

# 原发性胃肠道淋巴瘤的诊疗进展

田丰宇 于岩波

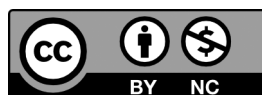
山东大学齐鲁医院消化内科, 济南

**摘要** | 原发性胃肠道淋巴瘤 (Primary Gastrointestinal Lymphomas, PGIL) 是一种较为罕见的肿瘤亚型, 占有结外淋巴瘤的 5%–20%, 其包括了弥漫性大细胞 B 淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、原发性结外滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、肠道 T 细胞淋巴瘤等多种淋巴瘤。PGIL 的发病率日益增高, 随着影像诊断技术的不断进步, 对于胃肠道淋巴瘤的诊疗逐步精确化。本篇综述了 PGIL 各部位 (胃、小肠、结直肠) 常见病理类型, 诊断方法、常见临床表现、治疗方法以及生存预后等因素。为临床医师对 PGIL 的诊疗提供理论支持。

**关键词** | 胃肠道; 淋巴瘤; 病理; 诊断; 临床表现; 治疗

Copyright © 2021 by author (s) and SciScan Publishing Limited

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



## 1 引言

原发性胃肠道淋巴瘤 (Primary Gastrointestinal Lymphomas, PGIL) 是一种较为罕见的肿瘤亚型, 占有结外淋巴瘤的 5%–20%, 并占胃肠道肿瘤的 1%–4%, 主要累及的器官包括了胃、小肠、结直肠, 其中胃是最常见的发病部位<sup>[1]</sup>。在确诊时, 大多数患者诊断为独立的胃肠道受累, 但也可能伴有淋巴结扩散, 以及骨髓受累<sup>[2]</sup>。B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞均可产生 PGIL, 但 B 细胞淋巴瘤的发生率 (90%) 远高于 T 细胞淋巴瘤 (10%)<sup>[3]</sup>。PGIL 主要发生于 50 岁以上的

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (NSFC 82070540, 81670486)。

作者简介: 田丰宇, 山东大学齐鲁医院, 住院医师, 研究方向: 消化道肿瘤的内镜特征, E-mail: tianfengyu001@yeah.net; 于岩波, 山东大学齐鲁医院, 副主任医师, 研究方向: 炎症性肠病、功能性胃肠疾病、消化道早癌发病机制, E-mail: yuyanbo2000@126.com。

文章引用: 田丰宇, 于岩波. 原发性胃肠道淋巴瘤的诊疗进展 [J]. 临床医学前沿, 2021, 3 (4): 84–99. <https://doi.org/10.35534/fcm.0304011>

患者中，男性患病的概率是女性的 2–3 倍<sup>[4]</sup>，且发病率日益增高<sup>[5]</sup>。PGIL 的易感因素包括了人类免疫缺陷病毒、EB 病毒、丙型肝炎病毒、幽门螺旋杆菌、感染，炎症性肠病，免疫抑制及化疗等<sup>[6]</sup>。临床管理方面，特别是治疗策略，通常是针对他们的组织学类型以及它们在消化道内的位置。

## 2 病理分型

现有的关于 PGIL 病理分型的报道中，除了极少量的霍奇金淋巴瘤病例，绝大多数为非霍奇金淋巴瘤（Non-Hodgkin Lymphomas, NHL）。原发性胃肠道 NHL 最常见的部位是胃（占有所有病例的 60%–75%），其次是小肠和结肠（见图 1）<sup>[7]</sup>。其中绝大部分为 B 细胞来源的淋巴瘤，而 T 细胞来源的淋巴瘤较为少见。根据世界卫生组织的分类，B 细胞淋巴瘤分为弥漫性大细胞 B 淋巴瘤（Diffusion Large B-cell Lymphoma, DLBCL）、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤（Mucosa-associated Lymphoid Tissue, MALT）、套细胞淋巴瘤（Mantle Cell Lymphoma, MCL）、伯基特淋巴瘤（Burkitt Lymphoma, BL）和滤泡性淋巴瘤（Follicular Lymphoma, FL）<sup>[8]</sup>。肠道 T 细胞淋巴瘤包括了肠病相关 T 细胞淋巴瘤（Enteropathy-associated T-cell Lymphoma, EATL）和嗜单形上皮 T 细胞淋巴瘤（Monomorphic Epitheliotropic T Cell Lymphoma, MEITL）。DLBCL 是 PGIL 最常见的组织学亚型<sup>[9]</sup>。在 NHL 中，不同地区常见的亚型也各不相同，如在西方国家 MALT 和 DLBCL 是常见的亚型，而在发展中国家 BL 等淋巴瘤更为常见<sup>[1]</sup>。

