

原发性胃恶性淋巴瘤临床与病理研究

陶 金, 林 颖, 李建忠, 陈小良, 田 虹, 郑丰平, 吴 斌*

(中山大学附属第三医院消化内科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】分析原发性胃恶性淋巴瘤(PGML)的临床与病理学特点,为临床诊断及治疗提供参考。【方法】对 2006 年 1 月至 2012 年 6 月我院收治的 35 例经病理确诊的 PGML 患者的临床资料与病理学特点进行分析。【结果】PGML 发病以 50 岁以上人群为主,占 65.7%,男女比例为 1.69:1。其临床表现缺乏特异性,胃镜和 CT 表现与胃癌等其他胃部疾病较难鉴别,内镜下多部位深活检可提高诊断阳性率,手术联合化疗治疗可获较满意疗效。【结论】原发性胃恶性淋巴瘤多属 B 细胞来源,胃镜检查及活检是术前最有诊断价值的方法,临床治疗方案的选择应根据临床分期、病理类型及病人情况进行规范化处理。

关键词: 原发性胃恶性淋巴瘤;胃镜检查;病理分型

中图分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2012)06-0803-05

Study of Clinic and Pathology on Primary Gastric Malignant Lymphoma

TAO Jin, LIN Ying, LI Jian-zhong, CHEN Xiao-liang, TIAN Hong, ZHENG Feng-ping, WU Bin*

(Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To analyze the clinical characteristics, pathological features and treatment of primary gastric malignant lymphoma, and to offer a reference on clinical diagnosis and management. 【Methods】The clinical and endoscopic features were analyzed, and pathological data were investigated in 35 patients who were hospitalized in our hospital and diagnosed by histopathology as PGML from January 2006 to June 2012. 【Results】There was a higher morbidity for the crowd over 50-years-old, amounting to 65.7%. The ratio of males and females was 1.69:1. PGML was lack of specified clinical presentation. The characteristic manifestations of gastroscopy and computed tomography were difficult to identify malignant tumor. Multiple and deep biopsies in gastroscopy can significantly raise the rate of diagnosis for PGML. Surgical resection combined with postoperative chemotherapy was an effective therapy. 【Conclusions】For PGML, B-cell lymphomas is significant higher than other types, and a gastroscopy with biopsies is the best diagnostic method. The treatment should be considered with the clinical stage, pathologic type, and the patient's tolerance.

Key words: primary gastric malignant lymphoma; endoscopy; pathologic type.

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(6):803-807]

原发性胃恶性淋巴瘤(primary gastric malignant lymphoma, PGML)是起源于胃黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤,属非上皮源性胃恶性肿瘤,是除胃癌外胃恶性肿瘤中最常见的类型,约占胃恶性肿瘤的 1%~7%^[1],其临床表现、分期、病理类型和疗效有较大的差异性。近年来随着对该疾病认识不断深入和诊断水平的提高,PGML 诊断率呈逐年升高的趋势^[2]。但由于本病的临床表现缺乏特异性,内镜下表现的多样性及不典型性,初诊的确诊率仍较

低,且治疗方式的选择及预后存在较大的差异。为了提高该病的诊断率及选择最佳治疗方案,本文通过对本院近年收治的 35 例 PGML 患者进行分析和总结。

1 材料与方法

1.1 观察对象

2006 年 1 月至 2012 年 6 月间我院收治的原

收稿日期: 2012-07-30

基金项目: 国家自然科学基金(30971357);广东省科技计划项目(2009B060300001)

作者简介: 陶金,医学博士,主治医师, E-mail: taojin1120@yahoo.com.cn; * 通信作者: 吴斌,教授,博士生导师,研究方向,消化系统疾病, E-mail: binwu001@hotmail.com

