴瘤,且 95% 以上的 B 细胞淋巴瘤表达 CD20 抗原,抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗联合化疗的临床缓解率及中位生存率较单纯化疗均明显提高,但药物毒性并未增强^[10]。本组行单纯 CHOP 方案化疗者 5 年生存率达 59.4%,而其中施行 R-CHOP 化疗患者至随访结束均存活,这提示 CHOP 联合利妥昔单抗可能使淋巴瘤患者生存获益,这与 Kim 等^[1]报道的研究结果一致。本组患者由于接受 R-CHOP 的例数较少,未做统计学分析,进一步研究需要扩大样本量及延长随访时间。本组患者多因素分析结果显示:B 细胞淋巴瘤、I ~ II 期、手术 + 化疗是 PSIL 患者预后良好的独立影响因素。T 细胞来源的 PSIL 患者预后比 B 细胞来源的 PSIL 差,肿瘤多以广泛播散的斑片状形式侵犯小肠,引起溃疡、狭窄和(或)穿孔,这与 Daum 等^[11]的研究结果一致。肿瘤 I ~ II 期因局限于肠道,预后优于 III ~ IV

期。手术切除后减轻肿瘤负荷,联合化疗预后明显优于单纯手术治疗者。

早期诊断和治疗对改善 PSIL 患者的预后非常重要。早期患者的预后明显优于晚期患者。T 细胞淋巴瘤侵袭性强,预后差。手术联合化疗是 PSIL 的主要治疗手段,化疗联合利妥昔单抗可能有助于延长患者的生存时间。

参考文献

- [1] Kim SJ, Choi CW, Mun YC, et al. Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 321.
- [2] 黄桂填, 朱光辉. 原发性小肠淋巴瘤的临床诊治 [J]. 中华外科杂志, 2010, 48(1): 45-47.
- [3] Gou HF, Zang J, Jiang M, et al. Clinical prognostic analysis of 116 patients with primary intestinal non-Hodgkin lymphoma [J]. Med Oncol, 2012, 29(1): 227-234.
- [4] 姚君良, 倪醒之. 原发性小肠淋巴瘤的临床病理特征及其诊疗进展 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(17): 2921-2923.
- [5] Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease [J]. QJM, 2003, 96(5): 345-353.
- [6] Wang GB, Xu GL, Luo GY, et al. Primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic analysis of 81 patients [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(41): 4625-4631.
- [7] Ibuka T, Tsurumi H, Araki H, et al. Clinical significance of jejunoileal involvement of non-Hodgkin's lymphoma detected by double-balloon enteroscopy [J]. Int J Hematol, 2013, 97(3): 369-381.
- [8] Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Prospective clinical study of surgical resection followed by CHOP in localized intestinal diffuse large B cell lymphoma [J]. Leuk Res, 2007, 31(3): 359-364.
- [9] Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Intestinal lymphoma: exploration of the prognostic factors and the optimal treatment [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(2): 339-344.
- [10] Hennessy BT, Hanrahan EO, Daply PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update [J]. Lancet Oncol, 2004, 5(6): 341-353.
- [11] Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2740-2746.

(收稿日期: 2014-02-06)

(本文编辑: 赵蕾)