

# 原发性肾上腺淋巴瘤临床特征及预后相关因素分析

刘宇<sup>1</sup> 张龙<sup>1</sup> 贾占奎<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨原发性肾上腺淋巴瘤(PAL)临床特征及预后分析。**方法:**回顾性分析郑州大学第一附属医院 2010 年 5 月—2018 年 9 月收治的 28 例 PAL 患者的相关资料,采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析,并总结影响预后的临床因素。**结果:**男 15 例,女 13 例,男女比例 1.15 : 1.00;年龄 23~77 岁,中位年龄 60 岁;肿瘤最大层面 17~175 mm,中位肿瘤最大层面 61 mm;出现肾上腺皮质功能减低 17 例,出现 B 症状 16 例。总随访时间 2~75 个月,中位随访时间 33 个月;1 年总生存率为 53.6%,3 年总生存率为 46.4%;单因素分析治疗方法( $P=0.019$ )、肾上腺皮质功能减低( $P=0.018$ )、疗效是否完全缓解(CR)( $P<0.001$ )、是否进行化疗( $P=0.007$ )、B 症状( $P=0.031$ ),是影响 PAL 患者生存时间的因素。**结论:**PAL 是一种非常罕见的实体恶性肿瘤,进展快,Cox 多因素分析结果显示化疗( $OR=0.101, P=0.008$ )、疗效 CR( $OR=0.198, P=0.020$ )是影响 PAL 患者生存时间的独立因素。

**[关键词]** 原发性肾上腺淋巴瘤;临床特征;生存分析;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2022.06.010

**[中图分类号]** R736.6 **[文献标志码]** A

## Analysis of clinical features and prognostic factors of primary adrenal lymphoma

LIU Yu ZHANG Long JIA Zhankui

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: JIA Zhankui, E-mail: jiazhankui@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical features and prognosis of primary adrenal lymphoma (PAL). **Methods:** We retrospectively analyzed the relevant data of 28 PAL patients admitted to First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2010 to September 2018. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and the clinical factors affecting the prognosis were analyzed. **Results:** There were 15 males and 13 females. The male-to-female ratio was 1.15 : 1.00, aged 23—77 years old, with a median age of 60 years. The largest tumor size was 17—175 mm, and the median tumor largest size was 61 mm. The adrenal cortex function decreased in some cases. Of 17 cases, 16 cases had B symptoms. The total follow-up time was 2—75 months, and the median follow-up time was 33 months. The 1-year overall survival rate was 53.6%, and the 3-year overall survival rate was 46.4%. Univariate analysis showed treatment method ( $P=0.019$ ), adrenal cortex function reduction ( $P=0.018$ ), complete response (CR) or not ( $P<0.001$ ), receiving chemotherapy or not ( $P=0.007$ ), and B symptoms ( $P=0.031$ ) were factors that affect the survival time of patients with PAL. **Conclusion:** PAL is a very rare solid malignant tumor with rapid progress. Cox multivariate analysis showed that chemotherapy ( $OR=0.101, P=0.008$ ) and therapeutic effect of CR ( $OR=0.198, P=0.020$ ) are the influence independent factors for survival time of PAL patients.

**Key words** primary adrenal lymphoma; clinical features; survival analysis; prognosis

原发性肾上腺淋巴瘤(primary adrenal lymphoma, PAL)是一种非常罕见的实体恶性肿瘤,由于其临床及影像学表现不明显,诊断不明确,很容易造成误诊漏诊<sup>[1]</sup>。将 PAL 定义为一种经组织学证实的淋巴瘤,它累及一侧或双侧肾上腺,在临床表现上具有以下 2 个特征:①在其他部位无淋巴瘤病史;②如果累及淋巴结或其他器官,肾上腺病变

明显占优势<sup>[2]</sup>。本文通过探讨相关因素与预后之间的关系,为临床诊治提供一定参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 5 月—2018 年 9 月我院收治的 28 例 PAL 患者的临床资料,所有数据均经病理科病理组织活检及免疫组织化学染色证实诊断。

<sup>1</sup> 郑州大学第一附属医院泌尿外科(郑州,450052)

通信作者:贾占奎, E-mail: jiazhankui@126.com

28例患者中,男15例,女13例,男女比例1.15 : 1.00;年龄23~77岁,中位年龄60岁。相关因素分析见表1。根据国际工作组淋巴瘤共识反应评估标准将治疗后的疗效分为完全缓解(CR)和非完

