

原发于胃肠道的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及弥漫性大B细胞淋巴瘤临床表现及内镜特征的比较

刘高双,王宇晴,李培培,于莲珍*

南京医科大学第一附属医院消化内科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:回顾性分析原发于胃肠道的黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT淋巴瘤)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)两种类型淋巴瘤的临床表现、内镜特征,探讨其确诊方式的差异。方法:对2009年1月—2016年7月经病理学证实的119例原发于胃肠道的MALT淋巴瘤和DLBCL患者资料进行回顾性分析。结果:119例患者中MALT淋巴瘤男女比为1.73:1,DLBCL男女比 \approx 1。两组发病中位年龄均为55岁。MALT淋巴瘤与DLBCL均主要累及胃部,前者以胃体多见,后者以胃窦多见。临床表现均以腹部不适为主,其次为体重减轻、消化道出血等。内镜下确诊率为74.8%。MALT淋巴瘤患者仅通过内镜下黏膜剥离切除术/内镜下黏膜整片切除术(EMR/ESD)确诊病例明显多于DLBCL患者($P=0.006$),其余方式均无统计学差异($P>0.05$)。内镜下常见表现:溃疡型、黏膜隆起型、浅表型、肿块或息肉样型,两组均以溃疡型最多见。MALT淋巴瘤患者中I~II期占73.2%,DLBCL患者中I~II期占42.3%,两组间差异具有统计学意义($P=0.001$)。DLBCL患者中乳酸脱氢酶(LDH)高水平者明显多于MALT淋巴瘤($P=0.002$)。幽门螺杆菌总体检测率为63.0%,MALT淋巴瘤阳性率为53.1%,DLBCL阳性率为46.5%。结论:MALT淋巴瘤和DLBCL临床表现多样,内镜确诊率高,内镜确诊方式为组织活检、大块组织EMR或ESD,内镜下病变形态以溃疡型最多见。MALT淋巴瘤患者通过EMR/ESD确诊病例明显多于DLBCL患者,且临床分期MALT淋巴瘤多为早期,DLBCL多为晚期。而DLBCL患者中高水平LDH的多于MALT淋巴瘤。

[关键词] 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;临床特点;诊断;内镜特征

[中图分类号] R733

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0067-05

doi:10.7655/NYDXBNS20180115

A comparative study of clinical and endoscopic features of 119 cases of patients with MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma in the gastrointestinal tract

Liu Gaoshuang, Wang Yuqing, Li Peipei, Yu Lianzhen*

Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** Through the difference of clinical and endoscopic feature, to explore the diagnosis between the patients with MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma in the gastrointestinal tract. **Methods:** A total of 119 patients with MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma in the gastrointestinal tract proven by pathology from January 2009 and to July 2016, were retrospectively analyzed. **Results:** Of the 119 cases, The male-to-female ratio of MALT lymphoma and DLBCL were respectively 1.73:1, \approx 1 and the median age was 55 years. However, MALT lymphoma and DLBCL were both mainly involved in the stomach, but the most frequent site of MALT lymphoma was body of the stomach, as to DLBCL, antrum of the stomach was the most frequent site. The most common symptom of MALT lymphoma and DLBCL was both abdominal discomfort, followed by weight loss, gastrointestinal bleeding and so on. The diagnosis rate of gastrointestinal endoscopy was 74.8%. Patients with MALT lymphoma diagnosed by EMR/ESD were more than patients with DLBCL($P=0.006$), and the two groups diagnosed by the way of biopsy and surgical had no statistical difference($P>0.05$). Endoscopic performance mainly presented as ulcerative type, mucosal uplift type, superficial type, tumor-like and polypoid type. The most common type of the two groups was both ulcerative type. MALT lymphoma was 73.2% in stage I~II and DLBCL was 42.3% in stage I~II. There was statistically significant difference between the two groups($P=0.001$). The patients with higher level of LDH were significantly more common in DLBCL than in MALT lymphoma($P=0.002$). In addition, the positive rate of

[基金项目] 江苏省六大人才高峰(2012)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ylianzhen@126.com

MALT lymphoma group and DLBCL group respectively were 53.1%, 46.5%. **Conclusion:** Patients with MALT lymphoma and DLBCL were varied in clinical manifestations. The rate of endoscopic diagnosis was high and the ways of endoscopic diagnosis included biopsy, EMR or ESD of large organizations. The most common endoscopic lesion was ulcerative type. Patients with MALT lymphoma diagnosed by EMR/ESD were more than patients with DLBCL, and clinical staging of MALT lymphoma are early and DLBCL are advanced. The patients of high levels of LDH in DLBCL are more than MALT lymphoma.

