

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的治疗

张苏江, 孙海敏

(南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

关键词: 黏膜相关淋巴组织; 淋巴瘤; 治疗

中图分类号: R733 文献标识码: A 文章编号: 1673-6087(2011)01-0035-04

黏膜相关淋巴组织 (marginal zone lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤是边缘区 B 细胞淋巴瘤 (lymphomas of marginal zone, MZL) 的一种。MZL 可以起源于淋巴结、脾脏和淋巴结外, 世界卫生组织 (WHO) 2008 年分类中描述了 3 种类型的 MZL, 包括结性、脾脏和结外 MZL, 结外 MZL 约占全部非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 8%, 胃 MALT 淋巴瘤是其中最常见。

胃 MALT 淋巴瘤发生前通常存在幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *Hp*) 感染 (少数是其他螺杆菌属如 *Helicobacter heilmannii* 等) 引起的慢性胃炎。过去 20 年已在分子水平证实慢性 *Hp* 感染驱动淋巴细胞的恶性转化, 临床上根除 *Hp* 感染可以使多数胃 MALT 淋巴瘤消退, 在长期随访中可获得持续的淋巴瘤组织学缓解。针对 *Hp* 的抗菌药物治疗是目前局部胃 MALT 淋巴瘤的标准治疗。然而, 在抗 *Hp* 治疗并获得完全缓解 (CR) 的患者中, 约 50% 仍持续存在恶性 B 细胞克隆, 目前尚不清楚抗菌药物对胃 MALT 淋巴瘤的作用是否仅仅是抑制, 而非根除性的治疗^[1]。

t(11;18)(q21;q21)、t(1;14)(p22;q32) 及 t(14;18)(q32;q21) 是胃 MALT 淋巴瘤中 3 种最常见的再现性细胞遗传学异常, 均影响相同的信号通路, 引起核转录因子 κ B (NF- κ B) 通路的激活^[2]。t(11;18)(q21;q21) 是最常见的染色体易位, 出现在 15%~40% 的病例中, 11q21 上的细胞抑制凋亡蛋白 2 (cIAP2) 和 18q21 上的 MALT1 相互融合, 形成 cIAP2-MALT1 蛋白。这种易位的发生频率似乎与部位相关, 多见于胃肠道 MALT 淋巴瘤, 特别是 *Hp* 阴性、抗菌药物治疗无效及疾病进展的患者。但是 t(11;18)(q21;q21) 阳性的病例似乎很少伴有其他基因组异常, 很少向弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 转化。约 20% 的 MZL 存在 t(14;18)(q32;q21), MALT1 与免疫球蛋白重链 (IgH) 融合使得 MALT1 过表达。t(1;14)(p22;q32) 在 MZL 中仅占 1%~2%, 形成 B 细胞淋巴瘤因

子 (BCL10)-IgH 而使 BCL10 过表达^[3]。最近发现 A20 基因 (NF- κ B 通路的负性调控子) 的灭活也参与 MALT 淋巴瘤的发病机制^[4]。

组织学特征和免疫表型

MALT 淋巴瘤是由形态学各异的小 B 细胞组成的结外边缘区淋巴瘤, 小 B 细胞包括边缘带 (中心细胞样) 细胞、单核样细胞、小淋巴细胞及散在的免疫母细胞和中心母细胞样细胞, 部分细胞存在浆细胞的分化。肿瘤细胞可向反应性滤泡中心浸润, 也可向滤泡间区浸润, 当肿瘤细胞浸润上皮时, 可形成典型的淋巴上皮病变。MALT 淋巴瘤中可见少量转化的中心母细胞或免疫母细胞样的大细胞, 但是当这些转化的大细胞形成实性或片状的区域时应该诊断为 DLBCL 伴有 MALT 淋巴瘤的表现。“高度恶性 MALT 淋巴瘤”不应使用, “MALT”淋巴瘤不应用于大 B 细胞淋巴瘤。MALT 淋巴瘤尚无特征性的免疫标志, 肿瘤细胞表达正常边缘区 B 细胞的表型, 通常表达 IgM, 而 IgA、IgG 相对少见, CD20、CD79 α 、CD2、CD35 阳性, CD5、CD23 和 CD10 阴性。在小的活组织检查 (活检) 中很难证实轻链的限制性, 角蛋白染色有助于淋巴上皮病的识别^[5]。

诊断和分期

多数患者的症状与淋巴瘤的胃局限受累有关, 主要表现为腹痛、胃烧灼感和消化不良, 胃出血少见, B 症状 (发热、盗汗和体重减轻) 亦少见。明确诊断有赖于胃活检的病理, 如果组织化学没有检测到活动性 *Hp* 感染, 还应进一步行尿素酶呼气试验或者粪便抗原检测, 抗 *Hp* 蛋白的血清学检查可作为既往 *Hp* 感染的证据。此外, 荧光原位杂交 (FISH) 检测 t(11;18) 易位可能识别出对抗菌药物治疗无反应的患者^[6]。准确的分期直接影响后续治疗决策。初

