

以急性上消化道出血为首发表现的25例胃原发淋巴瘤病例分析及治疗经验总结

王竹¹, 谢亚文², 李雅茹¹, 杨锦林¹, 谢艳^{1△}

1. 四川大学华西医院 消化内科(成都 610041); 2. 四川大学华西临床医学院(成都 610041)

【摘要】目的 总结以急性上消化道出血为首发表现的胃原发淋巴瘤临床特点及治疗经验,为临床治疗提供依据。**方法** 回顾性收集2010年1月-2021年3月因急性上消化道出血收入四川大学华西医院消化内科的胃原发淋巴瘤患者的信息。记录并分析患者胃淋巴瘤内镜下形态、肿瘤分期、病理类型、出血严重程度、再出血风险、治疗及住院预后情况。**结果** 总共纳入25例患者,平均年龄57.2岁,临床表现均出现黑便(100%),9例(36%)存在呕血,6例(24%)合并腹痛。以出血为首发表现的胃淋巴瘤患者内镜下20例(80%)表现为肿瘤形成型(八尾分型),累及胃体中部及下部多见(分别为44%、32%)。经常规药物保守治疗,在院期间4例发生再出血,其中1例需要内镜下止血,2例需要外科切除止血,1例放弃治疗。仅1例患者死于感染,但无出血直接导致的死亡。**结论** 胃原发淋巴瘤以急性上消化道出血为唯一临床表现者罕见,内镜下累及范围较广。常规用于治疗急性上消化道出血的药物保守治疗可以控制其出血症状,但容易发生再出血,保守治疗无效可尝试内镜或者外科治疗。

【关键词】 急性上消化道出血 淋巴瘤 胃肿瘤

Analysis and Treatment Experience of 25 Cases of Primary Gastric Lymphoma with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding as the Primary Manifestation WANG Zhu¹, XIE Ya-wen², LI Ya-ru¹, YANG Jin-lin¹, XIE Yan^{1△}.

1. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xieyan@wchscu.cn

【Abstract】 Objective To summarize the clinical characteristics and treatment experience of gastric primary lymphoma with acute upper gastrointestinal bleeding as the primary manifestation, and to provide support for clinical treatment. **Methods** Information on gastric primary lymphoma patients admitted to the Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University between January 2010 and March 2021 for acute upper gastrointestinal bleeding was retrospectively collected. Data on endoscopic morphology, tumor staging, pathology typing, severity of bleeding, risks of rebleeding, treatment and in-hospital prognosis were documented and analyzed. **Results** A total of 25 patients with a mean age of 57.2 years were included in the study, all of whom presented clinically with melena (100%), 9 (36%) had hematemesis, and 6 (24%) was accompanied with abdominal pain. Twenty, or 80%, of the gastric lymphoma patients with bleeding as the primary manifestation showed endoscopically a tumor-forming phenotype (Yao Classification), mostly involving the middle and lower parts of the gastric body (44% and 32%, respectively). After conservative treatment with medication, rebleeding occurred in 4 patients during hospitalization. One of them required endoscopic hemostasis, two required surgical resection to stop the bleeding, and one decided not to undergo any further treatment. Only one patient died from infection and no death resulted directly from severe bleeding. **Conclusion** Gastric primary lymphoma presenting acute upper gastrointestinal bleeding as the sole clinical manifestation rarely occurs, but when the condition does occur, it shows a wide range of endoscopic involvement. It has a higher risk of rebleeding, and endoscopic or surgical treatment may be attempted when conservative medication treatment for acute upper gastrointestinal bleeding fails.

【Key words】 Acute upper gastrointestinal bleeding Lymphoma Gastric tumor

消化道淋巴瘤是结外非霍奇金淋巴瘤的好发部位,其中胃原发淋巴瘤占据所有消化道淋巴瘤的50%以上^[1]。胃原发淋巴瘤的最常见的病理类型包括黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,

DLBCL),较为少见的有滤泡淋巴瘤、NK/T淋巴瘤等^[2-3]。胃原发淋巴瘤内镜下表现多样,用于描述胃淋巴瘤内镜下肉眼形态的分型包括佐野分型、八尾分型等,其应用有助于淋巴瘤的发现和准确诊断。胃淋巴瘤的临床表现可以是无症状或明确的消化道症状,如腹痛、出血、穿孔等^[3-4]。据既往文献报道,淋巴瘤以消化道出血症状(黑便、呕血)为首发表现者约10%~30%,但此类的研究更

