

• 综述 •

原发性小肠恶性肿瘤的诊治进展

李 鹏 刘 懿

摘要:近年来,原发性小肠恶性肿瘤的发病率有逐年提高的趋势。由于其临床表现缺乏特异性,故早期诊断困难,治疗效果也较差。随着双气囊电子小肠内镜和胶囊内镜的应用,小肠肿瘤的诊断率有了较大提高。但小肠恶性肿瘤的诊断和治疗水平的提高仍需重视。

关键词:原发性小肠恶性肿瘤;胶囊内镜;小肠镜;诊断

Development of diagnosis and treatment of primary malignant tumor of the small intestine LI Juan, LIU Yi. Department of Gastroenterology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040), China

Abstract: Recently, the incident of primary malignant tumor in small intestine has risen rapidly. It is nonspecific in clinical manifestation. The early diagnosis is difficult, and the effect of clinical therapy is very poor. With the application of double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy, the diagnosis rate of small intestinal tumor is improved highly. But it is one of the clinical problems that we should pay more attention to improve the level of diagnosis and treatment of small intestinal malignant tumor.

Key words: Primary malignant tumor in small intestine; Capsule endoscopy; Double-balloon enteroscopy; Diagnosis

原发性小肠恶性肿瘤(PMTSI)是原发于小肠的上皮组织或间叶组织的新生物。根据资料统计,小肠恶性肿瘤占胃肠道恶性肿瘤的1%~5%,占全身恶性肿瘤的0.4%^[1]。虽然其发生率低,近年来却有逐年升高的趋势。现就原发性小肠恶性肿瘤的诊断和治疗进展作一综述,以提高对小肠恶性肿瘤的认识。

1 流行病学

小肠占胃肠道全长的70%~80%,其黏膜表面积占胃肠道黏膜表面积的90%以上。小肠恶性肿瘤的发病率低,但其种类繁多,目前已发现40多种不同的病理组织学类型。Horton等^[2]报道其发病顺序以腺癌最常见(40%)、其次为类癌(25%)、恶性淋巴瘤(10%~15%)、恶性间质瘤(9%)等。小肠恶性肿瘤主要位于十二指肠,其次是空肠和回肠。患者以男性居多,男女比例为3:2,平均患病年龄在57岁左右。

2 病理特征

腺癌最常发生于十二指肠,其中65%发生于Vater壶腹部。类癌起源于具有嗜银特性的Lieberkuhn肠腺腺管基底部的嗜银(EC)细胞,具有摄取胺前体并能脱羧转化为活性肽功能,又称为APUD细胞,属于APUD肿瘤,多发于回肠末端。

恶性淋巴瘤病理分型以B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤(NHL)为主,好发于回盲部和空肠。恶性间质瘤起源于肠道壁Cajal细胞(ICC)或与Cajal细胞同源的间叶干细胞,是富于梭形、上皮形或多形性细胞的间叶源性肿瘤,瘤细胞有c-kit基因及其产物CD117的表达,好发部位依次为空肠、十二指肠和回肠^[1]。

3 临床表现

小肠恶性肿瘤的临床表现缺乏特异性,容易与小肠其他疾病,如炎性肠病、小肠憩室、结核等相混淆。汤铜^[3]报道的103例患者中,以腹痛(82.5%)及消化道出血(60.2%)较多见,其他常见症状有黄疸(46.6%)、腹部肿块(20.4%)、肠梗阻、贫血和消瘦等。Horton等^[4]报道约10%的类癌患者可表现为类癌综合征,具体表现为:皮肤潮红、腹泻、肝肿大、右心瓣膜病变和支气管哮喘。这与肿瘤释放的5-羟色胺(5-HT)、缓激肽和肾上腺素等活性物质有关,常提示可能伴有肝脏或肺部转移。小肠恶性肿瘤的临床表现复杂,缺乏特异性,因此遇到难以解释的上述症状,又排除常见疾病,应考虑小肠恶性肿瘤。

4 诊断方法

4.1 内窥镜检查

4.1.1 双气囊电子小肠镜 2001年,日本学者Yamamoto发明了推进式双气囊电子小肠镜(DBE)。它具有直观、操作可控性和可进行活检、治

疗的优点,可作为小肠恶性肿瘤的首选检查方法。钟捷等^[5]对59例临床怀疑小肠肿瘤的患者行DBE检查,单侧小肠镜检查的小肠肿瘤诊断阳性率在55%~78%,而双侧小肠镜检查的小肠肿瘤诊断阳性率88.1%。但是,也存在检查时间长,部分患者耐受较差的不足,同时DBE检查也存在一定的盲区,如肠黏膜皱襞后方,肠瓣后方等。还需要胶囊内镜等其他检查作为补充。

