

# 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床研究进展

王宁, 傅强, 王雅杰

## ■背景资料

胃MALT淋巴瘤属于低度恶性的特殊淋巴瘤, 其具有独特的生物学特性, 临床预后较好。由于多数患者起病隐匿, 病程缓慢, 病理上常常和良性病变难以鉴别, 因此临床上容易误诊。胃MALT淋巴瘤发病和 *H. pylori* 感染密切相关, 因此抗 *H. pylori* 治疗在其治疗上举足轻重。但是对于 *H. pylori* 阴性的患者治疗往往在策略上缺乏统一的指导原则。

王宁, 傅强, 王雅杰, 第二军医大学长海医院肿瘤科 上海市 200433

通讯作者: 王宁, 200433, 上海市杨浦区长海路174号, 第二军医大学长海医院肿瘤科。winnewan@126.com

电话: 021-25072062

收稿日期: 2006-12-16 接受日期: 2007-01-10

## Advances on the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Ning Wang, Qiang Fu, Ya-Jie Wang

Ning Wang, Qiang Fu, Ya-Jie Wang, Department of Oncology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, Shanghai, China

Correspondence to: Department of Oncology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, 174 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, Shanghai, China. winnewan@126.com

Received: 2006-12-16 Accepted: 2007-01-10

## Abstract

Gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas are rare in the gut, and its occurrence rate was 1% to 5% of the malignant tumors. In histological type, most of them are non-Hodgkin's lymphomas, while Hodgkin's lymphomas are seldom seen. There have been a lot of controversies on the optimal treatments of gastric MALT lymphomas for a long time. Surgery was traditionally considered as the most important approach to cure the disease. However, anti-*H. pylori* therapy has been regarded as an alternative method since *H. pylori* infection was found to be relevant with the pathogenesis of gastric MALT lymphomas. In this article, we reviewed the current status and recent advances on the treatment of this disease.

**Key Words:** Stomach; Mucosa-associated lymphoid tissue; *Helicobacter pylori*; Chemotherapy; Radiotherapy

Wang N, Fu Q, Wang YJ. Advances on the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):860-868

## 摘要

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤, 即胃MALT

(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是一种较为少见的胃恶性肿瘤, 发病率约占恶性肿瘤的1%-5%。组织学类型主要是非霍奇金淋巴瘤(NHL), 霍奇金淋巴瘤(HD)很少见。长期以来对其治疗问题一直存在很多争议。传统观点认为手术是治愈的最主要手段, 但随着对幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)感染与该病发病机制的认识的提高, 这一观念受到了不断冲击。本文对胃MALT淋巴瘤的治疗现状和进展作一综述。

**关键词:** 胃; 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 幽门螺旋杆菌; 化疗; 放疗

王宁, 傅强, 王雅杰. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(8):860-868

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/860.asp>

## 0 引言

胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤由Isaacson *et al*<sup>[1]</sup>于1983年首次提出, 是最常见的也是研究最多的淋巴结外MALT淋巴瘤, 占胃淋巴瘤的1/3, 非霍奇金淋巴瘤的8%, 胃肿瘤的3%<sup>[2-5]</sup>。胃MALT淋巴瘤具有特殊的病因学、组织病理学以及临床生物学行为特点。我们主要介绍胃MALT淋巴瘤病因与发病机制及临床治疗的新进展。

## 1 胃MALT淋巴瘤的组织病理学以及生物学特征

1960年代英国病理医生Isaacson *et al*<sup>[1]</sup>在研究时发现, 胃肠道淋巴瘤不同于结内淋巴瘤, 并于1983年提出了MALT淋巴瘤的概念, 本病的特点是病变发生于结外黏膜组织免疫系统, 多属低度恶性非霍奇金淋巴瘤。病变发展呈局限性, 易累及的组织主要是黏膜和/或分泌导管有关的内胚叶<sup>[6]</sup>。新的WHO淋巴瘤将胃淋巴瘤分为两大类, 低度恶性命名为MALT结外边缘区B细胞淋巴瘤; 而高度恶性, 属于弥漫性大B细胞淋巴瘤(伴或不伴边缘区MALT淋巴瘤), 胃弥漫性大细胞淋巴瘤病理诊断中应注明伴有或不伴有胃MALT淋巴瘤的病变成分<sup>[7]</sup>。然而这种分

