

... και MALT λέμφωμα στομάχου

Μιχάλης Βασιλαματζής¹, Παναγιώτα Στασινοπούλου²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) αποτελεί τη συχνότερη εξωλεμφαδενική θέση των κακοήθων λεμφωμάτων (NHL). Τα λεμφώματα του ΓΕΣ αποτελούν το 1-5% όλων των κακοήθων νοσημάτων του στομάχου, το 10-15% του συνόλου των λεμφωμάτων και το 30-40% όλων των εξωλεμφαδενικών NHL. Στις Δυτικές κοινωνίες το στομάχι και το λεπτό έντερο συνιστούν τις συχνότερες θέσεις λεμφωμάτων του ΓΕΣ.^{1,2} Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι διαγιγνώσκονται ετησίως περί τους 3000 νέους ασθενείς με πρωτοπαθή λεμφώματα στομάχου.³

ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει επιτευχθεί αξιόλογη πρόοδος στην ενδοσκοπική μελέτη, την κατανόηση της παθογένειας, τη διάγνωση σε πρωϊμότερα αρχικότερα στάδια και τη θεραπεία των NHL του στομάχου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο στόμαχος μπορεί να διηθείται από διαφορετικής ιστολογικής προελεύσεως λεμφώματα. Συνηθέστερα είναι τα χαμηλής κακοηθείας στα οποία περιλαμβάνονται το λέμφωμα από κύτταρα δίκην μανδύα, η χρόνια λεμφο-

¹Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, ²Ειδικεύομενη Ε' Παθολογικού Τμήματος, ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"

κυτταρική λευχαιμία, τα οζώδη λεμφώματα και τα MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) λεμφώματα.⁴ Η τελευταία ομάδα φέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία και ως χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα, γαστρικά B- λεμφώματα από κύτταρα της οριακής ζώνης και εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από κύτταρα της οριακής ζώνης τύπου MALT.⁵ Περιγράφηκαν για πρώτη φορά ως ξεχωριστή παθολογοανατομική οντότητα το 1983 από τους Isaacson και Wright οι οποίοι και τα διέκριναν από την ομάδα των οζωδών λεμφωμάτων.² Τα MALT λεμφώματα είναι εξ ορισμού εξωλεμφαδενικά και αναπτύσσονται σε ανατομικές θέσεις στερούμενες λεμφικού ιστού, όπως οι σιαλογόνοι αδένες, το αναπνευστικό σύστημα, οι οφθαλμικοί κόγχοι, ο θυρεοειδής, οι επιπεφυκότες, οι μαστοί, ο προστάτης, η ουροδόχος κύστη, το λεπτό έντερο και συνηθέστερα εξ όλων στο στομάχι.⁴ Ο ανοσοφαινότυπός τους (CD20+, CD21+, CD35+, IgM+, IgD-, CD5-, CD10-, cyclin D1-) είναι χαρακτηριστικός λεμφώματος από κύτταρα της οριακής ζώνης.⁶ Εκτροπή χαμηλής κακοήθειας γαστρικού MALT λεμφώματος σε διάχυτο από μεγάλα B- κύτταρα υψηλής κακοήθειας λέμφωμα είναι πιθανή, μολονότι η de novo ανάπτυξη υψηλής κακοήθειας B- κυτταρικού λεμφώματος του στομάχου είναι συνηθέστερη της αναπτύξεώς του μετά από εκτροπή.⁴ Το 70% και πλέον των ασθενών με MALT λεμφώματα, έχουν νόσο σταδίων I και II στον χρόνο της πρώτης διαγνώσεως.⁷ Η νόσος συνήθως εμφανίζει καλοήγη κλινική πορεία, παραμένουσα εντοπισμένη επί σειρά ετών, σε αντίθεση με τα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα από εκτροπή προϋπάρχοντος MALT τα οποία εμφανίζουν αυξημένο δείκτη πολλαπλασιασμού και ταχεία κλινική εξέλιξη.³ Η συχνότητα προσβολής των επιχωρίων λεμφαδένων εξαρτάται επίσης, από τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας του λεμφώματος. Σε μελέτη 37 ασθενών, μόνον το 15% με χαμηλής κακοήθειας MALT είχε επέκταση της νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες, σε αντίθεση με το σχεδόν 100% των πασχόντων από υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα.⁸ Ανάπτυξη MALT λεμφωμάτων στομάχου, ήπατος, καρδιάς και νεφρών έχει παρατηρηθεί μετά διάμεσο χρονικό διάστημα 5,2 (5-7) ετών σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή, με άλλοτε άλλη κλινική πορεία και έκβαση.⁹

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΠΕΠΤΙΚΟΥ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ *HELICOBACTER PYLORI*

Τα MALT λεμφώματα αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής ή αυτοάνοσης διαδικασίας όπως είναι η γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori*, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και σύνδρομο Sjögren,¹⁰ ενώ επί πλέον για ασθενείς υποβληθέντες σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, ενοχοποιείται η ανοσο-

καταστολή. Ειδικότερα όσον αφορά την ανάπτυξη γαστρικών – εντερικών MALT λεμφωμάτων έχει ενοχοποιηθεί σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των οποίων λοίμωξη από HIV ή *Helicobacter pylori*, η κοιλιοκάκη και ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του πεπτικού. Εκτιμάται ότι η εμφάνιση χαμηλής κακοήθειας MALT στο γαστρεντερικό σύστημα είναι το αποτέλεσμα βλεννογονικής ανοσολογικής απαντήσεως σε ενδοαυτικά αντιγόνα και η τρέχουσα άποψη είναι ότι η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* αποτελεί τον πιθανότερο περιβαλλοντικό παράγοντα ο οποίος εμπλέκεται στην ανάπτυξη λεμφωμάτων στομάχου.^{3,10}

Η πρώτη επιδημιολογική παρατήρηση η οποία ανέδειξε πέραν πάσης αμφισβήτησεως τη σχέση λοιμώξεως από *Helicobacter pylori* και MALT γαστρικών λεμφωμάτων δημοσιεύθηκε το 1992.¹¹ Παράλληλα επανειλημμένες μελέτες σε υλικό γαστρεκτομών, έδειξαν συσχέτιση MALT χαμηλής κακοήθειας λεμφώματος στομάχου και λοιμώξεως από *Helicobacter pylori*, σε ποσοστά >90%.^{12,13} Σε μία από τις πρώτες σχετικές μελέτες οι Wotherspoon AC και συν., ανακοίνωσαν την ανεύρεση *Helicobacter pylori* σε 101 από τους 110 (92%) ασθενείς με γαστρικά MALT λεμφώματα.¹⁴ Η συχνότητα λοιμώξεως από *Helicobacter pylori* των Ευρωπαϊκών πληθυσμών, ποικίλλει από 87% στην περιοχή Feltre της Ιταλίας έως 50-60% στη Μ. Βρετανία και οι διαφορές αυτές είναι ανάλογες με τις διαφορές συχνότητας των γαστρικών MALT λεμφωμάτων στις παραπάνω περιοχές.² Στα μέσα της προηγούμενης 10ετίας δομημένη μελέτη με εξαιρετικό σχεδιασμό, έδειξε ότι η πιθανότητα ατόμων να αναπτύξουν MALT λέμφωμα στομάχου ήταν ευθέως ανάλογη με τη βαρύτητα της λοίμωξεως από *Helicobacter pylori* η οποία προηγείτο.¹⁵ Εξάλλου η σημασία του *Helicobacter pylori* στην παθογένεια των γαστρικών λεμφωμάτων είναι σαφής από τη μελέτη της εξελικτικής διαδικασίας η οποία παρατηρείται από τον αποικισμό του στομάχου από το μικρόβιο έως την ανάπτυξη, τελικώς, χαμηλής κακοήθειας NHL. Το *Helicobacter pylori* εκφράζει ποικίλα αντιγόνα τα οποία προκαλούν φλεγμονώδη απάντηση. Η αρχική αντιδραστική απάντηση στο *Helicobacter pylori* έχει καλοήγη χαρακτηριστικά και μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό λεμφοειδών οζιδίων αποικισμένων από Β- κύτταρα σε ποικίλα στάδια εξελίξεως και αυτό περιγράφεται με τους όρους αντιδραστική λεμφική υπερπλασία (reactive lymphoid hyperplasia) ή ψευδολέμφωμα (pseudolymphoma). Την τελευταία 10ετία έχει αποδειχθεί ότι τα ειδικά Τ-κύτταρα για το *Helicobacter pylori* προκαλούν την παραγωγή ιντερλευκίνης-2 και άλλων κυτταροκινών, με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή σε πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων.¹⁶⁻¹⁸ Η διαδικασία τελικώς άγει σε ανάπτυξη αντιδραστικής κυτταρικής ολιγοκλωνικότητας και αργότερα σε μονοκλωνική λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία εκ Β-κυττάρων με τελικό επακόλουθο την κακοήγη εξαλλαγή του συ-

