

# Πώς κρίνουμε ότι η επιτυχής εκρίζωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση του MALT λεμφώματος; Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Δημήτριος Καμπέρογλου

## Εισαγωγή

Το γαστρεντερικό σύστημα είναι η θέση με τη συχνότερη εξωλεμφαδενική εντόπιση του non-Hodgkin λεμφώματος και η πλειονότητα των περιπτώσεων εντοπίζεται στον στόμαχο.<sup>1</sup> Το λέμφωμα στομάχου τύπου MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) είναι ένα non-Hodgkin λέμφωμα με ήπια βιολογική συμπεριφορά. Αποτελεί ένα καλά μελετημένο μοντέλο ανάπτυξης λεμφώματος από β-λεμφοκύτταρα από έκτοπο λεμφικό ιστό ως αποτέλεσμα της χρόνιας λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ).<sup>2</sup> Η παρουσία του μικροβίου στο γαστρικό βλεννογόνο με MALT λέμφωμα ανέρχεται στο 90%, ενώ στο υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων ενοχοποιείται αυτοάνοσος μηχανισμός.<sup>3</sup> Οι πρώτες μελέτες, οι οποίες ανέδειξαν τη σχέση ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και MALT λεμφώματος, παρουσιάσθηκαν στις αρχές της

---

Γαστρεντερολόγος, 1<sup>ο</sup> Νοσοκομείο ΙΚΑ

δεκαετίας του '90.<sup>3-6</sup> Ως επακόλουθο αυτών των μελετών, το 1993 οι Wotherspoon και συνεργ. ήταν οι πρώτοι, οι οποίοι ανακοίνωσαν ύφεση του MALT λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας σε 5/6 ασθενείς μετά από επιτυχή εκρίζωση του ΕΠ.<sup>7</sup> Έκτοτε, αρκετές μελέτες, μερικές εκ των οποίων είναι πολυκεντρικές, έχουν επιβεβαιώσει ότι η πλειονότητα των ασθενών με MALT λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας οδηγούνται σε ύφεση μετά από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης του ΕΠ, σε ποσοστό περίπου στο 75% κατά μέσο όρο (από 50% έως 100% σε διάφορες σειρές).<sup>8-11</sup>

Ερωτηματικά και προβληματισμοί αναφορικά με τη θεραπεία και παρακολούθηση ασθενών με MALT λέμφωμα συνεχίζουν να υπάρχουν:

- α) Πότε η επιτυχής αγωγή εκρίζωσης του ΕΠ είναι επαρκής ως μονοθεραπεία;
  - β) Τι σημαίνει ύφεση της νόσου, πότε αναμένεται αυτή και πως πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς;
  - γ) Πότε κρίνεται ότι η επιτυχής εκρίζωση του ΕΠ δεν επαρκεί για την αντιμετώπιση των ασθενών και πως πρέπει να γίνεται ο χειρισμός αυτών στην συνέχεια;
- Ορισμένες απαντήσεις στα τρία αυτά ερωτήματα παρατίθενται κατωτέρω.

### **Πότε η επιτυχής αγωγή εκρίζωσης του ΕΠ σε ασθενείς με MALT λέμφωμα στομάχου κρίνεται επαρκής;**

Για τη σωστή αντιμετώπιση των ασθενών με MALT απαιτείται σωστή και εμπειριστατωμένη ιστολογική εξέταση καθώς και ακριβής σταδιοποίηση της νόσου.

Ιστολογικά κριτήρια του MALT λεμφώματος είναι τα αντιδραστικά λεμφοζύδια, τα λεμφωματώδη κύτταρα, η λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση και η μονοκλωνικότητα του λεμφοκυτταρικού πληθυσμού.<sup>2,12,13</sup> Ο διαχωρισμός σε λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας (μικρού ή μετρίου μεγέθους κύτταρα με βλαστικές μορφές < 5%), σε υψηλής κακοήθειας (μεγάλα κύτταρα, αυξημένος αριθμός βλαστικών μορφών/DLBCL: diffuse large b-cell lymphoma) καθώς και ο μεικτός τύπος (ταυτόχρονη παρουσία στοιχείων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας) έχει σημασία για τον κατάλληλο θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών.<sup>14,15</sup> Η ανοσοϊστοχημεία καθώς και η εφαρμογή τεχνικών μοριακής βιολογίας, έχουν βοηθήσει τόσο διαγνωστικά όσο και προγνωστικά.

