

90例原发胃肠道黏膜相关淋巴组织 结外边缘区B细胞淋巴瘤患者 临床特征与预后分析

赵夏 王黎 张晟婷 王舒蓓 孙蕴伟 赵维莅

【摘要】 目的 了解原发胃肠道黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)患者临床特征及预后情况。方法 回顾性分析90例原发胃肠道MALT淋巴瘤患者资料,对患者临床特征和相关预后因素进行分析。结果 90例患者中胃内起病者78例,非胃内起病者12例。国际预后指数(IPI)评分0~2分者80例,3~5分者10例。与胃内起病者比较,非胃内起病者多为IPI 3~5分的高危患者(7.7%对33.3%, $P=0.025$)、幽门螺旋杆菌(Hp)感染率显著降低(50.0%对87.2%, $P<0.01$)。IPI评分0~2分的低危患者可选择抗Hp治疗、手术、放疗及化疗等治疗,其中化疗可提高患者无进展生存(PFS)率。接受化疗的高危患者3年总生存(OS)率达100.0%。单因素分析结果显示,ECOG评分($P=0.006$)、Musshoff分期($P=0.008$)、IPI评分($P=0.000$)、LDH水平($P=0.019$)和是否接受化疗($P=0.026$)是影响患者PFS率的相关因素。多因素分析结果显示IPI评分(3~5分)($OR=8.325$, 95% CI 3.171~21.853, $P=0.000$)和是否接受化疗($OR=0.319$, 95% CI 0.121~0.838, $P=0.020$)是影响患者PFS率的独立预后因素, ECOG评分(≥ 2 分)是影响患者OS率的独立预后因素($OR=5.092$, 95% CI 1.005~25.788, $P=0.049$)。结论 原发胃肠道MALT淋巴瘤是一种低度恶性的淋巴瘤,以低危患者多见,多数患者可获得长期生存。低危患者可选择放疗或抗Hp治疗作为起始治疗方案,高危患者应选择化疗。

【关键词】 淋巴瘤, B细胞, 边缘区; 生物医学研究; 预后

Clinical characteristics and prognostic analysis of 90 patients with primary gastro-intestinal marginal zone lymphoma Zhao Xia, Wang Li, Zhang Shengting, Wang Shubei, Sun Yunwei, Zhao Weili. Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine. Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhao.weili@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical characteristics and prognostic factors of patients with primary gastro-intestinal marginal zone lymphoma (MALT). **Methods** Retrospective analysis was performed in 90 patients diagnosed with primary gastro-intestinal MALT lymphoma clinical characteristics and survival analyses. **Results** Among 90 patients, 78 cases were originated from the stomach and 12 cases with extra-gastric origin. Eighty patients were classified as low-risk (IPI score 0-2), and 10 patients high-risk (IPI score 3-5). Compared to gastric MALT patients, extra-gastric cases presented with higher IPI score (7.7% vs 33.3%, $P=0.025$) and higher Hp infection rate (50.0% vs 87.2%, $P<0.01$). Treatment options for low risk patients (IPI score 0-2) included Hp eradication, surgery, radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy could improve progression-free survival (PFS) in low-risk patients. For high-risk patients, those receiving chemotherapy had 100% 3-year overall survival (OS). Univariate analysis revealed that ECOG ($P=0.006$), Musshoff staging ($P=0.008$), IPI score ($P=0.000$), elevated LDH ($P=0.019$) and chemotherapy ($P=0.026$) were correlated with PFS. Multivariate analysis showed that higher IPI score (IPI 3-5) ($OR=8.325$, 95% CI 3.171-21.853, $P=0.000$) and chemotherapy ($OR=0.319$, 95% CI 0.121-0.838, $P=0.020$) were independent prognostic factors for PFS. ECOG (≥ 2) was independent prognostic factor for OS ($OR=5.092$, 95% CI 1.005-25.788, $P=0.049$). **Conclusion** Primary

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.006

基金项目: 国家自然科学基金(81325003)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(赵夏、王黎、张晟婷、赵维莅), 消化科(王舒蓓、孙蕴伟)

通信作者: 赵维莅, Email: zhao.weili@yahoo.com

gastro-intestinal MALT lymphoma was an indolent subtype of non-Hodgkin's lymphoma. Patients usually had low risk IPI and achieved long-term survival. Frontline therapy for low-risk patients was radiotherapy or Hp eradication, and chemotherapy for high-risk ones.

