

结直肠非霍奇金淋巴瘤的临床特点与诊治分析

黄帅 袁兴华

胃肠道含有十分丰富的淋巴组织,其所拥有的淋巴细胞较任何免疫器官都多,这种淋巴组织称为黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT),其原发性淋巴瘤占结外淋巴瘤的30%~60%^[1-3],仅次于咽部淋巴环,其中以非霍奇金淋巴瘤(NHL)为多,占人体非霍奇金淋巴瘤的5%~40%,极少数为霍奇金病。胃肠道的非霍奇金淋巴瘤绝大部分是MALT来源,胃是最常见的累及部位,约占胃肠道淋巴瘤的14%~38%,其次是小肠,而结直肠一直是原发性胃肠道淋巴瘤的罕见发病部位,约占10%~20%的所有结外胃肠道淋巴瘤,占结直肠恶性肿瘤的0.2%~0.6%^[1-3]。且近年来通过流行病学的调查发现结直肠淋巴瘤每年有大约2.7%的增长率^[4]。

一、结直肠淋巴瘤的分类

胃肠道淋巴瘤的分类体现了对其认识深化的过程。早在1988年研究结外淋巴瘤的鼻祖Isaacson提出胃肠道淋巴瘤的病理分类,是形态学与免疫学相结合的分类法,包括病变部位、细胞来源和分化程度等。1994年国际淋巴瘤研究会提出修订的“欧美淋巴瘤之分类(REAL)”,在Isaacson分类基础上新增了分子遗传学指标,强调每一类型的临床和实验室特点。2000年WHO淋巴瘤分类中将MALT淋巴瘤正式划归为结外边缘区B细胞淋巴瘤,目前文献所用的分类多采用REAL或WHO分类。结直肠淋巴瘤的病理分型同样参照2008年WHO制定的淋巴瘤新分类:低度恶性B细胞淋巴瘤包括边缘带MALT淋巴瘤(黏膜相关组织淋巴瘤)、滤泡淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、浆细胞瘤。高度恶性B细胞淋巴瘤包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)伴有MALT淋巴瘤(指从前的高度恶性MALT淋巴瘤)、DLBCL不伴有MALT淋巴瘤、伯基特(Burkitt)淋巴瘤或淋巴母细胞性淋巴瘤及T细胞淋巴瘤^[5]。

二、结直肠淋巴瘤的诊断标准及临床分期

整个胃肠道包括结直肠的淋巴瘤均根据一套诊断及病理分期系统,目前国内外的原发性结直肠淋巴瘤的诊断均根据1961年的Dawson诊断标准:(1)无浅表淋巴肿大;(2)周围血白细胞分类正常;(3)肝脾无肿大(但除外因原发性淋巴瘤Ⅳ期浸润肝脾所引起的肿大);(4)胸部X线证实无纵隔淋巴肿大;(5)手术时除区域淋巴结受累外,未发现其他肿块^[6-7]。也有学者认为此种分类方法仅包括局部病变位于胃肠道,所以Lewin等在1978年提出了新的诊断标准,主要内容为:患者表现出胃肠道症状,或者主要病变位于胃肠道^[8-9]。胃肠道淋巴瘤的临床分期一直沿用1977年提出的Musshoff分类系统:I期:病变局限于胃肠道;II期:病变越过胃肠道向腹腔内发展,腹腔内淋巴结受累,范围不超过横膈;III期:横膈两侧受累或外加侵犯一个结外器官或两者皆有;IV期:弥漫或播散侵犯一个或多个结外器

官^[10-11]。1994年修订后的Ann Arbor分类系统中将Ⅲ期并入Ⅳ期^[12],为大多数临床常用的分期标准。亦有主张按改良的Dukes分期或恶性肿瘤的TNM分期。每一个临床分期按全身症状的有无分为A、B两组。无全身症状者为A组,有全身症状者为B组。全身状包括:(1)发热38℃以上,连续3d以上,且无感染原因;(2)6个月内体重减轻10%以上;(3)盗汗:即入睡后出汗^[13]。

