

放射治疗在 Lugano I_E 和 II_E 期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者中的治疗效果

王斌¹, 卫聪慧², 王雪涔³, 牛绍清³, 段超^{2*}

1.滕州市中心人民医院 两腺外科, 山东 滕州 277500

2.滕州市中心人民医院 病理科, 山东 滕州 277500

3.中山大学附属第一医院 放射治疗科, 广东 广州 510080

【摘要】 目的 探讨放射治疗(简称放疗)对于根除幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)治疗后复发或者 Hp 阴性的 Lugano I_E 和 II_E 期胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤患者的治疗效果。**方法** 本研究为一项回顾性研究,总结了2021年5月至2024年11月在中山大学附属第一医院放射治疗科接受根治性放疗的 Lugano I_E 和 II_E 期胃 MALT 淋巴瘤患者($n=12$)的临床病理资料。所有患者于放疗前均接受 Hp 状态检查,检测方法为¹³C-尿素呼气试验。放疗均采用容积调强放射治疗,大体肿瘤靶区的中位放疗剂量为3570 cGy(范围:3000~3600 cGy),临床靶区的中位放疗剂量为3060 cGy(范围:3000~3060 cGy),每周周一到周五治疗,每天放疗1次,采用常规分割照射(每次180~200 cGy)。采用描述性统计方法分析患者的生存预后。**结果** 共纳入12例胃 MALT 淋巴瘤患者,其中 Lugano I_E 期患者10例,II_E 期患者2例。放疗前的 Hp 检查结果显示,11例患者为 Hp 阴性,1例患者为 Hp 阳性(既往接受过根除 Hp 治疗)。所有患者的中位随访时间为38.6个月,其3年总生存率和无进展生存率均为100%。末次随访时,11例患者为完全代谢缓解,1例患者为部分代谢缓解。**结论** 放疗是经根除 Hp 治疗后复发或者 Hp 阴性的 Lugano I_E 和 II_E 期胃 MALT 淋巴瘤患者的有效治疗手段,能取得理想的肿瘤局部控制和远期生存。

【关键词】 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 放疗; 幽门螺杆菌; 生存预后

The therapeutic effect of radiotherapy in patients with Lugano stage I_E and II_E gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Wang Bin¹, Wei Conghui², Wang Xuecen³, Niu Shaoqing³, Duan Chao^{2*}

1.Department of Breast and Thyroid Surgery, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, Shandong, China

2.Department of Pathology, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, Shandong, China

3.Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Duan Chao, E-mail: zcdc0418@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of radiotherapy in patients with Lugano stage I_E and II_E gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma who experience recurrence after *helicobacter pylori* (Hp) eradication treatment or who are Hp-negative. **Method** This is a retrospective study. The clinical and pathological data of gastric MALT lymphoma patients ($n=12$) with Lugano stage I_E and II_E who received radical radiotherapy at the Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from May 2021 to November 2024 were collected. All patients underwent an examination of the Hp status before radiotherapy, and the detection method was the carbon-13 urea breath

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金-面上项目(2023A1515011600)

*通信作者:段超, E-mail: zcdc0418@163.com

test. All patients received radical radiotherapy using volumetric modulated arc therapy. The median radiotherapy dose for the gross tumor volume was 3570 cGy (range: 3000–3600 cGy), and the median radiotherapy dose for the clinical target volume was 3060 cGy (range: 3000–3060 cGy). The treatment was carried out from Monday to Friday every week with radiotherapy administered once a day and conventional fractionated irradiation was adopted (180–200 cGy per fraction). Descriptive statistical analysis was used to analyze the survival prognosis of patients. **Result** A total of 12 patients with gastric MALT lymphoma were included, and 10 patients with Lugano stage I_E while 2 patients with stage II_E. The result of test for Hp before receiving radiotherapy showed that, 11 patients were Hp-negative, while 1 patient was Hp-positive (received Hp eradication treatment before). The median follow-up time was 38.6 months, and the 3-year overall survival rates and progression-free survival rates were both 100%. At the last follow-up, 11 patients achieved complete metabolic response and 1 patient achieved partial metabolic response. **Conclusion** Radiotherapy is an effective treatment method for gastric MALT lymphoma patients with Lugano stage I_E and II_E who experience recurrence after eradication Hp treatment or who are Hp-negative. Radiotherapy can achieve ideal local tumor control and long-term survival.

