



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.015

· 论著摘要 ·

20 例原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤临床分析

程平 王秋香 程辉 邹亮

[关键词] 胃肠道; 非霍奇金淋巴瘤; 化疗

[中图分类号] R733.4

[文献标识码] A

原发性胃肠道淋巴瘤(PGIL)是起源于胃肠道黏膜下层及黏膜固有层淋巴组织的恶性肿瘤,是发病率最高的原发结外非霍奇金淋巴瘤(NHL)。随着生活水平的提高及医疗技术的不断进步,PGIL 的发病率逐渐增高,其临床表现无明显特异性,确诊较困难,治疗手段无统一标准,预后差异较大。本研究回顾分析我院近 5 年来诊治的 20 例原发性胃肠道 NHL(PGI-NHL)患者的临床资料,总结其临床特点,以期为临床诊疗提供一定的指导和参考。

对象与方法

1. 对象:2015 年 4 月~2020 年 2 月在我院确诊的 PGI-NHL 患者 20 例。纳入标准:(1)初次诊断;(2)病理分型明确;(3)符合 PGI-NHL 的诊断标准^[1]。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般资料[性别、年龄、临床表现、病变累及部位、幽门螺杆菌(Hp)检测结果、病理类型、临床分期

及危险评分]、确诊方法[胃镜检查、肠镜检查、剖腹探查、粗针穿刺活组织检查(简称活检)]、主要治疗方法[抗 Hp 治疗、化疗、靶向药物治疗、手术治疗、自体造血干细胞移植(ASCT)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗]、疗效及随访结果。按照 Lugano 分期系统进行临床分期,并根据国际预后指数(IPI)进行评分。

3. 统计学处理:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数和百分比表示。

结 果

1. 一般资料:20 例患者中男 10 例、女 10 例,男女比为 1:1,年龄 23~76 岁,年龄中位数为 58 岁。临床表现:腹胀 12 例(60%)、腹痛 11 例(55%)、腹部包块 3 例(15%)、黑便 3 例(15%)、腹泻 1 例(5%)、发热 1 例(5%)。病变累及部位:胃 12 例(60%)、回盲部 5 例(25%)、十二指肠 4 例(20%)、乙状结肠 1 例(5%)、升结肠 1 例(5%),胃肠同时受累 1 例(5%)。Hp 检测结果:阳性 5 例(25%)、阴性 15 例(75%)。病理类型:B 细胞 NHL(B-NHL) 18 例(90%)、T 细胞 NHL(T-NHL) 2 例(10%),且均为肠病相关 T 细胞淋巴瘤(EATL)2 型。临床分

作者单位:430022 湖北省武汉市第一医院血液内科

通讯作者:邹亮,E-mail:ludyi@126.com

通过分离培养原代肺动脉平滑肌细胞,观察恩格列净对缺氧处理的肺动脉平滑肌细胞增殖和 AMPK/AKT/CREB 信号通路的影响,进一步证实本研究结论。

参 考 文 献

- [1] 王静,万钧,翟振国,等.慢性肺部疾病所致肺动脉高压靶向药物治疗研究进展[J].中国实用内科杂志,2019,39(2):174-178.
- [2] 孙学彪,刘敏.心脏 MR 评估肺动脉高压右心室结构及预后的研究进展[J].中华放射学杂志,2021,55(9):993-995.
- [3] Jiang P, Ren L, Zhi L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53[J]. Mol Cell, 2021, 81(3): 629-637.
- [4] Hua H, Zhang H, Chen J, et al. Targeting Akt in cancer for precision therapy[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 128-139.
- [5] Garat CV, Majka SM, Sullivan TM, et al. CREB depletion in smooth muscle cells promotes medial thickening, adventitial fibrosis and elicits pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2020, 10(2): 1-11.
- [6] Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, et al. Empagliflozin suppresses inflammation and protects against acute septic renal injury[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1): 269-279.
- [7] 葛亮,向悦华,谭旋. Nr2 激活剂缓解低氧性肺动脉高压大鼠肺血管重构[J].基础医学与临床,2021,41(10):1446-1450.
- [8] 蒲阅丽,刘淬平,徐勇.恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(2):149-155.
- [9] 武婧,路迎东,袁果真.升解通瘀汤对野百合碱诱导的肺动脉高压

大鼠肺血管和右心室重构的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5873-5876.