类方法在实践中也存在一定问题,因而De Jong *et al*<sup>[8]</sup>建议根据肿瘤病灶中包含大细胞数目,将胃淋巴瘤分为和预后相关的4级:(1)纯粹的低度恶性MALT淋巴瘤,成簇肿瘤中大细胞数目小于5个;(2)低度恶性MALT淋巴瘤伴有个别大细胞簇或者成簇肿瘤细胞中大细胞个数为5-20个,可伴有弥漫性大B细胞成分,但是小于肿瘤总数的10%;(3)高度恶性MALT淋巴瘤,成簇肿瘤细胞中大细胞个数大于20个,或者弥漫性大B细胞成分大于肿瘤总数的10%,但是散在的淋巴上皮样病变仍然存在;(4)高度恶性的淋巴瘤,无低分化成份,完全是大细胞成份。目前是否将这类划分为MALT淋巴瘤尚未达成一致,但是可以明确的是至少部分由MALT淋巴瘤转化而来。一般认为,诊断胃MALT淋巴瘤应有中心样细胞,淋巴上皮病变,浆细胞分化3种特征<sup>[9]</sup>。滤泡中心样细胞一般小到中等大小,常具有中等量胞质,细胞核型不规则。胃MALT淋巴瘤的中心滤泡样细胞不同于结内淋巴瘤的主要依据之一就是前者有浆细胞分化的特征。此外,胃MALT淋巴瘤病灶由多少不等的反应性淋巴滤泡和滤泡周围弥漫浸润的淋巴细胞构成,肿瘤细胞浸润或破坏胃腺体、胃小凹,形成特征性淋巴上皮病变,淋巴滤泡间常有异常淋巴细胞浸润,据此可以与反应性淋巴增生相鉴别<sup>[8]</sup>。MALT淋巴瘤细胞具有亲上皮性,此类淋巴瘤细胞进入血循环后又可以回到黏膜上皮部位局部,这种特征称为“返家现象”,是由于此淋巴细胞亚群表达一种返家受体,易与毛细血管内特异性的配体结合,在局部长期生长<sup>[10]</sup>。胃MALT淋巴瘤早期多位于黏膜固有层内,约30%肿瘤细胞呈多灶状分布,其中可见正常滤泡残存。有时远离主要病灶的黏膜有小病灶存在<sup>[8]</sup>,这种特点可以解释单纯手术切除后出现肿瘤复发的原因。胃MALT淋巴瘤40%以上发生在胃窦部。在内镜下通常表现为扁平状隆起,可以出现一个或多个溃疡,生长比较缓慢。低度恶性MALT淋巴瘤多数和*H pylori*感染相关,而高度恶性MALT淋巴瘤发生基本上和*H pylori*无关。

## 2 胃MALT淋巴瘤的诊断和分子遗传学

目前认为,胃MALT淋巴瘤的来源相当于正常淋巴组织的边缘带B淋巴细胞。瘤细胞表面和胞质表达免疫球蛋白(多为IgM)。免疫球蛋白呈泛B抗原阳性:CD19, CD20, CD35, CD79a阳性,而CD5、CD10、BCL-2和周

期素D1为阴性<sup>[8]</sup>。通过细胞遗传学检查,发现有胃MALT淋巴瘤的48%的比例出现t(11;18)(q21;q21)<sup>[2,11]</sup>,染色体移位形成API2基因及*mlt*基因的融合基因。t(11;18)(q21;q21)不出现在胃弥漫性大B细胞淋巴瘤及*H pylori*感染相关胃炎。这一染色体易位是胃MALT淋巴瘤重要的核型异常<sup>[12]</sup>。少数出现t(1;14)(p22;q32)等<sup>[2,13]</sup>,自1p22断裂点得到一个新基因*bcl-10*,其功能可能与抑制凋亡和肿瘤发病有关。大量CD4<sup>+</sup>T细胞有时和低度恶性MALT淋巴瘤有关,验证了T辅助细胞在肿瘤发生过程中的必要作用,但是CD4<sup>+</sup>T细胞目前无依据支持高度恶性MALT淋巴瘤<sup>[8]</sup>。

超声胃镜是诊断消化道淋巴瘤最佳方式之一,由于消化道淋巴瘤起源于黏膜淋巴组织,因而胃镜检查可正常或仅有糜烂表现,活组织检查可出现假阴性<sup>[8]</sup>,此时若作超声胃镜检查,可发现胃黏膜五层结构消失,代之以不规则由肿瘤细胞浸润所致的低回声区,诊断敏感性为90%以上,分期诊断正确率为88%对周围淋巴转移诊断正确率为85%。超声胃镜不仅可相当准确地判断原发性胃淋巴瘤的浸润深度,同时可了解胃周淋巴结的转移情况,且胃淋巴瘤特殊的超声透壁回声形态有助同其他胃肿瘤相鉴别<sup>[15]</sup>。

超声胃镜于腔内帮助确定病程和病期及范围。抗*H pylori*治疗后病变可减轻乃至消失,胃黏膜五层结构可恢复正常,超声胃镜是随访治疗结果最佳办法<sup>[16-18]</sup>。

## 3 胃MALT淋巴瘤的病因与发病机制

正常胃黏膜内没有淋巴组织,但是胃却是胃肠道淋巴瘤最常见的发病部位。近10余年来对*H pylori*的研究不断深入,因此*H pylori*感染可以引发胃MALT淋巴瘤的观点也得到共识<sup>[19]</sup>。在胃MALT淋巴瘤中,*H pylori*的检出率与胃良性病*H pylori*感染率有显著差异<sup>[20]</sup>。*H pylori*相关的胃MALT淋巴瘤接受抗生素根治性治疗后,70%-80%淋巴瘤病变消失,间接证明了*H pylori*在发病中的重要病因作用。尽管如此,胃MALT淋巴瘤确切发病机制尚不清楚,推测*H pylori*作为抗原引起局部免疫反应,激发产生胃黏膜相关淋巴组织<sup>[21]</sup>。*H pylori*特异性的激活Th淋巴细胞并使之释放细胞因子,而后者促使B细胞进一步活化或增生。病理的B淋巴细胞克隆产生、发展、取代正常

### ■研发前沿

长期以来,对胃MALT淋巴瘤的最优治疗缺乏统一的认识,抗*H pylori*治疗的地位不断提升,而手术和放疗的地位有所下降。2003年WHO将胃MALT淋巴瘤的概念明确化为低度恶性淋巴瘤,然而他的治疗策略并不是完全等同于惰性淋巴瘤。临床实践中应该考虑到患者是否合并*H pylori*感染。