γκεκριμένου μονοκλωνικού πληθυσμού, σε χαμηλής κακοήθειας MALT.^{2,19} Το ακριβές χρονικό διάστημα από την ανάπτυξη ολιγοκλωνικότητας έως την κακοήθη εξαλλαγή είναι άγνωστο αλλά εκτιμάται σε αρκετά χρόνια.³

Τα είδη του *Helicobacter pylori* διακρίνονται σε δύο κύριους υποτύπους, ανάλογα με την έκφραση του συνοδού της κυτταροτοξίνης αντιγόνου (cytotoxin-associated antigen – CagA). Τα είδη τα οποία εκφράζουν την CagA πρωτεΐνη συνδέονται εντόνως με σοβαρή γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλικά έλκη, αδενοκαρκινώματα και έχουν ουσιώδη ρόλο στην παθογένεια των MALT γαστρικών λεμφωμάτων, μολονότι υπάρχουν και μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα.²

Σε μελέτη εξετάστηκαν οι μεμβρανικές και οι εκκριτικές πρωτεΐνες ειδών *Helicobacter pylori* από 17 ασθενείς με MALT γαστρικά λεμφώματα και ειδών *Helicobacter pylori* από ομάδα ελέγχου 42 ατόμων, με νόσους άλλες εκτός λεμφωμάτων. Με την τεχνική της Western blot ταυτοποιήθηκε και απομονώθηκε μια πρωτεΐνη 19Kd από τους ασθενείς με τα λεμφώματα, η οποία ήταν εντελώς ασυνήθης στην ομάδα ελέγχου. Η μελέτη της αλληλουχίας των αμινοξέων της πρωτεΐνης έδειξε ότι αυτή είναι ομόλογη με τη flavodoxin A (FldA). Η λεπτομερέστερη μελέτη της, αποκάλυψε την είσοδο ενός νουκλεοτιδίου G στη θέση 481 του γονιδίου της FldA, γεγονός το οποίο συνέβαινε συχνότερα ($p=0,002$) σε ασθενείς με MALT λεμφώματα. Η αναζήτηση αντισωμάτων έναντι της ανασυνδυασμένης FldA στον ορό των ασθενών, κατέληξε σε πολύ υψηλότερα ποσοστά στην ομάδα των ασθενών με γαστρικά λεμφώματα ($p<0,0001$), έναντι της ομάδας ελέγχου.^{2,20}

Με τις τεχνικές της ELISA και της ανοσοκαθλώσεως ελέγχθηκαν τα επίπεδα των αντισωμάτων στο HGC-27 των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων του ανθρώπου και της ανασυνδυασμένης heat shock protein (Hsp)60, στον ορό και βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας γαστρικά λεμφώματα επί εδάφους λοιμώξεως από *Helicobacter pylori*. Σε εκχυλίσματα καλλιέργειών *Helicobacter pylori* βρέθηκε ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, η HspB. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αντισώματα κατά της HspB εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την Hsp60.²¹

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ MALT ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

Τα ιστολογικά κριτήρια με τα οποία τεκμηριώνεται η ανάπτυξη χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματος διατυπώθηκαν προ 17ετίας και είναι δύο:²²

1. Η αντικατάσταση των γαστρικών αδενίων από μονόμορφο πληθυσμό από κύτταρα ομοιάζοντα με οζώδη κεντροκύτταρα, μικρά λεμφοκύτταρα ή μονοκυτταροειδή Β-κύτταρα και

2. Η προφανής καταστροφή των γαστρικών αδενίων από το λεμφικό διήθημα.

Σε αμφίβολες περιπτώσεις απαιτείται η ανάδειξη μονοκλωνικότητας με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (polymerase chain reaction – PCR).

Μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών κέντρων υπάρχουν διαφορές στον απαιτούμενο αριθμό των λεμφοεπιθηλιακών βλαβών ή του ποσοστού της μονοκλωνικότητας για τη διάγνωση χαμηλής κακοηθείας λεμφώματος MALT.²³ Εντούτοις σε αρκετές περιπτώσεις η κλινική, ενδοσκοπική και μικροσκοπική διάκριση των χαμηλής κακοηθείας γαστρικών MALT λεμφωμάτων από τα ψευδολεμφώματα παραμένει εξαιρετικά δύσκολη.²⁴

Είναι ενδιαφέρον ότι μετά από επιτυχή εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, μονοκύτταρα με λεμφοειδικά θυλάκια μπορεί να ανευρίσκονται επί χρόνια με φθίνουσα πυκνότητα και συρροή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους.⁴

Η διάμεση ηλικία των ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν MALT λεμφώματα στομάχου είναι τα 60 έτη και η αναλογία ανδρών/γυναικών είναι 1:1.²⁵ Η συνήθης θέση εντοπίσεως της νόσου (>90%), είναι το ενδιάμεσο τριτημόριο του στομάχου.²⁶ Παρά την αποδεδειγμένα σαφή συσχέτιση μεταξύ γαστρικών λεμφωμάτων χαμηλής κακοηθείας και λοίμωξης από *Helicobacter pylori* και δεδομένου ότι η λοίμωξη από το συγκεκριμένο μικρόβιο είναι πολύ συχνή, ενώ τα NHL στομάχου πολύ σπάνια νόσος, υπάρχουν αρκετά ανοικτά ερωτήματα, τα οποία μπορεί να συνοψισθούν στα εξής:

1. Υπάρχουν επιπρόσθετοι παράγοντες οι οποίοι ευοδώνουν την αντιδραστική λεμφοκυτταρική διήθηση του στομάχου σε λέμφωμα χαμηλής κακοηθείας;
2. Γιατί άλλα MALT λεμφώματα στομάχου υποχωρούν μετά την εκρίζωση του *Helicobacter*, ενώ άλλα, όχι;
3. Γιατί ποικίλλει η διάρκεια των ενδοσκοπικών και ιστολογικών πλήρων υφέσεων μεταξύ των ασθενών;