- [10] 熊玮,王萍,曾玉兰,等.辛伐他汀对烟雾暴露大鼠肺血管 Toll 样受体 4 表达及肺血管重塑的影响[J].临床内科杂志,2021,38(7): 483-486.
- [11] Chen J, Song M, Qian D, et al. Atorvastatin rescues pulmonary artery hypertension via inhibiting the AKT/ERK-dependent PDGF-BB/HIF-1 α axis[J]. Panminerva Med, 2021, 28(1): 1-12.
- [12] Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, et al. PKC ζ -NADPH Oxidase-PKC α Dependent Kv1.5 Phosphorylation by Endothelin-1 Modulates Nav1.5-NCX1-Cav1.2 Axis in Stimulating Ca²⁺ Level in Caveolae of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2021, 79(1): 57-71.
- [13] Yao J, Fang X, Zhang C, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling via the Notch signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 89-102.
- [14] Han XJ, Zhang WF, Wang Q, et al. HIF-1 α promotes the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of Cx43[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(22): 10663-10673.
- [15] Ou HC, Chou WC, Chu PM, et al. Fucoxanthin Protects against oxLDL-Induced Endothelial Damage via Activating the AMPK-Akt-CREB-PGC1 α Pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(10): e1801353.
- [16] Lu YH, Chang YP, Li T, et al. Empagliflozin Attenuates Hyperuricemia by Upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Mice[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 529-542.

(收稿日期:2022-06-27)

(本文编辑:周三凤)

期及危险评分:Lugano 分期 I 期 3 例(15%)、II 期 4 例(20%)、III~IV 期 13 例(65%), IPI 评分低中危(0~3 分)12 例(60%)、高危(4~5 分)8 例(40%)。

2. 确诊方法:通过内镜下(胃镜、肠镜)活检为主要确诊手段 16 例(80%),通过剖腹探查确诊 3 例(15%),通过活检确诊 1 例(5%)。

3. 主要治疗方法:抗 Hp 治疗 5 例(25%)、靶向药物治疗(CD20 单克隆抗体、组蛋白去乙酰化酶抑制剂)联合化疗或单纯化疗(化疗方案主要包括 CHOP、miniCHOP、COP、DA-EPOCH、DHAP、CDOP、GemOx)17 例(85%)、手术治疗(肠穿孔修补术)1 例(5%)、ASCT 3 例(15%)、CAR-T 免疫治疗 1 例(5%)。对于高危患者,常规行腰椎穿刺及鞘内注射,间断予大剂量甲氨喋呤(HD-MTX)进行全身化疗。

4. 疗效及随访结果:多数患者(17 例,85.0%)均接受全身化疗,且均联合靶向药物(利妥昔单抗或西达苯胺)治疗,其中通过一线 R-CHOP/CDOP 方案化疗后,12 例(70.6%)达完全缓解(CR);1 例(5.9%)采用二线化疗后,出现肠穿孔,总生存期(OS)为 2 个月;1 例(5.9%)采用一线化疗达部分缓解(PR)后短期内进展,二线化疗后序贯行 ASCT 治疗,疾病仍无法控制,OS 为 9 个月。1 例(5.9%)复发难治患者更换二线化疗达 CR,行 ASCT 联合 CAR-T 免疫治疗后目前仍存活。2 例 EATL 患者中 1 例一般情况差,仅接受支持治疗,最终因肠穿孔死亡,OS 为 1.5 个月;另 1 例诱导化疗过程中出现肠穿孔,经外科急诊手术后姑息治疗,OS 为 6 个月。20 例患者中 1 例(5%)在确诊 11 个月后因继发第二肿瘤(胰腺癌)死亡。

讨 论

PGIL 是最常见的原发结外淋巴瘤,多见于 50 岁以上,男性略多于女性。PGIL 受累部位以胃最为常见,其次为小肠和大肠,食管较为罕见。PGIL 的病理类型多为 NHL,霍奇金淋巴瘤(HL)极为少见。超过 60% 的 PGIL 为 B 细胞来源,最常见的病理亚型是弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。PGIL 临床表现无特异性,早期症状常不明显,全身状况相对较好。腹痛、腹胀可能为 PGIL 最为常见的临床症状,有时也以胃肠出血、肠梗阻、胃肠穿孔、肠套叠等急腹症为首表现。本研究 20 例患者年龄中位数为 58 岁。男女比 1:1,消化道多个部位均可累及,但仍以胃部累及最常见;病理类型均为 NHL,其中仅 2 例为 T-NHL;腹胀、腹痛为主要临床表现,部分患者还表现为腹部包块、腹泻、黑便、发热等。这与相关文献报道基本一致^[1]。