## ■相关报道

近年来对于胃MALT淋巴瘤的分子遗传学的研究不断深入,一些分子和基因水平上的改变往往和治疗以及预后有关。目前比较明确的是t(11;18)(q21;q21)的易位和三倍体。而检测基因重排也有利于鉴别诊断,明确治疗效果,排除疾病复发。

淋巴细胞群,引发胃MALT淋巴瘤<sup>[22]</sup>。但是大多数*H pylori*感染相关的胃炎患者并未发生胃MALT淋巴瘤,因此其他的环境因素、微生物和宿主的遗传学因素等可能共同参与了胃MALT淋巴瘤的发病。Isaacson *et al*<sup>[23]</sup>推测*H pylori*到胃淋巴瘤分为3个步骤:(1)*H pylori*感染引起慢性胃炎导致淋巴细胞增生形成MALT;(2)部分病例*H pylori*感染产物激活黏膜内T细胞进而诱导3号染色体变异,致使MALT的B细胞产生克隆性增生;(3)在已形成肿瘤基因变化的基础上,细胞增殖基因表达产物增加,出现染色体易位t(1;14),致使对T细胞依赖性的解除,促使低度恶性MALT淋巴瘤向高度恶性转化。

## 4 胃MALT淋巴瘤的临床特点及鉴别

本病任何年龄均可发病,老年人多见,女多于男,发病年龄高峰为60-70岁。合并以下4种条件容易患胃MALT淋巴瘤:*H pylori*相关的慢性胃炎;自身免疫性疾病;免疫缺陷性疾病,如AIDS;长期应用免疫抑制剂。临床症状常表现上腹部不适、上腹痛、食欲下降、体重下降和上消化道出血等症状。这些临床表现类似于胃癌。胃MALT淋巴瘤属低侵袭性,病情进展缓慢,或者数年保持局限性病变,可长期表现为局部病变(I<sub>E</sub>或II<sub>E</sub>)。绝大多数患者初次诊断时处于I<sub>E</sub>期,20%合并近端淋巴结侵犯(II<sub>E</sub>期),5%-10%有骨髓侵犯,属于惰性淋巴瘤<sup>[22]</sup>。胃淋巴瘤与慢性胃炎的淋巴组织反应性增生基本组织学形态相似,二者都可以发现大量反应性淋巴滤泡和滤泡周围弥漫性小淋巴细胞浸润,以及固有层近黏膜表面部位有大量浆细胞浸润。由于组织形态上非常相似,有时依靠形态学检查很难对二者进行区别<sup>[25]</sup>。此时,细胞单克隆性增生对肿瘤的诊断具有决定意义<sup>[26]</sup>。轻链限制已经作为一个鉴别炎性病变的标准之一,即κ:λ比例大于10:1强烈提示病变非炎性而为B细胞淋巴瘤<sup>[8]</sup>。因为PCR具有更高的灵敏度,有些临床上与病理上诊断为慢性胃炎者,用PCR方法扩增其IgH基因,出现单克隆基因重排<sup>[27]</sup>。这种现象出现,是否提示形态学和免疫组化未能检测的病例实际已经发生了恶性病变?目前有些学者认为这种病变为淋巴瘤发病和进展的一个过渡阶段<sup>[28-29]</sup>。Wundisch *et al*<sup>[30]</sup>认为B细胞单克隆性增生和病灶不能完全清除或者复发有关。

但是Steiff *et al*<sup>[31]</sup>和Bertoni *et al*<sup>[32]</sup>却认为,B细胞单克隆性增生难以预示病灶复发的风险。目前推测IgH基因单克隆重排代表转录和翻译前癌前分子生物学水平的病变,因此恶性的微小病变在蛋白质和细胞水平可能检测不到。

## 5 治疗

**5.1 抗*H pylori*治疗** 由于*H pylori*感染与胃MALT淋巴瘤发病之间存在的内在联系,引起人们对抗*H pylori*治疗胃淋巴瘤的极大关注。大量资料显示,抗*H pylori*治疗可以导致50%-80%胃MALT淋巴瘤可以获得组织学完全缓解<sup>[3,33]</sup>。Fischbach *et al*<sup>[34]</sup>对*H pylori*阳性的I<sub>E</sub>期胃MALT淋巴瘤患者采取抗生素根治*H pylori*,若病变局限于黏膜和/或黏膜下,抗*H pylori*治疗效果明显,而病变超过黏膜下层者抗*H pylori*治疗缓解率低。2006年NCCN指南将抗*H pylori*治疗已经划为低度恶性胃MALT淋巴瘤的一线治疗方案。NCCN指南<sup>[35]</sup>明确指出,*H pylori*阳性的I<sub>E</sub>患者应采用含有质子泵抑制剂<sup>[35]</sup>的三联治疗。抗*H pylori*治疗通常显效缓慢,通常经过3 mo胃镜检查才能观察到瘤灶的变化。应用抗生素治疗后,患者可能有4种转归:(1)*H pylori*由阳性转为阴性,肿瘤体积相应缩小。这部分患者应在治疗后接受长期随访;(2)*H pylori*阴性患者应用抗生素治疗后,如果肿瘤明显进展或伴有明显的临床症状,应接受放疗。而无症状的患者既可选择随访,3 mo后再次复查胃镜,也可以采用放疗;(3)*H pylori*持续阳性,但是肿瘤体积缩小或者基本稳定。这些患者可采用二线的抗生素治疗;(4)*H pylori*阳性未能转阴,并且肿瘤进展,应给与放疗。总而言之,*H pylori*阳性患者应用抗生素根治治疗转阴后,肿瘤持久存在或再次复发后,应选择局部放疗<sup>[37-40]</sup>。若放疗失败,可以给与单药或者联合化疗<sup>[40]</sup>。需要指出的是,应用NCCN指南时要根据国内医疗环境灵活掌握。