Για τη σταδιοποίηση της νόσου, απαραίτητες εξετάσεις είναι ο αιματολογικός/βιοχημικός έλεγχος, η εξέταση μυελού των οστών και η αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν απαραίτητη και την ΩΡΛ εκτίμηση (έλεγχος δακτυλίου Waldeyer) καθώς και τον έλεγχο του λεπτού και παχέος εντέρου (ακτινολογικά ή ενδοσκοπικά).<sup>13</sup> Επίσης, το σπινθηρογράφημα με PET (positron emission tomography) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη σταδιοκτίμηση της νόσου, αλλά είναι ακριβή εξέταση και δεν γίνεται σε πολλά κέντρα.<sup>16</sup> Ο ρόλος του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη σταδιοποίηση του MALT λεμφώματος κατά τα τελευταία έτη και από πολλούς θεωρείται ως η εξέταση κλειδί.<sup>17,18</sup> Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης των λεμφωμάτων. Οι

περισσότεροι ερευνητές ακολουθούν την ταξινόμηση, η οποία προτάθηκε το 1994, μετά από συνδιάσκεψη, από τους Rohatiner και συνεργ.<sup>19</sup> Γενικά, ο ρόλος της σταδιοποίησης είναι να γνωρίζουμε εάν η νεοπλασία παραμένει στο τοίχωμα του στομάχου (ενδεχομένως και σε ποιές στιβάδες εντοπίζεται), εάν έχουν προσβληθεί παρακείμενοι λεμφαδένες και τέλος εάν υπάρχει προσβολή απομακρυσμένων λεμφαδένων ή και άλλων οργάνων.

Είναι γενικά παραδεκτό ότι η επιτυχής αγωγή εκρίζωσης, ως μονοθεραπεία, είναι επαρκής στο χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα σταδίου I (περιορισμός της νόσου στο τοίχωμα του στομάχου χωρίς προσβολή των παρακείμενων λεμφαδένων).<sup>13</sup> Ο περιορισμός της νόσου στο βλεννογόνο, μετά από εκτίμηση με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, έχει ιδιαίτερα καλή πρόγνωση σε αντίθεση με την προσβολή της μυϊκής στιβάδας, δεδομένο το οποίο θεωρείται δυσμενής προγνωστικός δείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης.<sup>18-21</sup> Αναφορικά με την υποστροφή ή την ιστολογική ύφεση των MALT λεμφωμάτων, ο χρόνος, ο οποίος απαιτείται, ποικίλλει από 3-18 μήνες. Οι περισσότεροι συμφωνούν για αναμονή 6 μηνών ενώ και το 12μηνο θεωρείται ένα εύλογο χρονικό διάστημα.<sup>13</sup> Ένας σημαντικός ευνοϊκός παράγοντας αναφορικά με την ανταπόκριση των ασθενών στην αγωγή εκρίζωσης, είναι η απουσία κυτταρογενετικών διαταραχών. Ειδικότερα, η  $t(11;18)(q21;q21)$  είναι η συχνότερη<sup>22</sup> από τις μεταθέσεις, οι οποίες εκφράζονται στα MALT λεμφώματα και αρκετές μελέτες θεωρούν αυτήν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα.<sup>23,24</sup> Οι Ye και συν έδειξαν ότι η συγκεκριμένη μετάθεση όχι μόνο είναι πολύ συχνή αλλά συνδυάζεται και με την παρουσία του στελέχους CagA+ του *ΕΠ*. Στη μελέτη αυτή πιθανολογείται ότι, λόγω της επιθετικότητας και της υψηλής λοιμογόνου δράσης αυτών των στελεχών του μικροβίου, δημιουργείται μεγαλύτερη ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, μεγαλύτερη συγκέντρωση οξειδωτικών ουσιών (ROS: reactive oxygen species), με αποτέλεσμα την πρόκληση της μετάθεσης.<sup>25</sup> Αξίζει να αναφερθεί ότι, αν και η μετάθεση  $t(11;18)(q21;q21)$  είναι δυσμενής παράγοντας για την ανταπόκριση του MALT λεμφώματος στη θεραπεία εκρίζωσης, σπάνια παρατηρείται στα λεμφώματα υψηλής κακοήθειας.<sup>26,27</sup>

