

特种内镜诊断胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤的价值

徐前成 张新军

胃黏膜相关淋巴样组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤是来源于胃黏膜相关淋巴组织的非霍奇金淋巴瘤, 为原发性胃淋巴瘤的主要类型。胃MALT淋巴瘤约占非霍奇金淋巴瘤的8%、MALT淋巴瘤的70%、原发性胃淋巴瘤的50%及所有胃肿瘤的2.5%, 其年发病率约为0.8/10万, 且发病率近年来有增高趋势^[1,2]。

胃MALT淋巴瘤起病隐匿, 早期缺乏特异性临床表现^[3,4], 在常规内镜下可以表现为: ①胃内多发结节状隆起或扁平型肿块; ②单发或多发不规则地图状溃疡, 底平边缘增厚, 胃壁无明显僵硬感; ③异常粗大的黏膜皱襞。上述三种内镜形态特征以溃疡表现最为多见, 但可同时存在^[5,6]。病变好发于胃窦、胃体, 其次为胃底和贲门, 以单个部位受累最为常见。常规内镜下表现与炎症、溃疡、胃息肉、间质瘤、恶性肿瘤等相似, 甚至有时内镜下病理活检也难与胃癌相鉴别, 因此诊断率偏低^[6,7]。

随着内镜技术的发展, 胃MALT淋巴瘤特种内镜下特征逐渐受到关注。放大内镜、窄带成像技术 (narrow-band imaging, NBI)、超声内镜、共聚焦内镜 (confocal endoscopy, CLE) 为胃MALT淋巴瘤的诊断提供了新手段, 提高了该病的诊断率^[8-10]。此外, 特种内镜在胃MALT淋巴瘤的治疗和随访中亦发挥重要作用。本次研究从放大内镜联合NBI、超声内镜、CLE三个方面对胃MALT淋巴瘤的诊断价值作一综述。

1 放大内镜联合NBI技术

放大内镜可以清晰显示胃黏膜的腺管开口和微血管等微细结构的变化, 提高病变的早期诊断

率。NBI技术依靠光谱组合来显现血管和黏膜表面的细微变化, 实现了内镜下“光染色”。放大内镜联合NBI技术能够使内镜医生从黏膜和血管的微细结构对病变进行观察, 并指导靶向活检, 有助于胃MALT淋巴瘤的诊断。

Ono等^[11-13]将胃MALT淋巴瘤放大内镜下的表现归纳为三种特征: 腺窝上皮消失、腺窝上皮肿胀、异常血管形成。治疗前, 腺窝上皮消失和异常血管形成在所观察的胃MALT淋巴瘤病人中均为阳性, 而腺窝上皮肿胀阳性率则为52.4%。腺窝上皮消失的灵敏度和特异度均较高, 分别为94.6%和100%。而腺窝上皮肿胀的灵敏度则较低, 仅为30.3%。治疗后, 放大内镜下表现为腺窝上皮消失和不规则血管形成阴性的患者, 其完全缓解率达90%以上, 而腺窝上皮肿胀阴性的患者的完全缓解率为81.8%。缺乏异常血管形成在治疗疗效评估中最具价值, 其灵敏度和特异度均为85.7%。放大内镜下, 该异常微血管较胃炎更大、更易显露, 与胃癌相比则更大、更长。

2012年Nonaka等^[14]根据该异常血管形态将其命名为“树样表现”(tree-like appearance, TLA)。TLA具有以下优点: 首先, TLA在活检部位的选择上有较大的提示价值, 能够引导内镜医生进行靶向活检, 提高诊断的准确性。其次, TLA可用于后期随访中评估疗效, 甚至优先于活检结果。在对胃MALT淋巴瘤患者后期随访中发现, TLA在治愈患者中全部消失, 而在治疗无效的患者中仍然存在。再者, TLA在与早期未分化胃癌鉴别中有较大意义。早期未分化胃癌中腺样结构也同样消失, 但其异常血管直径表现为卷曲和畸形, 与胃MALT淋巴瘤的TLA不同。

然而, 这一技术较难实施, 因为胃MALT淋巴瘤一般位于胃深层部位, 内镜表现容易受胃黏液和幽门螺旋杆菌感染的影响。此外, 并非所有胃MALT淋巴瘤患者均有TLA。2014年Nonaka等^[15]进一步对16例胃MALT淋巴瘤患者行放大内镜联合NBI检查, 结果

