

# Ελικοβακτήριο του πυλωρού και MALT λέμφωμα

Παναγιώτης Κωνσταντόπουλος,  
Κωνσταντίνος Παπαμιχαήλ, Γεράσιμος Μάντζαρης

## Εισαγωγή

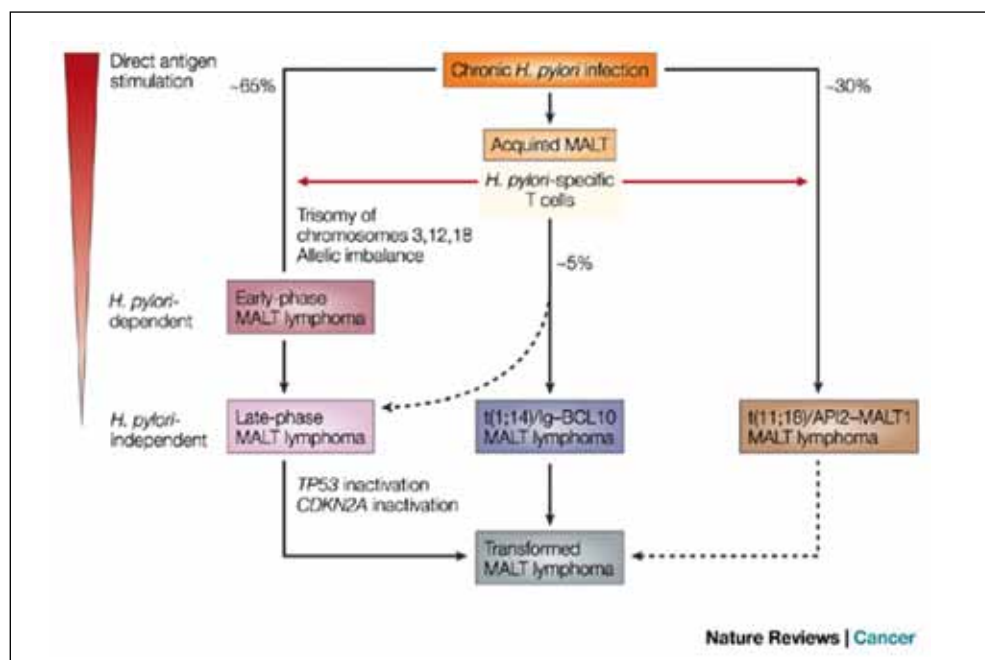
Τα πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου είναι σπάνια νεοπλασμάτα. Αποτελούν το 10% του συνόλου των λεμφωμάτων και το 3% των γαστρικών νεοπλασιών.<sup>1</sup> Η συντριπτική πλειοψηφία των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα είναι μη-Hodkin λεμφώματα, ενώ το 40% περίπου από αυτά είναι χαμηλής κακοήθειας και χαρακτηρίζονται ως MALT λεμφώματα (Mucosal Associated Lymphoid Tissue).<sup>2</sup> Βιβλιογραφικά αναφέρονται για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας των '80 όταν οι Isaacson και Wright προσπάθησαν να περιγράψουν Β-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα που είχαν ως κύριο χαρακτηριστικό την παραμονή τους στη θέση ανάπτυξης για μεγάλο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα να χαρακτηρισθούν ως «ψευδολεμφώματα».<sup>3</sup> Σήμερα όμως γνωρίζουμε ότι τα MALT λεμφώματα αφ' ενός μεν υποτροπιάζουν τοπικά αφ' ετέρου δε έχουν την τάση να μεταπίπτουν σε υψηλής κακοήθειας Β-κυτταρικά λεμφώματα οπότε διασπείρονται συστηματικά.<sup>2</sup> Στο κείμενο που ακολουθεί θα περιγραφούν τα βιολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των Β-λεμφοκυτταρικών MALT λεμφωμάτων, η συσχέτισή τους με το Ελικοβακτήριο του πυλωρού (*Helicobacter pylori-Hp*) καθώς και ο τρόπος διάγνωσης και θεραπείας τους.