内镜下活检或 CT 引导下肿物穿刺活检术是临床确诊 PGIL 最主要的手段。然而,对于内镜检查取材极为困难的 PGIL 患者(尤其是肠淋巴瘤),手术干预往往成为首选甚至是唯一选择。剖腹探查可使医生获得足够诊断的完整标本,但手术同样可带来诸如短肠综合征、严重消化道功能障碍、肠道感染等并发症。本研究多数患者通过内镜下(胃镜、肠镜)活检确诊,3 例通过剖腹探查确诊,1 例通过粗针穿刺活检确诊。由此可见,临床上诊断 PGIL 并非易事。

Hp 是 PGIL 致病因素之一,其中尤其与胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的发生高度相关。本研究中,5 例 Hp 阳性的 PGIL 患者均进行标准抗 Hp 治疗,联合或不联合全身化疗,均取得 CR 的治疗效果,在一定程度上也说明清除 Hp 对治疗 Hp

阳性的 PGIL 有积极作用。淋巴瘤作为一种全身性疾病,通常只在合并急性出血、胃肠穿孔等严重并发症时才考虑手术治疗。有关文献报道约 46%~91% 的肠病相关 T 细胞淋巴瘤(EATL)患者接受过手术治疗,其中 30%~70% 进行了急诊手术,小肠穿孔发生率为 23%~50%,肠梗阻发生率为 0~30%^[2]。本研究中有 3 例患者出现了肠穿孔,且最终都在半年内死亡。有研究表明,Lugano 分期、IPI 评分、病理类型是影响 PGIL 患者 OS 的独立危险因素^[3]。本研究结果显示,侵袭性更强、IPI 评分更高、临床分期更高的 PGIL 患者,其预后显著更差,与上述研究结论高度一致。

研究表明,R-CHOP 相比 CHOP 方案可显著提高原发性胃 DLBCL 的 CR 率及 5 年 OS^[4]。本研究有 16 例 B-NHL 患者均接受包含 CD20 单抗的靶向治疗,其中 12 例获得 CR。西达苯胺是具有亚型选择性的组蛋白去乙酰化酶抑制剂,但应用于 PGIL 的疗效尚无大型前瞻性研究加以证实。本研究中 1 例 EATL 患者在 CDOP 方案基础上联合西达苯胺靶向治疗,但似乎并未改善其预后。ASCT 在 PGIL 中的地位目前仍存在争议,但已有研究表明对于高危、复发难治的 PGIL,ASCT 可显著改善预后^[5]。本研究中 3 例患者接受 ASCT 治疗,无移植死亡患者,仅 1 例随访 1 年后仍存活。ASCT 在改善高危、复发难治 PGIL 预后价值仍需更大样本量研究证实。近年来,CAR-T 免疫治疗因在 B 细胞淋巴瘤治疗中的巨大潜力,迅速成为研究热点^[6]。本研究中,1 例患者(弥漫大 B 细胞淋巴瘤,GCB 型,IV 期,IPI 评分 4 分,高危组)接受 ASCT 治疗后序贯 CAR-T 治疗,未发生严重不良事件,随访 1 年后仍存活,疾病状态为 CR。值得注意的是,有 1 例患者在治疗后继发胰腺癌而死亡,PGIL 在治疗后继发第二肿瘤也将成为一个临床医生不容忽视的问题^[7]。

本研究入组患者基础情况不一,病理分型及疾病特征差异性较大,治疗方法也千差万别。但 PGIL 在整体淋巴瘤中的发病率并不高;本研究仅入组 20 例患者,为小样本回顾性研究,故未能对入组病例根据不同临床特点、病理分型、治疗方法进行再分组并进行多因素统计学分析。临床上对于 PGIL 患者,建议在明确诊断后制定个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ding D, Pei W, Chen W, et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(2): 259-264.
- [2] Yang Y, Batth SS, Chen M, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma presenting with acute abdominal syndrome: a case report and review of literature[J]. Gastrointest Surg, 2012, 16(7): 1446-1449.
- [3] 宋立娜, 岑溪南, 欧晋平, 等. 101 例原发胃肠道非霍奇金淋巴瘤临床和预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 387-391.
- [4] Leopardi D, Di Lorenzo G, De Renzo A, et al. Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(20): 2526-2530.
- [5] Srour SA, Li S, Popat UR, et al. A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas: long term results[J]. Br J Haematol, 2017, 178(4): 561-570.
- [6] Scott L J. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma[J]. Drugs, 2017, 77(4): 435-445.
- [7] Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study[J]. Haematologica, 2008, 93(3): 398-404.

(收稿日期:2021-02-02)

(本文编辑:余晓曼)