Ευθύς ως επιτευχθεί ύφεση της νόσου, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ενδοσκοπικά αρχικά κάθε 3-6 μήνες και στη συνέχεια ανά έτος.<sup>28</sup> Κατά την παρακολούθηση των ασθενών είναι δυνατόν να παραμένει η μονοκλωνικότητα, επί εδάφους ιστολογικής υποστροφής της νεοπλασίας, σε ποσοστό κοντά στο 50%.<sup>24,29-31</sup> Η σημασία αυτού του μονοκλωνικού πληθυσμού παραμένει ένα πεδίο αντιπαράθεσης και η έκβαση των ασθενών είναι αβέβαιη. Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι, κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών, είναι δυνατόν το λέμφωμα να υποτροπιάσει ή να αναπτυχθεί αδενοκαρκίνωμα στομάχου.<sup>32</sup> Εκτός από τη μονοκλωνικότητα και το πεπαχυσμένο τοίχωμα του στομάχου στο ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών δεν σημαίνει απαραίτητα μη ύφεση της νόσου.<sup>33</sup>

## Πότε η αγωγή εκρίζωσης του *ΕΠ* δεν επαρκεί στο MALT λέμφωμα;

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η επιτυχής αγωγή εκρίζωσης του *ΕΠ* κρίνεται ανεπαρκής στο MALT λέμφωμα όταν:

- α) Δεν επιτυγχάνεται ανταπόκριση, δηλαδή όταν δεν παρατηρείται ιστολογική υποστροφή στο χρονικό διάστημα, το οποίο προαναφέρθηκε.
- β) Εξ αρχής το λέμφωμα είναι υψηλής κακοήθειας.
- γ) Το στάδιο της νόσου είναι προχωρημένο (είτε διάσπαση του ορογόνου, είτε προσβολή επιχωρίων λεμφαδένων, είτε παρουσία απομακρυσμένων εστιών).
- δ) Παρατηρούνται εξ αρχής κυτταρογενετικές διαταραχές και μάλιστα της μετάθεσης  $t(11;18)(q21;q21)$ .

Αξιοσημείωτο είναι ότι αναφορικά με το λέμφωμα υψηλής κακοήθειας (DLBCL) υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις, οι οποίες συστήνουν την αγωγή εκρίζωσης ως μονοθεραπεία αρχικά.<sup>34,35</sup> Σε μία μεγάλη σειρά ασθενών οι Chen και συν έδειξαν πλήρη ιστολογική ύφεση μετά από εκρίζωση του μικροβίου στο 80% των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας MALT έναντι 64% αυτών με υψηλής κακοήθειας.<sup>36</sup> Πολλοί συμφωνούν ότι αυτοί οι θεραπευτικοί χειρισμοί πρέπει να γίνονται στα πλαίσια κλινικών πρωτοκόλλων.

Όπως αναφέρθηκε, το στάδιο της νόσου είναι κριτικός παράγων για τη θεραπεία, η οποία θα επιλεγεί καθώς και για την πρόγνωση των ασθενών. Στην πολυκεντρική μελέτη των De Jong και συν 8 από τα 19 ερευνητικά κέντρα επιλέγουν την αγωγή εκρίζωσης του *ΕΠ* ως μονοθεραπεία, εκτός από τα περιστατικά με στάδιο I, και σε αυτά με στάδιο II με προσβολή των επιχωρίων λεμφαδένων. Όμως, οι Ruskone-Fourmestraux και συν αναφέρουν ύφεση σε ποσοστό 79% στους ασθενείς χωρίς προσβολή λεμφαδένων και μόνο στο 56% αυτών, οι οποίοι είχαν θετικούς λεμφαδένες. Επιπλέον, σε μεμονωμένα περιστατικά, η αγωγή εκρίζωσης έχει δοθεί με επιτυχία και σε πλέον προχωρημένα στάδια με διήθηση όλων των στιβάδων του στομάχου.<sup>37</sup>

