

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的研究进展

刘 鹏 黄晓曦

【摘要】 胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤属淋巴结外边缘区与黏膜相关的一种非霍奇金淋巴瘤,其发病机制与幽门螺杆菌(*Hp*)感染有关。胃 MALT 淋巴瘤临床表现缺乏特异性,内镜检查是诊断的主要手段,病理诊断则是其诊断的金标准。根除 *Hp* 为治疗的首要措施,而放射治疗和化学治疗方案在疾病早期也具有重要意义,治疗后的内镜随访对监测疾病复发具有重要作用。

【关键词】 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;幽门螺杆菌;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.01.001

胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤属淋巴结外边缘区与黏膜相关的一种非霍奇金淋巴瘤,由病理学家 Isaacson 和 Wright^[1]于 1983 年首次提出,在 2008 年修订的世界卫生组织(WHO)淋巴瘤分类中,将 MALT 淋巴瘤正式命名为结外黏膜相关淋巴组织边缘带 B 细胞淋巴瘤。胃 MALT 淋巴瘤是常见的淋巴结外 MALT 淋巴瘤,占胃恶性肿瘤的 2%~8%,是发病率仅次于胃癌的第 2 位原发性胃恶性肿瘤^[2]。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特点。本文就近年来胃 MALT 淋巴瘤的相关研究进展作一综述。

1 胃 MALT 淋巴瘤的病因和发病机制

MALT 淋巴瘤较少发生在胃部,因为胃先天缺乏淋巴组织,与先天的、生理上就存在的肠黏膜相关淋巴组织相比(几乎不引起 MALT 淋巴瘤),这种获得性的胃黏膜相关淋巴组织更容易发展成淋巴瘤。对于疾病起因,目前许多学者公认“幽门螺杆菌(*Hp*)学说”,即炎症反应学说。流行病学数据显示,*Hp* 感染后表现出较高的疾病患病率^[3],胃 MALT 淋巴瘤患者中 *Hp* 感染率 > 90%^[4]。而根除 *Hp* 后,病变的消退是炎症反应学说的直接证据^[5]。此外,不少胃 MALT 淋巴瘤患者具有自身免疫性疾病病史,有研究表明自身免疫性疾病患者中罹患淋巴瘤的比例是健康人群的 70 倍^[6]。Wöhrer 等^[7]对 158 例 MALT 淋巴瘤进行了系统分析,发现

61 例(39%)有自身免疫性疾病,这些患者的患病年龄相对较小(56~67 岁),79%为女性患者,其中最常见的是干燥综合征(70%)。另有研究指出,5 例海耳曼螺杆菌感染的患者经抗生素治疗后 MALT 淋巴瘤消退,表明其他 *Hp* 菌属感染也可以诱导 MALT 淋巴瘤发展^[8]。

2 胃 MALT 淋巴瘤的诊断

2.1 症状和体征

胃 MALT 淋巴瘤临床表现缺乏特异性,全身症状如发热(经常体温 38℃ 以上)、盗汗、体质量减少(就诊前 6 个月内无其他原因体质量减少 10% 以上)等恶性淋巴瘤的“B”症状在临床上也较为罕见^[6]。

2.2 内镜下及 PET/CT 检查的表现

内镜检查是诊断胃 MALT 淋巴瘤的主要手段,内镜下表现对治疗方案的选择也很重要,内镜检查应在质子泵抑制剂治疗 2 周后进行。

胃 MALT 淋巴瘤在普通白光内镜下无特异性表现,如有胃内“多灶性病变”且呈鸡皮样外观者,提示本病可能^[9]。超声内镜可用于诊断胃周淋巴转移,对于胃镜怀疑胃 MALT 淋巴瘤且活组织检查阴性的患者,应及时行超声内镜检查以进一步明确诊断。此外,放大内镜联合内镜窄带成像技术(NBI)、细胞内镜等对该病的诊断也具有重要意义,但在临床上不常规运用。

采用 18F-FDGPET 检测 MALT 淋巴瘤,对原发于胃外及进展期 MALT 淋巴瘤的灵敏度较高。但美国国家综合癌症网络(NCCN)指南^[10]指出,PET/CT 不应常规应用于胃 MALT 淋巴瘤。

