

· 老年人血液疾病专栏 ·

早期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者52例的临床分析

杨洪亮¹, 于泳¹, 赵智刚¹, 王晓芳¹, 王亚非^{1*}, 张翼鹞¹, 张连郁², 孙保存²

(天津医科大学肿瘤医院、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市肿瘤防治重点实验室: ¹血液科, ²病理科, 天津 300060)

【摘要】目的 探讨早期胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤患者的临床特点及抗幽门螺旋杆菌(Hp)治疗和抗肿瘤治疗的疗效。**方法** 收集2003年4月至2013年5月在天津医科大学附属医院确诊并治疗的早期胃MALT淋巴瘤患者52例的病例资料。对Hp感染的患者进行抗Hp治疗。对抗Hp治疗失败的患者进行抗肿瘤治疗。**结果** 52例早期胃MALT淋巴瘤患者中, Hp感染率为88.4%。抗Hp治疗的有效率为91.3%。18例患者进行抗肿瘤治疗, 有效率为66.7%。52例患者5年的总生存率为92.3%, 5年无疾病进展生存率为83.1%。**结论** 对于早期胃MALT淋巴瘤患者, 抗Hp治疗是合理和有效的治疗方法。抗Hp治疗失败的患者应进行抗肿瘤治疗, 从而使患者得到长久的获益。

【关键词】胃; 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 幽门螺旋杆菌

【中图分类号】 R733

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.185

Clinical analysis on 52 cases of early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

YANG Hong-Liang¹, YU Yong¹, ZHAO Zhi-Gang¹, WANG Xiao-Fang¹, WANG Ya-Fei^{1*}, ZHANG Yi-Zhuo¹, ZHANG Lian-Yu², SUN Bao-Cun²

(¹Department of Hematology, ²Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Tumor Prevention and Control, Tianjin 300060, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical features of early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and the efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) and anti-tumor therapy. **Methods** Clinical data of 52 patients diagnosed as gastric MALT-lymphoma of stages I/II in our hospital from April 2003 to May 2013 were collected and retrospectively analyzed. Hp eradication was attempted in the patients with Hp infection. Patients with lymphoma persistence or progression following Hp treatments were given further anti-tumor treatments. **Results** Hp infection rate was 88.4% in the 52 patients with early stage gastric MALT. The efficiency of Hp eradication was 91.3%. For the 18 patients receiving anti-tumor treatments, the efficiency was 66.7%. The 5-year overall survival rate and progression free survival rate were 92.3% and 83.1%, respectively. **Conclusion** Hp eradication is an irrational and efficient approach in the treatment of early stage gastric MALT lymphoma. For the patients who fail to respond to Hp therapy, anti-tumor treatment is necessary for their long-term benefits.

【Key words】 stomach; mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; *Helicobacter pylori*

This work was supported by the Project of Tianjin Municipal Education Commission (20130119)

Corresponding author: WANG Ya-Fei, E-mail: drwang2005@163.com

黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤属于边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL),是病程进展比较缓慢的低度恶性B细胞型淋巴瘤,发病率在非霍奇金淋巴瘤中居第3位。其中胃部发病最为常见,占全部MALT的75%^[1-3]。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)

与胃MALT淋巴瘤的发生关系密切。越来越多的研究表明, Hp根除疗法可以作为早期低度恶性胃MALT淋巴瘤的一线治疗^[4,5]。对Hp清除效果欠佳的患者,可以选择其他不同的治疗方法,包括化疗、放疗、免疫治疗和外科手术^[6]。本文对52例早期胃MALT淋巴瘤进行回顾性分析,评价抗Hp感染的有效率以及抗

肿瘤治疗的效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2003年4月至2013年5月在天津医科大学附属肿瘤医院确诊并治疗的早期胃MALT淋巴瘤患者52例, 年龄18~63 (54.00 ± 1.18) 岁, 其中男性25例 (48.1%), 女性27例 (51.9%)。入选标准: (1) 经天津医科大学附属肿瘤医院病理科明确诊断为胃MALT淋巴瘤; (2) 采用Mussloff分期系统确定为早期胃MALT淋巴瘤。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 记录患者的临床表现 (有无B症状)。通过¹³C/¹⁴C尿素呼气试验及胃黏膜组织学检查检测是否有Hp感染。依从患者意愿, 进行骨髓穿刺、涂片及骨髓活检, 以了解骨髓是否有侵犯情况。通过B超 (全身浅表淋巴结、腹部和盆腔)、胸部CT或全身PET-CT, 了解淋巴结及结外器官的受累情况。

