

胃MALT淋巴瘤的诊治进展

杨含腾, 关泉林, 袁文臻

■背景资料

胃MALT淋巴瘤为低度恶性的非霍奇金淋巴瘤, 具有低恶性、临床少见、误诊率高的特点。尽管胃MALT淋巴瘤发病率很低, 但是近十年来其发病率不断上升。随着对胃MALT淋巴瘤研究的深入, 其诊治理念也发生重大转变。

杨含腾, 关泉林, 袁文臻, 兰州大学第一医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

作者贡献分布: 本文综述由杨含腾与袁文臻完成; 关泉林审核。
通讯作者: 关泉林, 730000, 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院肿瘤外科。guanquanlin@163.com
电话: 0931-8625200-6740

收稿日期: 2010-03-24 修回日期: 2010-05-17

接受日期: 2010-05-25 在线出版日期: 2010-07-18

Advances in diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma

Han-Teng Yang, Quan-Lin Guan, Wen-Zhen Yuan

Han-Teng Yang, Quan-Lin Guan, Wen-Zhen Yuan, Department of Oncological Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Correspondence to: Quan-Lin Guan, Department of Oncological Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. guanquanlin@163.com

Received: 2010-03-24 Revised: 2010-05-17

Accepted: 2010-05-25 Published online: 2010-07-18

Abstract

Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is the most common extra-nodal B-cell lymphoma. The incidence of gastric MALT lymphoma has been gradually increasing over the past decade. In recent years, the better understanding of *Helicobacter pylori* infection has revolutionized the diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. In this paper, we review the advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma.

Key Words: Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; Diagnosis; Treatment

Yang HT, Guan QL, Yuan WZ. Advances in diagnosis and treatment of gastric MALT lymphoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(20): 2114-2116

摘要

胃黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是最常见的结外B细胞淋巴瘤, 近十年来发病率不断上升。随着对幽门螺杆菌(*H.pylori*)研究的深入, 胃

MALT淋巴瘤的诊治理念发生了重大转变。本文就胃MALT淋巴瘤的发病机制、诊断与治疗进展进行综述。

关键词: 胃MALT淋巴瘤; 诊断; 治疗

杨含腾, 关泉林, 袁文臻. 胃MALT淋巴瘤的诊治进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(20): 2114-2116

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2114.asp>

0 引言

1983年Isaacson和Wright首先提出了黏膜相关淋巴样组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的概念^[1], 他被认为是独立的一类独立的临床病理疾病, 其准确定义为: 在黏膜和腺体组织发生的, 具有边缘区B淋巴细胞分化和表型的结外B细胞淋巴瘤。2000年WHO分类将其作为独立的疾病类型, 命名为结外边缘区B细胞淋巴瘤(黏膜相关型)。胃是MALT淋巴瘤最常见的部位, 约占结外淋巴瘤的37%^[2]。尽管胃MALT淋巴瘤发病率很低, 但是近十年来其发病率不断上升^[3]。

1 发病机制

胃MALT淋巴瘤的发病机制尚不十分清楚。大量研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染与胃MALT淋巴瘤的发生有较强的相关性, *H.pylori*是胃MALT淋巴瘤的主要发病因素^[4,5]。有研究指出, MALT淋巴瘤患者中*H.pylori*检出率为88.8%^[6], 且有研究指出77.5%的MALT淋巴瘤可以用根除*H.pylori*的方法治愈^[7], 这也说明了这一点。但*H.pylori*感染后, 只在部分患者中产生MALT淋巴瘤, 且有10%-40% MALT淋巴瘤没有明显的*H.pylori*感染^[8], 说明*H.pylori*感染并不是胃MALT淋巴瘤发生的唯一原因。有研究指出, *H.pylori*感染后通过两条主要途径导致胃MALT淋巴瘤的发生: 一条是*H.pylori*感染后通过炎症机制对胃上皮细胞的间接作用; 另一条是细菌通过蛋白调控机制和基因调控机制对胃上皮细胞的直接作用^[9]。亦有研