始的疾病分期应包括胃、十二指肠内镜检查,检查多个部位如胃、十二指肠、胃-食管连接处及其他任何异常部位。超声内镜被推荐用于评估局部淋巴结和胃壁受累情况。规律的内镜检查是胃 MALT 淋巴瘤的标准随访方法。有报道胃 MALT 淋巴瘤是发生胃癌的高危因素,规律的内镜检查也是为了检测出早期胃癌。其他检查还应包括全血细胞计数、基本的生化检查[乳酸脱氢酶(LDH)和 β_2 微球蛋白]、胸腹部 CT 和骨髓活检。正电子发射计算机断层显像(PET)/CT 的价值存在争议。但是目前最佳的分期系统仍不明确,MALT 淋巴瘤多部位淋巴结受累的情况较少见,应用结内淋巴瘤分级系统[如国际预后指数(IPI)和 Ann Arbor 分期系统]可能造成误导。Lugano 分期系统使用最广泛,但该系统没有包含超声内镜的检查结果,没有描述胃壁受累的深度,而后者是预测 *Hp* 根除治疗疗效的指标。超声内镜使得修改的 TNM 系统得以运用,巴黎分期系统提出保留胃壁和胃周淋巴结浸润的详细信息,但是该系统还有待进一步证实^[7]。

Hp 阳性胃 MALT 淋巴瘤的治疗

1993 年 Wotherspoon 等^[8]对 6 例胃 MALT 淋巴瘤患者进行 *Hp* 根除治疗,其中 5 例获得淋巴瘤形态学和分子的 CR,只有 1 例持续存在可疑残留病灶(胃活检标本的 PCR 检测示 IgH 基因重排阳性)。该研究首次证实抗 *Hp* 治疗可获得淋巴瘤组织学的 CR 及单克隆 B 细胞的消失。随后,Roggero 等^[9]报道 26 例胃 MALT 淋巴瘤患者使用抗 *Hp* 的三联疗法 2 周,每 3~6 个月内镜评估 1 次。20 例(77%)患者症状明显改善,15 例(60%)获得淋巴瘤组织学 CR。更重要的是,抗菌药物治疗后淋巴瘤的消退可维持较长时间,随访 1 年 15 例 CR 患者仅 1 例出现淋巴瘤的复发。Wündisch 等^[10]抗 *Hp* 治疗 120 例 E 期的胃 MALT 淋巴瘤患者,中位观察期 75 个月(范围 1~116 个月),5 年生存率为 90%,获得组织学 CR 的患者中 80%可以组织学持续 CR(CCR),只有 3%(3/96)获得 CR 的患者后来又出现复发。这些都提示在部分患者中,单独 *Hp* 根除治疗能够治愈淋巴瘤,而对抗菌药物治疗无反应、组织学上向高危淋巴瘤转变、出现新的症状及向远处进展的 MALT 淋巴瘤,应给予其他治疗手段。

某些指标可以预测 *Hp* 根除治疗的疗效,如病变位于胃的近心端、多病灶表现等,这些都与 CR

率低相关。胃周淋巴结的浸润与仅累及胃黏膜的患者相比,*Hp* 根除时更不易获得 CR。Wündisch 等^[10]认为 t(11;18)的出现与治疗的低反应性相关,抗菌药物治疗后易复发。对 32 项早期胃 MALT 淋巴瘤试验的荟萃分析表明,淋巴瘤胃壁浸润的深度(超过黏膜下层)、病变位于近端、存在 t(11;18)等与缓解率低相关^[11]。

至于 *Hp* 根除对胃 MALT 淋巴瘤的长期疗效,已有很多临床试验进行这方面的研究,虽然这些研究存在异质性(病例数不一、回顾性或前瞻性设计、组织学改变的评价标准不一),但仍可从中得出一些共识,多数病例中 *Hp* 根除治疗可以改善症状和内镜下异常,多数(41%~91%)患者可以获得淋巴瘤组织学的 CR,淋巴瘤的缓解有时需要几个月(部分病例需要 1 年以上),*Hp* 再次感染的病例不常见,且通常对替代性根除治疗有效^[11]。