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΑΔΙΕΚΤΙΜΗΣΕΩΣ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ MALT ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Ασθενείς οι οποίοι έχουν την πιθανότητα να πάσχουν από λέμφωμα στομάχου πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη συμπτωματολογία τους (επιγαστρικός πόνος, ανορεξία, πόνοι εκτός του επιγαστρίου) και τα ευρήματα από την κατά συστήματα αντικειμενική εξέταση (ψηλαφητοί λεμφαδένες, ηπατοσπληνομεγαλία, μάζες). Εντούτοις ο εξετάζων θα πρέπει να γνωρίζει ότι σε πολλές περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικός ή να εμφανίζει συμπτωματολογία και σημειολογία εκ του συνυπάρχοντος πεπτικού έλκους. Ο υποχρεωτικός εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τον

προσδιορισμό γενικής αίματος, ηπατικής βιοχημείας, LDH, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και διάβαση ανωτέρου πεπτικού με βαριούχο γέυμα και σκιαγράφιση με διπλή αντίθεση. Η διάγνωση συνήθως τίθεται με ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και λήψη βιοψιών. Τρεις είναι συνήθως οι μορφές με τις οποίες παρουσιάζεται το λέμφωμα στομάχου στη γαστροσκόπηση: ελκωτικές βλάβες, διάχυτη διήθηση ή πολυποειδείς μάζες. Εμφάνιση εξωφυτικών μαζών οι οποίες ομοιάζουν με καρκίνωμα δεν είναι ασυνήθεις. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η σταδιακή εξέλιξη της νόσου του στομάχου με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα. Κατά την ενδοσκόπηση πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες (με το συμβατικό ή με ενδοσκοπίο Jumbo) από όλες τις ύποπτες περιοχές και βιοψίες από το πυλωρικό άντρο για εκτίμηση λοίμωξης από *Helicobacter pylori*. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο, στο πλείστον των περιπτώσεων, για τον καθορισμό του βάθους της διηθήσεως και μεγάλων περιγαστρικών λεμφαδένων. Πρέπει να υπομνησθεί ότι το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα μειονεκτεί στην ακριβή αξιολόγηση πολυεστιακής νόσου (συνήθως εμφάνιση λεμφωμάτων από κύτταρα της οριακής ζώνης) και σε περιπτώσεις οριζόντιας αναπτύξεως γαστρικών λεμφωμάτων. Εφόσον τεθεί η διάγνωση του γαστρικού λεμφώματος πρέπει να εκτιμάται το στάδιο της νόσου, ώστε να καθορίζεται η πρόγνωση. Για τον σκοπό αυτόν είναι απαραίτητες αξονικές τομογραφίες θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας και οστεομυελική βιοψία. Στο 51% των περιπτώσεων χαμηλής κακοήθειας MALT στομάχου, η αξονική τομογραφία κοιλίας με τους σύγχρονους τομογράφους και σπειροειδή τεχνική, αναδεικνύει πάχυνση του γαστρικού τοιχώματος και λεμφαδενοπάθεια.^{2,3,27,28} Το σπινθηρογράφημα με PET (Positron Emission Tomography), φαίνεται ανώτερο του σπινθηρογραφήματος με γάλλιο-67 και εξίσου καλό ή και καλύτερο της αξονικής τομογραφίας κοιλίας στη σταδιακή εξέλιξη της νόσου.^{29,30}

Πίνακας 1. Ενδοσκοπικός σταδιακός έλεγχος γαστρικών MALT λεμφωμάτων.

- T1a:** Προσβολή του επιπολής βλεννογόνου: περιλαμβάνεται το πρώτο υπερηχογενές στρώμα
- T1b:** Προσβολή του εν τω βάθει βλεννογόνου προς τη βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα: περιλαμβάνεται το δεύτερο υπερηχογενές στρώμα.
- T2:** Προσβολή του υποβλεννογόνου: περιλαμβάνεται το τρίτο υπερηχογενές στρώμα
- T3:** Προσβολή πέραν του υποβλεννογόνου: περιλαμβάνεται το τέταρτο στρώμα, το οποίο αντιστοιχεί στη μυϊκή στοιβάδα & το πέμπτο το οποίο αντιστοιχεί στον ορογόνο.

Από: Ahmad A, Govil Y, and Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-86.²

Η ανίχνευση του *Helicobacter pylori* γίνεται με τέσσερις διαφορετικούς τρόπους: σε ιστολογικό υλικό, με καλλιέργεια, με την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) και ορολογικά. Σύγκριση των διαγνωστικών μεθόδων επιχειρήθηκε σε μελέτη 90 ασθενών στο χρονικό διάστημα 1995-2000. Η ιστολογική μέθοδος και η ορολογική με ανίχνευση αντι-*Helicobacter pylori* IgG με χρήση της ELISA, αποδείχθηκαν οι πλέον ευαίσθητοι, με ποσοστά 97,5% και 95% αντιστοίχως. Η ευαισθησία της PCR και της καλλιέργειας ήταν 52,5% και 50% στη μελέτη. Το γονίδιο CagA ανιχνεύθηκε με τη μέθοδο της PCR ή την ανεύρεση της CagA πρωτεΐνης στον ορό και οι αναζητήσή του ήταν θετική στο 47,4% των περιπτώσεων.³¹ Η αξιολόγηση των ήδη χρησιμοποιούμενων μη επεμβατικών δοκιμασιών, όπως είναι η αναζήτηση και ο προσδιορισμός της ουρίας στην αναπνοή ή/και του αντιγόνου του *Helicobacter pylori* στα κόπρανα, πρέπει να γίνει σε σχεδιασμένες για τον σκοπό αυτό, μελέτες.^{31,32}

Η σταδιοποίηση των γαστρικών λεμφωμάτων βασίζεται στο επικρατούν για τις κακοήθειες του λεμφικού ιστού σύστημα της Ann Arbor, τροποποιημένο σύμφωνα με το International Workshop³³ και δίνεται στον Πίνακα 2.

Η κατάταξη των γαστρικών λεμφωμάτων ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης του κυττάρου καθορίζεται, σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού βαθμού. Άλλοι συγγραφείς χρησιμοποιούν τους όρους «πρωτογενές» και «δευτερογενές» υψηλού βαθμού κακοηθείας λέμφωμα, ανάλογα με το εάν δεν υπάρχει ή υπάρχει συνιστώσα, χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας. Ποικίλα ιστολογικά συστήματα ταξινόμησης (Rappaport, Working formulation, Modified Kiehl), εφαρμόζονται συνήθως για την ιστολογική ταξινόμηση, ενώ

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση NHL γαστρεντερικού συστήματος.

ΣΤΑΔΙΟ I	Όγκος περιοριζόμενος στο γαστρεντερικό σύστημα Μονήρης πρωτοπαθής όγκος, ή πολλαπλές ανεξάρτητες βλάβες
ΣΤΑΔΙΟ II	Όγκος με ενδοκοιλιακή επέκταση Λεμφαδενική προσβολή: II ₁ : Τοπική (παραγαστρική ή παραεντερική) II ₂ : Απομακρυσμένη (μεσεντερική, παρααορτική, παραπυλαία, λαγόνιος, βουβωνική)
ΣΤΑΔΙΟ III	Διήθηση του ορογόνου με προσβολή γειτονικών οργάνων & ιστών
ΣΤΑΔΙΟ IV	Απομακρυσμένη εξωλεμφαδενική προσβολή ή εντόπιση στο ΓΕΣ με υπερδιαφραγματική λεμφαδενοπάθεια

Από: 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.

