

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.12.015

原发性肠道滤泡性淋巴瘤三例

柯毅恒 汤淇 阮水良

【摘要】 原发性肠道滤泡性淋巴瘤(D-FL)是一种罕见的疾病,目前其生物学特性和临床进展尚不清楚。该文报道了3例原发性肠道滤泡性淋巴瘤患者,平均年龄为51岁,均为体检时发现,2例患者无不适主诉,1例患者感上腹部不适伴乏力,入院后经完善CT及胃镜检查,最后均通过病理活检确诊。2例患者因无症状拒绝治疗,随访至今病情均未进展,1例患者予R2方案(奥妥珠单抗+来那度胺)化学治疗1年余,至截稿日患者有时感上腹部不适、乏力及夜间盗汗。该3例患者的诊治过程提示,D-FL生物学行为通常为惰性,无症状患者可考虑定期随访观察,对于有症状的年轻患者如患者同意可积极治疗。目前国内外尚无D-FL的诊治指南及共识,该文报道3例患者的诊治过程,以期拓宽临床医生对D-FL的诊治思路。

【关键词】 原发性肠道滤泡性淋巴瘤;胃镜;诊断;治疗

Duodenal-type follicular lymphoma : a report of three cases Ke Yiheng[△], Tang Qi, Ruan Shuiliang.[△] *Jiaxing University Master Degree Cultivation Base, Zhejiang Chinese Medical University, Jiaxing 314000, China*
Corresponding author, Ruan Shuiliang, E-mail: ruanguan@aliyun.com

【Abstract】 Duodenal-type follicular lymphoma (D-FL) is a rare disease. At present, biological characteristics and clinical progression of D-FL are still unclear. In this article, three patients with D-FL were reported, with an average age of 51 years. All patients were diagnosed during physical examination. Two patients had no complaints, and one patient reported upper abdominal discomfort and fatigue. After admission, all patients underwent CT and gastroscopy, and the diagnosis of D-FL was finally confirmed by pathological biopsy. Two patients refused treatment because of no symptoms, and the disease did not progress during follow-up. One patient received R2 regimen (obinutuzumab + lenalidomide) chemotherapy for more than 1 year. Upon the submission date, he occasionally felt epigastric discomfort, fatigue and night sweats. The diagnosis and treatment of these three patients suggest that biological behaviors of D-FL are constantly indolent. Regular follow-up observation can be considered for asymptomatic patients, and active treatment can be performed for symptomatic young patients if they accept. At present, there is no guideline or consensus on the diagnosis and treatment of D-FL at home and abroad. The diagnosis and treatment process of three patients are reported, aiming to deepen clinicians' understanding of diagnosis and treatment of D-FL.

【Key words】 Duodenal-type follicular lymphoma; Gastroscopy; Diagnosis; Treatment

滤泡性淋巴瘤(FL)是一种常见的惰性B细胞淋巴瘤,可原发或继发累及胃肠道等结外部位。FL占原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤的1%~4%,其中累及十二指肠的FL已被公认为一种独特的疾病实体,即原发性肠道滤泡性淋巴瘤(D-FL)^[1]。D-FL通常表现为惰性,大多数D-FL患者无特异性临床表现,一般于体检的过程中偶然发现,给临床医生的诊断带来极大的挑战。本文报道3例D-FL的诊治经过,旨在为提高D-FL诊疗水平提供借鉴和参考。

病例资料

病例1 患者女,49岁,2019年6月20日于本院常规体检,主诉无明显不适,体格检查无殊。否认高血压、糖尿病等其他病史。血常规、血生化、肿瘤标志物等实验室检查均未见明显异常。腹部CT平扫示胃窦部胃壁稍增厚,肝囊肿,胰头部脂肪浸润。B超未见体表及腹腔深部淋巴结肿大。结肠镜示结肠黏膜未见异常。胃镜示十二指肠降段黏膜散在息肉样增生,表面粗糙,色灰白,病