Hp 阴性淋巴瘤的治疗

胃 MALT 淋巴瘤中 *Hp* 阳性约占 70%,在慢性胃炎向淋巴瘤转化的过程中 *Hp* 的数量和检出率会降低。*Hp* 根除治疗是 *Hp* 阳性胃 MALT 淋巴瘤的标准治疗,而对于 *Hp* 阴性的患者,抗 *Hp* 治疗是否有效尚无定论。多数抗 *Hp* 治疗的试验都把 *Hp* 阴性的淋巴瘤排除在外,即使包含 *Hp* 阴性患者,例数也很少,无法得出确切结论。最初的研究显示,*Hp* 阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者不能从抗 *Hp* 中获益,而有些研究却显示未检测到 *Hp* 感染的患者可从抗 *Hp* 中获益。Raderer 等^[12]报道 6 例 *Hp* 阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者,联合克拉霉素、甲硝唑和泮托拉唑治疗,5 例获得缓解。Nakamura 等^[13]使用抗 *Hp* 治疗 7 例 *Hp* 阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者,2 例获得缓解,作者还发现 t(11;18)在 *Hp* 阴性患者中发生率高(检测的 6 例均存在该易位),而 *Hp* 阳性的胃 MALT 淋巴瘤中 t(11;18)仅占 2%。

由于缺乏 *Hp* 阴性胃 MALT 淋巴瘤的指南,在考虑更加强烈的治疗手段前,可以考虑尝试抗菌药物治疗 *Hp* 阴性胃 MALT 淋巴瘤。

抗菌药物治疗无反应者的治疗

对 *Hp* 根除治疗失败和 *Hp* 阴性的胃 MALT 淋巴瘤,如何治疗目前没有定论。因为胃 MALT 淋巴瘤通常病变局限、对低剂量放射治疗(放疗)敏感,

所以放疗是一个不错的治疗选择。Vrieling 等^[14]回顾性研究 56 例 I 期胃 MALT 淋巴瘤, 单用放疗取得 96% 的临床 CR 率, 10 年的肿瘤特异性生存率 (cancer-specific survival rate, 非肿瘤引起的死亡不计算在内) 为 94%。美国国家综合癌症网 (NCCN) 推荐放疗 (30~33 Gy) 作为 *Hp* 阴性的 I、II 期胃 MALT 淋巴瘤的首选治疗。放疗的不良反应通常轻微, 很少有严重不良事件 (如胃出血、肝肾毒性和二次肿瘤)。现代放疗特别是三维适形放疗和可调强度的放疗对目标靶向更加准确, 减少了正常胃黏膜和非靶向器官的毒性损伤。放疗也可作为 *Hp* 阳性但对抗菌药物无反应、以及病变扩展至胃周淋巴结的胃 MALT 患者的治疗选择。

单药化学治疗 (化疗) 治疗胃 MALT 淋巴瘤也在研究中。在 1 项试验中采用烷化剂 (环磷酰胺或者苯丁酸氮芥) 单药持续口服 12~24 周, 治疗 24 例未治胃 MALT 淋巴瘤患者 (I 期 17 例, II 期 7 例, 5 例有肺浸润, 2 例有骨髓浸润), 75% 的患者获得 CR, 25% 获得 PR, 仅 1 例出现轻到中度血液学毒性^[15]。有报道 *t*(11;18) 在烷化剂单药治疗时与低的反应率有关。克拉屈滨 (cladribine) 是一核苷类似物, 在一项结外 MALT 淋巴瘤的 II 期研究中 (共 26 例, 包括 19 例胃淋巴瘤), 患者对克拉屈滨的耐受良好, 84% 的患者获得 CR, 胃受累患者的 CR 率为 100%^[15]。

利妥昔单抗 (商品名: 美罗华) 是 CD20 抗原的单克隆抗体, 也已在胃 MALT 淋巴瘤中使用。无论是单药还是联合化疗, 均显示其是一个很有希望的药物。Martinelli 等^[16]使用利妥昔单抗治疗 27 例难治和 (或) 复发的胃 MALT 淋巴瘤 (I 期 18 例, II 期 5 例, III 期 4 例; 其中 11 例 *Hp* 阳性, 16 例 *Hp* 阴性; 25 例为曾给予其他治疗后出现复发)。可评估的 26 例中, 20 例 (77%) 患者获得客观反应, 包括 12 例 (46%) 获得病理和临床的 CR 及 8 例 (31%) PR, 中位随访 33 个月仅 2 例分别在 26 个月、14 个月出现淋巴瘤复发, 说明利妥昔单抗单药对抗菌药物治疗无效的患者有良好疗效, 没有发现 *t*(11;18) 易位对利妥昔单抗疗效的影响。

一项利妥昔单抗联合氟达拉滨治疗结外 MALT 淋巴瘤的研究中, 22 例 (12 例胃 MALT 淋巴瘤, 其中 I 期 8 例, II 期 4 例, 胃外淋巴瘤 10 例) 患者采用利妥昔单抗 375 mg/m² 第 1 天, 氟达拉滨 25 mg/m² 第 1~5 天 (>70 岁的患者第 1~3 天), 每 4 周 1 次, 共 4~6 个疗程, 从第 2 个疗程开始也可