【Key words】 Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; Radiotherapy; *Helicobacter pylori*; Survival prognosis

黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是一种独特的B细胞淋巴瘤亚型,属于低度恶性的B细胞淋巴瘤^[1]。常见的结外MALT淋巴瘤部位有胃、眼眶、肺、小肠和皮肤等^[2],其中,胃MALT是最常见的结外原发部位,占40%~50%^[3-4]。

胃MALT淋巴瘤的发生与幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染密切相关。以往研究表明, Hp感染引发慢性胃炎,促使淋巴样组织在胃黏膜累积,形成B细胞滤泡与淋巴上皮灶^[5]。在临床表现上,胃MALT淋巴瘤起病隐匿,一部分患者表现为上腹部不适,易与慢性胃炎、胃溃疡等常见胃病混淆,而另一部分无临床症状的患者则通过体检才被发现。在治疗方面,虽然根除Hp已成为Hp阳性胃MALT淋巴瘤患者的有效初治手段,但仍有部分患者对抗生素治疗无效或根除Hp后出现疾病复发。根据最新美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐,对于经过根除Hp治疗后复发或Hp阴性的Lugano I_E和II_E期胃MALT淋巴瘤,放射治疗(简称放疗)是重要的局部治疗手段^[5-6]。

本研究拟通过总结分析在中山大学附属第一医院放射治疗科接受根治性放疗的胃MALT淋巴瘤患者的临床病理特征,以及放疗后的生存预后情况,来评估放疗在经根除Hp治疗后复发或者Hp阴性的Lugano I_E和II_E期胃MALT淋巴瘤患者中的治疗价值,以期为临床工作提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性研究,收集了2021年5月至2024年11月在中山大学附属第一医院放射治疗科接受根治性放疗的Lugano I_E~II_E期胃MALT淋巴瘤患者。纳入标准包括:①病理证实为MALT淋巴瘤;②原发部位为胃;③根据影像学检查结果,临床分期为Lugano I_E~II_E期;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~2分;⑤对抗生素治疗无效、根除Hp治疗后复发的Hp阳性患者或Hp阴性的患者。排除标准包括:①原发部位为胃以外器官;②以往接受过胃放疗;③孕妇。2021年5月至2024年11月,本中心共有21例MALT淋巴瘤患者接受放疗,其中12例患者符合纳入排除标准,被纳入本研究(图1)。

本研究收集的临床病理资料包括患者的年龄、性别、临床分期、Hp状态、病理相关指标(如CD20、CD79a、Ki-67等)、放疗剂量等。研究方案已获得中山大学附属第一医院伦理委员会批准,伦理批件号为[2025]403号。

1.2 Ki-67检测方法及结果判定

采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC) EnVision 二步法检测肿瘤样本中Ki-67的表达。Ki-67阳性染色定位于细胞核,选取Ki-67阳性细胞百分比最低值和最高值范围或者平均值作

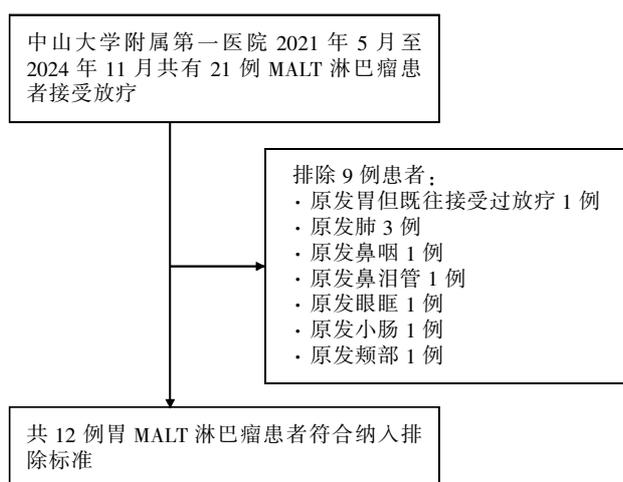


图1 病例纳入流程图

注: MALT, 黏膜相关淋巴组织。

为 Ki-67 的判定结果。

1.3 幽门螺杆菌检测

本研究纳入的患者中,有3例既往 Hp 阳性患者接受根除 Hp 治疗后复发,1例既往 Hp 阳性患者对抗生素治疗无效。在所有患者接受放疗前,均再次对其 Hp 感染情况进行检测,检测方法为¹³C-尿素呼气试验。