基金项目:嘉兴市科技计划项目(2021AD30101)

作者单位:314000 嘉兴,浙江中医药大学嘉兴学院联培基地(柯毅恒,汤淇);314000 嘉兴,嘉兴学院附属第二医院消化内科(阮水良)
通信作者,阮水良, E-mail: ruanguan@aliyun.com

变分布于十二指肠乳头周围, 占肠腔周径 1/2~2/3 (图 1A); 病灶黏膜病理: 十二指肠乳头周围淋巴组织增生, 黏膜内多个淋巴滤泡结构 (图 1B)。免疫组化: 肿瘤细胞 CD20 (+), CD10 (+), Bcl-2 (+), Bcl-6 (+), CD3 (-), CD5 (-), Ki-67 (+, 5%~10%), CD21 FDC (+)。结合 HE 染色及免疫表型诊断为 D-FL (1 级)。患者因无任何临床症状拒绝治疗, 鉴于 D-FL 属于惰性淋巴瘤, 预后较好, 建议患者定期胃镜检查观察。2021 年 4 月外院复查胃镜示十二指肠降部乳头处黏膜粗糙 (图 1C), 该处组织病理为十二指肠降部黏膜慢性炎伴息肉状增生。确诊 D-FL 4 年, 电话随访至截稿日患者主诉无不适感, 虽未采取相关治疗, 但疾病无进展迹象。

病例 2 患者男, 62 岁, 2022 年 1 月 12 日因“健康体检”就诊于本院, 患者无任何临床症状, 体格检查无特殊。既往史: 有高血压病史 30 年余, 否认糖尿病、淋巴瘤等病史。实验室检查未见明显异常。胃镜示十二指肠未见黏膜病变 (图 2A); 结肠镜示横结肠见数枚大小约 0.3 cm × 0.2 cm 息肉样增生 (图 2B); 乙状结肠见 1 枚大

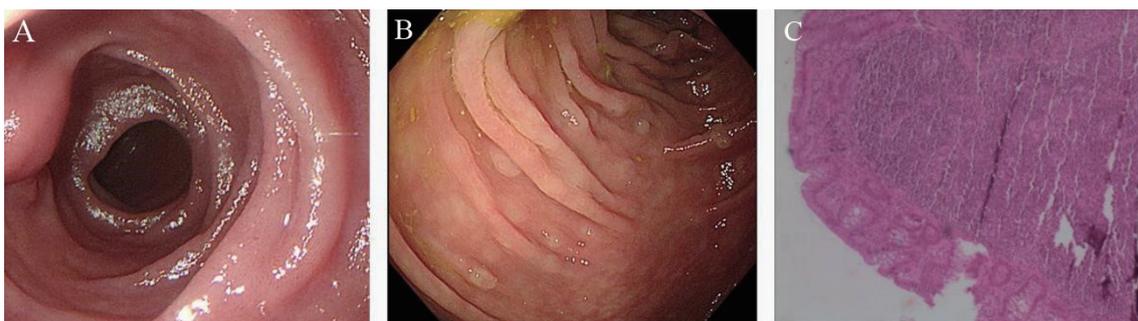
小约 1.5 cm × 1.5 cm 黏膜下隆起, 有蒂, 表面光滑, 色红; 结肠上述 2 个病灶区予以组织活检。活检病理结果: (横结肠) 息肉伴淋巴组织增生活跃 (图 2C); (乙状结肠) 管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变。横结肠活检组织免疫组化表型: 肿瘤组织 CD20 (+), Bcl-2 (+), Bcl-6 (+), Pax-5 (+), CD10 (+), CD21 (FDC+), CD79a (+), CD3 (-), CD5 (-), Ki-67 (+, 约 10%), Cyclin D1 (-), LMO2 (+); 初步诊断为 D-FL。病理切片经多家上级医院会诊, 诊断结果一致, 确诊为 D-FL (1 级)。患者因无明显临床症状拒绝进一步治疗, 遂建议患者观察随访。电话随访 1 年, 患者未行任何药物治疗, 病情无进展。