发性胃恶性淋巴瘤患者 35 例纳入本研究,所有入选患者均经病理确诊为 PGML,并在我院接受治疗。本组患者男性 22 例,女性 13 例,男女比例为 1.69 : 1,年龄 21 ~ 79 岁,中位年龄 57.2 岁。其中 21 ~ 30 岁 4 例(11.4%),31 ~ 40 岁 3 例(8.6%),41 ~ 50 岁 5 例 (14.3%),51 ~ 60 岁 11 例 (31.4%),61 ~ 70 岁 5 例(14.3%),71 ~ 80 岁 7 例 (20.0%)。病程 4 d ~ 28 个月,平均病程 4.2 个月。

1.2 诊断及分期标准

1.2.1 诊断标准 根据 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类标准,以胃手术及/或活检标本,结合形态学及免疫组化结果行病理诊断及分型,入选患者均符合 1961 年 DAWSON 制定的原发性胃淋巴瘤诊断标准^[3]。

1.2.2 临床分期标准 I 期:肿瘤局限于胃,无淋巴结转移;II 期:肿瘤侵犯胃,有淋巴结转移;II 1 期:有邻近胃周淋巴结转移;II 2 期:有远处淋巴结转移,如腹腔动脉周围和肠系膜动脉周围淋巴结转移;III 期:肿瘤侵犯胃,膈肌上下均有淋巴结转移;IV 期:肿瘤侵犯胃,有(无)淋巴结受侵,伴有弥漫或播散性胃肠道外器官/组织受侵^[4]。

1.3 资料收集

收集我院 2006 年 1 月至 2012 年 6 月间全部 PGML 患者病历资料,其中 35 例患者经胃镜活检或手术取得病变组织病理,同时行免疫组织化学染色检测 CD3、CD20、CD23、CD79a、Bcl-2 和 Ki-67 等标志物,并分析该 35 例 PGML 患者的临床表现、胃镜特点、病理类型、免疫组化、治疗效果及预后等情况。

2 结 果

2.1 临床表现

全组患者临床表现无明显特异性,主要表现为上腹胀、上腹痛,占 82.9%;其次较为常见的表现是纳差、消瘦和恶心、呕吐,分别占 45.7%和 20%(表 1)。患者自症状出现到就诊时间差异较大,从 10 d ~ 28 个月不等,平均 4.5 个月。

2.2 病变部位

在 29 例胃镜检查的患者中,胃体累及最为常见,其次为胃窦(表 2)。

2.3 胃镜特点

按照 Taal 等^[5]报道 PGML 在胃镜主要分为 3

表 1 原发性胃恶性淋巴瘤患者临床表现

Table 1 Clinical manifestation of primary gastric malignant lymphoma

Symptom	Case	%
Abdominal distention and pain	29	82.9
Anorexia and marasmus	16	45.7
Nausea and vomiting	7	20.0
Melena	7	20.0
Fever	5	14.3
Hematemesis	3	8.6
Abdominal mass	2	5.7
Stomach perforation	1	2.9

表 2 原发性胃恶性淋巴瘤好发部位

Table 2 Tumor position of primary gastric malignant lymphoma

Position	Case	%
Body of stomach	10	34.5
Antrum of stomach	7	24.1
Body and antrum of stomach	6	20.7
Body and fundus of stomach	3	10.3
Fundus of stomach	2	6.9
Whole stomach	1	3.4

表 3 原发性胃恶性淋巴瘤患者病理分型

Table 3 Pathological type of primary gastric malignant lymphoma

Pathological type	Case	%
Diffuse large B cell lymphoma	24	68.6
MALT lymphoma	5	14.3
Follicular lymphoma	3	8.6
T cell lymphoma	2	5.7
Burkitt lymphoma	1	2.8
Mantle Cell Lymphoma	0	0

型,分别为溃疡型、弥漫浸润型和结节肿块型。在本组 29 例患者中,溃疡型共 17 例(58.6%),其中以单发大溃疡多见,10 例患者为单发溃疡,形状不规则,病灶直径多大于 3.0 cm,表面覆污秽苔,周围呈围堤样隆起,与胃癌较难鉴别,结节肿块型和弥漫浸润型分别为 6 例(20.7%)和 4 例(13.8%),结节肿块型可为单发巨大肿块或多发大小不一结节,表面可见糜烂;弥漫浸润型可见黏膜水肿,皱襞粗大,胃壁僵硬,活动性差可伴胃潴留(图 1)。

