



原发性肝脏淋巴瘤的研究进展

马元吉, 陈恩强, 王娟, 唐红

■背景资料

原发性肝脏淋巴瘤是病变局限于肝内、早期无淋巴结与肝外扩散的淋巴瘤, 于1965年由Ata等首次报道。原发性肝脏淋巴瘤临床罕见, 其临床表现、实验室与影像学表现无特异性, 常常被误诊为多种肝病。

马元吉, 陈恩强, 王娟, 唐红, 四川大学华西医院感染性疾病中心 四川省成都市 610041

作者贡献分布: 马元吉、陈恩强及王娟对本文撰写做主要贡献; 文章思路由唐红提出; 唐红对文章进行审阅并提出修改意见。

通讯作者: 唐红, 教授, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院感染性疾病中心. htang6198@hotmail.com

电话: 028-85422647

收稿日期: 2010-06-14 修回日期: 2010-08-02

接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-09-18

Progress in research of primary hepatic lymphoma

Yuan-Ji Ma, En-Qiang Chen, Juan Wang, Hong Tang

Yuan-Ji Ma, En-Qiang Chen, Juan Wang, Hong Tang, Center for Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Hong Tang, Center for Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. htang6198@hotmail.com

Received: 2010-06-14 Revised: 2010-08-02

Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-09-18

Abstract

Primary hepatic lymphoma (PHL) is a rare malignancy whose pathogenesis is still unclear. Most PHL patients present with upper abdominal pain, upper abdominal distension or discomfort. Laboratory tests may reveal either a cholestatic or a cytolytic process, with elevated lactate dehydrogenase in most patients. Imaging tests often reveal an isolated lesion in the liver. The predominant histological type of PHL is B-cell lymphoma. At present, there are no standard diagnostic criteria for PHL. PHL is often misdiagnosed as many other liver diseases. Biopsy is usually performed to make a definite diagnosis. Treatment options for PHL include various modalities, and the prognosis of PHL is better than that of primary hepatic carcinoma.

Key Words: Liver neoplasm; Lymphoma; Progress

Ma YJ, Chen EQ, Wang J, Tang H. Progress in research of primary hepatic lymphoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(26): 2790-2793

摘要

原发性肝脏淋巴瘤临床罕见, 其发病机制尚不

清楚。该病多见于中年男性, 临床表现主要为上腹痛、上腹胀或上腹不适感。实验室检查表现为肝内胆汁淤积或肝细胞溶解破坏, 多有血清乳酸脱氢酶升高。影像学表现以孤立性占位为主, 组织学类型以B淋巴细胞淋巴瘤为主。目前, 原发性肝脏淋巴瘤诊断标准不一, 临床容易误诊为多种肝脏疾病, 确诊依赖于病理检查, 治疗方法多样, 需结合患者个体情况决定, 预后较原发性肝癌好。

关键词: 肝脏肿瘤; 淋巴瘤; 进展

马元吉, 陈恩强, 王娟, 唐红. 原发性肝脏淋巴瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2790-2793

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2790.asp>

0 引言

近年来, 非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的发病率呈逐渐增高的趋势, 在美国, 男性年发病率已达23.2/10万, 女性已达16.3/10万, 估计2009年有近66 000人被诊断为NHL, 死亡19 500人^[1]。大约25%-35% NHL原发于淋巴结外组织^[2], 原发性肝脏淋巴瘤(primary hepatic lymphoma, PHL)仅占结外NHL的0.4%、全部NHL的0.016%^[3]。PHL是病变局限于肝内、早期无淋巴结与肝外扩散的淋巴瘤^[4], 于1965年由Ata等^[5]首次报道。虽然随着淋巴瘤的进展, 肝脏常常于晚期受累, 但PHL临床罕见, 其临床表现、实验室与影像学表现无特异性, 容易误诊; 同时, 患者常常因上腹不适、肝功能异常或肝脏占位而首诊于消化科、感染科或肝胆胰外科, 因医生认识不足, 常常被误诊。本文就PHL的研究进展作一综述, 以期提高临床医师对本病的认识水平。