1.2.2 抗Hp治疗方法 (1) 方案A。为期7~14d的含有质子泵抑制剂的三联治疗, 包括质子泵抑制剂奥美拉唑20mg、克拉霉素500mg、阿莫西林1g (或替硝唑500mg), 均为2次/d。(2) 方案B。在三联治疗的基础上, 使用为期7~14d的羟氨苄青霉素和替硝唑。(3) 方案C。为期10d的三线治疗方法: 质子泵抑制剂、铋盐、四环素和替硝唑。

1.2.3 抗肿瘤治疗方法 (1) 化疗。FC方案: 第2~4日静滴氟达拉滨 ($25\text{mg}/\text{m}^2$) 和环磷酰胺 ($250\text{mg}/\text{m}^2$)。COP方案: 第2日静滴环磷酰胺 ($750\text{mg}/\text{m}^2$) 和长春新碱 ($1.4\text{mg}/\text{m}^2$, 总量 $\leq 2\text{mg}$), 第2~6日口服泼尼松 ($100\text{mg}/\text{m}^2$)。CHOP方案: 在COP方案基础上第2日联合静滴多柔比星 ($50\text{mg}/\text{m}^2$)。(2) 放疗。采用低剂量放疗 (30Gy)。(3) 手术。对于内镜无法治疗的由胃MALT淋巴瘤引起的并发症 (如: 出血和穿孔), 可以考虑手术治疗^[6]。

1.2.4 疗效评定方法及标准 依照国际工作组 (International Working Group, IWG) 标准判断疗效。治疗4~6周后, 需评价抗Hp疗效。通过胃镜取胃窦和胃体 ≥ 10 块的活检组织, 进行检测。根据检测结果, 制定下一步的治疗方案: 对于完全缓解 (complete remission, CR) 的患者, 每6个月评价1次抗Hp疗效; 对于部分缓解 (partial remission, PR) 的患者, 每3个月评价1次抗Hp疗效, 直到病情CR; 对于6~12个月仍未达到CR的患者, 需要进行

抗肿瘤治疗, 同时需要再次做胃镜取病变部位活检, 了解是否向弥漫大B细胞淋巴瘤转化。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计学分析。用Kaplan-Meier法计算5年的生存率及无疾病进展生存期。

2 结果

2.1 检查结果

52例患者发病时, 均以腹部不适、纳差、恶心、呕吐等消化系统症状为首先临床表现。52例患者的检查结果示: 伴有B症状的有9例 (17.3%); 出现贫血者有2例 (3.8%); 伴有HP感染的有46例 (88.4%); 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高的有6例 (11.5%); β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG) 升高的有5例 (9.6%)。52例患者中, 有46例患者进行了骨髓穿刺及活检, 骨髓增生均为活跃或明显活跃, 骨髓未受侵犯。8例患者进行了染色体检查, t (11; 18) (q21; q21) 易位的有2例。

2.2 治疗结果

2.2.1 抗Hp治疗效果 对46例Hp感染的患者进行抗Hp治疗, 其中32例有效。对其余14例Hp感染的患者, 在抗三联治疗的基础上, 使用为期7~14d的羟氨苄青霉素和替硝唑继续治疗, 其中6例有效。对剩余8例Hp感染的患者: 4例使用三线抗Hp治疗, 全部 (4例) 有效; 4例由于病情进展 (progressive disease, PD), 拟采用抗肿瘤治疗。详见图1。因此, 抗Hp治疗的总有效率为91.3% (42/46)。治疗结束后对42例抗Hp治疗有效的患者进行疗效评价, 34例患者达到CR, 8例患者为PR, 因此拟对这8例患者进行抗肿瘤治疗。