【Key words】 Lymphoma, B-cell, marginal zone; Biomedical research; Prognosis

黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(MALT淋巴瘤)是一组起源于淋巴结边缘区的惰性B细胞淋巴瘤,约占所有非霍奇金淋巴瘤(NHL)的7.6%^[1-2]。MALT淋巴瘤最常发生于消化道,尤其是胃部,亦可发生于消化道其他部位,包括食管、小肠、结肠、直肠等。由于其临床表现缺乏特异性,易被误诊^[3]。近年来研究发现其发病原因与慢性炎症相关,尤其是幽门螺旋杆菌(Hp)感染为该疾病发病的危险因素^[4]。随着对该疾病认识的逐渐增加,治疗方法从单纯的手术切除逐渐过渡至抗Hp治疗、放疗、化疗及免疫治疗等。然而,如何在不影响患者总体疗效的前提下,优化个体化治疗策略,目前尚缺乏统一的认识。我们回顾性分析了90例原发性胃肠道MALT淋巴瘤患者临床特征和生存情况,现报告如下。

病例和方法

1. 病例:收集2002年1月至2013年12月在我院确诊的90例原发性胃肠道MALT淋巴瘤患者的临床资料,包括年龄、性别、临床表现、辅助检查(如胃镜、肠镜、病理和免疫组化、实验室检查、影像学检查等结果),跟踪随访患者的临床分期、治疗、转归及预后。所有患者均经病理学检查确诊,非手术患者的诊断主要依靠消化道内镜下活检组织病理学检查结果,手术患者以手术标本的病理学检查结果为准。疾病分型参照2008年WHO淋巴造血组织分型标准^[1],疾病分期采用Musshoff改良的Ann Arbor分期系统^[5]。Hp感染的诊断依靠胃镜下黏膜组织的病理学检查。国际预后指数(IPI)是评估患者预后的重要指标之一。本研究中我们设定患者IPI评分0~2分为低危组,IPI评分3~5分为高危组。

2. 治疗情况:90例患者的治疗方式包括抗Hp治疗(38例,42.2%)、手术(34例,37.8%)、放疗(14例,15.6%)和化疗(46例,51.1%)。接受抗Hp治疗者采用质子泵抑制剂联合抗生素的三联方案或四联方案,38例患者中,18例联合化疗,9例患者联合放疗。34例接受手术治疗者中,23例行胃大部切除术,3例行全胃切除术,8例行小肠/回盲部切除术。

14例接受放疗者均接受受累野部位25~35 Gy的放疗。46例接受化疗者均采用CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)或类似方案。28例(31.1%)患者接受利妥昔单抗联合化疗治疗,其中8例患者联合手术及化疗,20例患者联合化疗。疗效判断依照国际工作组(IWG)标准评定^[6]。

3. 生存随访:90例患者的随访方式主要包括门诊复查和(或)电话随访。随访截止日期为2014年5月31日,中位随访时间为30.4(2.5~127.4)个月。疾病无进展生存(PFS)时间定义为从初诊时间至第一次进展、复发或死亡的时间。总生存(OS)时间定义为从初诊时间至死亡或末次随访时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计分析。两组临床特征之间分类变量采用 χ^2 检验,患者的生存分析采用Kaplan-Meier法检验,单因素生存分析采用Log-rank检验,对单因素分析中有意义的临床特征进行COX多因素回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况:90例患者中男49例,女41例,中位年龄54.5(18~89)岁。患者的临床特征及治疗方法见表1。胃内起病患者78例(86.7%),非胃内起病患者12例(13.3%)(包括肠道起病者9例,食管起病者2例,直肠起病者1例)。患者主要症状包括:腹痛、腹部不适、体重减轻、发热、纳差、恶心、呕吐、吞咽困难等。90例患者中IPI评分3~5分者(即高危患者)10例(11.1%)。非胃内起病患者高危患者比例高于胃内起病者(33.3%对7.7%, $P=0.025$)。90例患者中有74例(82.2%)感染Hp,其中胃内起病者Hp感染率显著高于非胃内起病者(87.2%对50.0%, $P<0.01$)。其余两组患者间临床特征、生化检查结果与治疗方法差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。

2. 疗效分析:90例患者中有71例(78.9%)获得完全缓解(CR),14例(15.6%)获得部分缓解(PR),治疗总反应率达94.5%。5例(5.6%)患者达到疾病稳定(SD)。