△ 通信作者, E-mail: xieyan@wchscu.cn

多关注的是胃淋巴瘤的“抗肿瘤”治疗,而针对胃淋巴瘤所致急性消化道出血的临床特点及预后,却并未重视^[3-4]。临床对于胃淋巴瘤所致出血的处理措施,基本参考非曲张静脉出血所致急性上消化道出血的治疗。但是淋巴瘤有其特点,例如病灶分布多发、弥漫,可能限制内镜及介入等微创治疗的作用。另外,淋巴瘤出血的本质是肿瘤细胞对于胃黏膜及周围血管的侵犯,抑酸、保护胃黏膜等非抗肿瘤治疗是否有效缺少足够的数据支持。本研究拟通过回顾性分析,总结胃原发淋巴瘤出现消化道出血后的短期临床转归,为治疗胃淋巴瘤消化道出血积累经验。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2010年1月-2021年3月因急性上消化道出血收入四川大学华西医院消化内科治疗,并最终诊断为胃原发淋巴瘤所致出血的患者。纳入标准(同时满足):①入院后胃活检病理证实淋巴瘤;②入院的临床表现为:黑便、呕血、便血,伴或不伴有贫血或失血性休克表现。排除标准(满足其一):①存在胃部以外的可疑出血病灶;②胃部同时存在淋巴瘤以外的可能发生出血病灶,例如曲张静脉、贲门撕裂等。研究基线资料包括患者的基本信息,出血的临床表现,出血严重程度,内镜下肉眼形态,淋巴瘤病理类型,伴随症状(包括淋巴瘤B组症状——体质量减轻、发热及盗汗),肿瘤分期,合并症及用

药情况等。本研究获得四川大学华西医院生物医学伦理委员会批准(批准号2021年932号)。

1.2 评价指标

评估消化道出血严重程度的指标,包括主要指标:住院期间再出血事件及出血相关死亡;次要指标:入院时血红蛋白水平,止血治疗方式(药物、内镜、介入或外科),输注红细胞悬液的用量,再出血后止血方式等。住院期间针对肿瘤的治疗(根除幽门螺旋杆菌、化疗、放疗、外科手术等),在院期间非出血相关的死亡也被同时记录。

内镜下肉眼表现包括位置及形态的描述。将胃均分为3段,分别为胃上部(U)、中部(M)及下部(L),记录病灶位置。若累及十二指肠球部(D)等其他部位单独记录。肉眼形态采用胃淋巴瘤的八尾分型^[5],包括①表层扩大型:与巴黎分型0~IIc类似的平坦凹陷型病变;②巨大皱襞型:与Bormann分型4型类似的弥漫性黏膜皱襞肿大、肥厚型病变;③肿瘤形成型:与Bormann分型1型类似的隆起型病变或与Bormann分型2、3型类似的溃疡型病变;④上述类型均不能归类的情况。除肉眼形态的分型,若病灶合并活动性溃疡,需单独记录溃疡的Forrest分级用于评估再出血风险。由2名内镜医师分别再次阅读原始内镜图片(图1),决定纳入病例的内镜下八尾分型及Forrest分级。淋巴瘤肿瘤分期采用Lugano消化道淋巴瘤分期,病理类型参考WHO分类2008版本中对于淋巴瘤的病理分型。