以口服氟达拉滨 40 mg/m²。胃 MALT 淋巴瘤的 CR 率为 100%, 所有患者随访 2 年无病生存率为 100%, 这些患者中有 3 例存在 *t*(11;18) 易位^[17]。该方案治疗的耐受性好, 血液学毒性是最常见的不良反应。也有试验研究利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥治疗伴 *t*(11;18) 易位的胃 MALT 淋巴瘤, 13 例患者包括 *Hp* 阳性 3 例和 *Hp* 阴性 10 例, 该研究证实联合用药治疗存在 *t*(11;18) 易位是有效的, 同时也发现即使是化疗联合利妥昔单抗治疗后疾病在分子水平仍可持续存在。

上述小规模、回顾性或者单中心的 II 期试验研究都证实, 单药化疗、单用利妥昔单抗及联合用药对抗菌药物耐药的胃 MALT 淋巴瘤均有一定作用。但是目前仍不清楚最佳治疗是什么。国际结外淋巴瘤研究组 (IELSG) 正在实施 IELSG-19 试验, 比较单用苯丁酸氮芥、苯丁酸氮芥加利妥昔单抗以及单用利妥昔单抗在胃 MALT 淋巴瘤中的作用。一项对 320 例患者 (180 例局限于胃) 初步研究中, 随访 40 个月总生存率、无进展生存率和无事件生存率分别为 96%、88% 和 62%^[15]。

其 他

手术曾是使用最广泛的手段, 在 1 项包含 80 个研究、超过 3 500 例胃淋巴瘤患者的荟萃分析中, 83% 的患者通过手术治疗, 5 年生存率为 60%, 显著高于保守性治疗如化疗、放疗。但是, 超过 50% 的胃切除和扩大淋巴结清除术中出现并发症。近年来, 由于抗 *Hp* 治疗的良好效果, 手术治疗已经较少使用, 仅在特殊情况下使用, 如抗 *Hp* 治疗失败者晚期患者以及出现出血、梗阻和穿孔等并发症时^[18]。

结 语

Hp 在胃 MALT 淋巴瘤的发生中起重要作用, 抗 *Hp* 治疗可以获得胃 MALT 淋巴瘤的长期缓解。该疾病通常是惰性病程, 多数患者在 *Hp* 根除治疗后无明显症状, 不需要进一步治疗。然而, 分子水平的随访显示, 在几乎一半的患者中仍持续存在单克隆的 B 细胞, 提示 *Hp* 治疗是抑制而非完全清除 MALT 淋巴瘤克隆。大多数分子水平存在残留病灶的患者虽然克隆持续存在, 并没有出现淋巴瘤的复发和组织学转化, 对这些患者采用观察和等待的策略是安全可行的。*Hp* 阴性和对抗菌药物治疗无反

应的患者,适度剂量(30~33 Gy)受累野的放疗是一个有效和耐受性良好的方法。单用化疗或者联合利妥昔单抗也是有效的,对于有弥散病变的患者也可以考虑。

[参考文献]

- [1] Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(6): 1600-1609.
- [2] Hamoudi RA, Appert A, Ye H, et al. Differential expression of NF- κ B target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanism[J]. Leukemia, 2010, 24(8): 1487-1497.
- [3] Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(8): 644-653.
- [4] Novak U, Rinaldi A, Kwee I, et al. The NF- κ B negative regulator TNFAIP3 (A20) is inactivated by somatic mutations and genomic deletions in marginal zone lymphomas [J]. Blood, 2009, 113(20): 4918-4921.
- [5] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]// Lyon, France: IARC, 2008: 214-215.
- [6] Zucca E, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 5: v175-176.
- [7] Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(1): 3-12.
- [8] Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Lancet, 1993, 342(8871): 575-577.
- [9] Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue [J]. Ann Intern Med, 1995, 122(10): 767-769.
- [10] Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication [J]. J Clin Oncol, 2005, 23 (31): 8018-8024.
- [11] Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type [J]. Ann Oncol, 2009, 20(6): 1086-1093.
- [12] Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, et al. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Gut, 2006, 55(5): 616-618.
- [13] Nakamura S, Matsumoto T, Ye H, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment [J]. Cancer, 2006, 107 (12): 2770-2778.
- [14] Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma [J]. Radiother Oncol, 2008, 87(3): 405-411.
- [15] Stathis A, Bertoni F, Zucca E. Treatment of gastric marginal zone lymphoma of MALT type [J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(13): 2141-2152.
- [16] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 1979-1983.
- [17] 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.
- [18] Morris GJ, Dotan E, Smith MR, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Semin Oncol, 2010, 37(3): 183-187.

(收稿日期:2010-11-05)

(本文编辑:王朝晖)

欲订阅 2011 年《内科理论与实践》杂志者,可向当地邮局或直接向本刊编辑部订阅。

本刊邮发代号:4-797。本刊欢迎来稿,欢迎订阅,欢迎批评指正。