[**Key words**] mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; clinical characteristics; diagnosis; endoscopic characteristics

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(01):0067-0071]

原发于胃肠道的淋巴瘤是最常见的结外淋巴瘤, 占有所有结外淋巴瘤的30%~50%, 而只占有所有胃肠道肿瘤的1%~4%^[1-2]。近年来发现, 原发于胃肠道的淋巴瘤发病率逐渐升高, 有国外文献报道其发病率每年增加约4.67%^[3-4]。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT淋巴瘤)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的原发于胃肠道的淋巴瘤。本文回顾性分析了本院2009年1月—2016年8月经病理学证实的119例原发于胃肠道的MALT淋巴瘤和DLBCL临床资料, 对其临床表现、诊断、内镜下特点等进行分析。

1 对象和方法

1.1 对象

以本院2009年1月—2016年7月经病理学检查证实的119例原发于胃肠道的MALT淋巴瘤和DLBCL患者为研究对象, 其中男64例, 女55例, 男女比1.16:1, 发病中位年龄为55(13~80)岁。

1.2 方法

收集所有患者确诊时的血生化、胸腹盆腔CT或PET/CT、胃镜、结肠镜等检查资料。病理标本来自内镜和手术切除所得。随访通过电话、门诊系统等获得的患者生存情况, 截止时间为2016年8月31日。

根据患者病理类型分为MALT淋巴瘤组($n=41$)和DLBCL组($n=78$)。病理分类参照2008年WHO血液淋巴瘤诊断标准, 由本院病理科医师经病理组织学和免疫组织化学检查后明确。临床分期按Ann Arbor分期标准进行分期。该研究已通过伦理审核。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计学分析。连续变量用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 分类变量用率或比描述。两样本均数比较采用独立样本 t 检验, 两组间率的比较采用 χ^2 或Fisher精确概率法检验。 $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例基本资料

所有患者共119例, MALT淋巴瘤组41例, 男女1.73:1, DLBCL78例, 男女比 ≈ 1 ; 两组间性别分布无统计学差异。MALT淋巴瘤组患者平均年龄53.5岁, DLBCL组患者平均年龄54.6岁, 两组间差异无统计学意义。MALT淋巴瘤患者中I~II期有30例, III~IV期有11例。DLBCL患者中I~II期有33例, III~IV期有45例, 两组间在临床分期分布上有统计学差异($P=0.001$)。MALT淋巴瘤患者中血清乳酸脱氢酶(LDH)水平 >270 U/L有1例, DLBCL中LDH >270 U/L有20例, 两组间差异有统计学意义($P=0.002$, 表1)。

表1 MALT淋巴瘤组和DLBCL组病例基本资料

Table 1 Basic informaton of the MALT lymphoma group and the DLBCL group

分类	MALT淋巴瘤	DLBCL	P值
性别			0.126
男	26	38	
女	15	40	
年龄(岁)			0.704
平均年龄($\bar{x} \pm s$)	53.5 ± 17.5	54.6 ± 13.5	
范围	13~80	21~79	
Ann Arbor分期			0.001
I~II期	30	33	
III~IV期	11	45	
LDH[n(%)]			0.002
>270 U/L	1(2.4)	20(25.6)	
≤270 U/L	40(97.6)	58(74.4)	

2.2 临床症状及体征

原发于胃肠道淋巴瘤患者临床表现多样, 本研究119例淋巴瘤患者中MALT淋巴瘤组和DLBCL组患者临床表现均以腹部不适、消化道出血、体重减轻多见, 其他症状有恶心/呕吐、食欲不振、腹部肿

块、梗阻、盗汗、发热等。两组在各临床表现上均无统计学差异(表2)。

表2 MALT淋巴瘤和DLBCL两组临床表现比较

Table 2 Comparison of clinical features between the MALT lymphoma group and the DLBCL group [n(%)]