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.019

基金项目: 宁波市优秀中青年卫生技术人才基金资助

作者单位: 315000 浙江宁波, 宁波大学医学院附属医院 消化内科

通讯作者: 张新军, Email: zhangxinjun@nbu.edu.cn

显示12例患者存在TLA,阳性率为75%。因此,对于放大内镜联合NBI下缺乏典型TLA改变的病变,当临床高度怀疑时,亦不能排除胃MALT淋巴瘤的诊断,需进一步完善病理活检、免疫组化、其他特种内镜、影像等检查以助诊断。

2 超声内镜

超声内镜实现内镜与超声的联合,可以扫描病变处腔道的层次结构及外周脏器的情况,直观地显示病变起源、浸润深度和范围,可准确地对浸润性疾病进行分期,并指导治疗和随访。

首先,超声内镜下胃MALT淋巴瘤特殊的声透壁回声形态有助于与其他胃肿瘤相鉴别。不同类型胃MALT淋巴瘤具有以下声像特征:①浅表浸润型:病变处主要以黏膜层增厚为主,黏膜下层及肌层增厚不明显;②弥漫浸润型:胃壁弥漫性增厚明显,病变主要波及黏膜层及黏膜下层,局部与肌层分界欠清;③肿块型:病变处正常胃壁层次结构消失,代之以低回声团块并突向腔内;④混合型:可见病变在胃壁内弥漫浸润,局部像肿块样低回声结构突向腔内,壁外可扫及肿大淋巴结^[9,16,17]。但超声内镜下有时较难区分具体类型,如声像提示浸润型病灶时,可与胃癌尤其是皮革胃混淆,其在超声声像上有相似之处,必要时可在超声内镜引导下细针吸取细胞学(fine needle aspiration cytology, FNAC)以确诊^[18]。然而, FNAC对胃MALT淋巴瘤的诊断价值临床上尚有争议,美国国家综合癌症网最新的非霍奇金淋巴瘤诊疗指南提出:胃MALT淋巴瘤的诊断需要病理活检,而FNAC不足以作为诊断依据^[19]。

其次,胃MALT淋巴瘤的分期与治疗及预后密切相关^[20],而超声内镜能够指导其分期。欧洲胃肠淋巴瘤学会提出改良的TNM分期,涵盖了胃肠淋巴瘤最重要的3个特征即浸润深度、淋巴结转移及肿瘤播散情况。有研究指出超声内镜对胃MALT淋巴瘤T分期的诊断准确率为80%~92%,N分期为77%~90%。超声内镜诊断胃周淋巴结转移,准确性可达95%,优于腹部CT检查,但远处淋巴结转移仍依赖CT检查^[21]。

此外,超声内镜对预测胃MALT淋巴瘤治疗反应及随访也有重要价值^[22,23]。有学者报道一般局限于黏膜层的胃MALT淋巴瘤患者对Hp根除治疗反应较好,根除后疾病的完全缓解率为77.8%,而浸润超过黏膜下层者其完全缓解率只有12.5%^[24]。因此,通过超声内镜以对患者的进行动态随访,通过声像改

变能了解病变处治疗前后的结构变化,判断MALT淋巴瘤的缓解、复发或治疗抵抗等情况,已有Vetro等^[23]学者证实超声内镜有助于低度恶性MALT淋巴瘤复发的早期监测。但超声内镜对治疗后的随访价值迄今尚未有统一标准,有学者认为超声内镜在随访疗效时因其声像学结构变化表现落后于组织学改变,且胃镜病理活检复查已有较高的判断价值,因而其随访中地位依然次于普通胃镜下活检^[9,25]。

3 CLE

CLE能进行共聚焦显微镜检查,达到光学活检的目的。不需活检和组织病理检查即可获得消化道黏膜层高度放大的横切面的图像,清晰辨认组织结构、细胞及亚细胞结构,达到即时高分辨率的组织学诊断。CLE不仅可以观察胃小凹的变化,还可以清晰地显示黏膜层微血管的形态。有研究表明CLE下微血管的走行、血管的直径、血管壁甚至血细胞均可辨别^[26]。

Nonaka等^[27]在2014年首次报道胃MALT淋巴瘤在CLE下的图像特点,可见胃腺体结构的消失,深色细胞密集浸润排列,而其周边的正常黏膜组织则显示为规则圆形或椭圆形的隐窝和正常的上皮细胞,并且证实CLE下病变范围与组织病理所提示的范围一致。Dolak等^[10]对24例胃MALT淋巴瘤的研究发现,CLE诊断胃MALT淋巴瘤的灵敏度和准确度分别为93%和100%,高于普通白光和超声内镜。然而,CLE自黏膜表面至黏膜下的深度最大为250 μm,因此对于更深层次的胃MALT淋巴瘤诊断有一定缺陷,仍需依靠组织活检进一步确诊。