2.3 组织病理学特点

病理诊断是胃 MALT 淋巴瘤诊断的金标准,而且与胃 MALT 淋巴瘤疾病分期和治疗密切相关。NCCN 指南^[10]指出,应采集可见病变至少 10 个活检标本。虽然诊断可能无法直接从活检标本中获得,但目前的指南不推荐应用分子生物学方法,在微小细菌负荷或常规染色无异常的情况下,才推荐应用免疫组织化学或荧光原位杂交技术^[11]。

2.4 疾病的分期

胃 MALT 淋巴瘤确诊后,应对疾病进行临床分期。目前大多数文献推荐修改的 Ann Arbor 分期系统^[12]。该分期系统可区分传播程度与浸润胃壁深度之间的关系。此外,Lugano 分类也已被广泛应用于 MALT 淋巴瘤^[13],而近年的巴黎分期系统(Paris staging system)还没有得到明确验证^[14]。大多数胃 MALT 淋巴瘤患者确诊时处于疾病早期,淋巴瘤细胞的浸润局限于胃黏膜和黏膜下层(I 1E 期),少数浸润至固有肌层的表层(I 2E 期)。

3 胃 MALT 淋巴瘤的治疗

胃 MALT 淋巴瘤的治疗应是个体化的,治疗方案取决于该方案的疗效和疾病的分期。局限期胃 MALT 淋巴瘤患者可以通过局部治疗实现长期完全缓解,并可能被治愈,而晚期患者则需要全身治疗。

3.1 观察等待

部分胃 MALT 淋巴瘤患者可以选择“观察等待”的治疗方案,而不影响生存率和生活质量,这对于 *Hp* 根除后微小残留病变的胃 MALT 淋巴瘤患者尤为重要,因为这种情况可能被认为是一种治疗失败,但在中位数观察期 42 个月后发现,这些患者可能并不需要接受积极的二线治疗^[15],94% 患者不会发生疾病进展。当然,如果被定义为“活动性疾病”,则应立即治疗,具体的治疗方式建议参照用于滤泡性淋巴瘤的标准^[16]。虽然“观察等待”的治疗方案用于胃 MALT 淋巴瘤治疗尚有争议,但已有前瞻性研究和临床实践表明,一部分患者确实不需要立即治疗,如老年人、有严重合并症者、已经完全切除病变者、无症状者^[17]。

3.2 抗生素治疗

胃 MALT 淋巴瘤与慢性持续性感染有关,部分微生物可作为治疗靶点。无论组织学检查结果提示 *Hp* 阴性或者阳性,根除 *Hp* 治疗已成为国际上的标准治疗方案。大多数 *Hp* 阳性者的胃

MALT 淋巴瘤处于疾病早期阶段,仅伴胃黏膜和黏膜下层浸润,无固有肌层浸润。

联合特定的抗生素根除 *Hp* 是胃 MALT 淋巴瘤患者的标准治疗方案^[18]。一般建议以克拉霉素为基础,联合甲硝唑或阿莫西林,加质子泵抑制剂的三联组合,连续治疗 10~14 d,但应避免用于克拉霉素耐药率 >15% 的地区^[12]。Meta 分析数据表明,治疗 14 d 比 7 d 的效果更好,而治疗 7 d 与 10 d 的效果差异无统计学意义^[19]。有研究指出,应用含克拉霉素的三联 14 d 方案,*Hp* 根除率为 91%,如果再联合更多的抗生素治疗,根除率可以提高到 98%^[20]。*Hp* 根除效果应通过尿素呼气试验检测,并应通过胃镜下活组织检查确认。在 *Hp* 持续感染的情况下,二线抗生素治疗应根据各体的菌株培养和药敏试验结果再考虑进行。约 65% 的患者经 *Hp* 根除后淋巴瘤消退,消退的反应时间为 3~28 个月^[21],病变反应在组织学上的定义应根据目前法国成人淋巴瘤协作组(格拉)评分判定^[22],连续 2 年胃镜随访无淋巴瘤被认为完全缓解^[23]。胃周淋巴结受累、超过黏膜肌层胃壁受累以及 t(11;18)(q21;q21)/(API2-MALT1)是抗生素治疗欠佳的指标。t(11;18)(q21;q21)是融合 11 号染色体的细胞凋亡抑制物 2(API2)基因和 18 号染色体上的 MALT 淋巴瘤相关的易位基因(MALT1),是常见的基因异常型^[24],通常也是唯一的染色体畸变,它与淋巴结或系统播散性疾病有关,并与 *Hp* 根除无效有关^[25]。70% 存在 t(11;18)(q21;q21)的患者对抗生素治疗无效,而在抗生素有效的患者中却检测不到该基因异常,它对于其他治疗方式的敏感度并不高。然而目前还没有明确的证据表明,评估和监测 t(11;18)(q21;q21)在随访过程中是有用的^[12]。总的来说,>60% 患者经 *Hp* 根除治疗后有残留病变或持久性的 t(11;18)(q21;q21),然而只有约 6% 的患者发生疾病进展^[15]。