2.4 幽门螺杆菌感染

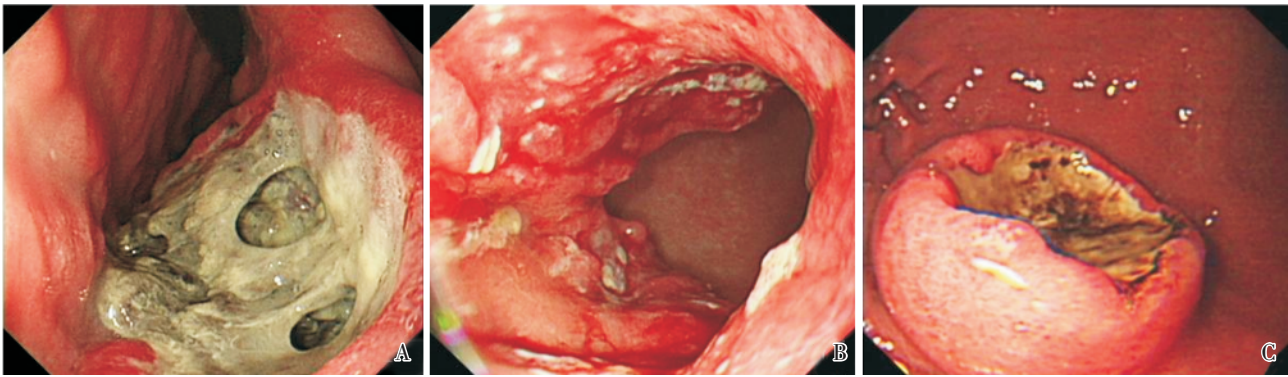


图 1 原发性胃恶性淋巴瘤内镜下特点

Fig.1 Endoscopic features of primary gastric malignant lymphoma

A: ulcerative type; Ulcer in curvature side of gastric body, covered by dirty moss; B: infiltrating type; Diffuse lesion in gastric body with erosive and nodular surface; C: nodular type; Hemispherical mass with ulcerative surface.

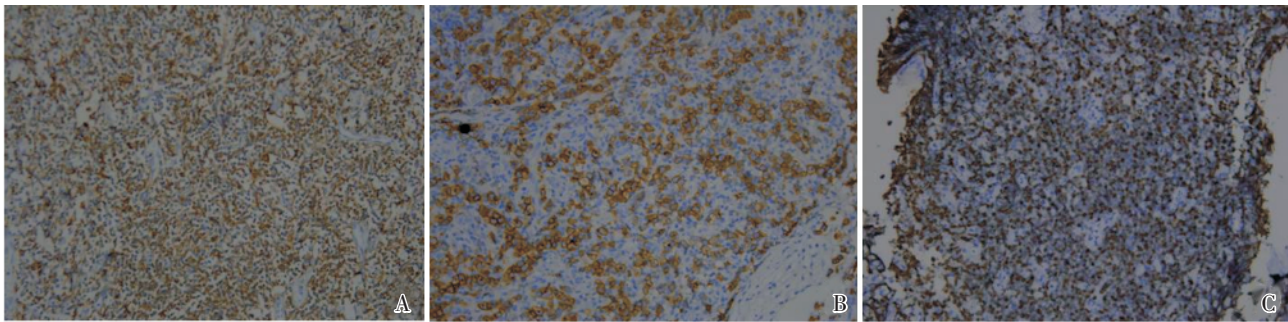


图 2 原发性胃恶性淋巴瘤免疫学特点

Fig.2 Immunological features of primary gastric malignant lymphoma

A: CD20 immunostaining; B: CD3 immunostaining; C: Ki-67 immunostaining; ×100

在 29 例患者中,16 例行内镜下 *H.pylori* 快速尿素酶检测,其中 10 例阳性,占(62.5%)。MALT 淋巴瘤 *H.pylori* 阳性率为 100%。