病例 3 患者女, 42 岁, 2017 年 12 月 6 日因“健康体检”就诊于本院, 行胃镜检查示十二指肠降部黏膜浅表性改变 (图 3A), 当时未取活检。患者当时主诉无明显不适。2022 年 3 月因“上腹部不适 2 周”于本院就诊。体格检查无殊。否认高血压、糖尿病、淋巴瘤等病史。总胆固醇 >6.40 mmol/L, 余实验室检查未见明显异常; 胃镜示十二指肠降部见黏膜颗粒状改变 (图 3B), 病灶处病理结果:



注: A 为 2019 年 6 月胃镜下十二指肠降段黏膜表现; B 为 2021 年 4 月胃镜下十二指肠降段黏膜表现; C 为十二指肠降段黏膜病理结果 (HE 染色, ×40)。

图 1 病例 1 D-FL 患者胃镜及病理图片

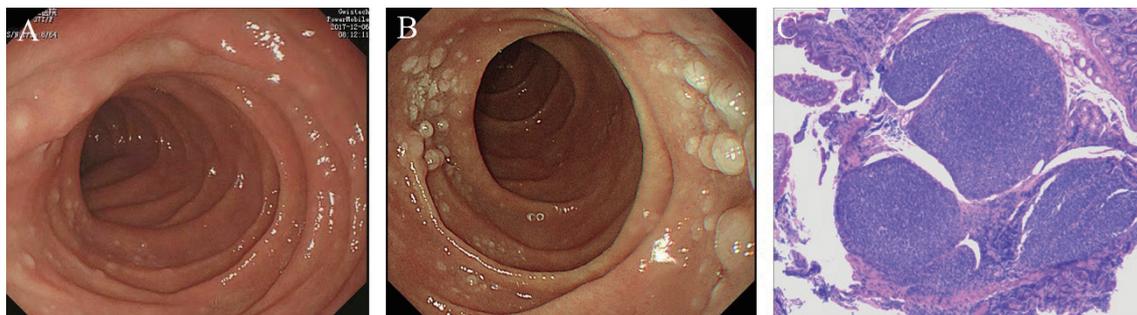


注: A 为胃镜下十二指肠降部黏膜表现; B 为结肠镜下横结肠黏膜表现; C 为横结肠黏膜病理结果 (HE 染色, ×40)。

图 2 病例 2 D-FL 患者胃镜及病理图片

FL (I级) (图 3C); 免疫组化标记结果: 肿瘤细胞 CD20 (+), CD10 (+), Bcl-2 (生发中心 +), Bcl-6 (+), Ki-67 (+, 5%~15%), CD21 (肿瘤性滤泡边缘 +), LMO2 (+), CD3 (-)。结肠镜显示结肠多发息肉, 病理结果示增生性息肉。右侧髂后上棘行骨髓穿刺活检, 组织送检结果: 流式细胞免疫表型、TCR 基因重排、Ig 基因重排、骨髓组织学均未见明显异常; PET/CT: 全身氟代脱氧

葡萄糖代谢未见异常增高; 结合 HE 染色及免疫表型并排除系统性淋巴瘤累及十二指肠, 确诊为 D-FL (I级)。排除禁忌后于 2022 年 4 月起予 R2 方案化学治疗, 具体为: “奥妥珠单抗针 1 g, d1, 来那度胺 5 mg, d1~5”, 每次奥妥珠单抗治疗后均有畏寒低热, 3 d 后可消退。电话随访患者至截稿日, 目前化学治疗方案同前, 主诉有时感上腹部不适, 伴夜间盗汗, 感乏力, 其余无明显不适。