3.3 放射治疗

胃 MALT 淋巴瘤对放射治疗敏感,在疾病早期,抗生素治疗无效或复发的患者可考虑受累部位照射。由于放射治疗为非创伤性治疗手段,能保留胃功能,提高生存质量,放射治疗联合或不联合化学治疗逐步成为早期胃 MALT 淋巴瘤的主要治疗手段之一。Pereira 等^[26]报道抗生素治疗只对 11% *Hp* 阴性的 MALT 淋巴瘤患者有效,但对于 *Hp* 阴性患者或 *Hp* 阳性经根除治疗无效的患者,都显示

出良好的放射治疗反应。该研究显示, 14 例胃 MALT 淋巴瘤患者中有 13 例(93%)经 30~40 Gy 剂量分 15~20 次放射治疗后, 达到完全缓解。Wirth 等^[27]报道在 102 例胃 MALT 淋巴瘤患者中, 58 例为初治患者, 44 例经过药物或手术治疗后复发或有病灶残留, 放射治疗后 5 年无复发生存率为 97%。有研究显示, 在 22 例 I E 和 II E 期胃 MALT 淋巴瘤患者中, 有 8 例伴 t(11; 18)(q21; q21), 所有患者均接受 30 Gy 剂量的放射治疗, 全部达到完全缓解, 并且未见严重的不良反应, 总生存率和 5 年无复发生存率分别为 91%、84%^[28]。

目前对于 MALT 淋巴瘤的治疗尚未有公认的放射治疗剂量标准, 建议的放射治疗方案为 25~30 Gy 剂量分 10~15 次进行(最小目标剂量为 25 Gy)^[29]。对于大多数 I 期 MALT 淋巴瘤患者, 放射治疗将逐渐起效, 且在放射治疗部位较少复发。

3.4 化学治疗

全身化学治疗较少作为局限期胃 MALT 淋巴瘤患者的一线治疗方案, 因为局部治疗可以使局部病变得长期控制。但欧洲有研究指出, 全身药物治疗与局部放射治疗在胃 MALT 淋巴瘤中具有同样的治疗潜力^[12]; 在治疗有效率和无进展生存期方面, 局限性淋巴瘤的各种治疗方法的效果并没有明显差异^[30]。因此, 根据疾病的临床病理特征可将全身治疗方案纳入局限性疾病的一线管理。

有研究指出, 110 例胃 MALT 淋巴瘤患者在根除 *Hp* 后经苯丁酸氮芥治疗没有获得收益, 5 年复发率在对照组(21%)与苯丁酸氮芥组(11%)间的差异无统计学意义($P = 0.15$)^[22]。国际结外淋巴瘤研究组 19(IELSG-19)是目前最大的前瞻性随机试验, 共包括 231 例患者, 该研究比较了苯丁酸氮芥与利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥的治疗效果, 结果显示苯丁酸氮芥组缓解率为 87%, 联合治疗组为 94%, 在完全缓解率和 5 年无事件生存率方面, 联合治疗组的获益更明显; 但同时指出, 两组长期预后没有明显差异, 因此对于无症状的患者, 是否选择利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥治疗需要进一步研究^[31]。

药物的毒性作用对于治疗方案的选择非常重要。利妥昔单抗联合苯达莫司汀的药物毒性较低, 与利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松相比较, 两组无进展生存期的差异无统计学意义(57.2 个月比 47.2 个月, $P = 0.32$)^[32]。

