

26 例原发性胃恶性淋巴瘤的诊断与治疗

孙 雄, 龚 镭, 胥 明, 唐学军

(无锡市第二人民医院消化科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的:探讨超声内镜(EUS)对原发性胃恶性淋巴瘤(PGML)的诊断价值,观察 R-CHOP 方案化疗的疗效及不良反应。方法:26 例 PGML 患者使用 R-CHOP 方案化疗,在化疗前后分别行胃镜和活检病理组织学检查,EUS 探查肿瘤浸润深度、胃壁厚度和胃周淋巴结转移情况。结果:26 例 PGML 患者 EUS 检查诊断符合率 84.61%,化疗后 EUS 检查结果提示浸润深度、胃壁厚度和胃周淋巴结转移情况均明显好转($P < 0.05$),R-CHOP 方案化疗的总有效率为 96.2%,不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应。结论:EUS 诊断 PGML 的准确率较高,可用于辅助诊断 PGML,并可用于对其化疗后疗效的判断;R-CHOP 方案化疗的疗效好,不良反应较少。

[关键词] 超声内镜;原发性胃恶性淋巴瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)09-1263-04

原发性胃恶性淋巴瘤(primary gastric malignant lymphoma, PGML)属非上皮性胃恶性肿瘤,大部分 PGML 是 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤。目前认为,它们属结外黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)型淋巴瘤,原发于胃黏膜下淋巴组织,占胃恶性肿瘤的 4.5%~5.0%,占胃肉瘤 60%左右,好发于 50 岁以上老年人,临床表现无特异性,主要为上腹部隐痛不适、腹胀;而上腹压痛、肿块和贫血是本病的主要体征,肿瘤位于黏膜下,早期除局部黏膜隆起外,可能无其他阳性发现,且活检取材不易获得。本文选择 26 例胃淋巴瘤患者在化疗前、后行胃镜+活检+超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查,对比 R-CHOP 方案化疗前后 EUS 表现,观察 R-CHOP 方案化疗的疗效及不良反应。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2009 年 1 月~2012 年 2 月于本院病理诊断为 PGML 患者 26 例,男 18 例,女 8 例,年龄 22~74 岁,平均 49 岁。患者诊断符合 Dawson 诊断标准^[1]:①无表浅淋巴结肿大;②无肝脾淋巴结肿大;③外周血白细胞分类正常;④胸片未见纵隔有肿大淋巴结;⑤病理检查提示为淋巴瘤。于化疗前后分别对 26 例胃淋巴瘤行胃镜+活检+EUS 检查。

1.2 方法

1.2.1 检查方法

先用普通内镜对病灶进行观察,并取活检,再行

EUS 检查。活检时采用单点深挖取材、多点重复取材或内镜黏膜切除(EMR)术取大块组织送检。EUS 为日本 Olympus 公司生产(GIF-H260, UM-DP20-25, UM3R),探头频率 7.5/12 MHz。EUS 扫描时采用水囊法+脱气水充盈法。患者左侧卧位,根据需要变换体位,以获得最清晰超声图象,每例行 EUS 检查时间 10~20 min,无任何并发症发生。EUS 下观察 PGML 的浸润深度、胃壁厚度、胃周淋巴结转移、侵犯淋巴结以外器官(胰腺、腹膜等)情况。

1.2.2 治疗方法

全部患者使用利妥昔单抗+CHOP 方案化疗 3~6 个疗程:第 1 天给予利妥昔单抗 375 mg/m²,使用前肌注异丙嗪 25 mg,静脉推注地塞米松 5 mg;第 3 天开始 CHOP 方案化疗:环磷酰胺 500 mg/m²,静脉推注,阿霉素 60 mg/m²,静脉推注,长春新碱 1.4 mg/m²,静脉推注;第 3~7 天泼尼松 1 mg/kg 口服,每 3 周为 1 个疗程,随访 12 个月,复查 EUS,观察疗效及不良反应。