Η συχνότερη από τις κυτταρογενετικές διαταραχές, η μετάθεση  $t(11;18)(q21;q21)$ , “απευαισθητοποιεί” κατά κάποιο τρόπο το λέμφωμα από το *ΕΠ* και πυροδοτεί άλλα μονοπάτια ανάπτυξης και επέκτασης της νεοπλασίας, με αποτέλεσμα τη δραστική μείωση των πιθανοτήτων ανταπόκρισης στη θεραπεία εκρίζωσης. Περαιτέρω μεταλλάξεις όπως η  $t(1;14)(p22;q32)$  και η  $t(1;2)(p22;p12)$  καθιστούν την πρόγνωση δυσμενέστερη.<sup>2,38</sup> Σε μία μελέτη των Inagaki και συν επί 115 ασθενών, 18% είχαν τη μετάθεση  $t(11;18)(q21;q21)$ . Χαρακτηριστικά αυτής της ομάδος ήταν η χαμηλή συχνότητα ανίχνευσης *ΕΠ* (48%), ο χαμηλός βαθμός κακοήθειας, το προχωρημένο στάδιο της νόσου και η μη καλή ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης.<sup>39</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα κέντρα δεν διστάζουν να χορηγούν τη θεραπεία εκρίζωσης και επί απουσίας του *ΕΠ* στην ιστολογική. Σε μία από αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε υποστροφή του λεμφώματος σε ποσοστό 29%.<sup>40</sup> Σε μικρό

αριθμό ασθενών με MALT λέμφωμα ενδέχεται το αποτέλεσμα ανίχνευσης του *EIT* να είναι ψευδώς αρνητικό και για τον λόγο αυτό συνιστάται διενέργεια PCR.<sup>41</sup>

### Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στη θεραπεία εκρίζωσης ή επί παρουσίας εξ αρχής δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση ή συνδυασμός αυτών.

Η ακτινοθεραπεία, και μάλιστα σε χαμηλή δόση, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική ως μονοθεραπεία ιδίως σε αρχικά στάδια.<sup>42-45</sup> Σε προχωρημένα στάδια ή σε γενικευμένη νόσο, συνιστάται χημειοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η χλωραμβουκίλη έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία με επιτυχία σε λιγότερο επιθετικές μορφές της νόσου<sup>46-48</sup> ενώ σε προχωρημένα στάδια συνιστώνται κλασικά σχήματα χημειοθεραπείας όπως το COP (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη) και το CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη).<sup>49-51</sup> Σημαντική εξέλιξη στη χημειοθεραπεία κατά τα τελευταία χρόνια αποτελεί η χρήση της ριτουξιμάμπης, η οποία είναι ένα χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου CD 20 των β-λεμφοκυττάρων. Η ριτουξιμάμπη είναι ιδιαίτερα δραστική στα λεμφώματα ενώ η τοξικότητά της είναι πολύ χαμηλή.<sup>52,53</sup> Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το CHOP (R-CHOP).<sup>54,55</sup> Η χειρουργική αντιμετώπιση των MALT λεμφωμάτων τείνει να εγκαταλειφθεί και σπάνια πλέον επιλέγεται όταν υπάρχουν επιπλοκές (διάτρηση, απόφραξη) ή όταν εμμένει τοπική υπολειμματική νόσος.<sup>11</sup>

Γενικά, σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με λέμφωμα στομάχου με τις θεραπείες δεύτερης γραμμής, δεν υπάρχει συμφωνία και πολλά εξαρτώνται από την εμπειρία του συγκεκριμένου κέντρου και από την ειδικότητα αυτών, οι οποίοι χειρίζονται τους ασθενείς.