推荐的一线三联药物包括:质子泵抑制剂<sup>[36]</sup>、克拉霉素和阿莫西林或者甲硝唑<sup>[33]</sup>。经过抗生素治疗后,*H pylori*达到根治的时间从几周到18 mo不等。胃镜组织学活检结果并不能预示胃MALT淋巴瘤是否对抗生素治疗耐药,因此,有必要重复多次取活检标本以明确应用抗生素后的疗效。根治*H pylori*后肿瘤的缓解是比较稳定的,目前对应用抗生素

治疗的长期有效性没有明确的结论,但是越来越多的报道提出单纯抗生素治疗后缓解的病灶仍然会复发,已有学者<sup>[41]</sup>通过分子生物学技术发现完全缓解的患者胃黏膜中仍然存在单克隆B细胞.由于胃MALT淋巴瘤的病程进展缓慢,所以目前所有文献报道的随访时间均较短,对该治疗方法的评价还需要时间的验证.胃MALT淋巴瘤与结内淋巴瘤对抗*H pylori*治疗的反应明显不同.抗*H pylori*治疗胃MALT淋巴瘤的缓解率从50%到更常见的70%<sup>[31-32,41-43]</sup>,甚至个别可以达到100%<sup>[43]</sup>.结内低度恶性淋巴瘤常病变广泛,骨髓易受累,虽然初次治疗有效,但不易治愈,多数患者在7-10 a内死亡,并易出现向高度恶性的转化.而胃的低度恶性MALT淋巴瘤局限于胃部,多数可长期存活.Wundisch *et al*<sup>[30]</sup>对I<sub>E</sub>期胃MALT淋巴瘤进行抗生素根治*H pylori*治疗,在120名患者中116人(97%)经过一线的抗生素治疗*H pylori*得到根除,而其余4人经过二线抗生素治疗后*H pylori*也得到了根治.80%的患者(96/120)经过抗*H pylori*治疗后获得临床完全缓解(CR),出现CR在应用抗生素治疗后1-28 mo不等,而61%(59/96)的患者通常能够在前3 mo就获得CR.临床CR的患者5 a无复发率平均为71%(68%-81%),中位无复发时间为83(61-114) mo. De Mascarel *et al*<sup>[44]</sup>对60名胃MALT淋巴瘤进行随访发现,病灶组织学完全缓解的中位时间为13 mo,但是也有缓解期较长的报道,如Savio *et al*<sup>[45]</sup>对56位患者的研究结果明显延长(24 mo).

对于抗生素治疗后仍然有残留病灶的患者,Wundisch *et al*<sup>[30]</sup>采用了“watch and wait”的态度. Advani *et al*<sup>[46]</sup>也支持这种观点,采取消极态度以及积极治疗之间对于患者的生存率没有明显的影响.但是这种观点不太适合我国的国情.

**5.2 放射治疗** 对于*H pylori*根治无效或者不适用抗*H pylori*治疗的患者,此时应考虑放疗<sup>[39-40]</sup>.放疗在胃MALT淋巴瘤的治疗中具有十分重要的作用<sup>[47]</sup>.但是最佳的照射剂量以及治疗计划的具体细节尚未得到完全统一.目前,比较一致的观点是有效的照射野应包括全胃以及胃周淋巴结;如果食管下端或者十二指肠也受到侵犯,那么放射野应该相应的扩大.治疗剂量通常为30 Gy左右<sup>[48]</sup>.回顾美国Sloan-Kettering癌症纪念医院自1998年来报道单纯应用局部放疗对51名*H pylori*阴性的胃MALT淋巴瘤患者,中位放疗

剂量为30 Gy, 5 a无病生存率、总生存率和疾病特异生存率分别为89%, 83%和100%<sup>[49-50]</sup>. 2003年Tsang *et al*<sup>[51]</sup>也报道了类似的结果. Park *et al*<sup>[52]</sup>对6例*H pylori*阴性或抗*H pylori*治疗无效的I期和II期的胃MALT淋巴瘤患者进行了单一的放射治疗.治疗使用的中位照射剂量是30.6 Gy,照射胃及胃周淋巴结共4 wk时间,结果显示所有患者治疗均有效,随访6 a无瘤生存率达到100%.且患者对治疗耐受性均较好,未发现明显的急性不良反应,说明单一低剂量的放射治疗是较为安全可行的.一般认为,放疗存在的主要问题是可能造成胃出血穿孔和继发恶性肿瘤,各项研究统计显示出血穿孔的发生率不等,波动在1%-4%<sup>[25]</sup>.由于放射治疗而继发恶性肿瘤的可能性是存在的,但也非常少见,并且可以通过减少放射剂量而加以避免.