1 发病机制

NHL的病因和发病机制不完全清楚, 目前, 对PHL的病因和发病机制的研究主要集中在感染因素上, 特别是HCV感染^[6-8]。Bronowicki等^[7]报道PHL的发生可能和HCV感染有关, 该多中心回顾性研究的PHL病例中HCV检出率达21%, 远

高于当地HCV患病率1.1%。由于HCV RNA基因组不能整合至人类肝细胞基因组中, HCV导致PHL的发生可能通过下列间接途径实现^[7]: (1)持续刺激B淋巴细胞多克隆性增殖, 最终可能导致B淋巴细胞转变为单克隆性扩增; (2)引起t(8;14)易位, 导致抗细胞凋亡基因Bcl-2、单克隆性IgH基因重排的过度表达; (3)HCV病毒核心和(或)NS5蛋白导致P21、P53、H-ras等的转录调控转变。通过上述间接途径, 慢性HCV感染可以导致淋巴细胞持续性单克隆扩增和细胞凋亡的抑制, 进而诱发PHL的发生。Ohsawa等^[9]在肝脏淋巴瘤细胞中检测到HCV基因组进一步证实了HCV感染和PHL相关。早期亦有文献报道PHL可能和HBV感染有关^[10], 近期Ulcickas等^[11]的研究提示慢性HBV感染者NHL的发生率是非HBV感染的2.8倍(经调整的危害比2.8, 95%可信区间1.16-6.75), 这进一步提示PHL可能和HBV相关。此外, PHL的产生还可能与EB病毒感染有关^[12], 在免疫抑制病例如HIV感染、使用免疫抑制剂, 由于T淋巴细胞功能缺陷, EB病毒可持续刺激B淋巴细胞增殖, 最终可能进展为淋巴瘤。文献还报道PHL可能和自身免疫病^[13], 暴露于铬与丙烷等化学物质^[14]有关。

通过对PHL患者肝组织进行病理研究发现, PHL细胞起源可能来自于肝巨噬细胞和转化的淋巴细胞^[15]。镜下可见淋巴瘤细胞浸润呈结节样(67%)或弥漫性(34%)^[16], 病理提示PHL大多为B淋巴细胞淋巴瘤(62%-87%)^[7,12,17], 以弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤为主(71%), 其次为黏膜相关性淋巴样组织结外边缘区B淋巴细胞淋巴瘤(10%)、Burkitt淋巴瘤(3%), 其他类型少见(3%)^[7]; T淋巴细胞淋巴瘤占13%-30%, 主要是周围性T淋巴细胞淋巴瘤(无其他特征)和间变性大T淋巴细胞淋巴瘤; 此外尚有大约10%病例为非B、非T淋巴细胞淋巴瘤^[12,17]。淋巴瘤细胞呈结节样浸润者主要为高分化B淋巴细胞淋巴瘤, 而弥漫性浸润者既可能为T淋巴细胞淋巴瘤, 也可能为B淋巴细胞淋巴瘤^[16]。

2 临床表现

文献报道PHL多见于55岁左右中年人, 男女比为2.1-3.1:1^[10,12,17], 主要症状为上腹痛、上腹胀或上腹不适感, 见于40%-70%病例^[6,7,10,12,17]; 淋巴瘤B症状见于37.5%-49%病例^[6,10], 消瘦、发热、盗汗分别见于33%-40%、22%-26%、8%-10%病例^[12,17]; 镜下表现为结节样浸润者, 41%病例