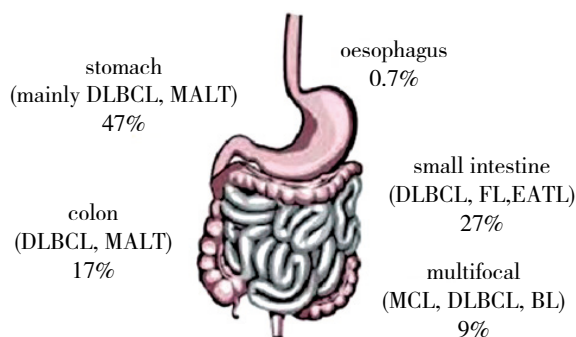


图 1 原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤部位分布

Figure 1 Distribution of primary non-Hodgkin's lymphoma in the gastrointestinal tract

## 2.1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

胃肠道内最常见的 B 细胞淋巴瘤是 DLBCL，原发性胃肠道相关 DLBCL 约占结外 DLBCL 病例的 1/3<sup>[1]</sup>。DLBCL 最常见于胃部，占胃淋巴瘤的 30%–40%<sup>[10]</sup>，同时也是最常见的肠道淋巴瘤<sup>[11]</sup>。DLBCL 由快速增殖的细胞组成，比其他 B 细胞淋巴瘤更具侵袭性。基于基因表达谱，DLBCL 分为两个分子亚组：活化 B 细胞样和生发中心 B 细胞样，大约 10%–20% 的病例不能被分类<sup>[12]</sup>。胃肠道 DLBCL 通常在早期就被诊断出来，一般无骨髓浸润，国际预后指数低或中等。与其他结外和结内 DLBCL 相比，胃肠道 DLBCL 的预后更好。López-Guillermo 等人的一项回顾性研究显示，胃肠道 DLBCL 患者的五年生存率为 62%，而整体 DLBCL 为 52%<sup>[13]</sup>。

## 2.2 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤

MALT 主要发生在胃部，约占原发性胃淋巴瘤的 50%<sup>[14]</sup>。胃 MALT 通常在早期被诊断出来，内窥镜检查显示黏膜浅表的多灶性病变，多数患者为 I 期或 II 期疾病（Lugano 分期系统），而肠道 MALT 可能会浸润到肠壁。已有报道大约 75% 的幽门螺杆菌阳性胃 MALT 在幽门螺杆菌根除治疗后获得完全缓解，现有证据表明幽门螺杆菌感染与 MALT 存在一定的关联<sup>[15, 16]</sup>。淋巴样细胞通过慢性幽门螺杆菌感染吸引到胃 MALT 组织。当这些细胞受到幽门螺杆菌的持续刺激时，它们会产生 MALT。实验研究表明，在 13 种不同的幽门螺杆菌菌株中，只有 1 种能够刺激 B 细胞增殖并通过 T 细胞产生 IL-2<sup>[17]</sup>。Planelles 等人的研究发现 MALT 淋巴瘤表达高水平的增殖诱导配体 APRIL，这是一种对维持 B 细胞增殖至关重要的新型细胞因子<sup>[18]</sup>，而幽门螺杆菌和幽门螺杆菌特异性 T 细胞能刺激巨噬细胞产生 APRIL<sup>[19]</sup>。此外，幽门螺杆菌可以将 CagA 蛋白直接转移到 B 细胞中，导致细胞外信号调节激酶激活和 Bcl-2 表达上调，导致细胞凋亡抑制<sup>[20]</sup>。在幽门螺杆菌感染过程中，正常 B 细胞通过 t(11; 18)(q21; q21)、t(1; 14)(p22; q32) 和 t(14; 18)(q32; q21) 三种染色体易位转化为恶性克隆，产生核因子  $\kappa$ B 的激活，在免疫、炎症和凋亡中发挥作用<sup>[16, 21]</sup>。研究表明，t(11; 18)(q21; q21) 在决定 MALT 淋巴瘤