注: A、B 分别为 2017 年 12 月、2022 年 3 月胃镜下十二指肠降部黏膜表现; C 为 2022 年 3 月十二指肠降部黏膜病理 (HE 染色, $\times 40$)。

图 3 病例 3 D-FL 患者胃镜及病理图片

讨 论

FL 是常见的惰性 B 细胞淋巴瘤, 其中 3 级 FL 属于侵袭性肿瘤, 总体预后差^[2]。D-FL 因通常局限于十二指肠且其生物学行为惰性, 2016 年 WHO 首次将其列为 FL 的一种特殊亚型^[3]。

FL 比较罕见, 常发生于中老年人, 据文献报道日本患者发病时中位年龄 65 岁, 中国患者发病年龄较日本年轻, 男女发生率无明显差异^[45]。D-FL 特征是小肠黏膜限制性受损, 无肠外表现, 很少引起临床症状, 多数患者因健康体检行内镜检查期间意外发现病变, 这些与多数国内外文献报道符合^[45]。内镜表现典型, 为单发或多发结节或颗粒状病变, 多发性病变相对常见, 本组 3 例均为多发。D-FL 的好发部位是十二指肠降部, 也可累及胃、十二指肠其他部位、空肠、回肠、结肠及直肠, 如病例 2 为 D-FL 仅累及结肠, 同时发现乙状结肠腺瘤, 因 D-FL 累及结肠少见, 若内镜医生认识不足, 易被误认为是腺瘤型息肉予以切除。此外, Giotis 等^[6]在直肠微小息肉中发现 D-FL, 因此他们建议内镜医生如果没有足够经验都应将微小息肉行组织病理学检查, 避免漏诊。

D-FL 作为 FL 的特殊亚型, 确诊 D-FL 首先要

借助组织病理诊断及免疫组化分析确立 FL 的诊断, 再排除系统性 FL 累及胃肠道所致病变。经我院多学科会诊讨论后认为, 本组 3 例均镜下表现为肠黏膜内多个淋巴滤泡结构, 滤泡生发中心扩大, 套区萎缩变薄, 滤泡主要由中心细胞样小淋巴细胞构成, 可见少量散在的中心母细胞, 分级相当于经典型 FL1 级。滤泡树突细胞网呈环状包绕滤泡, 中央部分区域缺失; 免疫表型显示肿瘤细胞表达 CD20、CD10、Bcl-6、Bcl-2, 不表达 CD3、CD5、CD43、Cyclin D1, Ki-67 阳性指数低, 约 5%~15%, 部分患者显示肿瘤细胞表达 Pax-5、LMO2。在形态学和免疫表型上 D-FL 与经典型低级别 FL (系统性 FL) 无明显差异, 而经典型低级别 FL 浸润更广泛, 常伴有全身淋巴结肿大, 内镜下多显示腔外压迫性病变^[7]。本组 3 例均符合 D-FL 的诊断标准, 均可排除是系统性 FL 累及肠道病变。

FL 的组织病理学上可分为 1 级、2 级、3 级 (3A 和 3B), 3B 级属于侵袭性淋巴瘤。D-FL 多为 FL1~2 级, 生物学行为惰性, 大部分病例预后良好, 甚至部分可自愈, 但少数可进展为组织学 3A 级、系统性淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等, 进展后予以积极治疗仍可达到缓解的疗效^[8]。D-FL 的治疗方法包括随诊观察、放疗、利妥昔单抗治