存在淋巴瘤B症状, 而表现为弥漫性浸润者, 90%病例存在淋巴瘤B症状^[16]。此外, 大约10%病例先前有慢性肝炎、肝硬化等肝病病史^[17]; 大约10%病例无明显症状, 经偶然发现肝占位而确诊^[12,17], 尚有罕见病例表现为急性肝衰竭, 多见于弥漫性浸润者^[15,16]。主要体征为肝脏长大和黄疸, 分别见于60%-80%、10%-20%病例^[10,12,17], 多见于肿瘤细胞弥漫性浸润者; 其他临床表现尚有脾脏长大、腹水等。值得一提的是, 这里所示脾脏长大系充血性脾脏长大, 是继发于PHL或基础肝病所致肝功能失代偿、门静脉高压, 非由淋巴瘤细胞浸润所致脾脏长大。

3 实验室及影像学表现

研究发现, 若病变确系局限于肝脏, 血常规指标通常无异常; 若骨髓或脾脏受累, 可出现贫血、白细胞减少或血小板减少^[12], 但需与充血性脾脏长大所致继发性血细胞减少相鉴别。肝功能可表现为转氨酶、胆管酶及胆红素异常, 见于71%-85%病例^[6,7,10,12,17], 表现为胆汁淤积或肝细胞溶解破坏^[7,8]。 β 2微球蛋白升高见于91.7%病例^[6], 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高见于大约85%病例^[16,17], 部分病例可能存在高钙血症^[6,12]、升高的血沉与C反应蛋白^[7]、冷球蛋白血症(特别是存在HCV感染者)^[7]、血脂升高^[18]。甲胎蛋白、癌胚抗原一般正常^[6,10,12,17]。此外, 上述实验室检查中尚有小部分病例无明显异常。

影像学上可出现3种类型^[6,7,10,17,19], 分别为孤立占位(55%-60%)、多发占位(35%-40%)和弥漫性浸润损害^[20]。淋巴瘤细胞呈结节样浸润者71%为孤立性占位, 而弥漫性浸润者均表现为肝脏长大^[16]。超声检查主要表现为低回声占位^[7,19,21], 部分病例表现为等回声占位, 周边可有低回声环, 形成“靶型”占位^[19]; 少部分病例还表现为无回声占位^[22], 若PHL发生于脂肪组织较多的门静脉周围, 超声还可能表现为强回声占位^[18]。CT检查主要表现为低密度占位^[7,19,21], 中心可有代表坏死的更低密度区^[19,22], 周边可有晕轮征^[19], 治疗后可出现钙化灶^[22]; 注射造影剂后, 50%病例无强化, 33%为片状强化, 16%为边缘环状强化^[20]。MRI检查在T1加权表现为低信号或等信号, T2加权表现为高信号^[21,22]。PET/CT表现为高摄取¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)^[19,23]。

4 诊断和鉴别诊断

原发性结外淋巴瘤定义不一, 存在分歧, 分歧主要集中于淋巴结有无淋巴瘤浸润及其浸润部位

■ 相关报道

Bronowicki等的研究证实原发性肝脏淋巴瘤病例中HCV检出率远高于当地HCV患病率。Ohsawa等在肝脏淋巴瘤细胞中检测到HCV基因组。Emile等研究发现化疗方案包含蒽环类抗生素的原发性肝脏淋巴瘤患者预后相对较好。