αρκετοί συγγραφείς χρησιμοποιούν συνδυασμό δύο ή τριών από τα παραπάνω συστήματα.²⁴

ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

Η εξέλιξη της έρευνας βοήθησε στην κατανόηση μοριακών γεγονότων τα οποία φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη γαστρικού λεμφώματος χαμηλής κακοηθείας. Η μετάθεση $t(11;18)(q21;q21)$ ανιχνεύεται στο 1/3 των περιπτώσεων, απαντάται σε MALT λεμφώματα ποικίλλων ανατομικών εντοπίσεων (πνεύμονας, στόμαχος, οφθαλμικοί κόγχοι), έχει κλωνοποιηθεί ενώ τα μετατιθέμενα γονίδια και τα σημεία θραύσεως των χρωμοσωμάτων είναι, πλέον, απολύτως ταυτοποιημένα. Με τη συγκεκριμένη μετάθεση επέρχεται σύντηξη του ανασταλτικού της αποπτώσεως γονιδίου API-2 στο χρωμόσωμα στο 11q21 και του MALT 1, γονιδίου μιας παρακασπάσης στο 18q21. Η αναδιάταξη αυτή δίνει πλεονέκτημα επιβίωσης στα λεμφωματικά κύτταρα. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετάθεση $t(11;18)(q21;q21)$ αφ' ενός είναι η μόνη χρωμοσωμική διαταραχή σε πολλά MALT λεμφώματα και αφ' ετέρου δεν ανιχνεύεται σε λεμφαδενικά ή σπληνικά λεμφώματα από κύτταρα της οριακής ζώνης ή στα βλεννογονικά διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα.^{10,34-37} Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η $t(11;18)(q21;q21)$ δεν προσβάλλει την περιοχική Ig των ανοσοσφαιρινών ενώ οξειδωτικές βλάβες προηγούνται και παίζουν κριτικό ρόλο στην ανάπτυξή της.³⁸ Άλλη μη τυχαία μετάθεση, σπανιότερα ανιχνεύομενη από την προηγούμενη, είναι η $t(1;14)(p22;q32)$ η οποία δίνει στον όγκο αυξημένη ικανότητα αυτονόμου αυξήσεως, πιθανόν με ανενεργοποίηση της μεταλλάξεως και της υπερεκφράσεως του γονιδίου BCL-10, το οποίο εκφράζεται σε αυξημένη συχνότητα στον πυρήνα των νεοπλασματικών Β-κυττάρων.^{10,39} Τα λεμφωματικά κύτταρα με τη μετάθεση $t(1;14)(p22;q32)$ έχουν ισχυρή πυρηνική και κυτταρική συνέκφραση του BCL-10, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά Β-κύτταρα τα οποία εκφράζουν την πρωτεΐνη σε χαμηλότερα επίπεδα και μόνο στο κυτταρόπλασμα.³⁷ Η πυρηνική έκφραση του BCL-10 παρατηρείται σε πολλές περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων τα οποία φέρουν και τη μετάθεση $t(11;18)(q21;q21)$. Με βάση αυτό πιθανολογείται ότι η πυρηνική έκφραση του BCL-10 είναι αποτέλεσμα δύο ανεξάρτητων κυτταρογενετικών γεγονότων, ενώ η κυτταροπλασματική έκφραση του BCL-10 μπορεί να παρατηρείται σε MALT λεμφώματα χωρίς τις παραπάνω μεταθέσεις ή σε μη νεοπλασματικά κύτταρα με βλαστικά κέντρα και Β-κύτταρα εκ της οριακής ζώνης.^{40,41} Εντούτοις ο ρόλος του BCL-10 στην ογκογένεση των γαστρικών λεμφωμάτων εξακολουθεί να παραμένει αμφιλεγόμενος και η σημασία των μεταλλάξεων του συγκεκριμένου γονιδίου δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως δεδομένου ότι δεν παρατηρήθηκε σε μεγάλες σειρές ασθενών με NHL στομάχου.⁴²

Τελευταία αποδείχθηκε ότι οι μεταθέσεις των BCL-10 και MALT 1 δρουν σε κοινό σημείο, μεταδόσεως του σήματος το οποίο είναι η ενεργοποίηση του NFκB. Ο NFκB είναι μεταγραφικός παράγοντας με κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση γονιδίων εμπλεκόμενων στην ανοσία, τη φλεγμονή και την απόπτωση. Φυσιολογικά το BCL-10 συνεργεί με το MALT 1 στην ενεργοποίηση του NFκB. Σε λεμφώματα MALT οι μεταθέσεις t(1;14) ή t(11;18) οδηγούν σε υπερβολική αύξηση της δραστηριότητας του NFκB. Εκτιμάται ότι δραστηριοποίηση της οδού του NFκB έχει κριτική σημασία στην εξέλιξη του λεμφώματος, ανεξαρτήτως εκλυτικού αντιγόνου και με προγνωστική σημαντικότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι ασθενείς με t(11;18)(q21;q21) και πυρηνική έκφραση του BCL-10 έχουν συχνότερα γενικευμένη νόσο, ενώ όσοι φέρουν την t(11;18)(q21;q21) δεν εμφανίζουν ανταπόκριση της λεμφωματικής νόσου στην εκρίζωση του *Helicobacter pylori*.^{10,41} Πολύ πρόσφατα περιγράφηκε σε λεμφωματικά κύτταρα ασθενών με MALT, τρίτη μη τυχαία μετάθεση, η t(14;18)(q32;q21) η οποία παρατηρείται στο 20% των περιπτώσεων και κυτταρογενετικά θεωρείται ανάλογης αξίας με μεταθέσεις προσβάλλουσες το BCL2 σε οζώδη λεμφώματα. Στην t(14;18)(q32;q21) αναδιατάσσονται το γονίδιο MALT 1, το οποίο βρίσκεται κεντρικότερα του BCL2, σε απόσταση 5Mb από αυτό και το γονίδιο των βαρειών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών. Είναι ενδιαφέρον ότι εξ όλων των ασθενών με MALT, η t(14;18)(q32;q21) βρίσκεται συχνότερα επί πρωτοπαθούς NHL στομάχου ή πνεύμονα. Σε αντίθεση με τη μετάθεση t(11;18)(q21;q21) η οποία είναι συχνότατα η μόνη χρωμοσωμική διαταραχή, οι ασθενείς με την t(14;18)(q32;q21) εμφανίζουν συνήθως και άλλες γενετικές ανωμαλίες.⁴³

Μεταλλάξεις ή απώλεια της ετεροζυγωτίας της p53, σε χαμηλής κακοήθειας MALT γαστρικά λεμφώματα έχει παρατηρηθεί στο 6,8% και στο 9% αντιστοίχως. Μολονότι οι βλάβες στην p53 δεν είναι ειδικές για τα χαμηλής κακοήθειας MALT γαστρικά λεμφώματα, οι μεταλλάξεις της p53, συνήθως συνοδεύουν την ιστολογική εξέλιξη σε λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας.² Η χαρακτηριστικότερη χρωμοσωμική ανωμαλία, η τρισωμία 3 βρίσκεται στο 60% των περιπτώσεων.⁴⁴