对胃MALT淋巴瘤而言,放疗科医师需要着重考虑的问题之一就是靶病灶与肾脏之间的解剖关系,即如何既能最大程度保护肾脏又能增加照射剂量.由美国Sloan-Kettering癌症中心的Della Bianca *et al*<sup>[53]</sup>将胃MALT淋巴瘤分成3组,接受普通前后对穿野放疗、三维适形放疗和调强适形放疗3种不同的治疗.研究结果表明,3种技术对靶区的治疗效果基本相似.但是如果计划靶容积和正常肾脏在立体解剖关系上有很多重叠,这样单纯传统的前后对穿野放疗难以满足这部分患者,采用四野三维适形放疗是更好的选择,而应用调强适形放疗可以进一步避免放疗对左肾以及肝脏的影响.总之,对绝大多数胃MALT淋巴瘤患者而言,三维适形放疗是一种简单并且安全的治疗方法.照射野除外全胃还要留有一定正常的边缘,以避免由于呼吸运动而对肾、肝脏和心脏等重要脏器的损伤.应用三维适形放疗以及调强适形放疗可能使胃MALT淋巴瘤侵及十二指肠或食管下端等邻近组织的局部放疗得以安全有效的评估.

**5.3 化疗** 早期胃MALT淋巴瘤病灶比较局限,多属于低度恶性,所以单纯化疗的报道不多.通常把他作为术后的一种辅助治疗或者联合其他治疗方法共同应用<sup>[4,26,54-55]</sup>.有学者对使用单一化疗药物口服治疗胃淋巴瘤进行了研究.对于应用抗生素复发的患者,单药化疗(例如,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,克拉屈滨等)或放疗仍然可以获得80%-90%的5 a生存率.而多药联合化疗,如CHOP,可以治疗上述治疗仍然无效的患者<sup>[56-57]</sup>. Levy *et al*<sup>[58]</sup>对*H pylori*阴性或抗*H pylori*治疗无

#### ■创新盘点

2006年NCCN指南将抗*H pylori*治疗已经划为低度恶性胃MALT淋巴瘤的一线治疗方案.然而,5%-10%的胃MALT淋巴瘤患者无*H pylori*感染的依据.对于这部分患者可以考虑采用抗生素经验治疗,失败后可以根据患者的病情参考选择放疗或者手术干预.

## ■同行评价

本文综述了胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床研究进展情况,文笔较好,有一定科学性,尤其是阐述了*H pylori*阴性的MALT的研究进展,有参考价值。

效的低度恶性胃MALT淋巴瘤进行了单一口服烷化剂的治疗,58%的患者得到了完全缓解。化疗较为严重的不良反应也是胃出血与穿孔,Bartlett *et al*<sup>[59]</sup>在28例化疗患者中发现胃出血的发生率为6.6%,穿孔率为3.3%。

绝大多数胃MALT淋巴瘤都表达CD20,近来报道美罗华治疗后整体有效率可高到64%,完全缓解率为29%<sup>[60]</sup>。Martinelli *et al*<sup>[61]</sup>认为,美罗华的活性和肿瘤负荷有关,早期患者的疗效优于晚期的患者,所有IV期患者的病灶没有完全缓解,此外胃MALT淋巴瘤比滤泡淋巴瘤疗效好。

**5.4 外科治疗** 关于胃淋巴瘤的治疗,目前而言,多数学者认为行手术切除是必要的。长期以来,外科治疗一直作为治愈胃原发性淋巴瘤的主要手段。一般认为其优势有以下几点:可直接切除肿瘤,更易于分级分期、指导下一步的治疗和判断预后;预防放化疗引起的并发症;通过肿瘤的切除提高存活率<sup>[62-63]</sup>。但随着诊断技术的不断改进,术前诊断正确率可达90%,从而显著降低了为确诊而进行手术的必要性<sup>[64]</sup>。而抗*H pylori*疗法在目前又被认为是*H pylori*阳性的胃原发性淋巴瘤的首选疗法。此外,胃切除后26%的患者会出现早期和晚期并发症,使中位住院时间延长10 d<sup>[38,59]</sup>。进一步研究发现,胃MALT淋巴瘤病变呈弥漫性以及多灶性,常常需要全胃切除或者手术后放疗,这样术后的并发症可以增高到50%<sup>[38,59]</sup>。这些使得大家不得不对外科手术在治疗胃MALT淋巴瘤中的地位进行重新的探讨<sup>[62,64]</sup>。从目前的文献报道可以看出,在一些情况下例如对部分并无*H pylori*感染或者抗*H pylori*治疗无效的病例,手术仍然是一种非常有效的方法<sup>[54,59,62-66]</sup>。Takahashi *et al*<sup>[53]</sup>对85例I期和II期的胃MALT淋巴瘤患者进行了手术治疗,部分患者接受辅助化疗,结果显示,I期和II期的5 a存活率分别为97.5%和59.3%。他们认为,根治性切除联合扩大的淋巴结清扫可以提高I期患者术后的生存率。Bartlett *et al*<sup>[59]</sup>对34例早期的胃MALT淋巴瘤病例进行了研究,其中15例单独接受了外科治疗,随访结果10 a无瘤存活率达到了100%,该研究表明对于早期的胃原发性淋巴瘤病例,手术仍是最为有效的治疗手段之一。而且对于病灶较小(<10 cm)、无淋巴结转移的低度恶性胃淋巴瘤无需进行手术后的辅助性治疗。

Waisberg *et al*<sup>[63]</sup>也得到了类似的结论,认为早期的胃MALT淋巴瘤接受手术治疗后可以提高5 a生存期,但是对于II期的病灶作用尚不明确,需要更多的临床试验以及前瞻性研究进一步证实。