疗、R-CHOP 方案化学治疗以及其他的治疗方案,组织学分级为 1~2 级的 D-FL 目前认为以随访观察为主^[9]。Mori 等^[10]研究发现 D-FL 患者中,接受治疗后的 3 年无进展生存率与观察随访的 3 年无进展生存率基本一致。Yuda 等^[11]报道 Ki-67 阳性指数 $\geq 10\%$ 是影响 FL 患者随诊观察结束时间的重要因素,本组病例 3 的 Ki-67 阳性指数为 5%~15%,且有上腹部不适症状,最终选择奥妥珠单抗联合来那度胺治疗。Saburi 等^[4]报道 23 例 D-FL 中有 2 例患者发生组织学改变进展成弥漫大 B 细胞淋巴瘤,一例患者 21 个月后进展, R-THP-COP 治疗后部分缓解,另一例患者 8.3 年后进展累及到骨髓,使用免疫制剂及生物制剂治疗无果后采取同种异体外周血干细胞移植,最终获得完全缓解。Saito 等^[9]曾报道 5 例治疗干预后随访超过 10 年的 D-FL,其中两例为累及骨髓的晚期 D-FL 患者,5 例患者均接受利妥昔单抗治疗,2 例患者联合了放疗,最终均获得完全缓解,但是在随访过程中有 3 例患者出现了复发,一例经治疗后再次完全缓解,一例病变自然消失,另一例患者在第一次完全缓解 13 年后全身广泛复发,活检结果显示,FL 病变转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,尽管患者接受了多种化学治疗,但仍于 4 年后去世。以上鉴于 D-FL 总体预后较好,对于早期无症状 D-FL 患者,随诊观察是最佳治疗策略,应避免过度治疗所带来的不良反应,当观察到疾病进展或出现症状时再行进一步治疗,但对于晚期 D-FL 患者,尽管治疗后可达完全缓解,仍需要长期随访,因为可能出现致命性的复发。

综上所述,因 D-FL 较为罕见,内镜医师及病理医师可能因认识不足而致漏诊。病理科医师应对富淋巴组织的病理组织提高警惕,通过 HE 染色结合免疫表型能明确诊断。目前早期的无症状 D-FL (1~2 级) 患者,建议随访为主,如出现不适症状或疾病进展时再治疗。

参 考 文 献

- [1] Anderson J R, Armitage J O, Weisenburger D D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol*, 1998, 9 (7): 717-720.
- [2] 宋萌萌, 李曦芝, 骆志成. 以皮肤结节为首诊表现的滤泡性淋巴瘤转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤一例. *新医学*, 2022, 53 (4): 301-304.
- [3] Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375-2390.
- [4] Saburi M, Kondo Y, Ogata M, et al. Development of diffuse large B-cell lymphoma from duodenal type follicular lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *Int J Hematol*, 2020, 112 (5): 658-665.
- [5] 陈青, 张燕林, 何妙侠, 等. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤 22 例回顾性分析. *临床与实验病理学杂志*, 2019, (9): 1112-1114.
- [6] Giotis I, Tribonias G, Zacharopoulou E, et al. A rare case of duodenal-type follicular lymphoma in rectum appearing as hyperplastic polyp with metachronous appearance in duodenum and stomach. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14 (6): 1632-1636.
- [7] Maeshima A M, Taniguchi H, Suzuki T, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics of gastric follicular lymphomas and duodenal follicular lymphomas. *Hum Pathol*, 2017, 65: 201-208.
- [8] 韩志宏, 王洋, 刘坤, 等. 十二指肠型滤泡性淋巴瘤 1 例报道. *诊断病理学杂志*, 2020, 27 (2): 125-127.
- [9] Saito M, Mori A, Tsukamoto S, et al. Duodenal-type follicular lymphoma more than 10 years after treatment intervention: a retrospective single-center analysis. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14 (8): 1552-1561.
- [10] Mori M, Kobayashi Y, Maeshima A M, et al. The indolent course and high incidence of t (14; 18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol*, 2010, 21 (7): 1500-1505.
- [11] Yuda S, Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, et al. Clinicopathological factors and tumor microenvironment markers predicting watch-and-wait discontinuation in 82 patients with follicular lymphoma. *Eur J Haematol*, 2021, 107 (1): 157-165.

(收稿日期: 2023-07-25)

(本文编辑: 杨江瑜)