---

Α' Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

## Παθοφυσιολογία και συσχέτιση MALT στομάχου με το Ελικοβακτήριο του πυλωρού

Μεγάλες ιστολογικές και ανοσοφαινοτυπικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα MALT τύπου λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα αναπτύσσονται σε έδαφος εξω-λεμφαδενικού λεμφικού ιστού του εντερικού βλεννογόνου (MALT, Mucosa-Associated Lymphoid-Tissue).<sup>4</sup> Το γεγονός ότι ο στόμαχος αποτελεί τη συχνότερη θέση εντόπισης του MALT λεμφώματος είναι παράδοξο καθώς είναι γνωστό ότι φυσιολογικά ο βλεννογόνος του στερείται οργανωμένου λεμφικού ιστού. Η εμφάνιση διάσπαρτου αλλά και οργανωμένου σε λεμφοζίδια λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο επιγενώς είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδους ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού συνθηθέστερα μετά από λοίμωξη με *Hp* (Εικόνα 1) αλλά και άλλα εξωγενή αίτια που παραβιάζουν την ακεραιότητα του βλεννογόνου, με κύριο εκπρόσωπο την ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.<sup>5</sup> Σπανιότερες αιτίες ανάπτυξης λεμφοζιδιακής γαστρίτιδας που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος στομάχου, αποτελούν μεταξύ άλλων η HIV λοίμωξη,<sup>6</sup> η κοιλιοκάκη,<sup>7</sup> τα αυτοάνοσα νοσήματα<sup>8</sup> και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.<sup>9</sup>



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία και συσχέτιση MALT στομάχου με το Ελικοβακτήριο του πυλωρού.

Λοίμωξη από το *Hp* βρίσκεται στο 90% περίπου των περιπτώσεων MALT λεμφώματος, ενώ η *Hp* λοίμωξη φαίνεται να αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος κατά 6,3 φορές.<sup>10</sup> Ο πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων φαίνεται να εξαρτάται από την παρουσία των *Hp*-ειδικών Th-βοηθητικών λεμφοκυττάρων<sup>11</sup> τα οποία φαίνεται να είναι και ελαττωματικά όσον αφορά στην έναρξη της διαδικασίας της απόπτωσης.<sup>12</sup>

Η μοριακή γενετική έχει συμβάλει ενεργά στη διάγνωση και πρόγνωση των λεμφωμάτων αυτών καθώς έχουν αναδειχθεί οι ακόλουθες μεταθέσεις στα MALT λεμφώματα: t(11;18) (q21;q21), t(14;18) (q32;q21) και t(1;14) (p22;q32) (Εικόνα 1). Η μετάθεση t(11;18) (q21;q21) αποτελεί τη μοναδική χρωμοσωμιακή ανωμαλία που εμφανίζεται στο 25-40% των MALT λεμφωμάτων, σχετίζεται άμεσα με *CagA*<sup>+</sup> *Hp* στελέχη και είναι παρούσα στο 75% των MALT λεμφωμάτων που δεν υποστρέφουν.<sup>13</sup> Η μετάθεση αυτή διεγείρει τη σύνθεση της πρωτεΐνης API-MALT1 που, με τη σειρά της, ενεργοποιεί τον πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα NF-kB και οδηγεί στο πολλαπλασιασμό των λεμφωματωδών κυττάρων.<sup>14</sup> Επίσης παρατηρούνται οι τρισωμίες 3,12 και 18 με συχνότερη έως και 60% την τρισωμία 3, η οποία σχετίζεται με απουσία ανταποκρίσεως στη θεραπεία εκριζώσεως.<sup>13</sup> Η μετάθεση t(14;18) (q32;q21) αποτελεί μια χρωμοσωμιακή ανωμαλία που εμφανίζεται στο 15% περίπου των MALT λεμφωμάτων και είναι συχνότερη σε εξωγαστρικές εντοπίσεις.<sup>15</sup>