三、结直肠淋巴瘤的临床表现及最新治疗进展

1. 结直肠淋巴瘤的流行病学特点和临床表现:据西方国家的文献报道原发性结直肠淋巴瘤的发病者中男性多于女性,大致为1.5:1或2:1,发病年龄多位于40~60岁,较胃淋巴瘤小,比结直肠腺癌的发病年龄年轻10岁,而我国香港学者报道的结直肠淋巴瘤的发病年龄相对偏大,主要位于60~70岁^[8],这可能与不同区域之间淋巴瘤发病的病理类型及发病趋势有关,目前我国尚缺乏大型的多中心研究相关报道。大多数结直肠淋巴瘤患者的初期症状不典型,这主要是由于结直肠淋巴瘤常发生于肠壁的黏膜下层,呈膨胀性生长,很少侵及黏膜,主要表现为慢性的消化道反应,包括消化不良、贫血、体重减轻、腹泻、便血等,因此在临床上更加容易漏诊和误诊,错过早期最佳的治疗时机。原位结直肠淋巴瘤的体征不明显,若触及腹部包块或已发展至恶病质则病程已进展至终末期,当肿瘤累及直肠时可有便血及排便习惯等的改变,部分直肠淋巴瘤的患者在直肠指诊时可触及软组织肿块。临床上常见的症状常常可以提示胃肠道病变所在的位置,也有研究发现贫血在结直肠淋巴瘤患者中发病率高,但均以轻度为主,且发热、盗汗、恶病质少见。这是由于虽然结直肠淋巴瘤是恶性发病但大多数局限于黏膜下层,对食物消化吸收影响较小,因此也解释了大多数患者的临床症状不典型但病情分期较晚的特点。大多数的原位结直肠淋巴瘤患者由于消化系统的症状在例行常规体检时发现,术前通过超声、结肠镜、钡灌肠、CT等检查手段多能发现病变,而局限于黏膜下的病变早期很难发现。在各种术前的常用的检查手段中结肠镜的确诊率最高^[14-15],结直肠淋巴瘤有其特征性的镜下表现,包括受累肠段有息肉状的肿块、弥漫性肠炎、黏膜下的结节或癌外观,有时伴有大量肠腔内息肉状赘生物,但缺乏特异性。虽然内镜下的直观感觉和经验使结直肠淋巴瘤的诊断价值得以提高,但不像结直肠腺癌在黏膜上皮组织表面发病特点那样癌组织表面少量取材即可确诊,结直肠淋巴瘤由于其黏膜下发病的特点使肠镜下活检确诊淋巴瘤的概率较低,直到晚期肿瘤才累及黏膜表面,并且内镜下活检取材不当,量少、组织受挤压、深度不够,均易造成漏、误诊。这一点与临床常见的一二期肿瘤相反,因此结直肠淋巴瘤的内镜活检率低。也有学者认为术前采用多次、多部位的深取材,钳至黏膜下层可以提高活检率,但更增加了肠道穿孔、出血等并发症的发生率,尤其是易发生于经过淋巴瘤化学治疗后的患者。而B型超声和CT仍是首选的无创检查手段,虽然不能确诊但仍应作为常规的临床检查手段,超声可以较容易发现结直肠病灶并且发现肝脾的转移灶,或提示腹膜后及远

处有无转移肿大的淋巴结。CT 也可以为淋巴瘤的治疗提供准确的治疗前分期,为各种治疗手段的评估提供依据。CT 的表现主要有显著的壁在性软组织肿块或密度均匀的软组织肿块,增强扫描病变轻度强化,广泛的区域性等。临床上大多数确诊的原位结直肠淋巴瘤是从手术后的最终病理标本中得以证实,很少是通过取活检时发现病变再选择性进行手术治疗,仍有多数患者由于出现穿孔或梗阻等并发症行急诊手术时发现淋巴瘤病灶,在国内学者的相关报道中占 84%^[8]。