■创新盘点

本文较全面地综述的原发性肝脏淋巴瘤的发病机制、临床表现和治疗方案,有利于提高临床医师对本病的认识。

与程度,目前文献报道有2个版本的定义^[24]: (1)原发于结外组织,即淋巴结、骨髓、脾脏及其他淋巴样组织如咽淋巴环等以外的器官组织,伴或不伴轻微的淋巴结(包括非引流区域淋巴结)被累及,该定义较宽松; (2)原发于结外组织,伴或不伴局部引流区域淋巴结被累及,该定义较严格。由此导致PHL诊断标准不一,若按照PHL定义^[4], PHL则不应存在淋巴结累及。Lei等^[17]提出的PHL诊断标准为: (1)临床症状主要为肝脏浸润引起; (2)无可触及的浅表淋巴结,无远处淋巴结肿大的影像学证据; (3)外周血涂片无白血病累及。该诊断标准排除了骨髓、脾脏被淋巴瘤细胞浸润,允许肝脏局部引流区域淋巴结受累,但不能有远处淋巴结受累,符合原发性结外淋巴瘤的较严格的定义。由于PHL临床表现、实验室与影像学表现均无特异性,临床常常将其误诊为肝炎、肝脓肿、肝硬化、原发性肝癌、肝转移性肿瘤等。因此,当临床发现肝脏占位及肝病相关表现,同时患者具有淋巴瘤B症状及LDH增高、癌胚抗原与甲胎蛋白水平正常时,临床医师需要警惕肝脏淋巴瘤可能,至少在鉴别诊断中不应漏掉本病,应积极开展包括活检在内的相关检查明确诊断,若确系肝脏淋巴瘤,尚需明确具体类型、进一步区分是属于PHL或继发性肝脏淋巴瘤(其他部位淋巴瘤肝浸润)。

5 治疗与预后

目前,PHL治疗方法有手术切除肿瘤、化疗、放疗或上述方法的不同组合,具体治疗方案需综合考虑病理类型及患者个体情况。若患者一般情况较好,倾向于选择手术切除肿瘤^[17]。目前认为PHL手术治疗适用于能手术切除的局限性PHL病灶和化疗前或化疗后为减少肿瘤负荷的病例^[12],然而,手术切除只能达到平均22 mo的生存期^[17],且部分病例存在复发,因此,单纯手术治疗不能在所有病例中达到持续完全缓解。目前,化疗多应用于手术风险高和不适合手术治疗的病例,如有不能切除的肿瘤的病例、弥漫性肝脏浸润病例、疾病已进展累及肝外组织的病例、组织学亚型高度恶性的病例等,其平均生存期也较短(6 mo)^[17],但这部分早期报道病例同时存在化疗方案简略的因素,影响预后;之后使用CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱及强的松)等新化疗方案病例,预后明显提高,总体完全缓解率达83.3%,5年无复发,生存率达83.1%^[6]。如果经过化疗,病灶局限化,部分病例

可考虑手术治疗^[12]。目前,CHOP方案为NHL的标准治疗方案^[25],若肿瘤细胞表达CD20,则可再联合利妥昔单抗,组成R-CHOP方案,化疗效果要好于CHOP方案^[26],但其在PHL中的应用尚较少,目前仅有少量报道^[8,23],其效果较理想;值得注意的是,合并HCV感染者,似乎并未影响化疗反应及对化疗的耐受性^[8]。此外,在化疗的基础上再放疗,可取得较化疗更长的平均生存期^[17]。De Renzo等^[23]报道18F-FDG PET/CT检查有助于判断早期治疗反应、疾病缓解与否,化疗两周期后,肿瘤组织对¹⁸F-FDG的摄取明显降低,在疾病完全缓解后,¹⁸F-FDG PET/CT检查无明显异常,而CT检查仍然可能存在低密度影。Emile等^[16]研究发现,淋巴瘤细胞呈结节样浸润者预后较弥漫性浸润者好,结节样浸润者1年和3年生存率为70%和38%,而弥漫性浸润者为57%和18%,后者部分病例可能出现急性肝功能衰竭,容易快速致死^[15,16];研究还发现,淋巴瘤细胞呈结节样浸润者若使用了包含蒽环类抗生素(如CHOP方案中的多柔比星)在内的化疗方案,其预后相对较好,2年生存率超过90%,而未使用者2年生存率不足20%^[16]。