Τέλος η λανθασμένη αναπαραγωγή του RER+ φαινοτύπου, εκδήλωση γενετικής αστάθειας, ανιχνεύεται στο 50% περίπου των γαστρικών MALT λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας. Η ύπαρξη της συγκεκριμένης γενετικής διαταραχής συνοδεύεται από μεταλλάξεις της p53, σε υψηλό ποσοστό.⁴⁵

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΜΕ ΕΚΡΙΩΣΗ ΤΟΥ *HELICOBACTER PYLORI*

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα περισσότερα MALT γαστρικά λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, συνδέονται με χρόνια λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Σε

ποντίκια εργαστηρίου πειραματική λοίμωξη από *Helicobacter felis* προκάλεσε γαστρικά MALT λεμφώματα σε ποσοστό 26%.^{3,46} Η ίδια ομάδα απέδειξε ότι πειραματική λοίμωξη ποντικών από *Helicobacter heilmannii* επήγε την ανάπτυξη MALT γαστρικών λεμφωμάτων σε ποσοστό 14-89%.⁴⁷ Ιστολογική εξέταση βιοψιακού υλικού στομάχου ασθενών με MALT γαστρικά λεμφώματα, έδειξε γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori* σε ποσοστά 92-98% των περιπτώσεων.³

Συγκλίνουσες ενδείξεις καταλήγουν ότι η εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, με, μόνον, χορήγηση αντιβιοτικών αποτελεί δραστική θεραπεία των εντοπισμένων MALT λεμφωμάτων στομάχου. Μετά την πρώτη ανακοίνωση των Wotherspoon AC και συν.,⁴⁸ πολλές ανεξάρτητες ομάδες επιστημόνων απέδειξαν την κλινική δραστηριότητα των θεραπειών εκρίζωσης στην υποστροφή λεμφωμάτων MALT σε υψηλά ποσοστά ασθενών. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης του λεμφώματος είναι >1 έτους σε όλες σχεδόν τις μελέτες.¹⁰ Τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών επιτυχών θεραπειών χαμηλής κακοήθειας γαστρικών λεμφωμάτων με εκρίζωση του *Helicobacter pylori* και διάμεση παρακολούθηση >2 ετών, δίνονται στον πίνακα 3.

Στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν θεραπείες δύο εβδομάδων συνιστώμενες από:

1. Lansoprazole ή omeprazole + clarithromycin + metronidazole.
2. Lansoprazole ή omeprazole + bismuth + metronidazole + tetracycline.
3. Αναστολείς H₂ + bismuth + metronidazole + tetracycline.

Σε σειρά 34 ασθενών με νόσο σταδίων I-II, η εκρίζωση παρείχε πλήρη ύφεση στο 70% όσων είχαν νόσο στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο. Στην ίδια μελέτη η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής στη θεραπεία ασθενών με λεμφώματα τα οποία διηθούσαν τουλάχιστον το μυϊκό χιτώνα, μειώνεται σημαντικά: Μόνον το 38% εμφάνιζε πλήρη ύφεση στη θεραπεία εκρίζωσης.⁴⁹ Τα χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης MALT γαστρικών λεμφωμάτων τα οποία επεκτείνονται διηθητικά πέραν του υποβλεννογονίου χιτώνα, σε θεραπείες εκρίζωσης, έχουν επανειλημμένα αναπαραχθεί σε πολλές μελέτες.^{50,51} Σε καλά σχεδιασμένη μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε πρόσφατα, 90 ασθενείς με λεμφώματα στομάχου MALT από Β-κύτταρα της οριακής ζώνης σταδίου I, έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης με συνδυασμό omeprazole 20mg x 2 + metronidazole 400mg x 2 + clarithromycin 250mg x 2 ή omeprazole 20mg x 2 + amoxicillin 1000mg x 2 + clarithromycin 500mg x 2, επί μία εβδομάδα. Στους 88 ασθενείς επιτεύχθηκε πλήρης εξάλειψη του *Helicobacter pylori*. Μακρά πλήρης ανταπόκριση του λεμφώματος παρατηρήθηκε σε 56 (62%) ασθενείς, ελάχιστη υπολειμματική νόσος βρέθηκε σε 17 (18%) και μερική ύφεση σε 11 (12%) ασθενείς. Σε 4 ασθενείς δεν παρατηρήθηκε μεταβολή

Πίνακας 3. Θεραπείες χαμηλής κακοήθειας γαστρικών λεμφωμάτων με εκρίζωση του *Helicobacter pylori*.

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός ασθενών	Πλήρεις υφέσεις (%)
Wotherspoon	1993	6	83
Bayedorffer	1995	33	70
Roggero	1995	25	60
Savio	1996	12	92
Fischbach	1996	15	93
Montalban	1997	9	89
Pinotti	1997	49	67
Neubauer	1997	50	80
Nobre-Leitao	1998	17	100
Steinbach	1999	28	50
Thiede	2000	84	81
Fischbach	2000	36	89
Stolte	2001	120	81
Lee	2004	29	83

Από: Yoon SS, Coit DG, Portlock CS and Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004;240:28-37 & Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10(2):223-6.

της λεμφωματικής νόσου, ενώ σε 2 υπήρξε προϊούσα νόσος. Τα ποσοστά πλήρους υφέσεως ήταν μεγαλύτερα (23/42, 55%) για ασθενείς σταδιακτικηθέντες με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα ως έχοντες στάδιο ΙΕ, σε σύγκριση με τους έχοντες στάδιο νόσου ΙΙΕ (4/9, 44%). Από τους 4 ασθενείς οι οποίοι υποτροπίασαν μετά την επίτευξη πλήρους υφέσεως, σε έναν παρατηρήθηκε επαναλοίμωξη από *Helicobacter pylori*.⁵²

Σε πρόσφατη δημοσίευση²⁶ ελέγχθηκε αναδρομικά, η αποτελεσματικότητα της τοπικοπεριοχικής ακτινοθεραπείας, της ριζικής εγχειρήσεως και της εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* σε πληθυσμό Κορεατών ασθενών και τα σχετικά αποτελέσματα δίδονται στον Πίνακα 4.

Συνοπτικά, οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ανταποκρίσεως στην αντιβιοτική αγωγή είναι η ανεύρεση της μεταθέσεως t(11;18), το μεγάλο φορτίο νόσου, η εν τω βάθει διήθηση του τοιχώματος του στομάχου, η προσβολή των περιγαστρικών λεμφαδένων και η αρνητική χρώση του ιστολογικού υλικού για *Helicobacter pylori*.¹⁰ Ορισμένες μελέτες αναδεικνύουν την προγνωστική/προβλεπτική χρησιμότητα του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος στην

Πίνακας 4. Θεραπεία πρώτης γραμμής και έκβαση ασθενών με χαμηλής κακοήθειας γαστρικά λεμφώματα MALT.

	Ηρ εκρίζωση (n=29)	Εγχείρηση (n=16)	Ακτινοθεραπεία (n=5)
Πλήρης ύφεση (%)	24 (82,8%)	16 (100%)	5 (100%)
Αστοχία (%)	5 (17,2%)	0	0
Υποτροπή (%)	1 (4,2%)	1 (6,25%)	0
Διάμεση παρακολούθηση (μήνες/εύρος)	24 (2-74)	46,5 (12-120)	35,5 (26-86)
Διάμεσο διάστημα διατηρήσεως της Πλήρους Υφέσεως στο 85% των ασθενών (μήνες)	12 (2-33)		

Από: Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10(2):223-6.