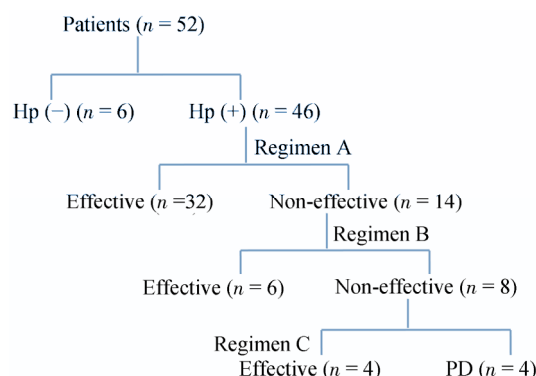


图1 抗Hp治疗效果图
Figure 1 Chart of anti-Hp treatment
PD: progressive disease

2.2.2 抗肿瘤治疗效果 对6例Hp感染阴性的患者、4例淋巴瘤病情进展的患者以及8例虽经抗Hp

治疗有效、但未达到CR的患者进行了抗肿瘤治疗。18例患者经过化疗后,达到CR的有12例,总有效率为66.7% (12/18)。其余6例PR的患者:2例进行手术治疗,术后全部达到CR;另4例进行放疗,2例达到CR,2例PD。详见图2。18例患者经抗肿瘤治疗后,总有效率为88.9% (16/18)。

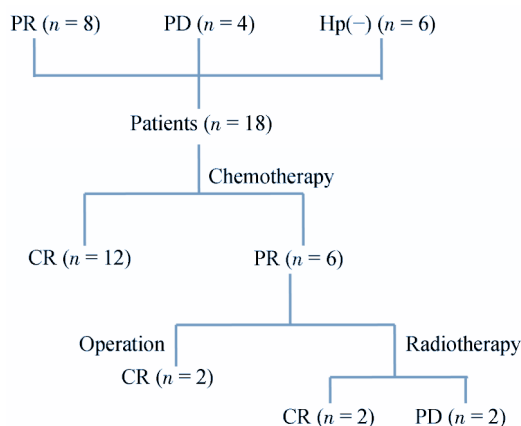


图2 抗肿瘤治疗效果图

Figure 2 Chart of anti-tumor treatment

PR: partial remission; PD: progressive disease; CR: complete remission

2.3 生存情况

至随访截止日期,有2例患者失访,6例患者死亡。在6例死亡的患者中,1例死于心肌梗死,其余均死于本病复发和进展。全组患者的5年总生存率 (overall survival, OS) 为92.3% (图3)。5年无疾病进展生存率 (progression free survival, PFS) 为83.1% (图4)。

3 讨论

胃MALT淋巴瘤的发病者多为成人,中位年龄60岁,女性发病略多于男性 (1:1.2) [5,8]。目前,已有多方面的研究 [9] 证实Hp与胃MALT淋巴瘤存在相关性:首先,流行病学表明,胃MALT淋巴瘤患者Hp感染率远远高于普通人群的感染率, Hp感染可能引起细胞免疫反应而导致一系列的细胞因子的释放,从而启动炎症反应,通过自身免疫导致上皮细胞损伤;其次, Hüssel体外实验表明,低分化原始B细胞来源的胃MALT细胞在Hp菌株的刺激下发生增殖,且其增生反应必须有非肿瘤样T淋巴细胞存在,从培养基中去除这种T细胞就会终止胃MALT细胞的增殖 [10]。值得注意的是, Hp感染非常常见,但患胃MALT淋巴瘤者较为少见,提示发病不仅与Hp有关,遗传因素和环境因素也起着非常重要的作用 [11-13]。