全缓解(non-CR)<sup>[3]</sup>。肾上腺皮质功能减低(adrenal insufficiency, AI)定义为皮质醇浓度降低或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)浓度升高<sup>[4]</sup>。

表1 PAL患者临床特征及预后单因素分析

项目	例数	百分率/%	$\chi^2$	P值	95%CI
性别			0.080	0.778	(0.260~5.886)
男	15	53.6			
女	13	46.4			
年龄			1.673	0.196	(0.051~1.904)
≤60岁	10	35.7			
>60岁	18	64.3			
确诊方式			2.489	0.115	(0.703~19.120)
穿刺	11	39.3			
手术	17	60.7			
是否有高血压			0.033	0.856	(0.220~1.199)
否	19	67.9			
是	9	32.1			
病灶			0.562	0.453	(0.104~2.765)
单侧	11	39.3			
双侧	17	60.7			
是否生发中心来源 <sup>a)</sup>			2.424	0.119	(0.038~1.514)
否	14	63.6			
是	8	36.4			
乳酸脱氢酶			4.489	0.175	(0.503~25.120)
否	14	50.0			
是	14	50.0			
是否出现 AI			6.152	0.018	(1.419~47.016)
否	11	39.3			
是	17	60.7			
病理类型			4.836	0.305	—
间变性大细胞淋巴瘤	1	3.6			
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	22	78.6			
小 B 细胞淋巴瘤	1	3.6			
间变性大细胞淋巴瘤(ALK 阴性)	1	3.6			
NK/T 细胞淋巴瘤	3	10.7			
疗效是否 CR			13.481	<0.001	(0.004~0.430)
non-CR	13	46.4			
CR	15	53.6			
是否进行化疗			7.368	0.007	(0.004~0.264)
否	9	32.1			
是	19	67.9			
治疗方式			7.955	0.019	—
只进行手术治疗	9	32.1			
只进行化疗	11	39.3			
进行化疗和手术	8	28.6			
肾上腺占位大小			0.56	0.454	(0.080~3.127)
<6 cm	8	28.6			
≥6 cm	20	71.4			
B 症状			4.680	0.031	(1.107~33.238)
否	12	42.9			
是	16	57.1			

注:<sup>a)</sup>根据病理结果将22例弥漫大B细胞淋巴瘤分为是否生发中心来源。

### 1.2 研究方法

分析性别、年龄、确诊方式、是否有高血压、病灶单双侧、是否生发中心来源、乳酸脱氢酶是否升高、肾上腺皮质功能是否减低、治疗方法、病理类型、疗效是否 CR、是否进行化疗、肾上腺占位大小、是否有 B 症状等对 PAL 患者生存时间及预后的影响。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  或 Fisher 精确检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。研究终点为总生存期(OS),生存分析数据采用 Kaplan-Meier 法进行计算,并采用  $\chi^2$  检验对生存率进行比较, $P < 0.05$  筛选进入多因素 Cox 模型进行分析,以  $P < 0.05$  为影响因素。