的 CagA 阳性幽门螺杆菌感染的患者中更为普遍<sup>[22]</sup>。

## 2.3 滤泡性淋巴瘤

FL 较为罕见，胃肠道 FL 大多数发生十二指肠。原发性十二指肠型 FL 被定义为 FL 的一种变体，具有独特的临床和生物学特征，惰性淋巴瘤为主，通常局限且组织学分级低（G1-G2），表现为多个小息肉，常因他原因进行的内窥镜活检中被偶然发现<sup>[23]</sup>。

## 2.4 套细胞淋巴瘤

MCL 同样较为罕见，仅占有原发性胃肠道 NHL 的 4%-9%<sup>[24, 25]</sup>。MCL 常累及胃肠道，Romaguera 等人<sup>[26]</sup>对 60 例 MCL 患者进行了内窥镜检查，其中 53 例（88%）患者出现下消化道组织病理学病变，28 例（43%）患者出现上消化道病变。MCL 最常见的胃肠道病变表现是多发性肠息肉，也称为淋巴瘤性息肉病<sup>[27]</sup>。但是 PET-CT 可能会给出假阴性结果，并不能显示淋巴瘤性息肉病<sup>[28]</sup>。

## 2.5 伯基特淋巴瘤

BL 是一种具有高度侵袭性的、由 MYC 基因驱动的 B 细胞淋巴瘤，具有三种临床亚型：地方性、散发性和免疫缺陷相关性。结外受累是所有亚型中最常见的部位，其中回盲部是散发性最常受累的部位<sup>[1]</sup>，也偶有胃肠道其他部位受累的个案报道<sup>[29]</sup>。

## 2.6 肠道 T 细胞淋巴瘤

肠道 T 细胞淋巴瘤根据形态学、免疫表型和流行病学分为两种亚型：EATL 和 MEITL。EATL 在西方国家更为常见，与 HLA-DQ2 和 HLA-DQ8 相关，与乳糜泻高度相关，并且常与 TCR $\alpha/\beta$  阳性表型有关，而 MEITL 在亚洲更常见，在乳糜泻患者中不常见，通常源自 TCR $\gamma\delta$  阳性 T 细胞<sup>[30]</sup>。肠道 T 细胞淋巴瘤可能发生在胃肠道的每个部分，但最常见的位置是空肠。通常表现为多发性溃疡、肿瘤和狭窄<sup>[31]</sup>。

### 3 诊断

与其他淋巴瘤一样,针对 PGIL 的诊断,最初通常是在胃肠镜检查或胃肠道成像后提出怀疑,并对受累器官进行活检,而淋巴瘤的确诊应基于组织学,由病理学家最终确认<sup>[32]</sup>。

内窥镜检查包括食管胃十二指肠镜检查、肠镜检查及系统活检。内窥镜是最基本的诊断手段,它可以观察到从肿大的淋巴结和淋巴滤泡,到浸润和坏死病变<sup>[21]</sup>。尽管诊断可以根据内窥镜的表现来确定,但有时黏膜可能具有正常的外观,而仅通过内窥镜活检来区分 MALT 淋巴瘤与淋巴结反应性增生有一定的困难,因此活检仍然是金标准。

超声内镜检查是一种非常有价值的局部分期方法,它可以清晰地显示胃壁的各个层次,也能显示局部淋巴结。鉴于局部分期对于治疗的重要性,超声内镜检查在惰性淋巴瘤中更有价值<sup>[33]</sup>。同时由于可以预测预后,超声内镜特别适用于胃淋巴瘤,也被建议用于食管或直肠中的肿瘤定位<sup>[34]</sup>。目前胃 MALT 的分类是基于超声内镜的结果,通常分为浅表播散型、弥漫性浸润型、肿块形成型、混合型 4 种类型<sup>[21]</sup>。此外还有放大内窥镜,能够通过检测病变的胃小凹、不规则的小凹大小或分布改善了淋巴瘤的内窥镜诊断<sup>[16]</sup>。