1.2.3 疗效评价

按照国际淋巴瘤工作组制定的非霍奇金淋巴瘤治疗标准^[2],分为完全缓解(CR)、不确定的完全缓解(CRu)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+CRu 为完全缓解率,CR+CRu+PR 为总有效率。不良反应评价按照 WHO 抗癌药物不良反应分度标准分为 I~IV 度。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 进行统计学分析,对计数资料进

行卡方检验,两样本均数采用 *t* 检验,多样本均数比较采用区组设计资料的方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后 EUS 检查结果

26 例患者化疗前胃镜下表现为:多发性结节状隆起伴糜烂或溃疡,溃疡形态多变,不规则或地图样,溃疡边缘增厚隆起,周边有较大胃黏膜皱襞。EUS 声像图表现为:病灶呈低回声;所侵犯胃壁层次结构消失;病灶处胃壁明显增厚;病灶边界清楚;大部分为连续性,少数为多中心;易沿长轴生长(图 1)。其中均匀低回声 20 例,占 76.92%,不均匀

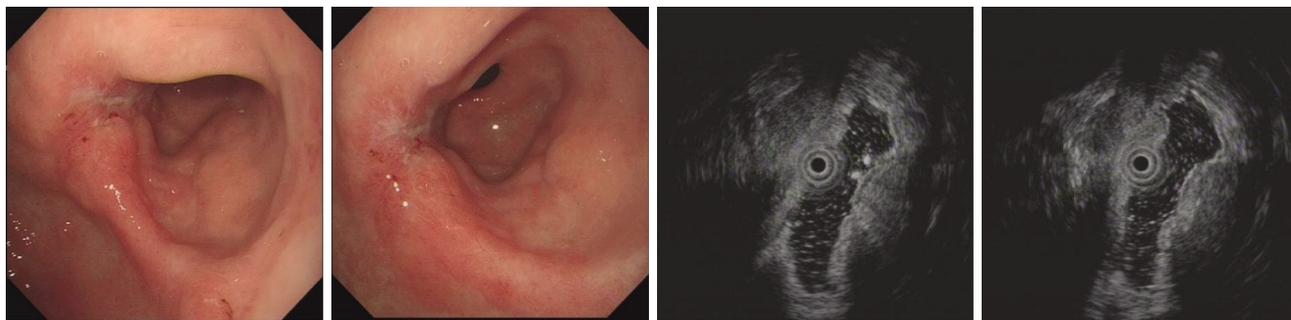
低回声 6 例,占 23.08%;病灶处胃壁明显增厚,平均 (1.35 ± 0.33) cm;EUS 分型:浅表扩散型 8 例(30.76%),弥漫性浸润型 9 例(34.61%),肿块型 4 例(15.38%),混合型 5 例(19.23%),26 例 PGML 患者 EUS 检查诊断符合率 84.61%。所选患者均未行手术而给予利妥昔单抗+CHOP 方案化疗,40 d 及 80 d 后复查 EUS 见胃壁低回声逐渐消失,胃壁浸润深度好转(*P* < 0.05),胃壁厚度逐渐恢复(*P* < 0.01,图 1),胃周淋巴结转移情况好转,尤其在化疗后 40 d (*P* < 0.01),侵犯淋巴结以外器官(胰腺、腹膜等)情况无明显差异(*P* > 0.05,表 1)。

2.2 化疗疗效

26 例患者中,CR+CRu 18 例 (69.2%),PR 7 例



PGML 患者,女性,50 岁,化疗前胃镜见:胃窦见一巨大溃疡,边缘不规则;EUS:病灶处胃壁增厚,5 层结构消失,呈低回声;病理:高度恶性 MALT 型淋巴瘤,以大细胞为主。



利妥昔单抗+CHOP 方案化疗后 40 d 复查,胃镜所见:胃窦见一溃疡,大小约 2.5 cm × 1.5 cm,周边黏膜充血水肿;EUS:病灶处胃壁稍增厚,5 层结构界限不清,病灶呈低回声;病理:可见少量异型淋巴细胞。