## 6 *H pylori*阴性的胃MALT淋巴瘤

5%-10%的胃MALT淋巴瘤患者无*H pylori*感染的依据。因为这部分患者少见,因此相关的临床资料也不多。Ye *et al*<sup>[67]</sup>对17名*H pylori*阴性的患者进行一项多中心分析,结果显示无*H pylori*感染患者发生t(11;18)(q21;q21)的比例更多。在另外一项关于胃MALT淋巴瘤研究报告中提出,在115名患者中,21位(18%)存在t(11;18)(q21;q21),并形成融合转录产物API2-MALT1,这些人群对抗生素治疗是抵抗的<sup>[26,68]</sup>,以男性居多(82%),内镜下病灶呈鹅卵石样外观,侵犯胃壁深层。组织学诊断提示21名患者均为低度恶性胃MALT淋巴瘤,并且不含有大细胞的成分。而且,t(11;18)(q21;q21)的瘤组织具有*H pylori*感染率低,临床分期晚<sup>[69]</sup>,BCL10阳性的特点<sup>[70]</sup>。然而对于无*H pylori*感染依据的I<sub>E</sub>和II<sub>E</sub>期患者,综合考虑到疾病的低度恶性、进展十分缓慢,并且*H pylori*感染有时难以发现,因此可以给与进行抗生素经验治疗,3 mo后复查胃镜,评估病灶。如果同样发现t(11;18)患者建议进行放疗。目前对于缺乏*H pylori*感染依据或者抗生素失败的患者尚无统一的治疗指南。对于这些患者,放疗是一种明智的选择<sup>[16,39]</sup>。在一项前瞻性的研究中,Schechter *et al*<sup>[38]</sup>应用平均30 Gy的剂量使所有患者都达到了完全缓解,平均随访27 mo,没有出现复发和转移。对于包括全胃、胃周淋巴结、腹腔淋巴结给与30-35 Gy的照射剂量;双肾的照射剂量控制在20 Gy以下,接受照射的肝脏体积大于50%时,剂量要低于25 Gy。尽管放疗后会出现短暂的恶心和厌食,但是在30-35 Gy的治疗剂量下发生溃疡以及穿孔等并发症却是少见的。不仅如此,放疗后患者很少出现复发。2005年,Raderer *et al*<sup>[71]</sup>对6名*H pylori*阴性的患者进行前瞻性分析,结果显示,早期胃MALT淋巴瘤患者即使*H pylori*为阴性,应用抗生素仍然可以取得一定疗效。应用抗生素治疗*H pylori*阴性患者后,疾病无进展时间得到了延长,这是目前比较一致的看法。

## 7 预后

对于*H pylori*相关的胃MALT淋巴瘤患者而言,近年来公布了一些对抗生素治疗效果几个有预后价值的因素. Hong *et al*<sup>[42]</sup>提出局限于胃黏膜或黏膜下的淋巴瘤对抗生素治疗敏感. 此后, Raderer *et al*<sup>[72]</sup>和Wohrer *et al*<sup>[73]</sup>分别提出患者伴有自身免疫疾病以及产生单克隆免疫球蛋白者对抗生素治疗不乐观.

目前研究最多的是t(11;18)(q21;q21)在胃MALT淋巴瘤中的预后价值<sup>[69]</sup>. 根据最近的研究结果, t(11;18)(q21;q21)和抗生素治疗淋巴瘤耐药有关<sup>[56-57,74-75]</sup>. Liu *et al*<sup>[75]</sup>对111名患者进行的大规模临床研究结果证明抗生素耐药的63名患者中, 42名发生了t(11;18)(q21;q21); 而治疗有效的48名患者中仅有2名患者存在t(11;18)(q21;q21). 此外, Taji *et al*<sup>[76]</sup>进行了一系列关于第三染色体三体化的研究, 他们的研究结果提示, 第三染色体三体化的出现预示抗生素根治*H pylori*效果不佳. 另外也有人报道核因子NF-κB或BCL10是感染*H pylori*的胃MALT淋巴瘤的独立预后因子<sup>[77-80]</sup>.

## 8 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
- Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6370-6378
- Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 57-68
- Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 5-11
- Farinha P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-1605
- Fujioka T, Yoshiiwa A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17: 3-6
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; 36: 69-86
- De Jong D, Boot H, van Heerde P, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997; 112: 1466-1474
- Kuper CF. Histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol* 2006; 34: 609-615
- Wundisch T, Kim TD, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Stolte M, Neubauer A. Etiology and therapy of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphomas. *Ann Hematol* 2003; 82: 535-545
- Zhang W, Garces J, Dong HY. Detection of the t(11;18) API2/MALT1 translocation associated with gastric MALT lymphoma in routine formalin-fixed, paraffin-embedded small endoscopic biopsy specimens by robust real-time RT-PCR. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 931-940
- Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba T. Rapid development of diffuse large B-Cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2878-2883
- Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, Stolte M, Trautinger F, Lukas J, Puspok A, Formanek M, Assanasen T, Muller-Hermelink HK, Cerroni L, Raderer M, Chott A. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004; 18: 1722-1726
- Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 791-796
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 696-700
- El-Zahabi LM, Jamali FR, El-Hajj II, Naja M, Salem Z, Shamseddine A, El-Saghir NS, Zaatari G, Geara F, Soweid AM. The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 89-96
- Gheorghe C, Bancila I, Stoia R, Gheorghe L, Becleanu G, Dobre C, Brescan R. Regression of gastric malt-lymphoma under specific therapy may be predict by endoscopic ultrasound. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 129-134
- Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, Naso P, Chiarenza A, Fiumara P, Bari A, Palumbo G, Russo A, Giustolisi R. Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma? *Ann Oncol* 2007; 18: 351-356
- 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
- Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79: 3-11
- Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107: 3034-3044
- Szczepanik M. Interplay between *Helicobacter pylori* and the immune system. Clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 15-27
- Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Important Adv Oncol* 1996; :