4.1.2 胶囊内镜 2000年,以色列 Given 公司的 Iddan 等科学家发明了胶囊内镜。Mazzarolo 等^[6]系统研究表明,胶囊内镜对小肠病变的发现率远高于推进式小肠镜,其敏感性为88.9%、特异性为95%、阳性预测值为97%、阴性预测值为82.6%,胶囊内镜整体的诊断准确率为91.1%。CE可完成全小肠检查,漏诊率显著降低,但无法进行活检和内镜下治疗,如果存在肠梗阻、狭窄或痿管的可能,则会引起胶囊滞留。

4.1.3 小肠腔内超声 DBE联合小肠腔内超声(ISIU)检查,能更清楚地显示小肠管壁的层次结构。ISUS探查主要适用于小肠恶性肿瘤的浸润度分期、对黏膜下肿瘤以及病灶的性质进行判断,为外科手术提供有价值的术前分期资料^[7]。其局限性在于只能依据病灶的形态学改变和探查医师的经验来对病变性质进行判断。ISUS对探查小肠周围淋巴结或腔外脏器尚存在局限。随着内镜技术的进步,未来在ISUS引导下的细针穿刺可能得以实现(DBE-EUS-FNA),这将大大提高小肠病变的诊断能力。

4.1.4 腹腔镜 腹腔镜是一种安全的微创检查。由于双气囊小肠镜无法检测到小肠浆膜面生长的肿瘤,腹腔镜能够从小肠腔外的视角对整个小肠进行充分探查,从而弥补双气囊小肠镜和其他影像学检查的不足,同时还可以实施相应的手术治疗^[8]。

4.1.5 术中内镜 对不明原因的消化道出血,如临床高度疑为小肠肿瘤,而经顺序性检查后又未能确定,可考虑剖腹探查结合术中内镜,能显著提高小肠肿瘤的检出率^[9]。但是,因属于创伤性检查,故要严格把握适应证。

4.2 影像学检查

4.2.1 小肠钡钡双重造影 小肠钡灌检查先经口插入造影导管至十二指肠与空肠交界处,钡剂在通过肠腔时显示肠腔充盈缺损、龛影、狭窄等征象,从而判断小肠疾病的部位和性质。钟捷等^[10]对34例不明原因小肠出血患者行小肠钡灌检查,其诊断阳性率达50%,病因准确率为48.4%。小肠钡灌对于黏

膜下病变以及腔外病变的诊断能力低。其检查结果可为以后行双气囊小肠镜检查的进镜方式的选择提供参考。

4.2.2 多层螺旋CT小肠造影检查 多层螺旋CT小肠造影检查(MSCTE)用水、甲基纤维素等作为肠腔内对比剂,并可结合静脉造影剂以评估肠壁及肠系膜缺血情况,对小肠腔内和腔外的肿瘤有良好的鉴别力。Boudiaf 等^[11]研究显示,MSCTE对于小肠上皮源性肿瘤和间质肿瘤诊断的敏感性、特异性接近85%~90%。但是无法显示微小黏膜病变、对小肠疾病的定位诊断有一定的偏差是MSCTE的不足之处。

4.2.3 血管造影 血管造影(DSA)通过显示异常血管或造影剂外溢来定位病变。当出血量达到0.5 ml/min以上,才能显示造影剂外溢征象。王兴清等^[12]回顾性分析19例小肠出血患者,DSA诊断阳性率为63.2%。这是一种创伤性的检查手段,对血供丰富的肿瘤有较高的诊断价值,但其很难对病变作出进一步确切的定性诊断。

4.2.4 PET 采用代谢标记FDG(氟脱氧葡萄糖)测定SUV值来评价肿瘤的代谢活性,能清楚地显示肿瘤的形态及分布范围,反映肿瘤的功能及代谢状态,它对微小的转移灶和监测治疗效果更有优势。近年来,同位素标记的奥曲肽(Octreotide)-PET可对90%类癌病灶做出定位诊断,还可显示肝脏及腹腔外转移灶,其敏感性为57%,而FDG-PET的敏感性为29%^[4]。

5 治疗

5.1 手术治疗

手术切除是目前治疗小肠恶性肿瘤最有效的方法。一旦确诊应尽可能行根治术,切除范围包括肿瘤在内的上下10~15 cm肠段及区域淋巴结。李增军等^[13]对72例小肠原发性恶性肿瘤患者进行回顾性分析,根治性切除术后1、3、5年生存率分别为80%、65%和45%,姑息性切除术后1、3、5年生存率分别为50%、37.5%和12.5%。

5.2 化学治疗、放射治疗

小肠恶性淋巴瘤术后应辅以化学治疗和放射治疗,能明显减少术后复发并提高治愈率。经典的CHOP方案化学治疗,其5年无病生存率可达41%~80%,CD20单抗(美罗华)联合CHOP方案化学治疗可明显提高CR率并延长无病生存时间。