化疗后 80 d 复查,胃镜所见:胃窦见一溃疡疤痕,旁边见一息肉样隆起,表面糜烂;EUS:病灶处胃壁厚度正常,5 层结构清晰;病理:浅表性胃炎伴活动和息肉样增生。

图 1 化疗前后胃镜和 EUS 检查典型图像

表 1 化疗前后各指标对比

	浸润深度(n)		胃壁厚度(cm)	胃周淋巴结转移(n)		侵犯淋巴结以外器官(n)	
	黏膜及黏膜下层	肌层及浆膜外		无	有	无	有
化疗前	18	8	1.35 ± 0.23	17	9	22	4
化疗后 40 d	14	5	0.92 ± 0.26	22	4	23	3
化疗后 80 d	3	1	0.56 ± 0.21	25	1	25	1
P 值	0.032	0.013	0.000	0.003	0.001	0.221	0.187

(26.9%), 总有效率 96.2%。根据国际预后指数 (IPI) 评定疗效: IPI 评分 0~1 分者 17 例, 其中 CR 14 例 (82.4%), PR 2 例 (11.8%), PD 1 例 (5.8%); IPI ≥ 2 分者 9 例, 其中 CR 5 例 (55.6%), PR 4 例 (44.4%)。

2.3 化疗不良反应

主要为骨髓抑制和胃肠道反应, I~II 度的不良反应主要有: 恶心呕吐 8 例 (30.8%), 肝功能损害 4 例 (15.4%), 脱发 18 例 (69.2%), III~IV 度的白细胞或血小板减少 19 例 (73.1%), 经粒细胞集落刺激因子治疗均好转, 治疗中未发现利妥昔单抗的明显不良反应。

3 讨论

原发性胃恶性淋巴瘤是原发于胃、起源于黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤, 是一类特殊而又较少见的胃恶性肿瘤, 占胃恶性肿瘤的 2%~8%。由于病变主要起源于黏膜下层, 在胃壁内浸润生长, 因此常规内镜活检诊断率仅为 60%。EUS 使用高频超声探头, 可以清楚显示胃壁的厚度及回声变化, 作为评价胃淋巴瘤浸润范围、组织类型及对治疗反应的重要方法有重要价值^[3]。Suekane 等^[4]根据 EUS 下胃淋巴瘤的声像改变, 将其分为 4 型: 浅表扩散型、弥漫性浸润型、肿块型、混合型, 其中弥漫性浸润型最常见, 表现为胃壁弥漫性增厚, 第 2、3 层为低回声, 肿块型可见局部形成低回声团块突向胃腔, 并可形成溃疡, 浅表扩散型在内镜下可明显改变, EUS 可见胃壁 1、2 层低回声。本文显示 PGML 以弥漫性浸润型多见, 共 9 例 (34.61%), 其次为浅表扩散型, 共 8 例 (30.76%)。Caletti 等^[5]曾报告对 82 例原发的胃淋巴瘤进行 EUS 检查, 诊断准确性 92.7%, 敏感性 93%, 特异性 98%, 本研究得出 EUS 对 PGML 诊断准确率高达 84.61%, 这与相关报道相符。Pavlović 等^[6]研究证明, EUS 对 PGML 的分期、疗效判断和随访方面有较高敏感性, 虽然也存在相反的报道, 如 Fischbach 等^[7]的研究则认为, EUS 无法与活检的精确相比, 因此, 在随访中也不是必须的, 诚然, EUS 在提供病理证据方面无法与内镜+活检媲美, 但本研究认为超声内镜是一安全、无特殊危险性技术, 其可在内镜检查