- 111-121
- 24 Manson SD. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Semin Oncol Nurs* 2006; 22: 73-79
- 25 Yi ZH, Ouyang Q, Li GD, Chen DY. Combined histology and molecular biology for diagnosis of early stage gastric MALT lymphoma. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 12-18
- 26 Hummel M, Oeschger S, Barth TF, Loddenkemper C, Cogliatti SB, Marx A, Wacker HH, Feller AC, Bernd HW, Hansmann ML, Stein H, Moller P. Wotherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006; 55: 782-787
- 27 El-Zimaity HM, Wotherspoon A, de Jong D. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 6-16
- 28 Mueller A, O'Rourke J, Chu P, Chu A, Dixon MF, Bouley DM, Lee A, Falkow S. The role of antigenic drive and tumor-infiltrating accessory cells in the pathogenesis of helicobacter-induced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Pathol* 2005; 167: 797-812
- 29 El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5757-5762
- 30 Wundisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Gunther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdorffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018-8024
- 31 Steiff JN, Neubauer A, Stolte M, Wundisch T. Clonality analyses in gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). *Pathol Res Pract* 2006; 202: 503-507
- 32 Bertoni F, Conconi A, Capella C, Motta T, Giardini R, Ponzoni M, Pedrinis E, Novero D, Rinaldi P, Cazzaniga G, Biondi A, Wotherspoon A, Hancock BW, Smith P, Souhami R, Cotter FE, Cavalli F, Zucca E. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002; 99: 2541-2544
- 33 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
- 34 Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-37
- 35 Zelenetz AD, Hoppe RT. NCCN: Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2001; 8: 102-113
- 36 Wohrer S, Bartsch R, Hejna M, Drach J, Raderer M. Routine application of the proton-pump inhibitor pantoprazole in patients with gastric lymphoma undergoing chemotherapy. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1222-1225
- 37 Jezersek Novakovic B, Vovk M, Juznic Setina T. A single-center study of treatment outcomes and survival in patients with primary gastric lymphomas between 1990 and 2003. *Ann Hematol* 2006; 85: 849-856
- 38 Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1093-1103
- 39 Sugimoto M, Kajimura M, Shirai N, Furuta T, Kanaoka S, Ikuma M, Sato Y, Hishida A. Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med* 2006; 45: 405-409
- 40 Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Nakamura S, Matsumoto H, Esaki M, Yao T, Iida M. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104: 532-540
- 41 Montalban C, Santon A, Redondo C, Garcia-Cosio M, Boixeda D, Vazquez-Sequeiros E, Norman F, de Argila CM, Alvarez I, Abaira V, Bellas C. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with *H. pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1539-1544
- 42 Hong SS, Jung HY, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Oh TH, Jo JY, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Hong WS, Kim JH, Min YI. A prospective analysis of low-grade gastric malt lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2006; 11: 569-573
- 43 Dzieniszewski J, Jarosz M. Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 143-154
- 44 De Mascarel A, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A, Megraud F, Dubus P, Merlio JP. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Virchows Arch* 2005; 446: 219-224
- 45 Savio A, Zamboni G, Capelli P, Negrini R, Santandrea G, Scarpa A, Fuini A, Pasini F, Ambrosetti A, Paterlini A, Buffoli F, Angelini GP, Cesari P, Rolfi F, Graffeo M, Pascarella A, Valli M, Mombello A, Ederle A, Franzin G. Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 116-124
- 46 Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1454-1459
- 47 Akamatsu T, Mochizuki T, Okiyama Y, Matsumoto A, Miyabayashi H, Ota H. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11: 86-95
- 48 Park W, Chang SK, Yang WI, Ko YH, Huh SJ, Ahn YC, Suh CO. Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys* 2004; 58: 1480-1486
- 49 Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916-1921
  - 50 Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1093-1103
  - 51 Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 10-17
  - 52 Park HC, Park W, Hahn JS, Kim CB, Lee YC, Noh JK, Suh CO. Low grade MALT lymphoma of the stomach: treatment outcome with radiotherapy alone. *Yonsei Med J* 2002; 43: 601-606
  - 53 Della Bianca C, Hunt M, Furhang E, Wu E, Yahalom J. Radiation treatment planning techniques for lymphoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 745-751
  - 54 Takahashi I, Maehara Y, Koga T, Sumiyoshi Y, Oshiro T, Baba H, Kohnoe S, Okamura T, Uike N, Matsusaka T, Kume K, Sugimachi K. Role of surgery in the patients with stage I and II primary gastric lymphoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 877-882
  - 55 Aviles A, Neri N, Nambo MJ, Huerta-Guzman J, Cleto S. Surgery and chemotherapy versus chemotherapy as treatment of high-grade MALT gastric lymphoma. *Med Oncol* 2006; 23: 295-300
  - 56 Montalban C, Norman F. Treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* eradication and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 361-371
  - 57 Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, Chaumette MT, Delfau-Larue MH, Haioun C, Charachon A, Hemery F, Gaulard P, Leroy K, Delchier JC. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5061-5066
  - 58 Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, Lavergne-Slove A, Brousse N, Flejou JF, de Mascarel A, Hemery F, Gaulard P, Delchier JC. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292-297
  - 59 Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, Brennan MF. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53-62
  - 60 Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102: 2741-2745
  - 61 Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneri G, Ponzoni M, Conconi A, Crosta C, Pedrinis E, Bertoni F, Calabrese L, Zucca E. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979-1983
  - 62 Vaillant JC, Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter P, Gayet B, Rambaud JC, Valleur P, Parc R. Management and long-term results of surgery for localized gastric lymphomas. *Am J Surg* 2000; 179: 216-222
  - 63 Waisberg J, Andre EA, Franco MI, Abucham-Neto JZ, Wickbold D, Goffi FS. Curative resection plus adjuvant chemotherapy for early stage primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective study with emphasis on prognostic factors and treatment outcome. *Arg Gastroenterol* 2006; 43: 30-36
  - 64 Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240: 28-37
  - 65 Gobbi PG, Ghirardelli ML, Cavalli C, Baldini L, Broglia C, Clo V, Berte R, Ilariucci F, Carotenuto M, Piccinini L, Stelitano C, Attardo-Parrinello G, Ascari E. The role of surgery in the treatment of gastrointestinal lymphomas other than low-grade MALT lymphomas. *Haematologica* 2000; 85: 372-380
  - 66 Chang MC, Huang MJ, Su YW, Chang YF, Lin J, Hsieh RK. Clinical outcome of primary gastric lymphoma treated with chemotherapy alone or surgery followed by chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 194-202
  - 67 Ye H, Liu H, Raderer M, Chott A, Ruskone-Fourmestreaux 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
  - 68 Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J, Iwano M, Chiba T, Okazaki K, Kato A, Ueda R, Eimoto T, Okamoto S, Sasaki N, Uemura N, Akamatsu T, Miyabayashi H, Kawamura Y, Goto H, Niwa Y, Yokoi T, Seto M, Nakamura S. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter Pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1560-1567
  - 69 Zhou Y, Ye H, Martin-Subero JI, Hamoudi R, Lu YJ, Wang R, Siebert R, Shipley J, Isaacson PG, Dogan A, Du MQ. Distinct comparative genomic hybridisation profiles in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with and without t(11;18)(q21;q21). *Br J Haematol* 2006; 133: 35-42
  - 70 Iwano M, Watanabe N, Matsushima Y, Seno H, Oki K, Sakurai T, Inagaki H, Okazaki K, Chiba T. Rapid development of diffuse large B-Cell lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* for gastric MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2878-2883
  - 71 Raderer M, Streubel B, Wohrer S, Hafner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55: 616-8
  - 72 Raderer M, Osterreicher C, Machold K, Formanek M, Fiebigler W, Penz M, Dragosics B, Chott A. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 937-939
  - 73 Wohrer S, Streubel B, Bartsch R, Chott A, Raderer M. Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7179-7181
  - 74 Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, Lavergne A, Boot H, Caletti G, Wundisch T, Molina T, Taal BG, Elena S, Thomas