表1 90例原发胃肠道黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后单因素分析

临床特征	起病部位[例(%)]			疾病无进展生存		总生存		
	胃内	非胃内	P值	OR (95% CI)	P值	OR (95% CI)	P值	
性别	男	42(53.8)	7(58.3)	1.000	1.223(0.486~3.081)	0.669	1.301(0.236~7.161)	0.762
	女	36(46.2)	5(41.7)					
年龄(岁)	>60	29(37.2)	7(58.3)	0.210	1.661(0.686~4.025)	0.261	0.548(0.099~3.018)	0.489
	≤60	49(62.8)	5(41.7)					
ECOG评分	0~1分	69(88.5)	9(75.0)	0.197	3.698(1.468~9.318)	0.006	5.092(1.005~25.788)	0.049
	≥2分	9(11.5)	3(25.0)					
Musshoff分期	1~2期	58(74.4)	7(58.3)	0.302	3.342(1.377~8.111)	0.008	1.648(0.288~9.409)	0.574
	3~4期	20(25.6)	5(41.7)					
IPI评分	0~2分	72(92.3)	8(66.7)	0.025	8.128(3.046~21.686)	0.000	2.538(0.263~24.488)	0.421
	3~5分	6(7.7)	4(33.3)					
B症状	有	24(30.8)	6(50.0)	0.204	2.205(0.913~5.325)	0.079	1.615(0.324~8.063)	0.559
	无	54(69.2)	6(50.0)					
HGB(g/L)	<120	43(55.1)	8(66.7)	0.542	0.697(0.284~1.711)	0.431	0.427(0.077~2.354)	0.328
	≥120	35(44.9)	4(33.3)					
白蛋白(g/L)	<35	22(28.2)	5(41.7)	0.335	2.318(0.963~5.580)	0.061	1.473(0.255~8.521)	0.665
	≥35	56(71.8)	7(58.3)					
LDH	正常	72(92.3)	10(83.3)	0.289	3.359(1.217~9.273)	0.019	1.423(0.155~13.016)	0.755
	升高	6(7.7)	2(16.7)					
Hp感染	阳性	68(87.2)	6(50.0)	0.006	4.130(0.552~30.868)	0.167	24.937(0.001~1 154 289.530)	0.557
	阴性	10(12.8)	6(50.0)					
抗Hp治疗	是	36(46.2)	2(16.7)	0.065	0.882(0.351~2.215)	0.789	1.626(0.327~8.077)	0.552
	否	42(53.8)	10(83.3)					
手术	是	26(33.3)	8(66.7)	0.051	1.584(0.654~3.837)	0.309	0.439(0.080~2.411)	0.344
	否	52(66.7)	4(33.3)					
放疗	是	13(16.7)	1(8.3)	0.683	0.039(0.000~10.502)	0.255	0.043(0.000~5 513 877.440)	0.742
	否	65(83.3)	11(91.7)					
化疗	是	39(50.0)	7(58.3)	0.759	0.334(0.127~0.879)	0.026	0.556(0.108~2.859)	0.483
	否	39(50.0)	5(41.7)					
利妥昔单抗治疗	是	24(30.8)	4(33.3)	1.000	0.622(0.207~1.867)	0.397	0.393(0.045~3.400)	0.396
	否	54(60.2)	8(66.7)					

注: ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体力状态评分;IPI:国际预后指数;B症状:包括发热、盗汗、体重减轻;LDH正常值范围为91~192 U/L;Hp:幽门螺旋杆菌

按不同治疗方法进行分类,38例接受抗Hp治疗者中32例(84.2%)获得CR;34例接受手术治疗者中25例(73.5%)获得CR;14例接受放疗者中13例(92.9%)获得CR;46例接受化疗者中35例(76.1%)获得CR。各治疗组患者间CR率差异无统计学意义(P值均>0.05)。

3. 生存及预后分析:截至末次随访日期,共有6例患者死于疾病复发/进展。有20例(22.2%)患者出现疾病复发/进展。患者总体3年预计PFS率为(75.9±5.3)%,OS率为(98.4±1.6)%;5年预计PFS率为(65.6±7.2)%,OS率为(88.2±5.9)%。中位PFS时

间及中位OS时间均未达到。

IPI低危和高危组患者比较:3年预计PFS率分别为(81.7±5.2)%和(34.3±15.9)%,5年预计PFS率分别为(73.2±7.3)%和100.0%,差异有统计学意义($\chi^2=24.382, P<0.01$);3年预计OS率分别为100.0%和(87.5±11.7)%,5年预计OS率分别为(88.4±6.4)%和100.0%,差异无统计学意义($\chi^2=0.697, P=0.404$)(图1)。