2. 结直肠淋巴瘤的临床治疗手段及预后影响因素:原位结直肠淋巴瘤的标准治疗方案至今没有得到临床上的统一认证,但以手术为主的综合治疗得到国内外多数学者的认可,他们认为这种综合治疗模式可以显著提高原位结直肠淋巴瘤患者的无病生存期,并在国内外诸多单中心回顾性研究中得到证实。对局限性结直肠淋巴瘤持手术观点的专家认为,手术治疗可以尽可能地减少体内残余病灶有利于患者的预后,且通过手术可以明确诊断,获得病理分型、分期以指导治疗;同时还可预防出血、梗阻、穿孔等并发症。更有学者持更为积极的态度,认为结直肠淋巴瘤在黏膜与肌层间生长,很少像结肠癌那样向四周浸润生长,肿块与周围组织多为非浸润型黏连,故即使肿瘤分期较晚也应行手术治疗。分期在 I E、II E 期的患者应行根治性切除;在 III E、IV E 者可行姑息切除或短路手术,减轻肿瘤负荷或解决梗阻等症状。但最新的一项意大利 2011 年的 meta 分析结果表明,手术与非手术组在结直肠淋巴瘤患者的 10 年总生存率上未见明显区别,但非手术组的无病生存期比手术组要长,且复发率明显降低,在手术组有更高的复发率和死亡率^[1]。因此,以传统手术为主的综合治疗方式开始重新在世界各大医学中心得到审视,并且初步在一些系统综述中得到一些否定结论。但国际上目前尚无以非手术治疗结直肠淋巴瘤为主的前瞻性文献报道。

由于结直肠淋巴瘤大多是 B 细胞淋巴瘤,在欧美学者的报道中原位结直肠淋巴瘤几乎全为 B 细胞淋巴瘤,而亚洲学者的报道中 T 细胞淋巴瘤可占 7.9%~42.0%,两型 NHL 在发病特点、临床表现、生物学特性及预后等方面均存在明显的差异。T 细胞淋巴瘤的生物学行为更具有侵袭性,发病年龄偏低,而且不易早期诊断,发现时常为全身弥漫性病变^[16-17];病情进展更快,常呈凶险症状,其中以消化道大出血、穿孔更为常见,不少患者因而需接受急诊手术,而且术后并发症率较高,患者的预后明显较 B 细胞型差。所以有学者主张对 T 细胞淋巴瘤采取更为积极的治疗方式。而对于结直肠淋巴瘤最为常见的 DLBCL,此型淋巴瘤对化疗 CHOP 方案高度敏感,联合利妥昔单抗、自体 PBSCT 等治疗则使疗效得到进一步提高^[18]。因而有观点开始质疑手术在结直肠 NHL 治疗中的必要性。目前国内外尚无采用单纯保守治疗的大宗报道。多数观点仍认为手术是治疗结直肠淋巴瘤的主要手段;认为尽可能地减少体内残余病灶有利于患者的预后,且通过手术可以明确诊断,获得病理分型、分期以指导治疗,同时还可预防出血、穿孔、梗阻等并发症。对于直肠 NHL 患者,若肿瘤距离肛缘较近,手术切除可能会严重影响患者的生活质量,针对这一问题近期出现了少数采用非手术疗法(单纯化疗或放化疗联合)获得完全缓解的个案报道^[19-20]。结直肠淋巴瘤可经肠镜取得组织学标本,同时,诊断技术的提高(包括内镜超声、高分辨 CT、MRI、PET 等)使不经手术即可获得明确的诊断及病理分型,甚至分期成为可能。因而有人建议通过更大规模的临床研究来探讨结直肠淋巴瘤保留器官治疗(非手术疗法)的可行性^[17]。