ανάδειξη τοπικά προχωρημένης νόσου, η οποία έχει χαμηλά ποσοστά ανταποκρίσεως στη θεραπεία εκριζώσεως.^{51,53}

Εφόσον η πρώτη θεραπεία εκριζώσεως του *Helicobacter pylori* αποδειχθεί ανεπαρκής στην πλήρη υποχώρηση του MALT γαστρικού λεμφώματος, πρέπει να ακολουθεί δεύτερη συνεδρία με διαφορετικά φάρμακα. Επί μη υποχώρησης του λεμφώματος, ο ασθενής είναι υποψήφιος για ριζική ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.³

Στην ενδιαφέρουσα ανασκόπηση των De Jong D και συν., η θεραπεία εκριζώσεως του *Helicobacter pylori*, αποτελούσε τον κοινό τρόπο αντιμετώπισης των χαμηλής κακοήθειας MALT γαστρικών λεμφωμάτων σταδίου I, στο σύνολο των 19 διαφορετικών επιστημονικών κέντρων τα οποία περιελήφθησαν στη μελέτη. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι 8 από τα 19 κέντρα χρησιμοποιούσαν τη θεραπεία εκριζώσεως ως πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση νόσου, σταδίου II₁. Ο χρόνος μεταξύ εκριζώσεως του *Helicobacter pylori* και της ανταποκρίσεως του λεμφώματος ποικίλλει και κυμαίνεται μεταξύ 3-18 μήνες στα διάφορα κέντρα τα οποία συμπεριελήφθησαν στην παραπάνω ανασκόπηση.²³ Σε άλλη ανάλογη ανασκόπηση οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μπορεί να είναι από 4 εβδομάδες έως 14 μήνες.⁵⁰ Γενικώς η αναμονή για υποχώρηση του λεμφώματος μετά την εκρίζωση του *Helicobacter* πρέπει να συσχετίζεται με τους συνυπάρχοντες ευνοϊκούς ή δυσμενείς παράγοντες της νόσου. Ασθενείς χωρίς τη μετάθεση, t(11;18), διήθηση του γαστρικού τοιχώματος, ή προσβολή των περιγαστρικών λεμφαδένων, πρέπει να ελέγχονται με γαστροσκόπηση ανά 3-6 μή-

νες, μετά την εκρίζωση του *Helicobacter* για διάστημα 12 μηνών. Επί μη πλήρους εξαφανίσεως του λεμφώματος μετά το παραπάνω χρονικό διάστημα, οι ασθενείς πρέπει να επιλέγονται για επιθετικότερες θεραπείες. Εάν οι ασθενείς βρίσκονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου (με μετάθεση, t(11;18), διήθηση του γαστρικού τοιχώματος, ή προσβολή των περιγαστρικών λεμφαδένων) το χρονικό διάστημα αναμονής για ένταξη σε προγράμματα ακτινοθεραπείας πρέπει να είναι μικρότερο και επιθετικότερες θεραπείες να εφαρμόζονται 3-6 μήνες μετά την εκρίζωση του *Helicobacter* εφόσον αυτή δεν συνοδεύτηκε από ανταπόκριση του λεμφώματος.³

Η υποτροπή λοιμώξεως από *Helicobacter pylori*, μετά από επιτυχή εκρίζωση, δεν είναι μεγάλη, αλλά όταν συμβαίνει μπορεί να συνοδεύεται από υποτροπή του λεμφώματος.⁵⁴

Ασθενείς με λοίμωξη από *Helicobacter heilmannii* μπορεί να αναπτύσσουν MALT γαστρικά λεμφώματα, τα οποία ανταποκρίνονται σε θεραπεία εκρίζωσης.⁵⁵

Η αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή στη θεραπεία γαστρικών λεμφωμάτων χαμηλής κακοηθείας έχει αποδειχθεί επαρκής στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και βρίσκονται σε χρόνια ανοσοκαταστολή.⁹

Οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν όπως η παρακολούθηση των ασθενών με γαστρικά MALT να γίνεται με δοκιμασία αναπνοής, δύο μήνες μετά την τεκμηρίωση της ριζικής εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* και της πλήρους υφέσεως του λεμφώματος, ενώ η ενδοσκοπηση με λήψη πολλαπλών βιοψιών να επαναλαμβάνεται κάθε έξι μήνες τα πρώτα δύο χρόνια και ανά έτος στη συνέχεια.¹⁰ Πρέπει να σημειωθεί ότι η παραμονή πεπαιχυσμένου τοιχώματος του στομάχου στο ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα κατά την επανεκτίμηση δεν σημαίνει οπωσδήποτε παραμένουσα νόσο.² Εξάλλου, είναι ενδιαφέρον ότι το 55% των ασθενών με κλινική - ιστολογική πλήρη ύφεση, διατηρούν μονοκλωνικό πληθυσμό, η κλινική και προγνωστική αξία του οποίου είναι ακόμα, άγνωστες.^{56,57}

Σε προκαταρκτική ανάλυση 170 ασθενών με εντοπισμένο χαμηλής κακοηθείας λέμφωμα στομάχου (μελέτη LY03) εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της chlorambucil έναντι μόνον παρακολουθήσεως, μετά αντιβιοτική αγωγή. Παρατηρήθηκαν ιστολογικές πλήρεις υφέσεις σε ποσοστό >50%, αλλά η δοκιμασία της PCR ανίχνευσε μονοκλωνικό πληθυσμό B- λεμφοκυττάρων, συνήθως σε μικρές αθροίσεις, περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η εκρίζωση του *Helicobacter pylori* καταστέλλει αλλά δεν εκρίζώνει τους λεμφωματικούς κυτταρικούς κλώνους.^{10,19,42,49,58,59} Η εκτροπή χαμηλής κακοηθείας MALT σε διάχυτο από μεγάλα κύτταρα υψη-

λής κακοήθειας λέμφωμα παρατηρήθηκε σπανίως στη μελέτη. Η μελέτη ολοκληρώθηκε με την ένταξη 233 ασθενών και τα αποτελέσματά της δημοσιεύθηκαν πρόσφατα. Πλήρεις και μερικές υφέσεις διαπιστώθηκαν σε ποσοστά 62% και 12% αντιστοίχως, ενώ σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησεως 40 μηνών, υποτροπίασαν 15 (13%) ασθενείς.⁶⁰ Σε άλλη, ανάλογη μελέτη, 48 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας εντοπισμένο Β-κυτταρικό χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα στομάχου, έλαβαν αντιελικοβακτηριδιακή θεραπεία, μεταξύ 1995-2000. Η εκρίζωση του *Helicobacter pylori* και η ανταπόκριση της νόσου, εκτιμήθηκαν στους 2 και 6 μήνες αντίστοιχα. Από το 1996, όσοι ασθενείς ήταν σε πλήρη ύφεση επί χρονικό διάστημα 6 μηνών, κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο, μεταξύ chlorambucil από του στόματος για 6 μήνες ή καμίας θεραπείας. Ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*, έλαβαν chlorambucil επί 1 χρόνο. Στους 33 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν πλήρη ύφεση του λεμφώματος με την αντιελικοβακτηριδιακή θεραπεία, τα ποσοστά πλήρους υφέσεως ήταν 100% στις ομάδες χωρίς ή με chlorambucil. Από τους 15 ασθενείς των οποίων το γαστρικό λέμφωμα δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία εκρίζωσης, η chlorambucil προκάλεσε πλήρη ύφεση στους 7 (58%) για διάμεσο διάστημα 7 (6-16) μηνών.⁶¹