### Ιστολογία και ανοσοφαινότυπος MALT λεμφώματος

Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα των MALT λεμφωμάτων είναι οι λεμφοεπιθηλιακές βλάβες (Lymphoepithelial Lesions, LELs)<sup>16</sup> που δημιουργούνται λόγω της καταστροφής των γαστρικών αδένων από αθροίσεις λεμφοκυττάρων μικρού έως μετρίου μεγέθους με σχετικά άφθονο κυτταρόπλασμα που μοιάζουν με κεντροκύτταρα (Centrocyte-Like, CCL κύτταρα).<sup>7</sup> Τα MALT λεμφώματα μπορεί να μετατραπούν σε λεμφώματα υψηλής κακοήθειας που χαρακτηρίζονται από αθροίσεις μεγάλων κυττάρων με άφθονο κυτταρόπλασμα (κεντροβλάστες).<sup>7</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου συνυπάρχουν στοιχεία χαμηλής (LELs, CCL κύτταρα) και υψηλής κακοήθειας (κεντροβλάστες) τα λεμφώματα χαρακτηρίζονται ως διάχυτα B-κυτταρικά λεμφώματα με στοιχεία MALT. (Diffuse large B-cell lymphoma with features of MALT, DLBCL).<sup>17</sup>

Ο ανοσοφαινότυπος των λεμφωματωδών B κυττάρων είναι αυτός των λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης: CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, KiB3<sup>+</sup>, CD35<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD23<sup>-</sup>, CD75<sup>-</sup>, CD43<sup>-</sup>, με επιφανειακή και κυτταροπλασματική έκφραση ανοσοσφαιρίνης (συνήθως IgM, λίγη IgA και σπάνια IgG), με περιορισμό στις ελαφρές αλυσίδες (αναλογία κ/λ αλυσίδων 50% προς 50%) και έκφραση του αντιγόνου Ki67 (δείκτης ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων) και της Bcl-2 πρωτεΐνης.<sup>18,19</sup>

## Διαγνωστική προσέγγιση

### Κλινικά χαρακτηριστικά

Κλινικά τα MALT λεμφώματα εμφανίζονται με ή/και χωρίς συμπτώματα, ενώ η κλινική εξέταση μπορεί να είναι φυσιολογική μέχρι και στο 60% περίπου των ασθενών.<sup>20</sup> Η συμπτωματολογία είναι μη ειδική και συχνά παραπέμπει σε νοσήματα όπως το πεπτικό έλκος, η λειτουργική δυσπεψία ή ο καρκίνος του στομάχου<sup>21</sup>. Ο συμπτωματικός ασθενής αναφέρει στενό ή ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που ποικίλλουν από ήπια μη ειδικού τύπου δυσπεπτικά ενοχλήματα μέχρι επιγαστραλγία, ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία, έμετο, πυρετό και αιμορραγία.<sup>22</sup>

### Ενδοσκοπική εικόνα

Η συνηθέστερη θέση εντόπιση της βλάβης στα MALT λεμφώματα του στομάχου είναι το άντρο και το εγγύς τμήμα του σώματος του στομάχου.<sup>23</sup> Ενδοσκοπικά υπάρχει ένα μεγάλο φάσμα εικόνων όπως παχιά πτύχωση, οζώδης μορφολογία του βλεννογόνου (ιδίως στο άντρο), μονήρη ή πολλαπλά έλκη, ή προβάλλουσα ενδοαυλική μάζα.<sup>24</sup> Η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να επηρεάζεται από το στάδιο της νόσου και γι' αυτό μετά τη διάγνωσή της η βλάβη πρέπει να χαρτογραφηθεί στο στόμαχο και στο δωδεκαδάκτυλο με πολλαπλές βιοψίες (>13 βιοψίες στομάχου και >3 βιοψίες δωδεκαδακτύλου).<sup>24</sup>

### Σταδιοποίηση

Μετά τη λήψη των βιοψιών ακολουθεί η ταυτοποίηση της νόσου ανοσοϊστοχημικώς και με τεχνικές μοριακής βιολογίας και ακολούθως η σταδιοποίηση της που διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπισή της.<sup>25</sup> Για τη σταδιοποίηση χρησιμοποιείται το σύστημα Ann Arbor τροποποιημένο κατά Murrshoff (Πίνακας 1).<sup>26</sup> Απαιτούνται επίσης πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, CT θώρακος-κοιλίας

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση MALT λεμφώματος.