1.4 治疗方法

本研究纳入的12例患者均接受根治性放疗。放疗采用容积调强放射治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT),大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)定义为原发肿瘤(GTV_p)和阳性淋巴结(GTV_n),临床靶区(clinical tumor volume, CTV)包括全胃黏膜,如胃周有阳性淋巴结,CTV还应包括胃周淋巴引流区。计划靶区(planning target volume, PTV)为 GTV 和 CTV 外扩 8~10 mm。放疗剂量:GTV_p 和 GTV_n 的中位放疗剂量为 3570 cGy (范围:3000~3600 cGy),CTV 的中位放疗剂量为 3060 cGy (范围:3000~3060 cGy),每周周一到周五治疗,每天放疗1次,采用常规分割照射(每次 180~200 cGy)。

1.5 观察指标

主要研究终点为所有纳入患者的肿瘤反应,放疗后第1个月以及随后每3~6个月通过正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)或胃镜取活检或上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)进行复查,根据 Lugano 评估标准进行评估^[7],包括:完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR),

部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR),无代谢反应(no metabolic response, NMR)和疾病代谢进展(progressive metabolic response, PMD)。次要研究终点为总生存(overall survival, OS)率和无进展生存(progression-free survival, PFS)率。OS 时间定义为从确诊之日到患者因任何原因导致死亡或末次随访时间,PFS 时间定义为从确诊之日到患者出现肿瘤复发、转移、死亡或末次随访时间。随访方法包括电话或门诊随访,从治疗结束开始2年内每3个月复查1次,2~5年内每6个月复查1次,本研究末次随访日期为2025年3月29日。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 软件(29.0 版)进行统计分析。计量资料以中位数(范围)描述,计数资料以频数或率或构成比(%)描述。生存预后采用描述性统计方法分析。

2 结果

2.1 患者特征

本研究纳入的12例患者中,6例为女性(50.0%),6例为男性(50.0%)。确诊时患者的中位年龄为61.5岁(范围:49~76岁)。临床分期为 Lugano I_E 期的患者共10例,Lugano II_E 期患者共2例。患者在放疗前的 Hp 检测结果提示,11例患者 Hp 阴性,1例患者 Hp 阳性(既往接受过根除 Hp 治疗)。见表1。

图2展示了1例55岁男性患者的放疗前 PET/CT 检查、放疗方案以及放疗后的疗效评估情况。该患者诊断为 Lugano I_E 期胃 MALT 淋巴瘤,接受放疗(GTV_p 为 3570 cGy 分 17 次,CTV 为 3060 cGy 分 17 次)后1年复查 PET/CT,疗效评估为 CMR。

2.2 患者病理学检查结果

胃镜活检组织显微镜下均见形态较一致的小至中等大淋巴细胞弥漫生长,可见散在的浆细胞和少量母细胞样大细胞;多数病例可见肿瘤细胞浸润黏膜腺体,形成淋巴上皮病变(图3A)。12例患者的肿瘤样本均表达 B 细胞相关抗原,如 CD20(+),CD79a(+)等。IHC 检测结果显示,12例样本的 Ki-67 表达水平均 ≤20%(表1)。见图3。

2.3 治疗效果和生存预后情况

本研究的中位随访时间为38.6个月(范围:4.5~46.9个月),所有患者在随访期间均未出现局部复

表 1 12例胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者的临床病理资料和放疗疗效评估

编号	性别	年龄(岁)	Lugano 分期	Hp 状态	Ki-67 表达(%)	GTV 放疗剂量(cGy)	CTV 放疗剂量(cGy)	疗效评估
1	男	49	I _E	阴性	10~20	3570	3060	CMR
2	男	58	I _E	阴性	5~10	3060	3060	CMR
3	男	55	I _E	阴性	15	3570	3060	CMR
4	女	70	I _E	阴性	10	3570	3060	CMR
5	女	61	I _E	阴性	5~10	3570	3060	CMR
6	女	76	I _E	阴性	20	3570	3060	CMR
7	男	63	I _E	阴性	20	3570	3060	CMR
8	男	56	I _E	阴性	1	3000	3000	CMR
9	男	55	I _E	阴性	15	3570	3060	CMR
10	女	67	II _E	阴性	10	3570	3060	CMR
11	女	67	I _E	阴性	5	3000	3000	CMR
12	女	62	II _E	阳性	15	3600	3060	PMR