2.5 其他辅助检查

35 例患者中 20 例行腹部 CT 检查,其中诊断为淋巴瘤 3 例(15.0%),疑诊淋巴瘤 4 例(20.0%),诊断为胃癌 9 例 (45.0%), 考虑炎症性病变 4 例 (20.0%)。2 例行 PET-CT 检查均考虑为胃壁淋巴瘤。

2.6 病理分型

35 例患者均经病理确诊为非霍奇金淋巴瘤,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤最多见,占 68.6%,其次为胃黏膜相关淋巴组织 (mucoassociated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤占 14.3%,少见类型为 T 细胞淋巴瘤 (间变大细胞亚型)、Burkitt 淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤 (表 3)。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤与 MALT 淋巴瘤以 CD20 高表达为显著特点 (图 2A),T 细胞淋巴瘤(间变大细胞亚型)呈 CD3 表达

强阳性(图 2B),而 Burkitt 淋巴瘤显著特点为 Ki-67 的阳性细胞数超过 95%(图 2C)。

2.7 治疗及预后

本组 35 例患者中行单纯化疗 15 例,行化疗加放疗 2 例。接受手术治疗 18 例:远端胃大部切除术 7 例,全胃切除术 9 例,胃部分切除术 2 例,其中单纯手术治疗 3 例,15 例行术后化疗。化疗方案:CHOP 方案 15 例,R-CHOP 方案 12 例,CHOP+VP 方案 3 例,CHOEP 方案 1 例,CHEPBOD 方案 1 例。本组患者中 24 例获得随访,随访时间 9 ~ 60 个月,中位随访期 18 个月,死亡 10 例,死亡患者平均年龄(48 ~ 78)62.7 岁。

3 讨 论

原发性胃恶性淋巴瘤是结外恶性淋巴瘤好发部位, 病因尚不清楚, 发病率约占结外恶性淋巴瘤的 20% ~ 30%, 占胃癌以外胃恶性肿瘤的 70% ~

80%^[6]。国外报道其发病高峰年龄为 50 ~ 70 岁, 男性稍多于女性。其主要病理类型包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、MALT 淋巴瘤, 而 T 细胞淋巴瘤相对少见^[7]。本组患者的发病平均年龄为 57.2 岁, 50 岁以上患者占 65.7%, 男女比例为 1.69 : 1, 与国外报道基本一致。

原发性胃恶性淋巴瘤的发病机制尚不清楚。有学者认为某些病毒感染后出现细胞免疫功能的紊乱和失调是可能导致发病的原因之一。近年来原发性胃淋巴瘤与幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染的关系受到广泛关注^[8]。大多数研究者认为 *H.pylori* 的慢性感染刺激了黏膜内淋巴细胞聚集, 由此引发一系列自身免疫反应, 如激活免疫细胞及其活性因子如 IL-2 等造成了胃黏膜内淋巴滤泡的增生, 成为胃淋巴瘤发生的病理基础。在本研究中, 60% 以上的患者内镜下 *H.pylori* 快速尿素酶试验阳性, 其中 4 例 MALT 淋巴瘤患者 *H.pylori* 均为阳性, 淋巴瘤患者 *H.pylori* 阳性率明显高于其他类型, 这与国内外文献报道相符, 说明 *H.pylori* 的感染与 MALT 淋巴瘤密切相关, 但因为本组 MALT 淋巴瘤患者数量较少, 需进一步扩大样本量才能得出有意义的统计学结论。