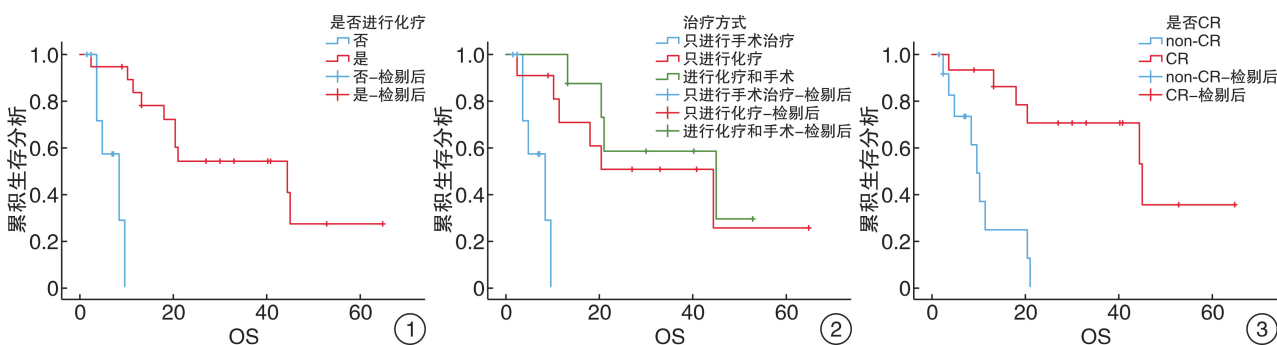


图 1 是否化疗相关生存曲线; 图 2 不同治疗方式相关生存曲线; 图 3 疗效是否 CR 相关生存曲线

### 2.2 影响 PAL 预后的单因素分析

本研究在  $\alpha = 0.05$  水平先采用  $\chi^2$  或 Fisher 精确检验对确定的单因素进行分析,选出 5 项对 PAL 患者生存时间影响显著的因素:治疗方式( $P = 0.019$ )、AI( $P = 0.018$ )、疗效是否 CR( $P < 0.001$ )、是否进行化疗( $P = 0.007$ )、B 症状( $P = 0.031$ )。性别、年龄、确诊方式、是否有高血压、病灶、是否手术、是否生发中心来源、病理类型和肾上腺占位大小,对 PAL 患者 OS 无影响( $P > 0.05$ )。

### 2.3 影响 PAL 预后的多因素分析

将筛选出的 5 个因素纳入 Cox 回归模型并进行检验评估,见表 2。疗效 CR、化疗 2 项因素是影响 PAL 患者预后的独立因素( $P < 0.05$ );治疗方式、AI、B 症状 3 项因素对 PAL 患者的生存率无影响( $P > 0.05$ )。

表 2 PAL 患者预后影响因素 Cox 模型分析

预后	OR	P 值	95%CI
是否 CR	0.198	0.020	0.051~0.773
是否进行化疗	0.101	0.008	0.019~0.549

## 2 结果

### 2.1 生存分析

从 Kaplan-Meier 生存分析可见,1、3 年生存率分别为 53.6%、46.4%;从 OS 可见未进行化疗的中位生存期为 9 个月,仅进行化疗的中位生存期为 44.4 个月,见图 1。进行手术+化疗治疗的中位生存期为 45 个月,与仅进行化疗治疗的生存期比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );仅进行化疗和进行手术+化疗治疗与单纯手术治疗之间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 2。治疗后疗效达 CR 的中位生存期为 45 个月,疗效 non-CR 中位生存期为 9.6 个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3。

### 3 讨论

PAL 发病机制尚不明确,肾上腺无淋巴组织, PAL 可能起源于其造血组织,免疫功能受损是 PAL 相关的发病因素。有研究发现,黏附因子以及趋化因子受体可能在 PAL 发生过程中诱导相关通路,从而导致患者发病<sup>[5]</sup>。PAL 好发于年龄超过 60 岁的患者<sup>[1]</sup>,发病有男性倾向<sup>[2]</sup>。该研究显示性别和年龄不是影响预后的相关因素( $P > 0.05$ )。

PAL 累及肾上腺双侧病变多于单侧病变,最常见的临床表现是 B 症状及腹痛<sup>[6]</sup>。多数患者因为 B 症状及腰腹部疼痛就诊,并且出现呕吐、皮肤色素沉着、低血压、神志淡漠等 AI 的症状,从而完善影像学检查发现肾上腺区病变。PAL 与嗜铬细胞瘤、肾上腺皮质癌(primary adrenal cortical carcinoma PACC)等鉴别较困难。但 PACC 通常单发为主,少有多发,而嗜铬细胞瘤双侧发病率也仅为 10%,PACC 和嗜铬细胞瘤均较少出现腰痛症状<sup>[7]</sup>,这为 PAL 诊断提供有价值的信息。美国学者 Wang 等<sup>[1]</sup>认为 B 症状、AI、LDH 升高是影响预后的因素,笔者分析显示最常出现的症状是 B 症状,其次是腰腹部疼痛,60.7% 的患者出现了 AI。