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών μετά αποτυχία της αντιελικοβακτηριδιακής ή για όσους δεν έχουν *Helicobacter pylori*. Οι ασθενείς της τελευταίας ομάδας εμφανίζουν πολύ χαμηλό ποσοστό ανταποκρίσεως του γαστρικού λεμφώματος στη θεραπεία εκρίζωσης.⁴⁹ Αποδεκτές εναλλακτικές θεραπείες είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία ή η εγχείρηση και συνδυασμοί τους. Έως τώρα δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών μεταξύ των παραπάνω θεραπευτικών δυνατοτήτων.⁴²

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ

Η εγχείρηση είχε χρησιμοποιηθεί ευρέως, ως πρώτη γραμμής θεραπεία με επιτυχία, στο παρελθόν. Παρέχει έλεγχο της τοπικής νόσου, αλλά η συνολική εκτίμηση των σύγχρονων δεδομένων, με κριτήριο την αποτελεσματικότητα της αντιελικοβακτηριδιακής θεραπείας, οδήγησαν σε υποχώρηση της εγχειρήσεως στην επιλογή της ως πρώτης γραμμής θεραπευτικής πολιτικής, σε ασθενείς με γαστρικά MALT λεμφώματα έχοντες *Helicobacter pylori* στο ιστολογικό δείγμα. Οι κύριες – μόνες σύγχρονες ενδείξεις της χειρουργικής παρεμβάσεως επί ασθενών με γαστρικά MALT λεμφώματα είναι η λίαν εντοπισμένη νόσος, η υπολειμματική νόσος μετά μη χειρουργική θεραπεία και σπανίως, οι

επιπλοκές της προηγούμενης θεραπείας. Ριζική εγχείρηση σε ασθενείς αρνητικούς στο *Helicobacter pylori* συζητείται.^{3,10,37}

Οι Brands F, et al., ανασκόπησαν 100 μελέτες οι οποίες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1974-1995 και περιελάμβαναν 3157 ασθενείς σταδίων I-IV. Η εγχείρηση αποτελούσε την κύρια θεραπευτική μέθοδο των ασθενών στη συγκεκριμένη περίοδο. Για ασθενείς σταδίου I, η εγχείρηση ως μόνη θεραπεία εφαρμόστηκε στο 30% των μελετών, συνδυασμός εγχειρήσεως+ακτινοθεραπείας στο 32%, εγχείρηση+χημειοθεραπεία στο 15%, συνδυασμός εγχειρήσεως+ακτινοθεραπείας+χημειοθεραπείας στο 8% και μόνον στο 15% δεν εφαρμόστηκε εγχείρηση.⁶² Τα ποσοστά 10ετούς επιβιώσεως μετά μόνον εγχείρηση για νόσο σταδίων I και II, κυμαίνονται από 50-100% στις διάφορες μελέτες.³

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεδομένου ότι τα γαστρικά MALT λεμφώματα διαγιγνώσκονται στην πλειοψηφία τους σε αρχικά στάδια ή/και παραμένουν εντοπισμένα επί μακρόν, τοπικές θεραπείες όπως η ακτινοθεραπεία με δόση 25-30Gy, αποτελούν ελκυστικές εναλλακτικές θεραπείες σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή. Σε πρόσφατη μελέτη με 103 ασθενείς με MALT λεμφώματα σταδίων IE και IIE, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ριζική τοπικοπεριοχική ακτινοθεραπεία δεν παρατηρήθηκε καμιά υποτροπή για τις υποομάδες με NHL στομάχου και θυρεοειδούς. Ο έλεγχος της τοπικής νόσου με ακτινοθεραπεία παρατηρείται σε ποσοστά έως και 100%, στις διάφορες μελέτες.^{3,7,63}

Το πρόβλημα των δεύτερων πρωτοπαθών συμπαγών όγκων εντός του ακτινοθεραπευτικού πεδίου σε ασθενείς με γαστρικά MALT χαμηλής κακοήθειας δεν φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικό,⁶⁴ μολονότι υπάρχουν και μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα.⁶⁵

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χημειοθεραπεία δεν φαίνεται αναγκαία για τους περισσότερους ασθενείς με γαστρικά MALT λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας και πρέπει να εφαρμόζεται κυρίως επί γενικευμένης νόσου, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Έχουν δοκιμασθεί από του στόματος αλκυλιούντες παράγοντες, όπως η chlorambucil, η cyclophosphamide και η 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine). Τα αποτελέσματα είναι πολύ καλά με ποσοστά 5ετούς ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβιώσεως 50% και 75% αντιστοίχως. Πρόσφατα σε μελέτη φάσεως II, θερα-

πεία ασθενών με MALT λεμφώματα, με cladribine, προκάλεσε συνολική ανταπόκριση σε ποσοστό 84%. Το ενδιαφέρον στοιχείο της μελέτης ήταν ότι χορήγηση επιπρόσθετης αντιελικοβακτηριδιακής αγωγής ήταν ιδιαίτερος επωφελής μόνον για τους ασθενείς με γαστρικά λεμφώματα.⁶⁶ Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς εκφράζουν το μονοκλωνικό αντιγόνο CD20, έχει δοκιμασθεί θεραπεία με rituximab, η οποία αποδείχθηκε ότι έχει κλινική αποτελεσματικότητα, με συνολική ανταπόκριση 73% και διάμεσο διάστημα ανταποκρίσεως 10,5 μήνες σε ομάδα 34 ασθενών με εξωλεμφαδενικά MALT λεμφώματα.⁷

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι προσπάθειες αντικαταστάσεως της εγχειρήσεως γαστρικών λεμφωμάτων σε αρχικά στάδια, ξεκίνησαν το 1984 από το MD Anderson. Στην πρώτη μελέτη, από τους 9 ασθενείς με γαστρικά λεμφώματα σταδίων IE και IIE οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν με συνδυασμό ακτινοθεραπείας+χημειοθεραπείας, υποτροπίασε μόνον ο ένας.⁶⁷ Στο ερώτημα εάν ή όχι η εγχείρηση είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση ασθενών με αρχικά στάδια λεμφωμάτων στομάχου προσπάθησε να απαντήσει η πολυκεντρική μελέτη του German Multicenter Study Group. Η μελέτη περιέλαβε 81 ασθενείς με MALT χαμηλής κακοήθειας γαστρικά λεμφώματα και 2 με χαμηλής κακοήθειας γαστρικά λεμφώματα όχι του τύπου του MALT. Οι ασθενείς είχαν νόσο σταδίων I (48 ασθενείς) και II (35 ασθενείς) και αντιμετώπισθηκαν χωρίς τυχαία κατανομή με εγχείρηση + ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με συνδυασμό cyclophosphamide-vincristine-prednisone (COP) + ακτινοθεραπεία. Οι 5ετείς επιβιώσεις των ασθενών στα δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν απολύτως παρόμοιες.⁶⁸

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΜΕ ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ *HELICOBACTER PYLORI*