- T, Zinzani PL, Neubauer A, Stolte M, Hamoudi RA, Dogan A, Isaacson PG, Du MQ. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002; 122: 1286-1294
- 75 Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, Hamoudi RA, Diss TC, Dogan A, Megraud F, Rambaud JC, Du MQ, Isaacson PG. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39-40
- 76 Taji S, Nomura K, Matsumoto Y, Sakabe H, Yoshida N, Mitsufuji S, Nishida K, Horiike S, Nakamura S, Morita M, Taniwaki M. Trisomy 3 may predict a poor response of gastric MALT lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 89-93
- 77 Yeh KH, Kuo SH, Chen LT, Mao TL, Doong SL, Wu MS, Hsu HC, Tzeng YS, Chen CL, Lin JT, Cheng AL. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict *Helicobacter pylori*-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t(11;18)(q21;q21). *Blood* 2005; 106: 1037-1041
- 78 Franco R, Camacho FI, Caleo A, Staibano S, Bifano D, De Renzo A, Tranfa F, De Chiara A, Botti G, Merola R, Diez A, Bonavolonta G, De Rosa G, Piris MA. Nuclear bcl10 expression characterizes a group of ocular adnexa MALT lymphomas with shorter failure-free survival. *Mod Pathol* 2006; 19: 1055-1067
- 79 Ye H, Gong L, Liu H, Ruskone-Fourmestraux A, de Jong D, Pileri S, Thiede C, Lavergne A, Boot H, Caletti G, Wundisch T, Molina T, Taal BG, Elena S, Neubauer A, MacLennan KA, Siebert R, Remstein ED, Dogan A, Du MQ. Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H pylori* eradication. *Gut* 2006; 55: 137-138
- 80 Zeid MA, Elbedewy AF, Awad I. Primary gastric lymphoma: a clinicopathologic study. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 649-653

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与, 包括: (1) 酝酿和设计实验; (2) 采集数据; (3) 分析/解释数据。第二方面是文章撰写, 包括: (1) 起草文章; (2) 对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持, 包括: (1) 统计分析; (2) 获取研究经费; (3) 行政、技术或材料支持; (4) 指导; (5) 支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。(世界胃肠病学杂志社2007-03-18)