注:CMR,完全代谢缓解;CTV,临床靶区;GTV,大体肿瘤靶区;Hp,幽门螺杆菌;PMR,部分代谢缓解。

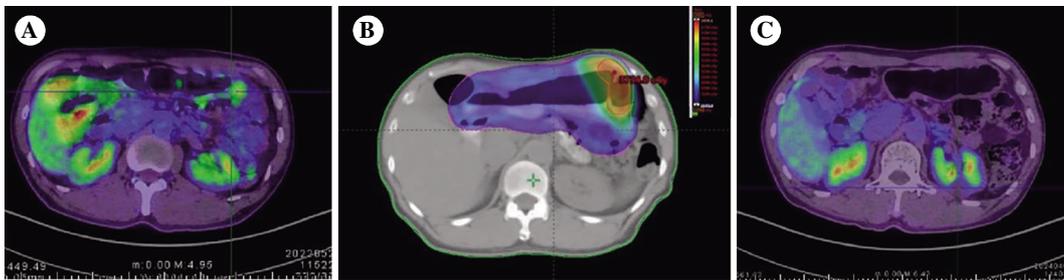


图 2 1例诊断为 Lugano I_E期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的55岁男性患者的放疗前影像学检查、放疗方案和放疗后疗效评估图像

注:A,治疗前PET/CT显示胃体大弯侧代谢活跃,最大标准化摄取值为2.9;B,放疗计划图和放疗剂量,GTV_p为3570cGy分17次,CTV为3060cGy分17次,采用容积调强放射治疗技术设计;C,放疗后1年复查PET/CT显示肿瘤完全代谢缓解。

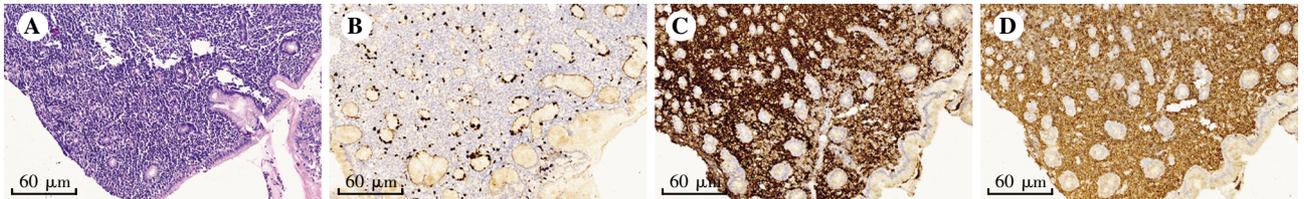


图 3 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的病理学检查图像

注:A,苏木精-伊红染色显示形态较一致的小至中等大淋巴细胞在黏膜固有层弥漫生长,部分浸润黏膜腺体;B,免疫组织化学结果(EnVision 二步法)提示 Ki-67 热点区 5%;C,免疫组织化学结果(EnVision 二步法)提示 CD20(+);D,免疫组织化学结果(EnVision 二步法)提示 CD79a(+).

发或远处转移。全组患者的3年OS率和PFS率分别为100%和100%。

随访期间,11例患者持续CMR状态,1例患者(编号12)在2025年1月26日放疗结束后,目前仅在2025年3月5日复查1次,疗效评估为PMR。

3 讨论

虽然胃MALT淋巴瘤是一种低度恶性的B细胞淋巴瘤,但是会引起患者上腹部不适,影响消化吸收功能,部分患者甚至有转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤的风险^[8],因此胃MALT淋巴瘤患者需

要接受及时有效的治疗。最新的NCCN指南推荐,对于Hp阳性的胃MALT淋巴瘤患者,首选治疗方案为根除Hp治疗,有效率可以达到75%~80%^[1],但是仍有少部分Hp阳性患者对抗生素治疗无效,部分患者在接受根除Hp治疗后出现肿瘤复发。此外,近年来研究显示,Hp阴性患者的胃MALT淋巴瘤的发病率也逐年升高^[9]。