临床表现	MALT(n=41)	DLBCL(n=78)	P值
腹部不适	31(75.6)	69(88.5)	0.112
恶心/呕吐	7(17.1)	4(5.1)	0.071
食欲不振	4(9.8)	15(19.2)	0.292
腹部肿块	1(2.4)	4(5.1)	0.830
腹泻/便秘	3(7.3)	2(2.6)	0.455
吞咽困难	3(7.3)	1(1.3)	0.230
肠梗阻	1(2.4)	2(2.6)	1.000
进食梗阻	1(2.4)	2(2.6)	1.000
出血	11(26.8)	16(20.5)	0.492
穿孔	0(0.0)	0(0.0)	-
发热	3(7.3)	3(3.8)	0.703
盗汗	2(4.9)	8(10.3)	0.511
体重减轻	10(24.4)	31(39.4)	0.108
无症状	3(7.3)	0(0.0)	0.071

2.3 幽门螺杆菌检测

本文中检测方法为¹³C呼气试验或者内镜下活检组织进行尿素酶实验检测,119例患者中有75例进行幽门螺杆菌检测,均为胃淋巴瘤,其中MALT淋巴瘤32例,DLBCL43例,总体检测率为63.0%,阳性率为50.7%,胃MALT淋巴瘤阳性率为53.1%(17/32),胃DLBCL阳性率为46.5%(20/43)。

2.4 病变部位

两组患者中原发于胃的有86例,原发于肠的有33例,其中MALT淋巴瘤中病变部位在胃的有32例,肠道的9例;DLBCL原发于胃的有54例,肠道24例,两组在原发部位上无统计学差异($P=0.307$)。具体分布见图1、2。

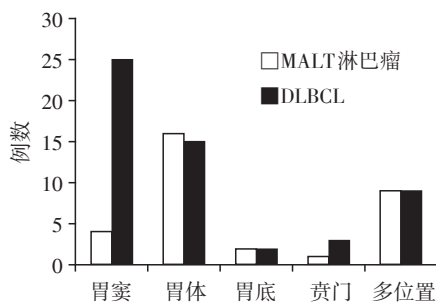


图1 MALT淋巴瘤和DLBCL胃部各部位分布

Figure 1 Foci distribution of the MALT lymphoma group and the DLBCL group in stomach

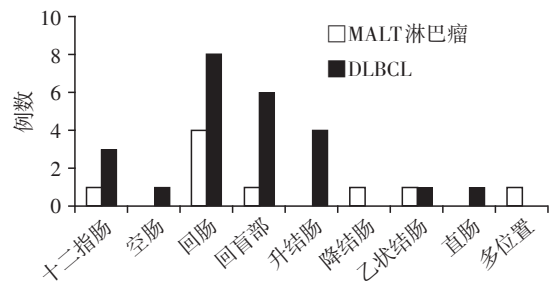


图2 MALT淋巴瘤和DLBCL肠道各部位分布

Figure 2 Foci distribution of the MALT lymphoma group and the DLBCL group in intestine

2.5 确诊方式

所有患者中有65例通过内镜活检病理确诊,12例通过内镜下黏膜剥离切除术/内镜下黏膜整片切除术(ESD/EMR)确诊,42例通过手术确诊,内镜下确诊率为74.8%(77/103),其中内镜活检病理确诊的MALT淋巴瘤21例,DLBCL44例,两组在活检和手术确诊方面差异无统计学意义,而MALT淋巴瘤患者通过EMR/ESD确诊病例明显多于DLBCL患者,差异具有统计学意义($P=0.005$,表3)。

表3 MALT淋巴瘤和DLBCL确诊方式

Table 3 Comparison of diagnosis between the MALT lymphoma group and the DLBCL group [n(%)]

确诊方式	MALT淋巴瘤	DLBCL	P值
活检	21(51.2)	44(56.4)	0.699
EMR/ESD	9(22.0)	3(3.8)	0.005
手术	11(26.8)	31(39.7)	0.226

2.6 内镜下病变形态

所有患者中有101例行内镜检查,以溃疡型最为多见,为51例,约占49.5%,内镜下多表现为巨大不规则溃疡或多发溃疡,表面覆白苔,周围黏膜呈堤状隆起,活检质硬,易出血。黏膜隆起型24例,约占23.3%,内镜下多表现为黏膜隆起,周围黏膜呈结节状增生。浅表型11例,约占10.7%,内镜下可表现为黏膜充血、糜烂、稍僵硬。肿块或息肉样型15例,约占14.6%,内镜表现多为不规则新生物或息肉样腔内生长。两组均以溃疡型最多见,其次为黏膜隆起型,两组间差异无统计学意义。内镜表现分布见表4。

2.7 超声内镜

本文有25例行超声内镜检查,2例为肠道,23例为胃部,超声表现多为病变处黏膜层次结构消失,内部呈低回声改变,可显示病变浸润深度及壁外淋巴结转移情况。

表4 MALT淋巴瘤和DLBCL的内镜下表现

Table 4 Endoscopic characteristics of the MALT lymphoma group and the DLBCL group