计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)在对于疾病的评估也较为有价值,原则有助于诊断和确定胃肠道淋巴瘤的范围。原则上所有类型的淋巴瘤都必须进行腹部、盆腔和胸部 CT 扫描,及外周血涂片、生化、X 线胸片、CT 和骨髓活检,以检查和排除全身性疾病、淋巴结扩展及评估相邻结构的浸润和对肿瘤进行分期<sup>[3]</sup>。但是 CT 具有一定的局限性,某些特征如胃壁厚度、非典型溃疡畸形的存在、梗阻和占位效应是胃淋巴瘤的提示性特征,但并非特异性特征,通常 85% 的病例可通过影像学识别出胃壁增厚或肿块,而其中仅 50% 的病例报告有淋巴结肿大,CT 通常不能看到局限于黏膜的淋巴瘤<sup>[35]</sup>。MRI 也可用于评估胃肠道淋巴瘤,与胃肠道淋巴瘤诊断相关的 MRI 特征包括不规则增厚的黏膜皱襞、不规则的黏膜下浸润、环状狭窄病变、外生性肿瘤生长、肠系膜肿块和肠系膜/腹膜后淋巴结肿大等。此外对于小肠淋巴瘤,通常会建议进行磁共振小

肠造影或小肠镜检查（如果诊断需要进行小肠活检）以及胶囊内镜检查<sup>[36]</sup>。而用于诊断结肠淋巴瘤的最常见成像方式是腹部增强 CT（CECT）和双对比钡灌肠技术（DCBE），两者相辅相成<sup>[37]</sup>。CECT 提供腔外信息，如肿瘤大小、浸润深度和区域淋巴结受累，而 DCBE 提供更多关于粘膜变化和大体肿瘤形态的信息，但这两种方式都不能区分结肠癌和淋巴瘤，诊断必须通过结肠镜检查 and 活检来确认。

<sup>18</sup>F- 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描术（<sup>18</sup>F-FDG-PET）已证明其在疾病诊断、分期和治疗反应评估中的有效性。通常 FDG-PET 用于确定免疫化疗对 DLBCL 和 FL 的化疗敏感性，也被用于评估边缘区 MALT 淋巴瘤。<sup>18</sup>F-FDG-PET 在检测 DLBCL 的敏感性约为 97% - 100%，高灵敏度有助于找出内窥镜检查可能会遗漏的黏膜下病变<sup>[38]</sup>，其已被证明可以正确地对 22% 的病例进行疾病早期诊断，并在 14% 的病例中正确诊断疾病晚期<sup>[39]</sup>。然而，在胃肠道肿瘤中，FDG-PET 可能会给出假阳性结果<sup>[7]</sup>。

此外，骨髓活检主要针对 FL 或 MCL，以及当消除幽门螺杆菌后没有改善的胃 MALT 淋巴瘤<sup>[40]</sup>。

PGIL 的分期诊断已经提出来了几种不同的分期系统，但至今仍有争议。临床实践中最广泛使用的分期系统是 Lugano 分期系统，它基于由 Carbone 等人<sup>[41]</sup>修改的 AnnArbor 系统。I 期是单个淋巴结组或单个结外部位（IE）受累。II 期包括在横膈膜的同一侧或单个结外部位和相邻淋巴结（IIE）上有一个以上的淋巴结组受累。在 III 期，膈肌两侧多处淋巴结受累，包括结外部位（IIIE）或脾脏（IIIS）。IV 期是骨髓、中枢神经系统或弥漫性内脏受累。最近的研究表明，尽管针对 PGIL 进行了修改，Lugano 分期系统在预后的预测方面仍然不太有效<sup>[42]</sup>，而基于恶性肿瘤系统的肿瘤、淋巴结、转移（TNM）分期得到了出比 Lugano 分期更好的预测效果<sup>[43]</sup>。Hee 等人<sup>[44]</sup>一项评估 DLBCL 不同分期系统的研究也表明，TNM 分期系统可能是唯一具有预后预测意义的分期系统。准确的分期对于治疗意义重大。如果疾病超出胃肠道和区域淋巴结，那么治疗策略就不能再集中于局部控制，而是采用全身的积极化疗。