Στάδιο	Ορισμός
I	Λέμφωμα περιορισμένο στο στόμαχο
II <sub>1</sub>	Προσβολή στομάχου και επιχώριων λεμφαδένων
II <sub>2</sub>	Προσβολή στομάχου και μη επιχώριων υποδιαφραγματικών λεμφαδένων
III	Προσβολή του στομάχου και λεμφαδένων εκατέρωθεν του διαφράγματος
IV	Αιματογενής διασπορά (προσβολή του στομάχου και ενός ή περισσότερων εξω-λεμφαδενικών οργάνων)

και βιοψία μυελού. Χρήσιμο φαίνεται να είναι και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) προκειμένου να καθορισθεί το βάθος της διήθησης του γαστρικού βλεννογόνου και η ύπαρξη τυχόν περιγαστρικών λεμφαδένων.<sup>27</sup>

## Θεραπεία

### Αγωγή εκρίζωσης του Ελικοβακτηρίου του πυλωρού

Περισσότερες από 20 μελέτες έχουν δείξει σε υψηλό ποσοστό (50-100%) ιστολογική υποστρόφη MALT λεμφωμάτων μετά από αγωγή εκρίζωσης του *Hp* σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II.<sup>28,29</sup> Μια μετανάλυση 32 μελετών που περιελάμβανε 1408 ασθενείς έδειξε ότι το ποσοστό υποστρόφης μετά από εκρίζωση του *Hp* ήταν 77,5%, ενώ ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς σταδίου I σε σύγκριση με αυτούς σταδίου II<sub>1</sub> (78,4% vs 55,6%,  $p > 0,001$ ) και σε ασιάτες σε σύγκριση με ευρωπαίους (84,1% vs 73,8%,  $p = 0,001$ ).<sup>30</sup> Άλλη μετανάλυση από το ίδιο κέντρο που περιελάμβανε 34 μελέτες και 1271 ασθενείς έδειξε ότι το συνολικό ποσοστό υποστρόφης μετά από εκρίζωση του *Hp* ήταν 77,8%.<sup>31</sup> Η αντι-*Hp* αγωγή φαίνεται να αποτελεί ικανοποιητική θεραπεία στα πρώτα στάδια της νόσου με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θα υποβάλλεται σε ενδελεχή αιματολογικό και ενδοσκοπικό έλεγχο κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 χρόνια και κάθε χρόνο στη συνέχεια μιας και η υποστρόφη της νόσου μπορεί να συμβεί ακόμα και 1 έτος μετά την αγωγή εκρίζωσης.<sup>32</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη 105 ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου η εκρίζωση του *Hp* οδήγησε σε 92% 5-ετή επιβίωση και 83% 10-ετή επιβίωση.<sup>33</sup>

Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής. Αυτές συνήθως σχετίζονται με απουσία *Hp* λοιμώξεως, με προχωρημένο στάδιο νόσου (>I), με παρουσία περιγαστρικών λεμφαδένων ή και διήθησης πέραν του υποβλεννογόνου χιτώνα στο ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, με την ύπαρξη αυτοάνοσου υποκείμενου νοσήματος ή/και με την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε μοριακό επίπεδο.<sup>13,34,35</sup>

### Βιολογικοί παράγοντες

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχει δοκιμαστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα μόνο του ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα το Rituximab που δρα ενάντια στην πρωτεΐνη CD20, η οποία βρίσκεται στην επιφάνεια των B λεμφοκυττάρων.<sup>36</sup> Το Rituximab επάγει την αυξημένη απόπτωση και το θάνατο των B-λεμφοκυττάρων μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού του συμπληρώματος και των T-κατασταλτικών κυττάρων, ενώ συμμετέχει στη διαδικασία αυτή και η ενεργοποίηση του μορίου Bax σε συνδυασμό με την αδρανοποίηση του c-myc και του μονοπατιού της IL-6.<sup>37,38</sup>

Στα ίδια θετικά αποτελέσματα κατέληξε για το συγκεκριμένο συνδυασμό και μια άλλη μελέτη που περιελάβε 22 ασθενείς (12 με γαστρικό λέμφωμα και 10 με εξωγα-

στρικό, 6 με στάδιο νόσου IV), όπου τα ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης ήταν 100% για τους ασθενείς με γαστρικό λέμφωμα και 90% για αυτούς με το εξωγαστρικό, ενώ τα ποσοστά διετούς επιβίωσης χωρίς νόσο ήταν 100% και 89% αντίστοιχα.<sup>39</sup>