在本次对52例早期胃MALT淋巴瘤患者的研究中, Hp感染的为46例,占全部入组患者的88.4%。证

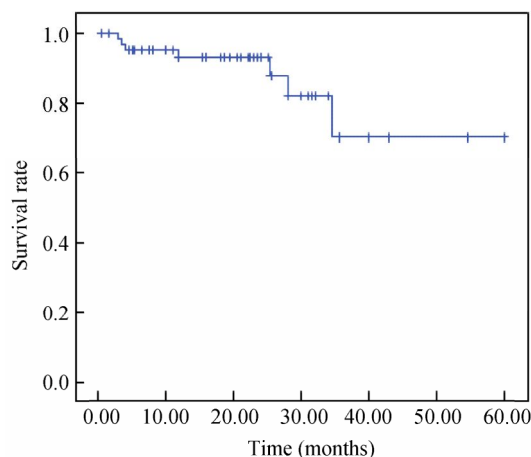


图3 生存曲线

Figure 3 Survival curve

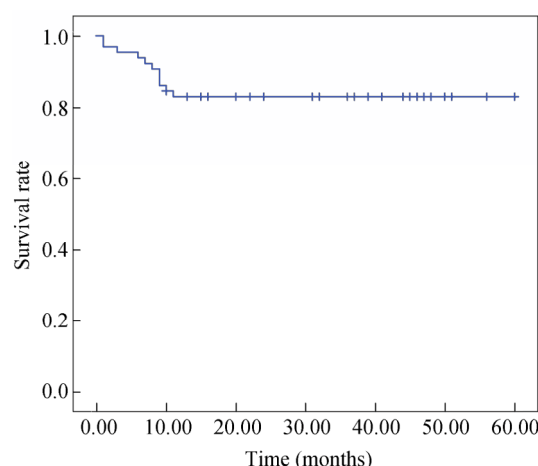


图4 无疾病进展生存曲线

Figure 4 Progression free survival curve

实Hp感染与胃MALT淋巴瘤的发生有着密切关系。本次研究中女性略多于男性,与以往的文献报道一致。

胃MALT淋巴瘤与B细胞淋巴瘤具有相似的免疫表型:表达全B细胞标志物,如:CD19, CD20, CD79a等;不表达CD5, CD23, CyclinD1。胃MALT淋巴瘤分子遗传学中, t (11; 18) (q21; q21) 易位最常见,在本次研究中,有2例患者发生了这一易位。国外学者研究表明 [13],在胃MALT淋巴瘤中, t (11; 18) (q21; q21) 易位通常发生在相对晚期的病例,而此次的研究仅限于早期胃MALT淋巴瘤患者,因此发生该染色体易位的比例较低。

胃MALT淋巴瘤的治疗手段可以选择手术切除、化疗和放疗,5年存活率可达80%~95%。若采用手术治疗行全胃切除,势必会严重影响患者的生活质量,而进行胃大部分切除,又会有残胃癌复发或肠道及远处转移的可能。随着对病因及分子遗传学研究的进展,胃MALT淋巴瘤的治疗方法有了很大变化。目前,手术仅用于有出血、溃疡的患者。因此,我们需要重新评估手术治疗在早期胃MALT

淋巴瘤中的作用。在本次研究中,由于研究对象为早期胃MALT淋巴瘤患者,5年总的生存率较高,可达92.3%。

本研究中,抗Hp治疗的初始治疗者为46例,其中42例(91.3%)有效:34例达到CR;8例取得PR。进一步证实了根除Hp在治疗胃MALT淋巴瘤中的地位,说明抗Hp治疗可以作为早期胃MALT淋巴瘤的一线治疗。

在本次研究中,另有18例患者进行了抗肿瘤治疗。初始治疗手段为化疗,方案为COP/CHOP或FC方案。18例患者经过化疗后,达到CR的有12例,总有效率为66.7%。说明化疗可以作为抗Hp治疗失败后的一种选择。但化疗毒副作用较大,费用相对抗Hp治疗高。对伴有t(11;18)等分子遗传学异常、肿瘤细胞侵及肌层以下、Hp阴性、单纯抗Hp治疗效果差或者化疗失败的患者,可以选择局部放疗。本研究中,4例患者经化疗后未达到CR,进行了局部放疗,2例有效,其余2例PD。

综上所述,我们回顾性分析了52例早期胃MALT淋巴瘤的临床特点、诊断、治疗和生存情况,以期提高对这类淋巴瘤的关注。进一步的深入探讨有待于我们在未来工作中开展前瞻性研究、继续扩大样本量,探索更为有效的治疗方法。

【参考文献】

- [1] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management[J]. Ann Oncol, 2008, 19(12): 1992-1999.
- [2] 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-v176.
- [3] Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(6): 721-726.
- [4] Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma[J]. Gut, 2002, 50(Suppl 3): III 19-III 24.
- [5] Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT[J]. Gut, 2011, 60(6): 747-758.
- [6] Guo Q, Guo S, Zhang Y. Treatment of gastric MALT lymphoma with a focus on *Helicobacter pylori* eradication[J]. Int J Hematol, 2013, 97(6): 735-742.
- [7] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586.
- [8] Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. Cancer, 2003, 97(10): 2462-2473.
- [9] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8: 105-110.
- [10] Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumor-infiltrating T cells provide contract dependent help for the growth of malignant B-cells in low-grade gastric lymphoma of muscosa associated tissue[J]. J Pathol, 1996, 178(2): 122-127.
- [11] Caselli M, Zullo A, Maconi G, et al. Cervia II Working Group Report 2006: guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy[J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(8): 782-789.
- [12] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56(6): 772-781.
- [13] Chung SJ, Kim JS, Kim H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *H. pylori*-positive lymphoma[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(4): 312-317.

(编辑:吕青远)