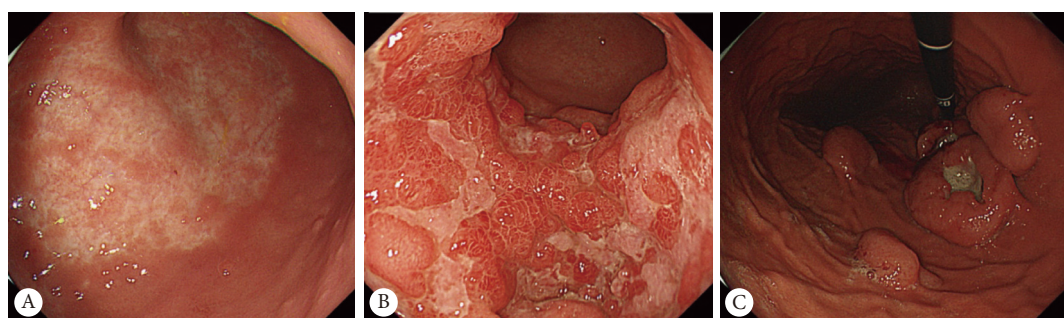


图1 胃淋巴瘤内镜下八尾分型实例

Fig 1 Yao Classification of gastric lymphoma

A: Type of superficial spreading; B: Type of hypertrophic folds; C: Type of tumor formation.

2 结果

2.1 胃淋巴瘤肉眼形态分型及病理类型

总共纳入患者25例,其中男性14例,占56%,平均年龄57.2岁(范围:20~84岁)。所有病例的临床表现均有黑便,其中9例合并呕血(36%),6例合并腹痛(24%)。纳入患者均未表现出淋巴瘤B组症状。合并症情况包括:糖尿

病2例、冠心病2例、原发性高血压1例及类风湿关节炎1例。2例患者因基础疾病(类风湿关节炎及冠心病各1例)有长期服用非甾体抗炎药历史。

病理结果证实淋巴瘤的类型包括:12例 MALT, 9例 DLBCL, 2例Burkitt淋巴瘤, 1例NK/T淋巴瘤及1例外周T细胞淋巴瘤。Lugano淋巴瘤分期 I 期11例, II 期3例, II_E期4例及IV期7例。内镜下表现,20例表现为肿瘤形成

型(图2A), 包括7例MALT, 9例DLBCL, 2例Burkitt淋巴瘤, 1例NK/T淋巴瘤及1例外周T细胞淋巴瘤; 4例巨大皱襞型均为MALT(图2B); 1例MALT为表层扩大型。病灶以胃体中、下部为主, 其中11例M, 8例L, 3例M+L。少数情况下, 病灶延伸向上累及、或多灶累及胃体上部或十二指肠球部, 其中1例M+D, 1例L+D, 1例U+M+L。所有患者中, 有20例在内镜检查时合并活动性溃疡, 按照Forrest分级评估, 1例存在明确的血管残端(Ⅱa), 1例患者溃疡可见苔底血凝块附着(Ⅱb), 3例溃疡苔可观察到黑色基底(Ⅱc), 余15例在胃镜观察时溃疡苔底呈黄苔(Ⅲ)。

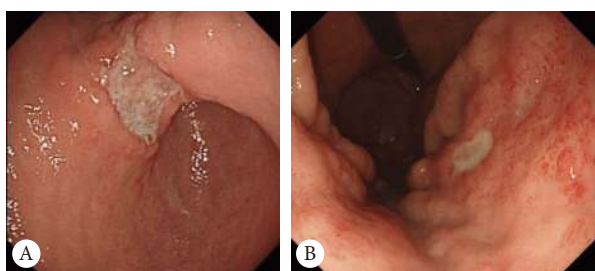


图2 纳入胃淋巴瘤不同的肉眼形态

Fig 2 Different morphological findings of gastric lymphoma under naked eye observation

A: Tumor formation; B: Hypertrophic folds.

2.2 胃淋巴瘤出血的治疗

纳入患者入院时血红蛋白平均77.1 g/L, 其中6例(24%)存在重度贫血(血红蛋白<60 g/L)。住院期间10例(40%)患者因病情严重需要输注红细胞悬液救治, 10例患者平均使用了2.6个单位的红细胞悬液。入院后所有患者均按照急性上消化道出血进行处理, 使用的药物包括质子泵抑制剂(25例, 100%), 生长抑素或生长抑素类似物(7例, 28%), 其他止血药(9例, 36%)。入院经药物治疗后, 4例(16%)在住院期间发生再出血, 其中3例在停止使用上述药物后发生再出血, 1例在用药期间发生再出血。所有再出血患者内镜下均表现为肿瘤形成型。包括1例MALT淋巴瘤, 病灶为肿瘤形成型(Bormann 1型), 位于胃体中段大弯, 病灶中央可见血管残端(Forrest Ⅱa), 经药物治疗后发生再出血, 行内镜下止血后出血停止。出血病情稳定后随即进行局部放射治疗, 放疗期间及放疗后未再发生出血, 1年后随访病灶完全缓解(图3)。剩下3例病灶范围较广泛, 肿瘤类型分别为DLBCL、NK/T淋巴瘤及外周T细胞淋巴瘤。经药物治疗后出现再出血, 因病灶累及范围广, 内镜及介入治疗受限, 其中2例行外科全胃切除术, 术后未再出血(图4)。剩下1例患者放弃治疗回当地医院。