西班牙淋巴瘤和骨髓移植研究组

(GELTAMO)进行了一项包括 60 例初治 MALT 淋巴瘤患者的试验, 给予利妥昔单抗 375 mg/m²(第 1 天)和苯达莫司汀 90 mg/m²(第 1 天和第 2 天), 每 4 周 1 次。该实验的目的是让患者接受最小必要剂量, 因此在 3 个周期后对于完全缓解的患者再给予 1 个周期(共 4 个周期), 而对于部分缓解的患者再给予 3 个周期(共 6 个周期)。该研究显示缓解率达到 100%, 中位随访时间 14 个月无复发^[33]。

3.5 手术治疗

虽然手术切除肿瘤可治愈许多胃 MALT 淋巴瘤患者, 但由于术后的并发症和器官功能障碍比淋巴瘤本身更有害, 故接受手术治疗的患者正逐步减少。低度恶性胃 MALT 淋巴瘤的手术治疗仅限于肿瘤合并胃穿孔或急性出血等情况。

3.6 复发或难治性疾病的治疗

延长胃 MALT 淋巴瘤患者随访时间后发现, 晚期复发和远处复发仍较常见^[34]。临床上, 二次治疗方案取决于疾病的发生部位以及之前的治疗方法。局部胃 MALT 淋巴瘤复发、再感染 *Hp* 被视为潜在的触发点, 如果检测到 *Hp*, 则根除 *Hp* 是一个合适的治疗方案。需要考虑初始治疗药物的耐药性增加以及初始有效的抗菌药物等方面, 并且对当地细菌耐药性进行评估也显得越来越重要^[35]。不过 *Hp* 再感染率相对较低, 有报道指出仅为 0.7%^[36]。

在病变已经累及其他器官或难治性疾病的情况下, 全身化学治疗方案是治疗的首选。有部分可抑制细胞生长的药物治疗方案已经在其他惰性淋巴瘤治疗中取得了成功, 包括蒽环类、烷化剂、嘌呤类似物联合或不联合利妥昔单抗, 都具有较高的缓解率。然而, 这些组合的药物毒性较大。含蒽环类的药物方案应限制用于疾病需要快速缓解的患者, 或是已转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的患者。

有前瞻性临床试验指出, 单药利妥昔单抗治疗的完全缓解率为 15%~45%, 整体缓解率为 65%~75%, 治疗效果逊于联合其他药物的化学治疗方案^[37], 但其药物毒性较低, 可用于老年人和体弱患者。

3.7 新的活性药物和治疗选择

硼替佐米是一种蛋白酶抑制剂, 对 MALT 淋巴瘤治疗有效, 但同时伴随着较高的多发性神经病变和腹泻率, 有研究报道在 16 例复发性 MALT 淋巴瘤患者中有 15 例治疗时需要减少剂量^[38]。一项

小规模试验提示沙利度胺单药的疗效欠佳^[39]。一项Ⅱ期临床试验中应用第 2 代免疫调节剂来那度胺(25 mg/d)治疗 16 例新发或复发性淋巴瘤患者,客观缓解率达 70%,提示临床获益^[40]。另一项利妥昔单抗联合来那度胺Ⅱ期试验的初步结果也提示其具有较高的活性^[41]。

克拉霉素可通过抑制血管内皮生长因子和肿瘤坏死因子- α 的介导,增强自然杀伤细胞和 CD8 细胞毒性 T 细胞活性。一项包括 13 例患者的研究指出,单一药物克拉霉素治疗复发性或难治性 MALT 淋巴瘤患者,客观缓解率达 38%^[42]。

4 胃 MALT 淋巴瘤的预后及随访

根据胃 MALT 淋巴瘤分期所制定的治疗方案指出,治疗后应注意随访,抗生素治疗后 3 个月再行分期和内镜随访,放射治疗后 3~6 个月再行分期和内镜随访。由于 MALT 淋巴瘤具有惰性的特点,发展缓慢,晚期才出现淋巴结转移,预后良好。