## 4 临床表现

PGIL 的临床表现多种多样, MALT 的临床表现可从恶心、呕吐、消化不良和上腹痛等症状到大出血、慢性胃出血伴缺铁性贫血、幽门狭窄和体重减轻等症状。在极少数情况下, 可能会出现发烧或盗汗(B 细胞淋巴瘤的典型表现), 或者当胃壁大量浸润时可能会出现穿孔<sup>[45]</sup>。大约 20% 至 30% 的 DLBCL 患者报告以呕血或黑便的形式出现胃肠道出血。在某些情况下, 还可以发现包括上腹部压痛、淋巴结肿大和可触及的上腹部肿块在内的体格检查结果<sup>[46]</sup>。总体来说, PGIL 的临床表现主要还是取决于病变部位。最常见的症状是腹痛、恶心、呕吐、腹泻和吸收不良, 而消化道出血、穿孔或肠梗阻不太常见<sup>[21]</sup>。Fan 等人<sup>[47]</sup>分别报告了 62% 和 43% 的病例出现腹痛和体重减轻, 而 Bairey 等人<sup>[48]</sup>分别报告了 56% 和 29% 的病例出现腹痛和体重减轻。由于结直肠淋巴瘤更柔韧的性质和无结缔组织增生反应, 肠梗阻是一种非常罕见的临床表现, 通常局部梗阻更为常见<sup>[37]</sup>。

## 5 治疗方法

目前 PGIL 的主要治疗方式是手术和化疗的联合治疗, 包括手术和化疗<sup>[49]</sup>。CHOP 化疗方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)是所有中度和高度 B 细胞淋巴瘤的主要治疗方法。由于利妥昔单抗的可用性, CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤可以通过多化学疗法联合免疫疗法进行治疗, 具有完全和持久的反应, 从而避免了不必要的手术。Zigheboim 等人<sup>[50]</sup>的研究表明, 辅助化疗可将中位生存期从 36 个月提高到 53 个月。同样, Fan 等人<sup>[47]</sup>报告称, 辅助化疗可将中位生存期从 24 个月提高到 36 个月。Avilés 等人<sup>[51]</sup>报道了 IE 期患者接受手术并辅助化疗后, 10 年总生存率达到 83%。将利妥昔单抗加入标准 CHOP 方案可帮助无进展、无事件、无疾病和总生存期的改善<sup>[52]</sup>。随着利妥昔单抗的出现, 在所有病例中使用化疗的趋势正在发生转变, 手术将主要用于缓解疼痛和紧急情况(如阻塞、穿孔和出血)<sup>[53]</sup>。

DLBCL 的主要治疗方案是 R-CHOP 化疗方案, 将利妥昔单抗与 CHOP(多

柔比星、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）相结合，每3周为一个疗程，进行6到8个疗程。但是对于DLBCL区分活化B细胞样亚型和生发中心B细胞样亚型至关重要，这两种亚型在接受利妥昔联合CHOP化疗的患者存在生存差异。对DLBCL进行手术的唯一指征是有合并梗阻、穿孔等并发症，手术后通常会进行辅助化疗（4个周期的R-CHOP）。

胃MALT淋巴瘤的治疗必须考虑根除幽门螺杆菌，而与其分期无关。幽门螺杆菌在胃MALT淋巴瘤发病机制中的作用的发现从根本上改变了这些患者的预后，仅通过根除这种病原体就可以提高存活率。目前胃肠病学和肿瘤学国际指南已经确定，早期的一线治疗是根除HP，而晚期则需要辅助抗肿瘤治疗<sup>[45]</sup>。多灶性MALT淋巴瘤病例需要进行广泛的胃切除术，但这会极大影响生活质量。当出现大出血、幽门狭窄或穿孔等并发症时，通常需要进行外科切除<sup>[54]</sup>。目前手术不再是治疗胃MALT淋巴瘤的一线治疗方法，目前根除治疗失败的患者和幽门螺杆菌感染阴性的患者通常进行包括放疗或化疗在内的替代治疗方案。化疗和利妥昔单抗可用于疾病的所有阶段。现有研究表明，利妥昔单抗与口服烷化剂（氯霉素、环磷酰胺）或嘌呤核苷类似物（克拉屈滨、氟达拉滨）的组合在疾病缓解和存活率方面具有较好的效果，而对于肿瘤较大、组织学转化或国际预后指数不佳的患者，应采用含蒽环类药物的化疗方案<sup>[55]</sup>。