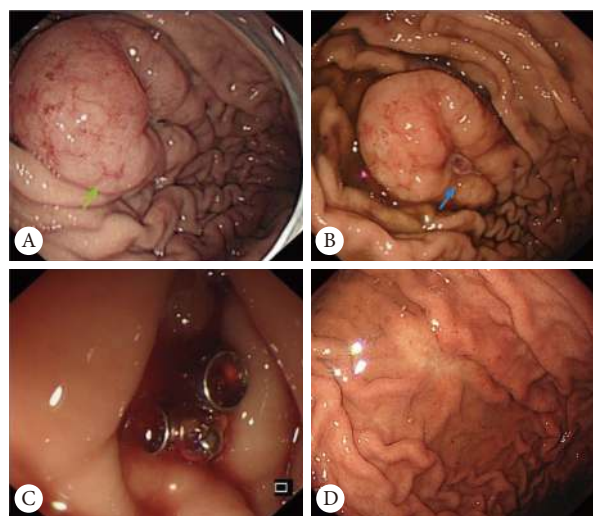


图3 一例胃淋巴瘤再出血后内镜下止血实例

Fig 3 Hemostasis of rebleeding after endoscopic treatment in a case of gastric MALT lymphoma

A: A case of MALT lymphoma (Stage I) located in the middle curvature of gastric body. It presented as Bormman type 1 with dilated submucosa vessels (green arrow); B: The vascular stump was observed in the center of lesion, classified as Forrest Ⅱa (blue arrow); C: Endoscopic treatment with clips; D: Endoscopy revealed complete remission of tumor in the 1-year follow-up evaluation.

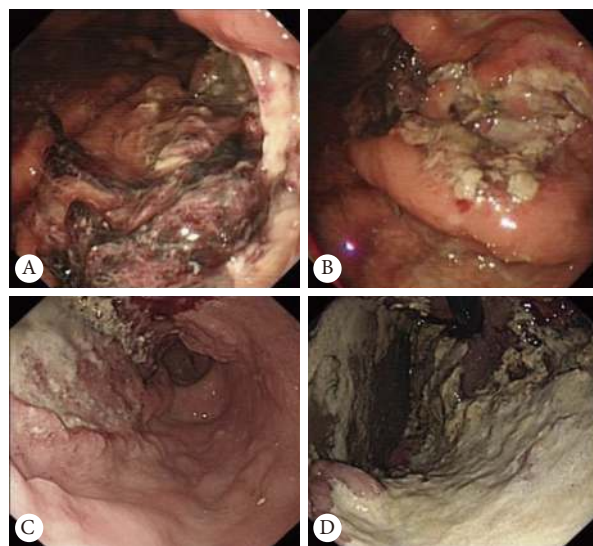


图4 胃淋巴瘤再出血后需外科手术治疗实例

Fig 4 Rebleeding cases of gastric lymphoma required surgical treatment

A and B: A case of NK/T cell lymphoma (Stage Ⅱa) located in the curvature and posterior wall of gastric body. It was classified Bormman type 2 and Forrest Ⅱb; C and D: A case of DLBCL (Stage IV) involved the whole stomach. It was classified Bormman type 2 and Forrest Ⅲ.