### **Ακτινοθεραπεία**

Σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο (I και II σταδίου) που υποστρέφουν μετά από αγωγή εκρίζωσης του *Hp* ή σε *Hp*· ασθενείς μπορεί να εφαρμοσθεί ακτινοθεραπεία σε δόσεις 30-35 Gy με καλά αποτελέσματα.<sup>40-43</sup> Συγκεκριμένα μια μελέτη που περιέλαβε 41 ασθενείς με MALT λέμφωμα (37 σταδίου I και 4 σταδίου II) έδειξε υποστροφή στους 40 (98%) μετά από ήπια ακτινοθεραπεία με 30Gy/20fr.<sup>41</sup> Μια πρόσφατη μελέτη περιέλαβε 315 ασθενείς με MALT λέμφωμα στους οποίους δεν υπήλθε υποστροφή μετά από θεραπεία εκρίζωσης του *Hp* και ως θεραπευτική αγωγή χρησιμοποιήθηκε είτε ακτινοθεραπεία, είτε χημειοθεραπεία, είτε συνδυασμός τους ή/και το χειρουργείο.<sup>44</sup> Η ακτινοθεραπεία οδήγησε σε υποστροφή της νόσου σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (97,3 vs 85,3%,  $p=0,007$ ), όχι όμως και σε σύγκριση με το χειρουργείο (97,3 vs 92,5%,  $p=0,2$ ), ενώ ο συνδυασμός θεραπειών δεν οδήγησε σε μεγαλύτερο ποσοστό υποστροφής της νόσου σε σύγκριση με το ένα είδος θεραπείας (89,6 vs 96,4%,  $p=0,6$ ).<sup>44</sup>

### **Χημειοθεραπεία**

Σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο (I και II σταδίου) που δεν υποστρέφουν μετά από αγωγή εκρίζωσης του *Hp* ή σε *Hp*· ασθενείς μπορεί να εφαρμοσθεί χημειοθεραπεία με έναν παράγοντα (χλωραμβουκίλη ή κυκλοφωσφαμίδη ή βινκριστίνη) ή συνδυασμό αυτών όπως το σχήμα CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) με καλά αποτελέσματα.<sup>45-47</sup> Οι θεραπείες αυτές με ή και χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσουν σε 5ετή επιβίωση στο 90% των περιπτώσεων.<sup>48</sup> Μια πρόσφατη μελέτη που συμπεριέλαβε 110 ασθενείς με MALT λέμφωμα και επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης *Hp* έδειξε ότι η χλωραμβουκίλη δεν κατάφερε να αποτρέψει την υποτροπή της νόσου στην πενταετία (11% vs 21%,  $p=0,15$ ) αλλά και τη συνολική πενταετή επιβίωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν το φάρμακο.<sup>49</sup>

### **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Στο παρελθόν η γαστρεκτομή αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής σε υψηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα με υψηλά ποσοστά θνητότητας (ολική γαστρεκτομή) και υποτροπής (μερική γαστρεκτομή).<sup>50</sup> Σήμερα όμως δείχνει να επικρατεί η τάση της διατήρησης του στομάχου τόσο σε ασθενείς με στάδιο I και II όσο και ασθενείς με

στάδιο III, IV με τη χημειοθεραπεία (+/-Rituximab) να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους τελευταίους και τη χειρουργική θεραπεία να περιορίζεται μόνο σε περιπτώσεις επιπλοκών όπως διάτρησης, αιμορραγίας και μηχανικής απόφραξης του γαστρικού περιεχομένου ή αφαίρεσης υπολειπόμενης νόσου εντοπιζόμενης στο στόμαχο μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.<sup>51</sup> Η γαστρεκτομή πρέπει να είναι πραγματικά ριζική, διαφορετικά η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία, ενώ και τα ελεύθερα εγχειρητικά όρια αλλά και η ολική γαστρεκτομή δεν εξασφαλίζουν την τοπική υποτροπή διότι η νόσος είναι πολυεστιακή.<sup>52</sup>