参 考 文 献

- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma[J]. Cancer, 1983, 52(8): 1410-1416.
- 禹晶, 张秉全, 林佰艳, 等. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤临床与胃镜表现分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(9): 998-1000.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma[J]. N Engl J Med, 1994, 330(18): 1267-1271.
- Venerito M, Vasapolli R, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: timing and impact of preventive measures[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 908: 409-418.
- 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.
- Matsushita H, Asai S, Yabe M, et al. A comprehensive diagnostic system for hematological diseases based on the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues[J]. Rinsho Byori, 2011, 59(1): 65-74.
- Wöhrer S, Troch M, Streubel B, et al. MALT lymphoma in patients with autoimmune diseases: a comparative analysis of characteristics and clinical course[J]. Leukemia, 2007, 21(8): 1812-1818.
- Joo M, Kwak JE, Chang SH, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated gastritis: clinicopathologic findings and comparison with *Helicobacter pylori*-associated gastritis[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22(1): 63-69.
- 赵昌杰, 陈林. 18 例胃 MALT 淋巴瘤的胃镜下表现及分析[J].

中国实用医药, 2010, 5(4): 189-190.

- NCCN指南非霍奇金淋巴瘤专家组. 非霍奇金淋巴瘤实践指南 2015 中文版[DB/OL]. 第二版. 美国: 美国国家综合癌症网络公司, 2015.
- Matsumoto H, Shiotani A, Nishibayashi H, et al. Molecular detection of *H. pylori* using adherent gastric mucous to biopsy forceps[J]. Helicobacter, 2016, 21(6): 548-553.
- 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.
- Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma [J]. Ann Oncol, 1994, 5(5): 397-400.
- Zhang S, Wang L, Yu D, et al. Localized primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma received a surgical approach: an analysis of prognostic factors and comparison of staging systems in 101 patients from a single institution[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 246.
- Fischbach W. Gastric MALT lymphoma-update on diagnosis and treatment[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(6): 1069-1077.
- Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10): 1286-1312.
- Troch M, Streubel B, Petkov V, et al. Does MALT lymphoma of the lung require immediate treatment? An analysis of 11 untreated cases with long-term follow-up[J]. Anticancer Res, 2007, 27(5B): 3633-3637.
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2013, 24(Suppl 6): 144-148.
- Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5283-5293.
- 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(2): 105-110.
- Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-*Helicobacter* therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial [J]. Br J Haematol, 2009, 144(3): 367-375.
- Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice[J]. Br J Haematol, 2013, 160(1): 47-52.
- Ye H, Dogan A, Karran L, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue. Nuclear localization in MALT lymphoma[J]. Am J Pathol, 2000, 157(4): 1147-1154.
- Lima KS, Albuquerque W, Arantes VN, et al. *Helicobacter*

- pylori* and t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric malt lymphoma[J]. *Arq Gastroenterol*, 2014, 51(2): 84-89.
- 25 Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites; significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma[J]. *Blood*, 2003, 102(3): 1012-1018.
- 26 Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(3): 684-698.
- 27 Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1344-1351.
- 28 Abe S, Oda I, Inaba K, et al. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(9): 917-922.
- 29 Annibaldi O, Sabatino F, Mantelli F, et al. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 37-45.
- 30 Wöhrer S, Kiesewetter B, Fischbach J, et al. Retrospective comparison of the effectiveness of various treatment modalities of extragastric MALT lymphoma: a single-center analysis[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(8): 1287-1295.
- 31 Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(5): 565-572.
- 32 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1203-1210.
- 33 Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1(3): e104-e111.
- 34 Teckie S, Qi S, Lovie S, et al. Long-term outcomes and patterns of relapse of early-stage extranodal marginal zone lymphoma treated with radiation therapy with curative intent [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(1): 130-137.
- 35 Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 34-42.
- 36 Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(8): 1932-1937.
- 37 Lum SH, Bonney D, Cheesman E, et al. Successful curative therapy with rituximab and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for MALT lymphoma associated with STK4-mutated CD4 + lymphocytopenia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(9): 1657-1659.
- 38 Troch M, Jonak C, Müllauer L, et al. A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma [J]. *Haematologica*, 2009, 94(5): 738-742.
- 39 Troch M, Zielinski C, Raderer M. Absence of efficacy of thalidomide monotherapy in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8): 1446-1447.
- 40 Kiesewetter B, Troch M, Dolak W, et al. A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)[J]. *Haematologica*, 2013, 98(3): 353-356.
- 41 Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 129(3): 383-385.
- 42 Govi S, Dognini GP, Licata G, et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(2): 226-229.

(收稿日期:2017-07-15)

(本文编辑:周骏)