2.3 止血后的短期预后

共有12例患者在住院期间进行了针对肿瘤的非手术治疗, 5例MALT患者仅接受根除幽门螺杆菌治疗, 1例MALT直接接受化疗, 1例MALT接受局部放疗。分别有

3例DLBCL及2例Burkitt接受化疗,治疗期间病情平稳,未发生出血、穿孔等治疗相关并发症。

除上述1例患者因再出血放弃治疗,其他患者当中只有1例在住院期间死亡。该例患者为男性,67岁,因“呕吐半月,黑便2 d”入院,入院时血红蛋白124 g/L,休克指数0.8。使用抑酸、止血保守治疗后2 d黑便转黄,完善胃镜检查及病理后,诊断为胃MALT淋巴瘤。虽然消化道出血很快得到控制,但患者血红蛋白仍持续下降至最低64 g/L,经进一步检查后考虑合并自身免疫性溶血性贫血,予激素及环磷酰胺治疗,先后输注21个单位红细胞悬液。治疗期间患者继发肺部细菌合并真菌感染,最终死于重症感染及呼吸衰竭。除该例患者死亡外,其余患者均好转出院。

3 讨论

胃原发淋巴瘤是结外淋巴瘤的好发部位。根据以往文献报道,约10%~30%的胃淋巴瘤患者在诊断时存在消化道出血的表现,但此类报道更多关注胃淋巴瘤在放化疗(包括根除幽门螺杆菌)后的肿瘤转归,而非针对出血本身^[3-4]。结合临床实践,以急性上消化道出血为首表现的胃淋巴瘤患者,将经历药物止血→内镜明确出血原因→病理明确病变性质的流程后,才能确定最终的抗肿瘤治疗方案。但是,确诊淋巴瘤类型往往需要免疫组化、基因重排等较为耗时的检查,在此之前,出血的淋巴瘤患者更多的是急诊科、消化内科等科室治疗,重点关注是出血的止血治疗及后续再出血风险。回顾非曲张静脉上消化道出血的数据,不难发现胃淋巴瘤属于罕见病因,目前仅少数个案报道曾围绕胃淋巴瘤出血的治疗这一领域进行阐述,少有总结性的研究报道^[6-8]。因此本研究以消化道出血为切入点,着重归纳以消化道出血为首表现的胃淋巴瘤患者的临床特点与预后,对于处理此类患者的急性消化道出血具有重要的借鉴意义。

笔者所在医院每年均接受大量以消化道出血紧急入院的患者,近10年检索仅有25例胃淋巴瘤患者首发为急性上消化道出血急诊入院。不排除个别情况下,患者未进行胃镜明确诊断或未进行进一步免疫组化明确淋巴瘤诊断所导致的漏检。但从以往的文献来看,淋巴瘤虽然有30%的患者均存在不同程度消化道出血,但从整体急性上消化道出血急诊入院比例来看,胃淋巴瘤确认是较为少见的原因。

从本研究的数据来看,与以往报道一致,胃淋巴瘤的病理类型几乎都是MALT或DLBCL,以肿瘤形成型的肉眼形态最为常见^[9]。从内镜肉眼观,与其他消化性溃疡

比,具有多形性、多灶性以及好发不典型部位等特点,最终需要病理免疫组化确诊。从淋巴瘤所致消化道出血的临床表现来看,超过1/3的胃淋巴瘤患者存在呕血,需要一定程度的输血治疗维持病情平稳,提示胃淋巴瘤患者完全可以表现为短时间内急剧的大出血,导致临床危象的发生。尽管胃淋巴瘤(尤其MALT)对于放化疗极为敏感,但是如果在出血期处理不当,会导致患者错失后期放化疗的机会,对患者的生命产生威胁。相比其他非曲张静脉出血,胃原发淋巴瘤存在以下不同的地方:第一,胃淋巴瘤内镜下形态多样,能“出血”的淋巴瘤基本表现为溃疡或溃疡型新生物,常规用于胃溃疡所致出血的药物对于胃原发淋巴瘤出血也确实有效。但当溃疡或胃淋巴瘤病灶累及较多血管时,可能需要内镜或介入治疗的干预。但胃原发淋巴瘤累及范围较大,出血若来源于“腐朽”的溃疡基底部组织,钛夹、电凝或其他有效的内镜治疗使用十分受限。但因“淋巴瘤”诊断否定内镜止血的价值也是不恰当的,对于所有能够明确位置的急性上消化道出血,均应该尽力去寻找出血部位并尝试针对出血病灶进行止血。第二,胃淋巴瘤可能表现为多发病灶,此时不仅内镜治疗有难度,对血管介入治疗也存在极大的影响。有研究指出,对于原发淋巴瘤所致急性上消化道出血,血管栓塞治疗虽然可以短期控制出血,但若基础疾病不能及时治疗,还是可能出现其他病灶的出血^[10]。第三,常规用于急性上消化道出血的药物(例如抑酸药、黏膜保护剂等)并不能针对淋巴瘤本身,理论上治疗效果劣于其治疗良性溃疡的效果。出血停止后及时针对肿瘤细胞进行放化疗,是解决问题的理想手段,但临床实践中却很难实施。以笔者所属医院为例,肿瘤的专科治疗往往在肿瘤科或血液科进行。本研究涉及的患者,均未在急诊或消化内科进行过肿瘤专科方面的治疗(除3例MALT患者接受根除幽门螺杆菌治疗外)。其他接受放化疗的患者均是转科后再治疗。虽然最终胃淋巴瘤患者经过积极治疗,没有死于失血性休克的情况,但暴露出现有诊治模式的不足。例如本研究中发生再出血的2例较大的病变,在保守治疗失败后均进行了紧急的外科切除手术。淋巴瘤合并穿孔、出血确实是外科手术的适应症。但是,若这类出血患者在病情基本控制时或者起病时及早进行“急诊”放化疗干预,可能有助于此类患者避免最终的外科切除,保留器官功能。当然,这种说法有待进一步论证,因为从肿瘤治疗的角度,出血也是放化疗过程中可能发生的并发症。究竟何时对出血患者启动淋巴瘤的治疗实际上是一个值得探讨的问题,需要多个学科参与形成多学科讨论的模式。