## Πρόγνωση

Σημαντικότεροι προγνωστικοί δείκτες για την υποστροφή του MALT λεμφώματος αποτελούν το βάθος της διήθησης του γαστρικού τοιχώματος,<sup>53</sup> η ύπαρξη χρωματωσωματικών ανωμαλιών<sup>54</sup> και η ηλικία του ασθενούς.<sup>35</sup> Καλή πρόγνωση σχετίζεται με χαμηλή κακοήθεια, ηλικία κάτω των 65 ετών, ελεύθερα εγχειρητικά όρια σε περίπτωση χειρουργείου και επίτευξη αρχικής υποστροφής της νόσου.<sup>55-57</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Isaacson PG, Spencer J, Finn T. Primary B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986;17:72-82.
2. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004;1:28-37.
3. Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue. A distinct B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
4. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;8:644-653.
5. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;6:577-583.
6. Dancygier H. AIDS and the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1998;30:222-229.
7. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998;49:289-299.
8. Shin SS, Sheibani K, Fishleder A, et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 1991; 22:422-430.
9. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR, et al. MALToma: a *Helicobacter pylori*-associated malignancy in transplant patients: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry with a review of published literature. *Transplantation* 2003;2:225-228.
10. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;18:1267-1271.
11. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;2:122-127.

12. D'Elíos MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;5:1105-1112.
13. Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
14. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;10:979-985.
15. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;12:804-810.
16. Isaacson P, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-462.
17. Alpen B, Kuse R, Parwaresch R, Müller-Hermelink HK, Stolte M, Neubauer A. Ongoing monoclonal B-cell proliferation is not common in gastric B-cell lymphoma after combined radiochemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;15:3039-3045.
18. Schmid C, Kirkham N, Diss T, Isaacson PG. Splenic marginal zone cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:455-466.
19. Du M, Diss TC, Xu C, et al. Ongoing mutation in MALT lymphoma immunoglobulin gene suggests that antigen stimulation plays a role in clonal expansion. *Leukemia* 1996;10:1190-1197.
20. Brooks JJ, Enterline HT. Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. *Cancer* 1983;51:701-711.
21. Cogliatti S, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
22. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut*;5:679-683.
23. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992;1:29-34.
24. Spinelli P, Lo Gullo C, Pizzetti P. Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy* 1980;5:211-4.
25. Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, et al. Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. *Br J Cancer* 2000;83:454-457.
26. Mursshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl) *Strahlentherapie* 1977;4:218-221.
27. Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998;5:732-736.
28. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50:19-24.
29. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009;7:467-473.



30. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2009.
31. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. Am J Gastroenterol 2009;8:1932-1937.
32. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. Gut 2007;12:1685-1687.
33. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009;6:1086-1093.
34. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood 2001;98:1182-1187.
35. Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. Gut 2001;3:297-303.
36. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. 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;9:1979-1983.
37. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 2003;101:4279-4284.
38. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol 2005;23:5027-5033.
39. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. Cancer 2009;22:5210-5217.
40. 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.
41. Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, Murakami N, Igaki H, Ohtomo K Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: a retrospective study. Radiother Oncol 2008;3:412-417.
42. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, Nakamura T, Mizoguchi N, Takada A. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Radiother Oncol 2009;2:231-235.
43. Gobbi PG, Corbella F, Valentino F, et al. Complete long-term response to radiotherapy of gastric early-stage marginal zone lymphoma resistant to both anti-*Helicobacter pylori* antibiotics and chemotherapy. Ann Oncol 2009;3:465-468.
44. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: A pooled-data analysis. Med Oncol 2009;8:1932-1937.
45. Hammel P, Haioun C, Chaumette M, et al. Efficacy of single agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol 1995;13:2524-2529.

46. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
47. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007;4:521-538.
48. Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002;2:97-104.
49. 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. *Br J Haematol* 2009;3:367-375.
50. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-1638.
51. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma—results of the prospective German multicenter study. The German Multicenter Study Group on GITNHL. *J Clin Oncol* 2001;19:3874-3883.
52. Lucandri G, Stipa F, Mingazzini PL, Ferri M, Sapienza P, Stipa S. The role of surgery in the treatment of primary gastric lymphoma. *Anticancer Res* 1998;18:2089-2094.
53. Caletti G, Zinzani PL, Fusaroli P, et al. The importance of endoscopic ultrasonography in the management of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1715-1722.
54. Nakamura T, Seto M, Tajika M, et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* and AP12-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2008;103:62-70.
55. Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 1989;64:1208-1217.
56. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging of GI tract lymphomas. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
57. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* 1995;13:153-163.