■同行评议者

刘冰熔, 教授, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科

究认为*H.pylori*感染后MALT淋巴瘤的发生是宿主、环境、细菌三者共同作用的结果^[10]。总之,胃MALT淋巴瘤发病的详细机制还有待进一步的研究。

2 诊断

胃MALT淋巴瘤临床表现缺乏特异性,最初症状为模糊的上腹部不适、上腹部疼痛,随病变进展逐渐出现呕吐、胃肠道出血和体质量减轻等,另有部分患者无任何症状而在健康体检时检出^[11]。内镜表现也缺乏特异性,镜下病变主要在胃体(44.1%)和胃窦(29.4%),其中累及2个及其以上病变部位占61.8%,单一部位相对较少^[12]。可为巨大溃疡、大的隆起等恶性表现,也可黏膜糜烂、小结节、黏膜增厚等良性疾病表现^[13]。CT表现为多累及2个或3个部位的胃壁增厚,初期因黏膜完整胃壁呈分层强化,胃腔可扩张或无狭窄,CT易误诊为浸润型胃癌^[14]。由于MALT淋巴瘤临床表现和内镜及CT表现缺乏特异性,故早期诊断较为困难。有研究指出,约有1/3的MALT淋巴瘤诊断时已为进展期(\geq II期),且有9%的患者为IV期^[6],而MALT淋巴瘤的治疗与预后又与疾病的分期密切相关,因此早期诊断至关重要。胃镜检查是早期诊断胃MALT淋巴瘤的重要方法,有研究推荐对年龄 >45 岁的有消化系症状的人群应及时行胃镜检查^[15]。由于胃MALT淋巴瘤发生与治疗与*H.pylori*关系密切,推荐常规行胃镜检查和*H.pylori*检测。胃镜检查可发现胃肠道的病变;而该病的确诊必须依赖活检组织病理学检查,组织化学;快速尿素酶试验则可发现*H.pylori*感染的证据^[16]。研究表明,当内镜下胃MALT淋巴瘤表现为深大溃疡的时候,很难与胃癌相鉴别,内镜初次正确诊断的阳性率只有27%-29%,但对于该病变的恶性倾向可达到60%左右的正确判断率^[17]。故而内镜检查仍是确诊胃淋巴瘤的重要检查方法。通过提高内镜医生对淋巴瘤病变的认识,必要时辅以超声内镜的扫描,通过多取深取活检,再结合病理科的形态学表现及免疫组织化学的方法,胃淋巴瘤的术前确诊率有望进一步提高。合适的影像学检查,包括胸部、腹部和盆腔CT、超声内镜对诊断是有帮助的,在有条件的患者中可行骨髓活检^[18]。有研究指出, MALT淋巴瘤中t(11;18)的移位以及BCL-10突变基因的出现与抗*H.pylori*治疗的成败有密切关系^[2],因此在*H.pylori*阳性的患者中行FISH或PCR检测t(11;18)对于识别一些对抗生素疗法无效的患者

有重要意义。

3 治疗

以往,外科手术广泛用于早期局限性病变的治疗,并取得了良好的疗效,5年生存率约为80%^[19]。但是越来越多的证据研究表明了抗生素治疗胃MALT淋巴瘤的有效性,大约2/3的局限性胃MALT淋巴瘤在抗生素治疗清除*H.pylori*后感染后达到了肿瘤完全缓解^[20]。亦有研究指出,在对*H.pylori*根除治疗无效的患者中,放疗的疗效与手术相似^[21],高于化疗,因此保守治疗策略日益受到重视。随着对胃MALT淋巴瘤研究的深入,治疗理念已发生重大转变,对胃MALT淋巴瘤的治疗已形成一些共识。

2009年NCCN指南^[18]推荐:对于局限性的病例(I E期, *H.pylori*阳性),首先给予抗生素联合质子泵抑制剂治疗,肿瘤缓解可能是缓慢的,但除非出现了临床表现的明显恶化,否则治疗3 mo内不应复查胃镜。如果存在t(11;18), t(1;14), t(14;18)(q32;q21)易位,用抗生素治疗*H.pylori*感染可能无效,这些患者应考虑其他治疗。对病变侵及肌层或病变从胃肠道侵及邻近器官[分期为I E(T1或T3)或II E *H.pylori*阴性]的患者,尤其是存在t(11;18)、t(1;10)或t(14;18)(q32;q21)易位时,首选受累野照射(IFRT)。利妥昔单抗或化学免疫治疗是可供选择的其它治疗方案。对于播散性病变的患者(III或IV期),没有治疗指征的无症状患者,应据终末器官功能、或症状(如出血、早饱)、是否存在巨块型病变、疾病持续进展或患者意愿,来决定治疗。治疗可以包括单药化疗或联合化疗,或局部区域性放疗,仅在一些特殊情况下行手术治疗。虽然全胃切除能很好地控制疾病,但长期患病限制了手术切除的常规使用。

越来越多的证据表明,在抗生素治疗后出现远期复发,应该长期随访^[22]。多点活检进行组织学评价是必须的随访项目,在清除*H.pylori*治疗后3 mo应行内镜检查和活检,以后每年至少行2次内镜检查和活检。有研究表明,大部分患者的*H.pylori*复发在2年内发生,因此至少应随访2年以监测复发。对于一些带瘤而病情稳定的患者,观察是安全可行的,但需要每年1次的系统随访和仔细的内镜检查^[16]。