本研究的结果存在一定局限性。第一,研究设计为回顾性研究且样本量较少,但是以报道的低发病率来看,也很难实施高质量的前瞻研究去验证这一问题,所以本研究仍然提供了临床重要的参考数据。第二,所纳入患者的淋巴瘤分期较早,患者基本情况尚可。对于发生出血的胃淋巴瘤患者,组织学类型及肿瘤分期才是最主要的影响预后的关键因素。以往研究证实对于胃腺癌的止血有助于改善预后,但在胃淋巴瘤,尤其是分期较晚患者中积极进行出血治疗是否有改善预后的价值需要更多数据验证^[11]。

总之,胃淋巴瘤是急性上消化道出血的少见病因之一。常规用于治疗急性上消化道出血的药物可以控制胃淋巴瘤患者的出血症状,但容易发生再出血,需要结合具体情况及早实施针对淋巴瘤的治疗。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] PAPAXOINIS G, PAPAGEORGIOU S, RONTOGIANI D, *et al.* Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10): 2140–2146.
- [2] IKOMA N, BADGWELL B D, MANSFIELD P F. Multimodality treatment of gastric lymphoma. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(2): 405–420.
- [3] GE Z, LIU Z, HUX. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol*, 2016, 14: 85[2021-07-21]. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0821-9>.
- [4] HUANG J, JIANG W, XU R, *et al.* Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *BMC Cancer*, 2010, 10: 358[2021-07-21]. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-358>.
- [5] 中村昌太郎, 松本主之. 胃リンパ腫. *消化器内視鏡*, 2019, 31(4): 609–611.
- [6] FUJISHIRO M, IGUCHI M, KAKUSHIMA N, *et al.* Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*, 2016, 28(4): 363–378.
- [7] OBLEAGA C V, VERE C C, PATRASCU A M, *et al.* Severe upper gastrointestinal bleeding determined by a gastric lymphoma associated with *Helicobacter pylori*-positive atrophic gastritis. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(2): 611–617.
- [8] ZENG Q, DAI J F, CAO H, *et al.* Dieulafoy disease with gastric MALT lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(41): e22651[2021-07-21]. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022651>.
- [9] JUAEZ-SALCEDO L M, SOKOL L, CHAVEZ J C, *et al.* Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274818778256.
- [10] ZHENG L, SHIN J H, HAN K, *et al.* Transcatheter arterial embolization for gastrointestinal bleeding secondary to gastrointestinal lymphoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(11): 1564–1572.
- [11] PARK H, AHN J Y, JUNG H Y, *et al.* Can endoscopic bleeding control improve the prognosis of advanced gastric cancer patients? A retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(7): 599–606.

(2021-08-02收稿, 2021-10-20修回)

编辑 吕 熙