四、总结

尽管结直肠淋巴瘤其年发病率略显提高,但仍为临床上的一类少见疾病。根据其常见临床症状及好发部位的荟萃分析,在临床诊疗过程中应重视结直肠淋巴瘤的早期诊断,提高对原位结直肠淋巴瘤的诊治水平,采用多种检查手段综合判断,并经内镜检查和活检病理确诊,从而为下一步针对性治疗采取最佳的治疗方案。结直肠淋巴瘤是具有异质性的一类疾病,各病理类型的生物学特性存在着较大差异,需要对不同分型及期别的患者采取相对个体化的诊疗方法。结直肠 T 细胞 NHL 在东方人中的发病率较高,病情进展快,预后差。应争取早期诊断,治疗上应当更为积极。结直肠淋巴瘤大多对化疗敏感,能否安全地进行保留器官治疗,尚有待通过更多高质量的研究加以明确,并通过严格设计的 meta 分析决策出最佳方案。

参考文献

- [1] Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, et al. Surgical treatment of primitive gastro-intestinal lymphomas: a systematic review. *World J Surg Oncol*, 2011, 7: 139-145.
- [2] Dionigi G, Annoni M, Rovera F, et al. Primary colorectal lymphomas: Review of the Literature. *Surg Oncol*, 2007, 16: S169-171.
- [3] Wong MTC, Eu KW. Primary colorectal lymphoma. *Colorectal Dis*, 2006, 8: 586-591.
- [4] Cai S, Cannizzo F Jr, Bullard Dunn KM, et al. The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *Am J Surg*, 2007, 193: 409-412.
- [5] Drolet S, Maclean AR, Stewart DA, et al. Primary Colorectal Lymphoma-Clinical Outcomes in a Population-Based Series. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15: 1851-1857.
- [6] 万德森, 陈功, 卢震海, 等. 原发性结直肠非霍奇金淋巴瘤的诊治和预后分析. *中华普通外科杂志*, 2004, 19: 605-607.
- [7] Dawson IM, Comes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the gastrointestinal tract. *Br J Surg*, 1961, 49: 80-89.
- [8] 周峻琳, 邱辉忠, 孙健, 等. 结直肠非霍奇金淋巴瘤 32 例诊治分析. *中华外科杂志*, 2011, 49: 290-293.
- [9] Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*, 1978, 42: 693-707.
- [10] Fan CW, Changchien CR, Wang H, et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43: 1277-1282.
- [11] Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin Lymphoma. *Strahlentherapie*, 1977, 153: 218-221.
- [12] Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24: 3-12.
- [13] Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma: Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multi-center Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3861-3873.
- [14] Boot H, Fischbach W. Gastrointestinal lymphomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24: 1.
- [15] Kim YH, Lee JR, Yang SK, et al. Primary Colon Lymphoma in Korea: A KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study. *Dig Dis Sci*, 2005, 50: 2243-2247.
- [16] Bagdi E, Diss TC, Munson P, et al. Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy? associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood*, 1999, 94: 260-264.
- [17] Ionescu MA, Wang L, Janin A. Hypereosinophilic syndrome and proliferative diseases. *Acta Dermatovenereol Croat*, 2009, 17: 323-330.
- [18] Fischbach W. Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24:

- 71-77.
- [19] Bilsol Y, Balik E, Yamaner S, et al. Clinical and therapeutic considerations of rectal lymphoma: a case report and literature review. World J Gastroenterol, 2005, 11: 460-461.
- [20] Singla R, Kumar P, Bahl A, et al. A case of primary rectal non-

Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. Trop Gastroenterol, 2008, 29: 227-228.

(收稿日期: 2012-04-12)

(本文编辑: 马超)

黄帅, 袁兴华. 结直肠非霍奇金淋巴瘤的临床特点与诊治分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(17): 5216-5218.



中华医学会