Ανταποκρίσεις λεμφωμάτων στομάχου υψηλής κακοήθειας με ή χωρίς συνοδό στοιχείο MALT χαμηλής κακοήθειας, σε θεραπείες εκρίζωσης, έχουν περιγραφεί ανεκδοτικά σε μικρούς αριθμούς ασθενών.^{69,70} Ήδη υπάρχουν προκαταρκτικά αποτελέσματα προοπτικών μελετών τα οποία ενισχύουν την υπόθεση σύμφωνα με την οποία, η εκρίζωση του *Helicobacter pylori* μπορεί να οδηγεί σε πλήρη ύφεση του λεμφώματος. Εντούτοις υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες καταλήγουν σε αντίθετα αποτελέσματα, ώστε σήμερα θεραπείες υψηλής κακοήθειας γαστρικών λεμφωμάτων με εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, θεωρούνται αποδεκτές μόνον εντός κλινικών πρωτοκόλλων.⁷¹

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΧΩΡΙΣ *HELICOBACTER PYLORI*. Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ ΕΚΡΙΖΩΣΕΩΣ

Περίπου στο 5-10% των MALT λεμφωμάτων στομάχου δεν ανευρίσκεται *Helicobacter pylori*. Η παθογένεια των συγκεκριμένων λεμφωμάτων δεν είναι σαφώς κατανοητή, θεραπείες εκριζώσεως δεν είναι αποτελεσματικές και πρέπει να αποφεύγονται, ενώ οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται εξ αρχής με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία. Είναι ενδιαφέρον ότι σε πρόσφατη μελέτη επί 17 γαστρικών MALT λεμφωμάτων αρχικών σταδίων, σε 9 (53%) ταυτοποιήθηκε η μετάθεση t(11;18)(q21;q21), με την τεχνική της ανάστροφης PCR. Η μετάθεση ανιχνεύθηκε σε 5 από τις 6 περιπτώσεις νόσου σταδίου ΙΙΕ, έναντι 3/10 σταδίου ΙΕ.³⁷

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
2. Ahmad A, Govil Y, and Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-86.
3. 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.
4. Wündisch T, Kim TD, Thiede C, et al. Etiology and therapy of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphomas. *Ann Hematol* 2003;82:535-45.
5. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001, 241-58.
6. Kahl BS. Update: gastric MALT lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2003;15:347-52.
7. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-64.
8. Ko YH, Han JJ, Noh JH, et al. Lymph nodes in gastric B-cell lymphoma: pattern of involvement and early histological changes. *Histopathology* 2002;40:497-504.
9. Aull MJ, Buell JF, Peddi VR, et al. Maltoma: A *Helicobacter pylori*-associated malignancy in transplant patients. *Transplantation* 2003;75:225-8.
10. Zucca E, Bertoni F, Cavalli F. Pathogenesis and treatment of extranodal lymphomas: the fascinating model of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Haematologica* 2003;84:1-5.
11. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339:834-5.

12. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-70.
13. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-9.
14. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
15. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
16. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-4.
17. Taal BG, Boot H, van Heerde P, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low- versus high- grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996;39:556-61.
18. Zucca E, Roggero E, Pileri S. B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. *Br J Haematol* 1998;100:3-14.
19. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999;10:637-45.
20. Chang C-S, Chen L-T, Yang J-C, et al. Isolation of a *Helicobacter pylori* protein, FldA associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117:82-8.
21. Kawahara Y, Yokota K, Mizuno M, et al. Antibodies to human gastric epithelial cells and heat shock protein 60 in *Helicobacter pylori*-positive mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gut* 1999;45:20-3.
22. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-62.
23. 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;10:285-90.
24. Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:5-11.
25. Arenas RB. Gastric lymphoma. In Posner MC, Vokes EE, Weichselbaum RR, eds. *Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. London: BC Decker, Inc; 2002, pp 322-35.
26. Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10:223-6.
27. Boot H, de Jong D. Diagnosis, treatment decisions, and follow up in primary gastric lymphoma. *Gut* 2002;51:621-2.
28. Choi D, Lim HK, Lee SJ, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: helical CT findings and pathological correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1117-22.

29. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Positron emission tomography in lymphoma: comparison with computed tomography and Gallium-67 single photon emission computed tomography. *Clin Lymphoma* 2000;1:67-74.
30. Bar-Shalom R, Mor M, Yefremov N, et al. The value of Ga-67 scintigraphy and F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and monitoring the response of lymphoma to treatment. *Semin Nucl Med* 2001;31:177-90.
31. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003;98:291-5.
32. Morgner A, Bayerdörffer E. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: Predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-2.
33. 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.
34. Stoffel A, Rao PH, Louie DC, et al. Chromosome 18 breakpoint in t(11;18)(q21;q21) translocation associated with MALT lymphoma is proximal to BCL2 and distal to DCC. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:156-9.
35. Akagi T, Tamura A, Motegi M, et al. Molecular cytogenetic delineation of the breakpoint at 18q21.1 in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:315-21.
36. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API 2 and a novel 18q gene, MALT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-9.
37. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori* negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-50.
38. 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. *Blood* 2003;102:1012-8.
39. Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl 10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumour types. *Cell* 1999;96:35-45.
40. 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;98:1182-7.
41. Du MQ, Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002;3:97-104.
42. Zucca E, Conconi A. Extranodal lymphomas. In Cavalli F, Armitage JO, Longo DL, Annual of Lymphoid Malignancies. Ed Martin Dunitz Ltd United Kingdom 2001, pp 85-96.
43. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT 1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2335-9.
44. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-4.

45. Peng H, Cheng G, Du M, et al. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1996;148:643-8.
46. Enno A, O'Rourke JL, Howlett CR, et al. MALToma like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori* – induced gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1995;145:217-22.
47. O'Rourke JL, Enno A, Howlett CR, et al. Gastric B-cell lymphomas induced in the single mouse strain by various isolates of *Helicobacter heilmannii*. Similarities and differences. *Gut* 1995;37(Suppl 1):A7.
48. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
49. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
50. 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;113:1087-90.
51. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:454-60.
52. Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, 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;53:34-7.
53. Ruskone-Fourmestraux 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.
54. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50(Suppl 3):III19-III24.
55. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*- associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-8.
56. Urakami Y, Sano T, Begum S, et al. Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1113-9.
57. Montalban C, Santon 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;86:609-17.
58. Zucca E, Roggero E, Traulle C, et al. Early interim report of the LY03 randomised cooperative trial of observation vs chlorambucil after anti-*Helicobacter* therapy in low-grade gastric lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 3):25.

59. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, et al. Long term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibodies. *Gastroenterology* 1999;117:750-1.
60. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. International extranodal lymphoma study group: United Kingdom lymphoma group. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002;99:2541-4.
61. Levy M, Copie-Bergman Ch, 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;97:292-7.
62. Brands F, Monig SP, Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997;163:803-13.
63. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1093-103.
64. Au WY, Gascoyne RD, Le N, et al. Incidence of second neoplasms in patients with MALT lymphoma: No increase in risk above the background population. *Ann Oncol* 1999;10:317-21.
65. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-37.
66. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:3872-7.
67. Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al. Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. Comparison of treatment modalities. *Cancer* 1984;54:2330-7.
68. Koch P, Del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. 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;19:3874-83.
69. Boot H, de Jong D, van Heerde P, Taal B. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-9.
70. Morgner A, Miehke 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;19:2041-8.
71. Alpen B, Röbbcke J, Wündisch T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy in gastric high grade Non Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Ann Hematol* 2001;80:B106-B107.