单因素分析显示 AI 和临床表现为 B 症状是影响预后的因素,虽然有 50% 的患者出现了 LDH 升高,但该研究认为 LDH 升高并不是预后相关的因素。

PAL 通常表现为大的软组织肿块,取代肾上腺的最大直径通常超过 6 cm<sup>[8-9]</sup>。CT 平扫可见轻度低密度影,增强后轻度至中度强化,常可观察到不均匀的表现,并伴有邻近浸润<sup>[2]</sup>。研究中,有样本 CT 显示有坏死或囊肿,在最初的评估中被误诊为嗜铬细胞瘤或神经节细胞瘤,Rashidi 等<sup>[2]</sup>和 Falchook 等<sup>[10]</sup>也指出了这一问题。腺瘤的密度等于或略低于正常肾上腺组织,在富脂腺瘤中密度通常 <10 HU,在低脂腺瘤中密度通常在 10~30 HU,结果显示 PAL 的平扫 CT 密度为 31.8(25.8~44.4) HU<sup>[1]</sup>。大肿块(>6 cm)和侵犯下腔静脉是 PACC 的常见表现,在 PAL 中,很少出现侵犯下腔静脉<sup>[11]</sup>。MRI 对 PAL 与嗜铬细胞瘤或神经节细胞瘤的鉴别诊断更有帮助<sup>[12]</sup>,PAL 增强扫描可见轻至中度强化,肾上腺转移瘤增强后可见等信号、环状或不均匀强化,PACC 呈不均匀高信号。3 例患者 MRI 均表现为轻至中度强化。Wang 等<sup>[12]</sup>研究认为 MRI 有助于 PAL、PACC 和肾上腺转移瘤的鉴别。有报道称 PET-CT 是一种有价值的非侵入性成像技术,可用于诊断、分期和评估 PAL 的治疗<sup>[8]</sup>。虽然影像学发现能帮助临床上加强对 PAL 的诊断,但只有通过组织活检才能确定诊断,手术和穿刺均可以明确诊断,但由于高血压危象的风险,临床只有在排除儿茶酚胺过量状态后,才进行穿刺活检<sup>[2]</sup>。

本研究中,22 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DL-BCL),3 例 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型,ENKTL),2 例间变性大细胞淋巴瘤,1 例小 B 细胞淋巴瘤。在 PAL-DLBCL 患者中,有 8 例进一步分类为生发中心来源(GCB)亚型。有项研究表明,具有 GCB 亚型的 PAL-DLBCL 患者预后可能更好<sup>[13]</sup>,笔者研究认为,是否 GCB 不是 PAL-DLBCL 预后相关的因素,可能是因为该研究样本相对较少,纳入的因素之间有影响造成。

PAL 尚未建立最佳治疗方案,现在临床上治疗方式包括化疗、手术、放疗及自体造血干细胞移植(ASCT)等。化疗是 PAL 有效的一线治疗方案<sup>[14]</sup>,PAL-DLBCL 首选 R-CHOP(利妥昔单抗、长春新碱、多柔比星、博来霉素、环磷酰胺和泼尼松)治疗,而 PAL-ENKTL 首选 DDGP(吉西他滨、顺铂、培门冬酶、地塞米松)治疗<sup>[15]</sup>。有研究发现<sup>[16]</sup>,对于早期 PAL 患者,接受手术治疗在一定程度上能延长生存时间,虽然结果无统计学意义,但这为今后的研究提供了方向,需要多中心、大样

本进一步的研究。祝宇等<sup>[17]</sup>认为对于 PAL 肿块较大无邻近组织器官侵犯者,只要患者一般情况好能够耐受手术,应及早进行减瘤手术,术后再联合化疗,有可能达到理想的效果。手术联合化疗对提高 PAL 生存率无效,但手术治疗在明确病理结果及缓解与局部肿块效应相关的疼痛方面能发挥一定的作用<sup>[18]</sup>。本研究发现,单纯手术治疗中位生存时间为 9(3~11)个月,手术+化疗和化疗的中位生存时间分别为 45(8~53)个月和 44.4(7~75)个月,手术联合化疗对比单纯化疗对 PAL 患者生存时间没有明显改善(图 2)。16 例行手术治疗,其中 12 例术后腰痛、B 症状得到了不同程度的改善,手术治疗并不能提高生存率,但在一定程度上可以改善症状,提高生活质量。Laurent 等<sup>[19]</sup>认为利妥昔单抗联合化疗,2 年存活率接近 62.00%。该研究中,接受和未接受化疗患者的 3 年总存活率分别为 50.00%和 44.44%,Cox 结果显示化疗是影响生存时间的独立因素( $OR=0.101, P=0.008$ )。