原发性胃恶性淋巴瘤的临床表现和胃癌相似, 缺乏特异性。临床上多以上腹痛为首表现, 早期症状常不明显或类似溃疡病症状, 饥饿时加重, 进食或抑酸治疗后可暂时缓解。病程进展后可出现上腹部疼痛、食欲下降、恶心、呕吐、不规则低热、呕血和黑便, 晚期还可出现腹部包块和恶病质等^[9]。本组病例 82.9% 的患者以上腹胀、上腹痛为主要临床表现, 伴恶心、纳差、消瘦等症状, 部分患者 (20.0%) 以消化道出血 (呕血或黑便) 为首表现, 少数病人可出现发热, 腹部包块多见于晚期患者。因此 45 岁以上出现上腹痛伴消化道症状者, 临床诊断消化性溃疡, 抑酸或根除 HP 治疗有效, 但症状反复者要警惕恶性淋巴瘤可能。本组中 26 例患者进行了血乳酸脱氢酶 (LDH) 检查, 其中 LDH 升高 10 例 (33.3%), 23 例患者行肿瘤学检查, CEA、CA125、AFP 均正常, 2 例 CA19-9 轻度升高, 提示实验室检查对该病的诊断意义不大。

CT 检查是常用的辅助诊断手段, 可以了解病灶范围, 判断浸润深度, 淋巴结转移和腹腔内转移情况。PGML 的 CT 表现为胃壁广泛或局部增厚, 厚度大多超过 2.0 cm, 病变区胃壁的密度一般均

匀, 当病灶内有坏死、出血和水肿时, 可见密度减低区。增厚的胃壁与正常胃壁间逐渐移行, 无明确分界线, 病变进展可侵及肠系膜、大网膜和邻近器官; 也可经淋巴播散至胃肠道区域淋巴结或经血行转移至肝、肺、肾等远处脏器。但 CT 的表现很难直接与胃癌或胃溃疡相鉴别, 在本组患者接受 CT 检查的 18 患者中, 诊断或疑诊为淋巴瘤者仅有 7 例, 总诊断率不到 40%, 说明 CT 检查对诊断 PGML 的敏感性与特异性均较差。

胃镜检查对原发性胃恶性淋巴瘤有较高的诊断价值, 是目前最主要的诊断方法、也是首选方法。原发性胃淋巴瘤可发生于胃的各个部位, 多见于胃体和胃窦部、小弯侧和后壁, 在胃镜下常见表现为胃腔内巨大溃疡或多发溃疡、粗大的黏膜皱襞和隆起性黏膜下肿块^[4]。Taal 等^[5]学者提出内镜下两种表现类型对其诊断具有特征意义: 一是广泛、多发的结节样、铺路石样或小息肉样病变, 伴有胃壁僵硬, 蠕动减弱。二是粗大的黏膜皱襞, 僵直, 表面糜烂, 经胃镜充气后不能舒展, 并指出这两种类型病变与肿瘤的黏膜下浸润生长方式有关。本组病例中 29 名患者均接受胃镜检查并取组织活检, 其中以溃疡型多见为 17 例, 占 58.6%, 大部分在镜下表现很难与胃癌相鉴别, 因此多点深度活检对确诊本病具有重要作用。镜下直视诊断 PGML 4 例 (13.8%), 疑诊 PGML 5 例 (17.2%), 胃癌 11 例 (37.9%), 胃部病变性质待定 6 例 (20.7%), 胃溃疡 2 例 (6.9%), 胃间质瘤 1 例 (3.4%)。术前胃镜活检病理确诊率为 72.4% (21/29)。其余有 2 例病理诊断为胃癌, 6 例病理报告为慢性炎症, 该 8 例患者后经手术后病理确诊为 PGML。胃镜确诊率偏低的原因主要是原发性胃恶性淋巴瘤病变位于黏膜下, 病期较晚才侵犯黏膜, 早期活检不易取到肿瘤组织, 活检时应多次、多点、深凿采取溃疡边缘黏膜和组织。近年来随着内镜下治疗技术的发展, 多数学者主张对怀疑原发性胃恶性淋巴瘤者行黏膜下切除术, 取得较大块标本行组织学检查, 可获得较高的诊断率。

目前 PGML 的治疗方法, 疗效仍有争议, 一般主张以临床分期、病理类型以及病人一般情况等多种因素综合考虑治疗方法, 以提高 5 年生存率和患者的生活质量。在较早的一项前瞻性研究结果中显示, 29 例患者手术加化疗, 25 例单纯手术治疗, 2 年生存率分别为 79% 和 51%, 两组间有显著