### Συμπεράσματα

Οι περισσότεροι ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα στομάχου, σταδίου I, θεραπεύονται μόνο με τη θεραπεία εκρίζωσης του *EIT*.

Η εκρίζωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης δεν επαρκεί (αλλά καλό είναι να γίνεται) όταν το στάδιο είναι προχωρημένο, όταν εξ αρχής κυριαρχεί το στοιχείο της υψηλής κακοήθειας και όταν υπάρχουν κυτταρογενετικές διαταραχές. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός.

Τέλος, οι ασθενείς με MALT λέμφωμα θα πρέπει να εισέρχονται σε προγράμματα παρακολούθησης λόγω του κινδύνου υποτροπής και εμφάνισης αδενοκαρκινώματος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D' Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1673-1684.
2. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999;10:637-645.
3. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.
4. Doglioni C, Wotherspoon AC, Maschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339:834-835.
5. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
6. Stolte M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992;339:745-746.
7. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TD, et al. Regression of primary low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
8. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50(Suppl 3):S19-24.
9. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113(Suppl 6):S61-64.
10. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, et al. 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.
11. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, et al. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004;240:28-37.
12. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, et al. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15:819-828.
13. De Jong D, Aleman BM, Taal BG, et al. Controversies and consensus in the diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: An international survey. *Ann Oncol* 1999;10:275-280.
14. De Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1466-1474.
15. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
16. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Positron emission tomography and Gallium-67 single photon emission computed tomography. *Clin Lymphoma* 2000;1:67-74.
17. Caletti G, Fusaroli P, Tagliani T, et al. Endosonography in gastric lymphoma and large gastric folds. *Eur J Ultrasound* 2000;11:31-40.
18. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:1087-1090.

19. 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. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
20. Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- *Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
21. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-460.
22. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-985.
23. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. t(11;18)(q21;q21) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
24. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
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 *Helicobacter pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102:1012-1018.
26. Remstein ED, Kurtin PJ, James CD, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with t(11;18)(q21;q21) and mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with aneuploidy develop along different pathogenic pathways. *Am J Pathol* 2002;161:63-71.
27. Chuang SS, Lee C, Hamoudi RA, et al. High frequency of t(11;18)(q21;q21) in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in Taiwan, including one patient with high-grade transformation. *Br J Haematol* 2003;120:97-100.
28. Zucca E, Bertoni F, Cavalli F, et al. Pathogenesis and treatment of extranodal lymphomas: the fascinating model of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Haematologica* 2003;88:841-844.
29. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87:1255-1260.
30. Montalban C, Santo A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001;86:609-617.
31. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marzinal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6415-6420.
32. Copie-Bergman C, Locher C, Levy M, et al. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol* 2005;16:1232-1236.
33. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-986.
34. Boot H, De Jong D, van Heerde P, et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-449.

35. Morgner A, Miehle S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-2048.
36. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1345-1353.
37. Cammarota G, Feldi P, Bianchi A, et al. Regression of E12-stage low-grade gastric MALT-lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2005;52:975-977.
38. Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncology* 2002;3:97-104.
39. Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. 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.
40. Nakamura S, Matsumoto T, Ye H, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment. *Cancer* 2006;107:2770-2778.
41. Franco M, Ruge M, D' Andrea G, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: scratch and win. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:115-419.
42. 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.
43. Tsang RW, Gospodorowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164.
44. Sugimoto M, Kajimura M, Shivai N, et al. Outcome of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Intern Med* 2006;45:353-354.
45. Akamatsu T, Machizuki T, Okiyama Y, et al. Comparison of localized mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:86-95.
46. Gospodorowicz MK, Tsang RW. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2000;2:192-198.
47. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. 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.
48. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. 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.
49. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma – results of the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3874-3883.
50. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high-grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor stages IE and IIE. *Cancer* 2000;88:1979-1985.



51. Raderer M, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy for management of localized high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol* 2002;13:1094-1098.
52. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102:2741-2745.
53. 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;23:1979-1983.
54. King GM, Younes A. Rituximab: review and clinical applications focusing on non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:177-186.
55. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2007;70:411-417.