PAL 患者的中枢神经系统(CNS)复发风险很高,且复发后生存时间极短<sup>[20]</sup>,此项研究中仅有 2 例患者出现治疗后 CNS 复发,分别在治疗后 11 个月和 7 个月去世。持续静脉滴注高剂量甲氨蝶呤(1~3 g/m<sup>2</sup>)超过 24 h 可降低中枢神经系统复发的可能<sup>[21]</sup>。Mermershtain 等<sup>[20]</sup>认为在治疗后疗效 CR 的患者 CNS 复发风险较低且具有较好的生存时间,在化疗后巩固 ASCT 治疗能获得更长的生存时间<sup>[14]</sup>。有研究指出,疗效 CR 是预后的相关因素<sup>[17]</sup>,研究显示治疗后疗效 CR 15 例(图 3),疗效 CR 中位生存时间为 45(4~69)个月,non-CR 中位生存时间为 9.6(4~24)个月,Cox 多因素分析,疗效 CR 是影响生存时间的独立因素( $OR=0.198, P=0.020$ ),因此在治疗过程中,使用合适的治疗方法并尽可能提高治疗的缓解率有望增加患者的长期生存。

综上所述,PAL 恶性程度高,进展快,当出现 B 症状、腰痛、LDH 升高,AI 和影像学显示双侧肾上腺病变时应高度怀疑 PAL,首选 CT 引导下穿刺明确病理,手术在一定程度上可以改善症状,对病理诊断、早期治疗有一定帮助,联合化疗仍然是首选的治疗方式。早发现、早治疗是改善预后的重要条件。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Ren Y, Ma L, et al. Clinical Features of 50 Patients With Primary Adrenal Lymphoma[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11: 595.
- [2] Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a

- systematic review[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1583-1593.
- [3] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma(RECIL 2017)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1436-1447.
- [4] Zhang J, Sun J, Feng J, et al. Primary adrenal diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathological and molecular study from China[J]. *Virchows Arch*, 2018, 473(1):95-103.
- [5] Tomoyose T, Nagasaki A, Uchihara JN, et al. Primary adrenal adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(8):748-752.
- [6] Harada K, Kimura K, Iwamuro M, et al. The Clinical and Hormonal Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas; The Necessity of Early Detection of Adrenal Insufficiency [J]. *Intern Med*, 2017, 56(17): 2261-2269.
- [7] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2014版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:525, 563.
- [8] Kumar R, Xiu Y, Mavi A, et al. FDG-PET imaging in primary bilateral adrenal lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *Clin Nucl Med*, 2005, 30(4):222-230.
- [9] Li Y, Sun H, Gao S, et al. Primary bilateral adrenal lymphoma; 2 case reports[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006, 30(5):791-793.
- [10] Falchook FS, Allard JC. CT of primary adrenal lymphoma[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1991, 15(6): 1048-1050.
- [11] Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies[J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(1):38-46.
- [12] Wang F, Liu J, Zhang R, et al. CT and MRI of adrenal gland pathologies [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(8):853-875.
- [13] Ide M, Fukushima N, Hisatomi T, et al. Non-germinal cell phenotype and bcl-2 expression in primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48:2244-2246.
- [14] Kim YR, Kim JS, Min YH, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma(CISL)[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5:49.
- [15] Ichikawa S, Fukuhara N, Inoue A, et al. Clinicopathological analysis of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma; effectiveness of rituximab-containing chemotherapy including central nervous system prophylaxis[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2013, 2(1):19.
- [16] Illuminati G, Nardi P, Fratini C, et al. Outcome of Surgical Resection and Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for the Treatment of Isolated Primary Adrenal Lymphoma; A Retrospective Cohort Study of 16 Consecutive Patients[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(5):2647-2652.
- [17] 祝宇, 吴瑜璇, 张翀宇, 等. 原发性肾上腺恶性淋巴瘤 3 例报告 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 22(10): 752-754.
- [18] 宫进龙, 崔喆. 原发性肾上腺淋巴瘤的诊断和治疗 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(9):807-810.
- [19] Laurent C, Casasnovas O, Martin L, et al. Adrenal lymphoma; presentation, management and prognosis [J]. *QJM*, 2017, 110(2):103-109.
- [20] Mermershtain W, Liel Y, Zirkin HJ, et al. Primary bilateral adrenal lymphoma relapsing as a solid cerebral mass after complete clinical remission; a case report [J]. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24(6):583-585.
- [21] Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multi-centre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(6):1072-1079.

(收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-04-06)