差异^[10]。而另一项对 65 例 PGML 患者研究报道^[11], 36 例 I、II 期 PGML 患者接受单纯化疗, 29 例完全缓解, 1 例部分缓解, 总缓解率 83.3%, 5 年生存率为 72.6%。21 例单纯手术治疗, 5 年生存率为 77.8% 两者无显著差异。故有学者主张, 对低度恶性的 PGML, I 期患者由于其病变较为局限, 经根治性手术后, 无需化疗, 定期复查。II 期以上的患者, 手术后辅助化疗、放疗可以有效地抑制淋巴结转移及血行转移, 从而提高 5 年生存率。近年来化疗在 PGML 中较好的疗效已得到公认, 是重要治疗手段。而近年研究倾向于保守的放、化疗与胃根治术均可获得相似的疗效, 仅行化疗与胃癌切除手术联合化疗相比, 10 年生存率无显著差异。Fischbach 等^[12]研究报道, I、II 期的 30 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中, 手术加化疗组与单纯化疗组的完全缓解率分别为 93% 和 92%, 无统计学差异。目前主要化疗方案为 CHOP 方案和 R-CHOP 方案, 近年来应用于临床的抗 CD20 的单克隆抗体是针对 B 细胞 CD20 抗原研制的, 通过抗体依赖性细胞和补体介导的细胞毒作用杀伤 CD20+ 的 B 细胞恶性淋巴瘤。Jermann 等^[13]报道利妥昔单抗联合化疗治疗复发和难治的恶性 B 细胞淋巴瘤总有效率可达 68%。本组随访的 24 位患者中行单纯手术者 2 例, 分期为 I 期 1 例, II 期 1 例, 目前分别存活 9 个月和 3 年, 仍在随访中。手术加化疗 10 例中, 死亡 3 例; 化疗及化疗加放疗 12 例, 死亡 6 例。就目前结果来看肿瘤切除术加术后化疗可提高生存率, 这可能与切除原发灶能减少出血、穿孔危险及降低肿瘤负荷有关, 也与本组患者的临床分期有关。因本研究病例数和随访时间有限, 且预后与患者的临床分期、病理类型和年龄等一般情况直接相关, 尚不能准确分析治疗方式对预后的影响, 需大样本资料分层分析来进一步阐明。

综上所述, PGML 发病以 50 岁以上老年人群为主, 其临床表现缺乏特异性, 胃镜下常表现为巨大溃疡或多发溃疡、粗大的黏膜皱襞和隆起性黏膜下肿块, 内镜下多点深活检可提高诊断阳性率。

参考文献:

- [1] Misdraji J, Harris NL, Hasserjian RP, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(9): 1255-1263.
- [2] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management [J]. Ann Oncol, 2008, 19(12): 1992-1999.
- [3] Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis[J]. Br J Surg, 1961, 49: 80-89.
- [4] Ferreri AJ, Montalbán C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 63(1): 65-71.
- [5] Taal BG, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. The endoscopic spectrum of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach [J]. Endoscopy, 1987, 19(5): 190-192.
- [6] Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan [J]. Ann Hematol, 2012, 91(3): 383-390.
- [7] Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. Cancer, 2003, 97(10): 2462-2473.
- [8] Das K, Ghoshal UC, Jain M, et al. Primary gastric lymphoma and Helicobacter pylori infection with gastric amyloidosis[J]. Indian J Gastroenterol, 2005, 24(5): 220-222.
- [9] Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(6): 721-726.
- [10] Shchepotin IB, Evans SR, Shabahang M, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: three radical modalities of treatment in 75 patients [J]. Ann Surg Oncol, 1996, 3(3): 277-284.
- [11] Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach [J]. Am J Hematol, 2000, 64(3): 175-179.
- [12] Fischbach W, Schramm S, Goebeler E. Outcome and quality of life favour a conservative treatment of patients with primary gastric lymphoma [J]. Z Gastroenterol, 2011, 49(4): 430-435.
- [13] Jermann M, Jost LM, Taverna CH, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study [J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 511-516.

(编辑 徐杰)