原发性胃肠道MCL通常具有很强的侵袭性，MIPI评分高，生存率较差。由于大多数患者不适合自体干细胞移植，建议长期的利妥昔单抗维持治疗以保证治疗效果<sup>[56]</sup>。目前，年轻患者（65岁以下）采用R-DHAX（P或C）型诱导治疗，然后强化巩固和自体造血干细胞移植，利妥昔单抗维持治疗2年。对于65岁以上和80岁以下的患者，目前推荐使用R-CHOP和利妥昔单抗维持治疗至少2年。

FL通常局限且组织学分级低，即使肿瘤扩散，其预后也很好。该疾病被认为类似于结节性滤泡性淋巴瘤，在早期阶段没有必要进行治疗<sup>[57]</sup>。对于已出现临床症状的，参考治疗为CVP或CHOP化疗联合利妥昔单抗，随后每2个月使用375mg/m<sup>2</sup>利妥昔单抗维持治疗2年。

由于Burkitt淋巴瘤的侵袭性和化疗敏感性，最常用的治疗手段仍然是化疗。包括利妥昔单抗及鞘内化疗等<sup>[58]</sup>。



然而, 由于疾病的罕见性, 目前尚未设计前瞻性随机临床试验来确定 PGIL 的最佳治疗方法, 其治疗决定主要还是取决于专家意见和基于大量 II/III 和 IV 级证据的共识。

## 6 总结

PGIL 的发病率逐年升高, 但其罕见性使得该肿瘤的许多方面仍然未知。尽管新的影像学技术发展迅速, 内窥镜技术仍是 PGIL 最重要的诊断工具。尽管组织病理类型较多, 但最常见的 2 种形态亚型是 MALT 和 DLBCL。胃肠道淋巴瘤最常见的受累部位是胃。幽门螺杆菌感染与胃淋巴瘤的关系的发现导致了对该疾病的治疗方法的严重改变。T 细胞淋巴瘤比 B 细胞淋巴瘤更具侵袭性, 目前在改善患者预后方面仍有很多工作要做。

## 参考文献

- [1] Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract [J]. Journal of digestive diseases, 2015, 16 (4): 169–176.
- [2] Li M, Zhang S, Gu F, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary gastrointestinal lymphoma: a 22-year experience from South China [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2014, 7 (5): 2718–2728.
- [3] Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH) [J]. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2018, 50 (2): 124–131.
- [4] Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, et al. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment [J]. Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center, 2018, 25 (1): 1073274818778256.

- [ 5 ] Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma [ J ] . Clin Lymphoma, 2003, 4 ( 3 ) : 161-168.
- [ 6 ] Owattanapanich W, Ruchutrakool T, Pongpruttipan T, et al. A 10-year cohort study of 175 primary gastrointestinal lymphoma cases in Thailand: clinical features and outcomes in the immunochemotherapy era [ J ] . Hematology, 2021, 26 ( 1 ) : 249-255.
- [ 7 ] Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma [ J ] . World journal of gastroenterology, 2011, 17 ( 6 ) : 697-707.
- [ 8 ] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R. E. A. L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms [ J ] . Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 2000, 11 Suppl 1: 3-10.
- [ 9 ] Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92 [ J ] . Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2001, 19 ( 18 ) : 3861-3873.
- [ 10 ] Martinelli G, Gigli F, Calabrese L, et al. Early stage gastric diffuse large B-cell lymphomas: results of a randomized trial comparing chemotherapy alone versus chemotherapy + involved field radiotherapy. ( IELSG 4 ) . [ corrected ] [ J ] . Leukemia & lymphoma, 2009, 50 ( 6 ) : 925-931.
- [ 11 ] Foukas PG, de Leval L. Recent advances in intestinal lymphomas [ J ] . Histopathology, 2015, 66 ( 1 ) : 112-136.
- [ 12 ] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [ J ] . Nature, 2000, 403 ( 6769 ) : 503-511.
- [ 13 ] Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the