5.3 内分泌治疗

奥曲肽和 α -干扰素可以明显抑制多种激素的

释放和肿瘤生长速度,多用于类癌晚期全身多处转移或类癌综合征患者。Kolby等^[14]对68例伴有肝转移的类癌患者进行的一项前瞻性随机对照的临床研究表明,单独使用奥曲肽治疗,其5年生存率为36.6%,而奥曲肽与 α -干扰素联合使用,其5年生存率达到56.8%。

5.4 分子靶向治疗

美国FDA已批准两种靶向性药物明确地用于肿瘤的防治。其一,酪氨酸激酶受体抑制剂-伊马替尼(格列卫, Glivec),它能选择性地作用于间质瘤细胞的c-kit酪氨酸激酶受体,抑制酪氨酸激酶的活性,从而阻止肿瘤的发生、发展。目前伊马替尼主要用于不可切除的、复发的、和已有转移的c-kit阳性的恶性间质瘤患者。一项非随机对照试验研究表明,约50%服用伊马替尼的进展期间质瘤患者出现肿瘤体积缩小,明显提高了患者的生存质量。小到中剂量的伊马替尼(400~800 mg/d)可以引起出血、中性粒细胞减少、皮疹和浮肿等不良反应,但患者的耐受性较好,而大剂量(超过1000 mg/d)使用后会增加不良反应^[15]。其二,选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂-塞来昔布(Celecoxib),它能选择性地抑制肿瘤细胞和血管上皮细胞的COX-2的活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,抑制肿瘤新生血管生成,促进肿瘤细胞的凋亡,它能够降低消化道肿瘤的发病危险性,但要注意高剂量的塞来昔布(400~800 mg/d)有引发与心血管疾病相关的危险^[16]。

参 考 文 献

- 戈之铮,刘文忠. 小肠病学——基础与临床. 上海:世界图书出版公司,2005.
- Horton KM, Fishman EK. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms; current concept in diagnosis. J Comput Assist Tomogr, 2004, 28; 106-116.
- 汤铜. 原发性小肠恶性肿瘤103例临床分析. 安徽医学, 2007, 28; 100-102.
- Horton KM, Kamel I, Hofmann L, et al. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. AJR Am J Roentgenol, 2004, 182; 559-567.
- 钟捷, 张晨莉, 曹韵, 等. 小肠肿瘤诊断:双气囊小肠镜与其他检查手段的对比研究. 中华消化杂志, 2006, 26; 579-582.
- Mazzarolo S, Brady P. Small bowel capsule endoscopy: a systematic review. South Med J, 2007, 100; 274-280.
- 诸琦, 孙波, 崔英. 小肠超声内镜操作体会. 中国消化内镜, 2007, 1; 23-25.
- 胡伟国, 马君俊, 陆爱国, 等. 腹腔镜对小肠肿瘤的诊断与治疗. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9; 395-398.
- 蔡成机. 要提高小肠肿瘤的诊治水平. 中国普通外科杂志, 2003, 12; 241-242.
- 钟捷, 张晨莉, 马天乐, 等. 34例不明原因疑小肠出血的病因诊断——推进式双气囊小肠镜与小肠钡灌检查对比研究. 胃肠病学, 2005, 10; 15-19.
- Boudiaf M, Jaff A, Soyer P, et al. Small-bowel diseases: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. Radiology, 2004, 233; 338-344.
- 王兴清, 吴菊英, 陈明高. 小肠出血数字减影血管造影的临床分析. 世界华人消化杂志. 2004, 12; 2002-2003.
- 李增军, 徐忠法, 管杰, 等. 小肠原发性恶性肿瘤72例临床分析. 肿瘤防治杂志, 2005, 12; 464-466.
- Kolby L, Persson G, Franzen S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. Br J Surg, 2003, 90; 687-693.
- Wilson J, Connock M, Song F, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2005, 9; 1-142.
- Liao Z, Mason KA, Milas L. Cyclo-oxygenase-2 and its inhibition in cancer; is there a role? Drugs, 2007, 67; 821-845.

(收稿日期:2008-04-01)

(本文编辑:周骏)

(上接第16页)

- Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26; 453-461.
- Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27; 58-65.
- Cool M, Poelmans J, Feenstra L, et al. Characteristics and clinical relevance of proximal esophageal pH monitoring. Am J Gastroenterol, 2004, 99; 2317-2323.
- Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscope in patients with suspected reflux related chronic ear, nose, and throat symptoms. Am J Gastroenterol, 2004, 99; 1419-1426.
- Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis; a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope, 2001, 111; 2147-2151.

(收稿日期:2008-04-28)

(本文编辑:周骏)