4 结论

胃MALT淋巴瘤为低度恶性的非霍奇金淋巴瘤,具有低恶性、临床少见、误诊率高的特点。其

■研发前沿

大约2/3的局限性胃MALT淋巴瘤在抗生素治疗清除*H.pylori*感染后达到了肿瘤完全缓解,亦有研究指出,在对*H.pylori*根除治疗无效的患者中,放疗的疗效与手术相似,高于化疗,因此保守治疗策略日益受到重视。

■相关报道

Todorovic等研究指出, MALT淋巴瘤中t(11;18)的易位及Bcl-10突变基因的出现与抗*H.pylori*治疗的成败有密切关系,因此在*H.pylori*阳性的患者中行FISH或PCR检测t(11;18)对于识别一些对抗生素疗法无效的患者有重要意义。

■同行评价

本文结构合理,文献引用较新,有一定的可读性。

发生与*H.pylori*感染密切相关,胃镜是重要的检查方法,病理诊断是胃MALT淋巴瘤诊断的金标准。由于胃MALT淋巴瘤的治疗和预后与疾病分期密切相关,因此早期诊断至关重要,多点深层活检可提高诊断的阳性率,有条件的单位应对疑似淋巴瘤的活检标本常规行免疫组织化学检查。随着对胃MALT淋巴瘤研究的深入,治疗理念已发生重大转变,已达成一些共识。根除*H.pylori*已成为治疗MALT淋巴瘤的首选方法。只要对疾病做出正确的分期,根据分期采用合适的治疗方案,大部分患者不需手术治疗就可取得较好的疗效。胃MALT淋巴瘤治疗后还需进行长期随访,以及时发现肿瘤复发,采取适当的治疗手段,以进一步延长患者的生命,提高生活质量。但是,由于日益增加的*H.pylori*对抗生素的耐药,一线清除*H.pylori*在临床中已出现一些困难^[23], MALT淋巴瘤患者*H.pylori*的清除在未来会面对更多的挑战^[24],这留给了每一位医务工作者一个沉重的思考。

5 参考文献

- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416
- Todorovic M, Balint B, Jevtic M, Suvajdzic N, Ceric A, Stamatovic D, Markovic O, Perunicic M, Marjanovic S, Krstic M. Primary gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: clinical data predicted treatment outcome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2388-2393
- Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462-2473
- Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136: 521-538
- Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, Patti C, Tedeschi L, Recine U, Caruso L, Bonanno G, Chiarenza A, Lizzani G, Miedico A, Romanelli A, Costa A, Linea C, Marrone C, Mirto S, Mistretta A, Montalbano L, Restivo G, Vinci M, Bibas M, Hassan C, Stella F, Cottone M, Morini S. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 721-726
- Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Cardinale V, Spinelli GP, Tomao S, Morini S. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 340-344
- Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Stolte M, Morini S, Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 105-110
- Ye H, Liu H, Raderer M, Chott A, Ruskone-Fourmesttraux A, Wotherspoon A, Dyer MJ, Chuang SS, Dogan A, Isaacson PG, Du MQ. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2547-2550
- Ota H, Asano N, Yamauchi K, Akamatsu T. [Crucial roles of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of gastric cancer and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma] *Rinsho Byori* 2009; 57: 861-869
- Savio A. [The gastric MALT lymphoma. An unforeseen model for studying the pathogenesis of the lymphomas] *Recenti Prog Med* 2009; 100: 311-321
- Morgner A, Schmelz R, Thiede C, Stolte M, Miehlske S. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3554-3566
- 谭东毅, 张国梁, 邹江, 布利民. 内镜检查对原发性胃恶性淋巴瘤诊断意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3332-3334
- Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 975-986
- 任小军, 章士正, 董旦君, 王丽华, 金重午. 原发性胃淋巴瘤的CT表现及误诊原因. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1807-1811
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781
- Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 113-114
- 严瑾, 欧阳钦, 黄丽彬, 杨锦林. 原发性胃淋巴瘤内镜下表现及误诊分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1658-1661
- National Comprehensive Cancer Network. 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(中国版). NCCN online, 2009-02, cited 2010-07. Available from: www.NCCN.org
- 勇威本. 胃淋巴瘤的新认识呼唤改变传统的治疗策略. *世界临床药物* 2003; 24: 329-333
- Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 2006; 11: 1100-1117
- Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Bassanelli C, Spinelli GP, Tomao S, Morini S. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol* 2010; 27: 291-295
- Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdörffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018-8024
- Wenzhen Y, Kehu Y, Bin M, Yumin L, Quanlin G, Donghai W, Lijuan Y. Moxifloxacin-based triple therapy versus clarithromycin-based triple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med* 2009; 48: 2069-2076
- Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Morini S, Vaira D. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1932-1937; quiz 1938