后立即进行, 对可疑病变迅速作出判断, 而且对确诊病例可提供分期依据, 与病理检查相辅相成, 为 PGML 的早期诊断和及时治疗提供有效依据。

PGML 具有惰性淋巴瘤的特点, 较长时间内病灶局限在原发部位, 因此, 早期患者局部治疗疗效肯定, 化疗因为其高成功率, 并发症较少, 而且能够保留胃, 故而成为 PGML 的优选^[8]。利妥昔单抗是第一个被 FDA 批准用于治疗 CD20 阳性非霍奇金淋巴瘤的单克隆抗体, 其抗肿瘤机制主要是抗体依赖的细胞毒作用 (ADCC)、补体依赖的细胞杀伤作用 (CDC) 及诱导肿瘤细胞凋亡, 其作用与细胞周期无关。有研究^[9]比较了 399 例患者行 CHOP 3 周化疗和 R-CHOP 8 个疗程化疗对患者预后的影响, 两组患者 CR 分别为 63% 和 76%, 2 年总生存率分别为 57% 和 70%, 而患者不良反应无明显差异。本研究中有 20 例患者采用利妥昔单抗+CHOP 方案化疗, 总有效率达 96.2%, 与国内研究的结果类似^[10]。为了判断其疗效, 本组在化疗后 40、80 d 分别行胃镜+EUS+病理检查, 从浸润深度、胃壁厚度、胃周淋巴结转移、侵犯淋巴结以外器官 4 个角度对比治疗前后的不同表现, 发现胃壁低回声逐渐消失, 胃壁浸润深度好转 ($P < 0.05$), 胃壁厚度逐渐恢复 ($P < 0.01$), 胃周淋巴结转移情况好转, 尤其在化疗后 40 d ($P < 0.01$), 侵犯淋巴结以外器官 (胰腺, 腹膜等) 情况则无明显差异 ($P > 0.05$)。本研究发现, R-CHOP 方案对胃恶性淋巴瘤疗效确切, 不良反应少, EUS 对病情转归的判断与病理有较高的符合度, 而且 EUS 更迅速直观, 可用于胃淋巴瘤辅助诊断, 并可用于对化疗后疗效的判断。

[参考文献]

- [1] Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma[J]. Cancer, 1983, 52(8): 1410-1416
- [2] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(4): 1244

[3] Toyoda H, Ono T, Kiyose M, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a focal high-grade component diagnosed by EUS and endoscopic mucosal resection for histologic evaluation [J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(6): 752-755

[4] Suekane H, Lida M, Yao T, et al. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma; correlation with endoscopic and histologic findings [J]. *Gastrointest Endosc*, 1993, 39(2): 139-145

[5] Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma [J]. *Surgery*, 1993, 113(1): 14-27

[6] Pavlović AR, Krstić M, Tomić D, et al. Endoscopic ultrasound (EUS) in initial assessment and follow-up of patients with MALT lymphoma treated drug therapy [J]. *Acta Chir Jugosl*, 2005, 52(1): 83-89

[7] Fischbach W, Al-Taie O. Staging role of EUS [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24(1): 13-17

[8] Al-Akwa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(1): 5-11

[9] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18): 4117-4126

[10] 陈英, 吴晖, 陈宁斌, 等. R-CHOP 方案治疗 25 例初治弥漫大 B 细胞型淋巴瘤的临床观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2009, 22(5): 398-399

[收稿日期] 2012-03-31

本刊来稿题名和作者署名的注意事项

1. 题名

(1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容, 要符合编制题录、索引和检索的有关原则, 并有助于选定关键词。

(2) 中文题名一般不超过 20 个字, 必要时可加副题名。

(3) 英文题名应与中文题名含义一致。

(4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号, 尽量不出现数学式或化学式。

2. 作者署名和工作单位

(1) 文章都应有作者署名, 这是文责自负和拥有著作权的标志;

(2) 作者姓名署于题名下方;

(3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序, 写法为: 姓前名后, 姓全部大写, 名的首字母大写, 其余字母小写, 名间加连字符, 如 ZHOU Ping, SHI Hong-lei;

(4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位, 如“南京医科大学第一附属医院心内科”, “南京医科大学公共卫生学院流行病与统计学系”)、所在城市及邮政编码;

(5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“*”, 并在论文首页下补充基金的名称、编号, 以及课题负责人的 E-mail。

(6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。

(本刊编辑: 接雅俐)