6 结论

PHL临床罕见,其临床表现、实验室与影像学表现无特异性,常常误诊为多种肝病,确诊有赖于病理检查。该病病理类型以弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤为主,治疗方法虽然多样,但无最佳治疗方法推荐,目前倾向于化疗前或后手术治疗,且化疗方案需包含蒽环类抗生素。由于本病治疗反应较好,预后较原发性肝癌好,因此应加深认识,努力做到早诊断、早治疗,以进一步改善预后。

7 参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-249
- 2 Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. Int J Cancer 1997; 72: 923-930
- 3 Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-260
- 4 Caccamo D, Pervez NK, Marchevsky A. Primary lymphoma of the liver in the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 553-555
- 5 Ata AA, Kamel IA. Primary reticulum cell sarcoma of the liver. A case report. J Egypt Med Assoc 1965; 48: 514-521
- 6 Page RD, Romaguera JE, Osborne B, Medeiros LJ,

- Rodriguez J, North L, Sanz-Rodriguez C, Cabanillas F. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 2023-2029
- 7 Bronowicki JP, Bineau C, Feugier P, Hermine O, Brousse N, Oberti F, Rousselet MC, Dharancy S, Gaulard P, Flejou JF, Cazals-Hatem D, Labouyrie E. Primary lymphoma of the liver: clinical-pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 2003; 37: 781-787
- 8 De Renzo A, Perna F, Persico M, Notaro R, Mainolfi C, de Sio I, Ciancia G, Picardi M, Del Vecchio L, Pane F, Rotoli B. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2008; 81: 51-57
- 9 Ohsawa M, Tomita Y, Hashimoto M, Kanno H, Aozasa K. Hepatitis C viral genome in a subset of primary hepatic lymphomas. *Mod Pathol* 1998; 11: 471-478
- 10 Ohsawa M, Aozasa K, Horiuchi K, Kataoka M, Hida J, Shimada H, Oka K, Wakata Y. Malignant lymphoma of the liver. Report of five cases and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1105-1109
- 11 Ulcickas Yood M, Quesenberry CP Jr, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, Sanders L, Skovron ML, Iloeje U, Manos MM. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007; 46: 107-112
- 12 Avlonitis VS, Linos D. Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999; 165: 725-729
- 13 Tsuruta S, Enjoji M, Nakamuta M, Makihata T, Kotoh K, Sakai H, Ando BE, Nawata H. Primary hepatic lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *J Gastroenterol* 2002; 37: 129-132
- 14 DeMent SH, Mann RB, Staal SP, Kuhajda FP, Boitnott JK. Primary lymphomas of the liver. Report of six cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 255-263
- 15 Yasin M, Hartranft TH. Primary hepatic lymphoma: unusual presentation and clinical course. *Am Surg* 1997; 63: 951-953
- 16 Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, Lopes G, Delvart V, Samuel D, Reynès M, Bismuth H, Goldwasser F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001; 12: 1005-1010
- 17 Lei KI. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 293-299
- 18 Kim H, Kim KW, Park MS, Kim H. Lymphoma presenting as an echogenic periportal mass: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 437-439
- 19 Elsayes KM, Menias CO, Willatt JM, Pandya A, Wiggins M, Platt J. Primary hepatic lymphoma: imaging findings. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53: 373-379
- 20 Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53: 199-207
- 21 Rizzi EB, Schinina V, Cristofaro M, David V, Bibolino C. Non-hodgkin's lymphoma of the liver in patients with AIDS: sonographic, CT, and MRI findings. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 125-129
- 22 Maher MM, McDermott SR, Fenlon HM, Conroy D, O'Keane JC, Carney DN, Stack JP. Imaging of primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Clin Radiol* 2001; 56: 295-301
- 23 De Renzo A, Perna F, Persico M, Mainolfi C, Pace L. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of early response in a primary hepatic lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 133: 580
- 24 Krol AD, le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003; 14: 131-139
- 25 Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006
- 26 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242

■同行评价

本文选题新颖, 内容全面, 对临床医生有一定的指导意义.

编辑 曹丽鸥 电编 何基才