- nodal or extranodal primary origin [ J ] . Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005, 23 ( 12 ) : 2797–2804.
- [ 14 ] Andrews CN, John Gill M, Urbanski SJ, et al. Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study [ J ] . Am J Gastroenterol, 2008, 103 ( 7 ) : 1762–1769.
- [ 15 ] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, 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.
- [ 16 ] Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights [ J ] . Ann Gastroenterol, 2014, 27 ( 1 ) : 27–33.
- [ 17 ] Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni* [ J ] . N Engl J Med, 2004, 350 ( 3 ) : 239–248.
- [ 18 ] Planelles L, Medema JP, Hahne M, et al. The expanding role of APRIL in cancer and immunity [ J ] . Curr Mol Med, 2008, 8 ( 8 ) : 829–844.
- [ 19 ] Zhang Y, Wei Z, Li J, et al. Molecular pathogenesis of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue—from ( auto ) antigen driven selection to the activation of NF- $\kappa$ B signaling [ J ] . Sci China Life Sci, 2015, 58 ( 12 ) : 1246–1255.
- [ 20 ] Kuo SH, Yeh KH, Chen LT, et al. *Helicobacter pylori*-related diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: a distinct entity with lower aggressiveness and higher chemosensitivity [ J ] . Blood Cancer J, 2014 ( 4 ) : e220.
- [ 21 ] Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, et al. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features [ J ] . Journal of

- gastrointestinal oncology, 2012, 3 ( 3 ) : 209–225.
- [ 22 ] Streubel B, Seitz G, Stolte M, et al. MALT lymphoma associated genetic aberrations occur at different frequencies in primary and secondary intestinal MALT lymphomas [ J ] . Gut, 2006, 55 ( 11 ) : 1581–1585.
- [ 23 ] Cazzola M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [ J ] . Blood, 2016, 127 ( 20 ) : 2361–2364.
- [ 24 ] Kohno S, Ohshima K, Yoneda S, et al. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification [ J ] . Histopathology, 2003, 43 ( 2 ) : 135–143.
- [ 25 ] Ruskone–Fourmestreaux A, Audouin J. Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis [ J ] . Best practice & research Clinical gastroenterology, 2010, 24 ( 1 ) : 35–42.
- [ 26 ] Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma [ J ] . Cancer, 2003, 97 ( 3 ) : 586–591.
- [ 27 ] Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study [ J ] . Am J Surg Pathol, 2006, 30 ( 10 ) : 1274–1280.
- [ 28 ] Saito M, Miyazaki M, Tanino M, et al. ( 1 ) ( 8 ) F–FDG PET/CT imaging for a gastrointestinal mantle cell lymphoma with multiple lymphomatous polyposis [ J ] . World journal of gastroenterology, 2014, 20 ( 17 ) : 5141–5146.
- [ 29 ] Harada A, Torisu T, Esaki M. Gastrointestinal: Burkitt lymphoma showing multiple tumorous lesions in the gastrointestinal tract [ J ] . Journal of gastroenterology and hepatology, 2020, 35 ( 3 ) : 361.
- [ 30 ] Nicolae A, Xi L, Pham TH, et al. Mutations in the JAK/STAT and RAS signaling pathways are common in intestinal T–cell lymphomas [ J ] . Leukemia, 2016, 30 ( 11 ) : 2245–2247.

- [ 31 ] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation [ J ] . Blood, 2010, 115 ( 18 ) : 3664–3670.
- [ 32 ] Lewis RB, Mehrotra AK, Rodríguez P, et al. From the radiologic pathology archives: gastrointestinal lymphoma: radiologic and pathologic findings [ J ] . Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2014, 34 ( 7 ) : 1934–1953.
- [ 33 ] Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas [ J ] . Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University, 2019, 28 ( 8 ) : 1119–1124.
- [ 34 ] Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment [ J ] . Gut, 2001, 48 ( 3 ) : 297–303.
- [ 35 ] Byun JH, Ha HK, Kim AY, et al. CT findings in peripheral T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract [ J ] . Radiology, 2003, 227 ( 1 ) : 59–67.
- [ 36 ] Flieger D, Keller R, May A, et al. Capsule endoscopy in gastrointestinal lymphomas [ J ] . Endoscopy, 2005, 37 ( 12 ) : 1174–1180.
- [ 37 ] Pandey M, Swain J, Iyer HM, et al. Primary lymphoma of the colon: report of two cases and review of literature [ J ] . World journal of surgical oncology, 2019, 17 ( 1 ) : 18.
- [ 38 ] Yi JH, Kim SJ, Choi JY, et al. 18F-FDG uptake and its clinical relevance in primary gastric lymphoma [ J ] . Hematol Oncol, 2010, 28 ( 2 ) : 57–61.
- [ 39 ] Wu CX, Zhu ZH. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography [ J ] . World journal of gastroenterology, 2014, 20 ( 16 ) : 4574–4585.
- [ 40 ] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial

- evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014, 32 ( 27 ) : 3059–3068.
- [ 41 ] Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification [J]. *Cancer Res*, 1971, 31 ( 11 ) : 1860–1861.
- [ 42 ] Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 1994, 5 ( 5 ) : 397–400.
- [ 43 ] Chang S, Shi X, Xu Z, et al. TNM staging system may be superior to Lugano and Ann Arbor systems in predicting the overall survival of patients with primary gastrointestinal lymphoma [J]. *J BUON*, 2015, 20 ( 3 ) : 812–819.
- [ 44 ] Hwang HS, Yoon DH, Suh C, et al. Intestinal diffuse large B-cell lymphoma: an evaluation of different staging systems [J]. *Journal of Korean medical science*, 2014, 29 ( 1 ) : 53–60.
- [ 45 ] Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment [J]. *Journal of medicine and life*, 2018, 11 ( 3 ) : 187–193.
- [ 46 ] Medina-Franco H, Germes SS, Maldonado CL. Prognostic factors in primary gastric lymphoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14 ( 8 ) : 2239–2245.
- [ 47 ] Fan CW, Changchien CR, Wang JY, et al. Primary colorectal lymphoma [J]. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43 ( 9 ) : 1277–1282.
- [ 48 ] Bairey O, Ruchlemer R, Shpilberg O. Non-Hodgkin's lymphomas of the colon [J]. *Isr Med Assoc J*, 2006, 8 ( 12 ) : 832–835.
- [ 49 ] Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: the Milan Cancer Institute



- experience [ J ] . Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 1993, 4 ( 10 ) : 831-837.
- [ 50 ] Zighelboim J, Larson MV. Primary colonic lymphoma. Clinical presentation, histopathologic features, and outcome with combination chemotherapy [ J ] . Journal of clinical gastroenterology, 1994, 18 ( 4 ) : 291-297.
- [ 51 ] Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J. Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients [ J ] . J Surg Oncol, 2002, 80 ( 2 ) : 111-115.
- [ 52 ] Morrison VA. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma [ J ] . Expert review of anticancer therapy, 2008, 8 ( 10 ) : 1651-1658.
- [ 53 ] Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type [ J ] . Cancer, 2009, 115 ( 22 ) : 5210-5217.
- [ 54 ] Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma [ J ] . Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 426-432.
- [ 55 ] Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma [ J ] . Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30 ( 1-2 ) : 109-117.
- [ 56 ] Dasappa L, Suresh Babu MC, Sirsath NT, et al. Primary gastrointestinal mantle cell lymphoma: a retrospective study [ J ] . Journal of gastrointestinal cancer, 2014, 45 ( 4 ) : 481-486.
- [ 57 ] Moy BT, Wilmot J, Ballesteros E, et al. Primary Follicular Lymphoma of the Gastrointestinal Tract: Case Report and Review [ J ] . Journal of gastrointestinal cancer, 2016, 47 ( 3 ) : 255-263.
- [ 58 ] Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult

Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial [ J ] . Blood , 2014 , 124 ( 26 ) : 3870–3879 .

## Progress in Diagnosis and Treatment of Primary Gastrointestinal Lymphoma

Tian Fengyu Yu Yanbo

*Department of Gastroenterology, Laboratory of Translational Gastroenterology,  
Qilu Hospital of Shandong University, Jinan*

**Abstract:** Primary gastrointestinal lymphomas (PGIL) is a relatively rare tumor subtype, accounting for 5%-20% of all extra nodal lymphomas, including diffusion large B-cell lymphoma, Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, mantle cell lymphoma, Burkitt lymphoma, follicular lymphoma, intestinal T cell lymphoma and other lymphomas. The incidence of PGIL is increasing day by day. With the continuous advancement of imaging diagnosis technology, the diagnosis and treatment of gastrointestinal lymphoma is gradually refined. This article reviewed the common pathological types, diagnostic methods, common clinical manifestations, treatment methods, survival prognosis and other factors of each part of PGIL (stomach, small intestine, colorectal). Provide theoretical support for clinicians in the diagnosis and treatment of PGIL.

**Key words:** Gastrointestinal tract; Lymphoma; Pathology; Diagnosis; Clinical feature; Treatment