10例IPI高危患者中,4例接受抗Hp治疗者3例存活;5例接受手术治疗者均存活;6例接受化疗治疗者均存活;无患者接受放疗。80例IPI低危患者

中,34例接受抗Hp治疗,51例接受手术治疗,14例接受放疗,40例接受化疗治疗。按接受不同治疗方法对低危组患者进行分组比较,接受化疗者PFS率高于未接受化疗者($\chi^2=6.100, P=0.014$)(表2)。

对患者性别、年龄、ECOG评分、Musshoff分期、IPI评分、B症状、血红蛋白水平、白蛋白水平、LDH水平、Hp感染情况及各种治疗方法等指标进行单因素生存分析。结果显示,ECOG评分($P=0.006$)、Musshoff分期($P=0.008$)、IPI评分($P=0.000$)、LDH水平($P=0.019$)和是否接受化疗($P=0.026$)是影响患者PFS的相关因素;ECOG评分($P=0.049$)是影响患者OS的相关因素(表1)。

将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素分析,结果显示IPI评分(3~5分)($OR=8.325, 95\%CI\ 3.171\sim 21.853, P=0.000$)和是否接受化疗($OR=0.319, 95\%CI\ 0.121\sim 0.838, P=0.020$)为影响患者PFS的独立预后因素,ECOG评分(≥ 2 分)为影响患者OS的独立预后因素($OR=5.092, 95\%CI\ 1.005\sim 25.788, P=0.049$)。

讨 论

原发于消化道的MALT淋巴瘤属结外NHL,其恶性程度相对较低,肿瘤大多生长局限、进展缓慢,患者预后相对良好。该类疾病多于胃内起病,亦可发生于消化道其他部位,包括食道、小肠、结肠、直肠等。目前国内外对于不同起病部位患者相关临床特征、生存及预后的相关研究较少。在本研究中我们发现,非胃内原发的消化道MALT淋巴瘤患者起病时IPI高危比例大于胃内原发MALT淋巴瘤患者。我们认为可做如下解释:非胃内原发消化道MALT淋巴瘤因为起病部位不常见,患者临床症状、体征经常缺乏特异性表现,检查手段对于临床医院要求较高。尤其是发生于肠道的病灶,病理取材依赖于肠镜下活检,或者经外科手术获得,故而造成诊断困难,发现疾病时已处于疾病进展阶段。目前随着各种检查技术的发展,如常规胃肠道内镜以及消化道超声内镜引导下活检等技术的发展,有望提高该部分患者的疾病诊断率^[7-8]。此外,借助影像学

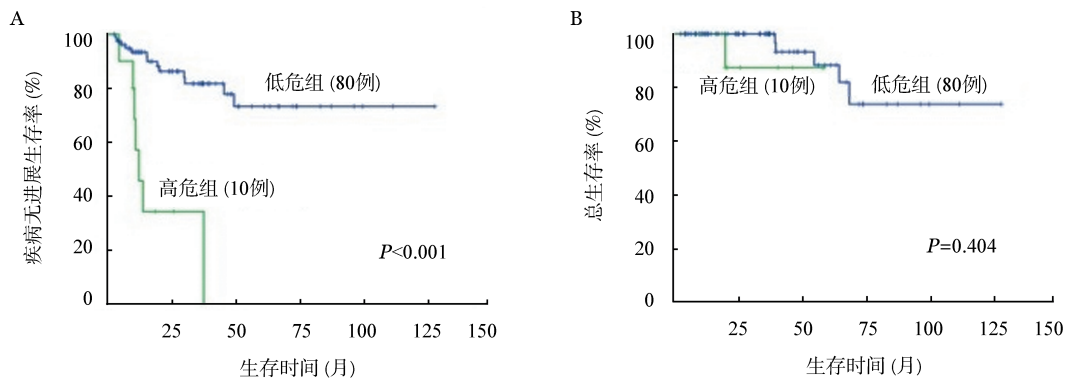


图1 黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤不同危险度分组患者疾病无进展生存(A)与总生存(B)比较

表2 不同治疗方法对低危组患者总生存(OS)和疾病无进展生存(PFS)率的影响(%, $\bar{x}\pm s$)