病变形态	MALT	DLBCL	P值
溃疡型	17	34	0.624
黏膜隆起型	8	16	0.787
浅表型	7	4	0.085
肿块或息肉样型	4	11	0.431

3 讨论

MALT淋巴瘤和DLBCL是最常见的原发于胃肠道的淋巴瘤,目前在临床工作中,因本病发生率相对较低,临床表现多样,难以与其他胃肠道恶性肿瘤、良性溃疡病变等鉴别,临床上确诊困难,误诊率较高,诊断周期较长,易延误病情。但随着消化内镜的发展,原发于胃肠道的淋巴瘤诊断率大大提高。

本研究中MALT淋巴瘤男女比为1.73:1,DLBCL男女比 \approx 1,有文献报道209例MALT淋巴瘤男女比为1.5:1,580例DLBCL男女比1.4:1^[5],且另有文献综述表明MALT淋巴瘤男女比为1.5:1,而DLBCL中通常男性多于女性^[3],与本研究差异较大。

原发于胃肠道的淋巴瘤发病部位大多为胃部,其临床表现以腹部不适、消化道出血、恶心呕吐等非特异性消化道症状为主,全身表现有体重减轻、发热、盗汗等,较少出现肠梗阻^[6-7]。两组临床表现相似,均以腹痛或腹部不适为主,与其他胃肠道肿瘤、消化性溃疡等相比无明显特异性,故无法根据临床表现进行诊断。病理诊断为其确诊的主要手段。

内镜技术的发展对原发于胃肠道淋巴瘤的诊断有重要意义,内镜下可直接观察病变的大小、形态、部位,并且可直接对病变部位进行活检。目前胃肠道淋巴瘤的内镜下分类标准尚未建立,各文献报道^[2,8-9]中描述有所差异,内镜表现多为溃疡型、肿块型、隆起型、结节型等,在胃部MALT淋巴瘤内镜表现多为浅表型或弥漫浸润型,DLBCL则多为溃疡型,而肠道淋巴瘤多表现为肿块型,向腔内生长,可致肠腔狭窄,出现肠梗阻症状。本研究中两组均以溃疡型为主,其次为黏膜隆起型,与上述文献稍有差异。但另一项研究^[10]中MALT淋巴瘤和DLBCL均以溃疡型为主,与本研究一致。

本研究病例中两组均一半以上患者可经内镜活检确诊,DLBCL中通过EMR/ESD确诊的患者比例明显低于MALT淋巴瘤,手术患者中DLBCL所占比例明显高于MALT淋巴瘤。分析原因可能因为肠

道淋巴瘤多累及小肠,而小肠肠壁较薄,极少行EMR/ESD,活检不易取出病变组织,易出现穿孔、肠梗阻等并发症,故常以急腹症为首发症状,并由手术确诊^[11]。有研究表明^[1]原发于胃肠道淋巴瘤内镜活检诊断率仅为21.7%,而内镜发现病变率为95.7%,本研究中内镜下确诊率为74.8%,明显高于此研究,与冯莉娟等^[12]研究中内镜确诊率为73.8%相类似。本研究中12例行EMR/ESD,11例为胃淋巴瘤,1例为大肠淋巴瘤,均因活检未能确诊。内镜检查确诊率差异较大,可能是由于其病变起源于胃肠道黏膜下层的淋巴组织,内镜活检不易检出。而超声内镜可通过其顶端的高频超声探头明确病变浸润深度及病变周围淋巴结转移情况^[3,13]。由于内镜检查较普遍,且内镜下确诊率较高,可作为淋巴瘤一项重要的检查方法。当内镜下表现高度怀疑为淋巴瘤而活检未能确诊时,为提高确诊率可多次多点深活检,也可在超声内镜引导下针对性活检,必要时可行EMR/ESD等方法帮助其确诊。