CLE可帮助内镜医生根据组织学诊断及及时采取治疗措施,避免重复的内镜检查 and 多次活检的并发症。CLE诊断胃MALT淋巴瘤极具前景,但目前报道并不多,需进一步研究。

综上所述,由于常规内镜的局限性,利用特种内镜诊断胃MALT淋巴瘤具有广泛的前景。放大内镜联合NBI显示血管和微结构改变、超声内镜明确肿瘤分期、CLE进行实时黏膜层描述将为胃MALT淋巴瘤的诊断提供更多具有临床意义的手段。

参考文献

- 1 Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 27-33.
- 2 沈海燕, 阮水良, 于亚威, 等. 原发性胃淋巴瘤内镜表现及病理学特点分析 [J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(2):

- 202-204.
- 3 Chen Y, Chen Y, Chen S, 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):2119.
 - 4 Fischbach W. Gastric MALT lymphoma update on diagnosis and treatment[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(6):1069-1077.
 - 5 禹晶, 张秉全, 林佰艳, 等. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤临床与胃镜表现分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(9): 998-1000.
 - 6 Vetro C, Romano A, Amico I, et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36):12993-13005.
 - 7 Chang ST, Menias CO. Imaging of primary gastrointestinal lymphoma[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2013, 34(6):558-565.
 - 8 Norimura D, Fukuda E, Yamao T, et al. Gastrointestinal: gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma observed by magnifying endoscopy with narrow band imaging[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(5):987.
 - 9 Janssen J. The impact of EUS in primary gastric lymphoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23(5): 671-678.
 - 10 Dolak W, Kiesewetter B, Mullauer L, et al. A pilot study of confocal laser endomicroscopy for diagnosing gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(7):2879-2885.
 - 11 Ono S, Kato M, Ono Y, et al. Target biopsy using magnifying endoscopy in clinical management of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(7):1133-1138.
 - 12 Ono S, Kato M, Ono Y, et al. Magnified endoscopic images of gastric MALT lymphoma before and after treatment[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(Suppl 1):E328.
 - 13 Ono S, Kato M, Takagi K, et al. Long-term treatment of localized gastric marginal zone B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma including incidence of metachronous gastric cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4):804-809.
 - 14 Nonaka K, Ishikawa K, Arai S, et al. A case of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in which magnified endoscopy with narrow band imaging was useful in the diagnosis[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(4):151-156.
 - 15 Nonaka K, Ohata K, Matsuhashi N, et al. Is narrow-band imaging useful for histological evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after treatment?[J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(3):358-364.
 - 16 吴云林, 朱燕华. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床研究[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2012, 2(3):1-5.
 - 17 Caletti G, Fusaroli P, Togliani. EUS in MALT lymphoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(4 Suppl):S21-26.
 - 18 Ogura T, Tajika M, Hijioka S, et al. First report of a mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the esophagus diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration(EUS-FNA)[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(2 Suppl): E167-168.
 - 19 Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-hodgkin's lymphomas[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 3(8):288-344.
 - 20 Fusaroli P, Buscarini E, Peyre S, et al. Interobserver agreement in staging gastric malt lymphoma by EUS[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(6): 662-668.
 - 21 Vetro C, Chiarenza A, Romano A, et al. Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: how endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(3):179-185.
 - 22 Pavlovic AR, Krstic M, Tomic 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.
 - 23 Vetro C, Romano A, Chiarenza A, et al. Endoscopic ultrasonography in gastric lymphomas: appraisal on reliability in long-term follow-up[J]. *Hematol Oncol*, 2012, 30(4): 180-185.
 - 24 El-Zahabi LM, Jamali FR, El-Hajj II, et al. The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(1):89-96.
 - 25 Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, et al. Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma?[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):351-356.
 - 26 李晨, 吴云林. 共聚焦激光显微内镜对上消化道疾病的诊断价值[J]. *医学综述*, 2010, 16(24):3815-3818.
 - 27 Nonaka K, Ohata K, Ban S, et al. Confocal laser endomicroscopic and magnifying narrow-band imaging findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (Suppl 1):E641-642.

(收稿日期 2017-05-08)

(本文编辑 蔡华波)