以往研究表明,对于经抗生素治疗无效、复发或者Hp阴性的患者,放疗是一种有效的局部治疗手段^[1]。相较于其他治疗手段,放疗有其独特的优势。比如,与外科手术相比,放疗是一种无创的治

疗方法,可以很好地保留胃的功能,提高患者的生活质量。相较于内科药物治疗,放疗避免了药物带来的全身治疗反应,如恶心呕吐、过敏、皮疹等。研究显示,放疗剂量为24~30 Gy时能取得很好的治疗效果,且患者的耐受性良好^[6,10]。

本研究中位随访时间为38.6个月,所有患者在随访期间均未出现复发或转移,3年OS率和PFS率均为100%,这与以往研究结果相似。Pinnix等^[10]进行了一项单中心回顾性研究,分析了32例接受累及部位放疗的胃MALT淋巴瘤患者的治疗效果,结果显示2年无局部治疗失败率和OS率分别达到100%和97%。Lim等^[11]收集了33例I_E和II_E期胃MALT淋巴瘤患者,放疗剂量给予3060 cGy分17次,结果显示所有患者最终均达到完全缓解(complete response, CR),达到CR的中位时间为3个月。

与以往研究相比^[6,10-11],本研究纳入患者接受了较高的放疗剂量(3000~3600 cGy),患者也取得了很好的局部肿瘤控制,截至末次随访时,11例患者(91.7%)疗效评估为CMR。仅1例患者疗效评估为PMR,主要原因在于该患者的随访时间短,仅在放疗后38 d时(2025年3月5日)复查1次。根据以往文献报道,胃MALT淋巴瘤患者达到CMR的中位时间约为3个月^[11],后续笔者团队将会定期复查,及时更新该患者的局部病灶缓解情况和生存状态。

本研究的不足之处在于:本研究为单中心的回顾性分析,且该病的发病率较低,导致本研究样本量少,在未来的研究中,笔者团队将联合其他肿瘤中心以扩大样本量。此外,本研究纳入患者的随访时间相对较短,笔者团队将继续定期随访,同时追踪患者的生存质量和治疗疗效、失败模式等,以期为临床工作提供更详实的参考数据。

综上所述,局部放疗是根除Hp治疗后复发或Hp阴性的Lugano I_E和II_E期胃MALT淋巴瘤患者的有效治疗手段,能取得理想的肿瘤局部控制和远期生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王斌,负责数据统计分析和文章撰写;卫聪慧、段超,负责病理评估;王雪岑,收集临床数据、随访和制作图表;牛绍清、段超,设计了该项研究。所有作者均审阅了本文稿

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

- [1] RADERER M, KIESEWETTER B, FERRERI AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 153-171.
- [2] 崔颖,贺梦霞,王思云,等.以肝脏占位和眼眶占位为首表现的非霍奇金淋巴瘤1例[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2021,13(4):323-325.
- [3] NAKAMURA S, HOJO M. Diagnosis and Treatment for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 120.
- [4] 徐爱利,陈淑德,黄倩婷,等.综合护理措施在胃肠道淋巴瘤患者病情观察中的应用[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2021,13(1):80-82.
- [5] MALFERTHEINER P, CAMARGO MC, EL-OMAR E, et al. Helicobacter pylori infection [J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 19.
- [6] QUERO L, LABIDI M, BOLLET M, et al. Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13 (10): 1453-1465.
- [7] CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [8] VIOLETA FILIP P, CUCIUREANU D, SORINA DIACONU L, et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment [J]. J Med Life, 2018, 11(3): 187-193.
- [9] GU S, SIDDON AJ, HUNTINGTON SF, et al. Helicobacter pylori-negative mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: A clinicopathologic analysis[J]. Am J Clin Pathol, 2023, 160(6): 612-619.
- [10] PINNIX CC, GUNTHER JR, MILGROM SA, et al. Outcomes After Reduced-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 104(2): 447-455.
- [11] LIM H, KIM T, CHOI I, et al. Radiation therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dose-volumetric analysis and its clinical implications [J]. Radiat Oncol J, 2016, 34(3): 193-201.

收稿日期:2025-04-14