幽门螺旋杆菌感染在胃MALT淋巴瘤的发展中有重要作用。现多数学者认为长期感染幽门螺旋杆菌可产生获得性MALT,最终形成低度恶性MALT淋巴瘤,但其形成也与个体易感性有关^[14-15]。MALT淋巴瘤属于低级别B细胞淋巴瘤,而任何低级别B细胞淋巴瘤可发生组织学类型转变为DLBCL,幽门螺旋杆菌或许在其中有一部分作用^[8]。有研究表明^[16-17]幽门螺旋杆菌感染不仅与胃MALT淋巴瘤相关,也与胃DLBCL相关,约8%的MALT淋巴瘤可发生转变,且晚期患者较早期患者更易出现组织学类型转变。本组病例中有75例行幽门螺旋杆菌检测,两组感染率均在50%左右,而有日本学者Nakamura等^[18]研究中420例胃MALT淋巴瘤幽门螺旋杆菌阳性率为89.5%,远高于本研究。故现有学者认为胃淋巴瘤均需行幽门螺旋杆菌检测,且需提高检测的精确率,阳性早期患者需先行幽门螺旋杆菌根治术。

现有多项研究^[19-20]表明LDH在评估淋巴瘤患者预后中有重要作用,LDH高的患者其临床预后明显较正常患者差。本组病例中MALT淋巴瘤LDH仅有1例升高,占2.4%,而DLBCL患者中有20例升高,占25.6%,DLBCL患者LDH高的明显多于MALT淋巴瘤,从另一方面说明DLBCL的预后比MALT淋巴瘤差。

综上所述,原发于胃肠道MALT淋巴瘤和DLBCL临床表现相似,但MALT淋巴瘤患者通过EMR/ESD确诊病例明显多于DLBCL患者,且临床分期

MALT淋巴瘤多为早期,DLBCL多为晚期。而DLBCL患者中高水平LDH的多于MALT淋巴瘤。现因内镜技术的发展,如EMR/ESD的开展及超声内镜检查,其内镜下确诊率高,内镜确诊方式为组织活检、大块组织EMR或ESD,内镜下病变形态以溃疡型最多见。故可针对其特点提高内镜确诊率,从而降低误诊率及漏诊率。

[参考文献]

- [1] Ding D, Pei W, Chen W, et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of 46 patients with primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(2): 259-264
- [2] Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(4): 169-176
- [3] Bautista-Quach M, Ake CD, Chen M, et al. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(3): 209-225
- [4] Cheung MC, Housri N, Ogilvie MP, et al. Surgery does not adversely affect survival in primary gastrointestinal lymphoma [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(1): 59-64
- [5] Ding WS, Zhao S, Wang JC, et al. Gastrointestinal lymphoma in southwest China: subtype distribution of 1, 010 cases using the WHO(2008) classification in a single institution [J]. *Acta Haematol*, 2016, 135(1): 21-28
- [6] Mertsoylu H, Muallaoglu S, Besen AA, et al. Primary extranodal non - Hodgkin's lymphoma: clinicopathological features, survival and treatment outcome in two cancer centers of southern Turkey [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17): 7207-7211
- [7] 魏军民, 罗集, 衣翠华, 等. 53例原发胃肠道恶性淋巴瘤临床分析 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2004, 7(5): 309-311
- [8] Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 697-707
- [9] Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment [J]. *Digestion*, 2013, 87(3): 182-188
- [10] Chen YT, Chen YZ, Chen SJ, et al. Primary gastrointestinal lymphoma a retrospective multicenter clinical study of 415 cases in Chinese province of Guangdong and a systematic review containing 5075 Chinese patients [J]. *Medicine*, 2015, 94(47): e2119
- [11] Sa RM, Ramachandra CS, Jackaya RP. Primary gastrointestinal lymphoma presenting as perforation peritonitis [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3): Pd22-Pd24
- [12] 冯莉娟, 张国平, 胡忠良, 等. 81例原发性胃肠道淋巴瘤的诊疗分析 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(7): 582-588
- [13] Janssen J. The impact of EUS in primary gastric lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23(5): 671-678
- [14] Fischbach W. Gastric MALT lymphoma - Update on diagnosis and treatment [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(6): 1069-1077
- [15] 杨文娟, 吴涛. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤与幽门螺杆菌 [J]. *中外医学研究*, 2014, 12(27): 160-162
- [16] De Sanjose S, Dickie A, Alvaro T, et al. Helicobacter pylori and malignant lymphoma in Spain [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(6): 944-948
- [17] Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda KA, et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(6): 923-931
- [18] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto TA, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan [J]. *Gut*, 2012, 61(4): 507-513
- [19] Wang YG, Zhao LY, Liu CQ, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma A retrospective study with 165 cases [J]. *Medicine*, 2016, 95(31): e4250
- [20] 邹丹丹, 郭搏, 尹澎, 等. 153例难治/复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(1): 120-125

[收稿日期] 2017-01-18