治疗方法	例数	3年PFS率	5年PFS率	P值	3年OS率	5年OS率	P值	
抗Hp治疗	是	34	80.8±9.0	80.8±9.0	0.622	100.0	90.9±8.7	0.958
	否	46	81.9±6.4	70.0±9.5		100.0	86.8±8.9	
手术	是	51	81.8±7.4	66.1±11.7	0.501	100.0	90.0±9.5	0.560
	否	29	79.9±7.6	79.9±7.6		100.0	87.5±8.3	
放疗	是	14	100.0	100.0	0.073	100.0	100.0	0.613
	否	66	72.2±5.9	62.2±7.5		98.1±1.8	87.6±6.1	
化疗	是	40	88.8±6.1	88.8±6.1	0.014	100.0	89.5±7.0	0.658
	否	40	74.5±8.3	46.5±16.7		100.0	83.3±15.2	
利妥昔单抗治疗	是	24	92.9±6.9	92.9±6.9	0.086	100.0	88.9±10.5	0.467
	否	56	77.7±6.1	64.5±10.1		100.0	87.3±8.7	

注: Hp:幽门螺旋杆菌

与核医学的技术,尤其是PET-CT检查,可对疾病病灶的良、恶性判断有所帮助。

Hp感染目前被普遍认为与MALT淋巴瘤发病密切相关,尤其是在胃MALT淋巴瘤患者中Hp感染率可高达90%^[9]。在我们的研究中,胃内原发患者Hp感染率达87.2%,与文献报道基本相符。但非胃内原发患者Hp感染率仅为50.0%,明显低于胃MALT淋巴瘤($P<0.05$)。因此,非胃内原发MALT淋巴瘤的发生可能有其他潜在病因存在,有待进一步探究。

目前对于大部分早期MALT淋巴瘤患者,抗Hp治疗方案已经被广泛接受。Zullo等^[10]对来自32项研究的1408例患者进行荟萃分析,结果显示对MALT淋巴瘤患者行抗Hp治疗,总缓解率达77.5%。此外,既往研究表明,局部放疗可获得超过90%的CR率,大部分患者可获得长期生存^[11]。在本研究中,低危组患者对抗Hp治疗及放疗的治疗反应较好,患者可获得长期生存。尤其是14例放疗组患者中无一例出现疾病进展/复发或死亡。各治疗组患者间CR率差异未达到统计学意义,可能与放疗组患者人数较少相关。后续有待增加放疗患者行前瞻性随访研究。

高危组患者目前普遍的治疗选择为CHOP方案±利妥昔单抗治疗。本研究中,化疗组患者5年预计OS率达到100.0%,提示全身化疗对于高危MALT淋巴瘤患者非常必要。然而,本研究中高危患者例数较少,需要进一步扩大样本进一步研究。

近年来,如何在不影响患者疗效及预后的前提下,尽量减少化疗相关不良反应,甚至通过非化疗手段治疗MALT淋巴瘤患者,成为国内外相关领域的研究热点。Martielli等^[12]单独采用利妥昔单抗治疗MALT淋巴瘤患者,CR率为46%,PR率为31%,总反应率为77%。此外,随着来那度胺、Ibrutinib、Bendamusine、Idelalisib的研发及应用,也可为MALT淋巴瘤患者的个体化治疗带来新的尝试^[13]。

参考文献

[1] Sabbatini E, Bacci F, Sagrarnoso C, et al. WHO classification of

tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.

[2] Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 426-432.

[3] Sagaert X, De Wolf-Peeters C, Noels H, et al. The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand?[J]. *Leukemia*, 2007, 21(3): 389-396.

[4] Farinha P, Gascoyne RD. Helicobacter pylori and MALT lymphoma[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(6): 1579-1605.

[5] Kong SH, Kim MA, Park DJ, et al. Clinicopathologic features of surgically resected primary gastric lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(8): 1103-1109.

[6] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.

[7] Nonaka, K, Ishikawa K, Arai S, et al. A case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in which magnified endoscopy with narrow band imaging was useful in the diagnosis[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(4): 151-156.

[8] Ibuka T, Araki H, Sugiyama T, et al. Diagnosis of the jejunoileal lymphoma by double-balloon endoscopy [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2013, 5(3): 111-116.

[9] Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2011, 25(12): 1134-1142, 1147.

[10] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(2): 105-110.

[11] Lin ML, Wirth A, Chao M, et al. Radiotherapy for low-grade gastric marginal zone lymphoma: a retrospective study [J]. *Intern Med J*, 2007, 37(3): 172-180.

[12] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 1979-1983.

[13] Joshi M, Sheikh H, Abbi K, et al. Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies[J]. *Ther Adv Hematol*, 2012, 3(5): 275-290.

(收稿日期:2014-08-05)

(本文编辑:刘志红)