
MALT λέμφωμα στομάχου

Σταύρος Σουγιουλτζής

Εισαγωγή

Τα πρωτοπαθή γαστρικά λεμφώματα είναι σπάνια (0,8-1,2 περιπτώσεις/100.000/έτος¹) και αποτελούν το 3-6% του συνόλου των νεοπλασιών του στομάχου. Αντιθέτως, ο στόμαχος αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων (4-20% όλων των περιπτώσεων).

Κατά κανόνα τα γαστρικά λεμφώματα είναι non-Hodgkin λεμφώματα και διαιρούνται, γενικά, σε χαμηλής (low grade) και υψηλής (high grade) κακοήθειας. Περίπου 40% των γαστρικών λεμφωμάτων είναι χαμηλής κακοήθειας και στη συντριπτική τους πλειοψηφία ταξινομούνται ως MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) λεμφώματα.² Ο όρος MALT λέμφωμα εισήχθη στην Ιατρική βιβλιογραφία από τους Isaacson και Wright το 1983³ με σκοπό να περιγράψουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς, χαμηλής κακοήθειας από Β κύτταρα λέμφωμα του στομάχου και την ανοσοϋπερπλαστική νόσο του εντέρου. Αργότερα, ο ορισμός αυτός διευρύνθηκε ώστε να συμπεριλάβει και άλλα εξωλεμφαδενικά, χαμηλής κακοήθειας Β λεμφώματα με παρόμοια ιστολογική εικόνα, όπως αυτά των σιελογόνων αδένων, του πνεύμονα και του θυρεοειδή. Στη βραχεία εισήγηση που ακολουθεί θα περιγραφούν, με αναφορά σε πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα κύρια χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς MALT λεμφώματος του στομάχου που είναι και το καλύτερα μελετημένο διεθνώς, η σχέση του με την *Helicobacter pylori* (*Hp*) λοίμωξη καθώς επίσης η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του νοσήματος αυτού.

Παθοφυσιολογία

Τα MALT λεμφώματα, σε αντίθεση με τα Β λεμφώματα των λεμφαδένων, αναπτύσσονται σε έδαφος εξειδικευμένου εξωλεμφαδενικού λεμφικού ιστού που ονομάζεται MALT.^{4,5} Στον υγιή άνθρωπο MALT βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στο έντερο και ιδιαίτερα στις πλάκες του Peyer στον τελικό ειλεό, και ο φυσιολογικός του ρόλος είναι η προστασία από δυνητικά βλαπτικούς παράγοντες που έρχονται σε επαφή με τον εντερικό βλεννογόνο.

Το παράδοξο με το πρωτοπαθές γαστρικό λέμφωμα είναι ότι ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος δεν περιέχει οργανωμένο λεμφικό ιστό και θεωρητικά είναι αδύνατο να αναπτύξει MALT λέμφωμα. Αντιθέτως, η *Ηρ* λοίμωξη οδηγεί σχεδόν πάντα στην ανάπτυξη λεμφοζιδίων στο γαστρικό βλεννογόνο,^{6,7} εξασφαλίζοντας έτσι τη βασική προϋπόθεση για λεμφοματογένεση. Σπανιότερα, λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί σε λοίμωξη από *Helicobacter heilmannii* και στην κοιλιοκάκη.⁴ Επίσης, αυτοάνοσα νοσήματα⁸ (π.χ. σ. Sjogren⁹), σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας (π.χ. AIDS¹⁰) και η μακροχρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (π.χ. μεταμοσχεύσεις¹¹) φαίνεται ότι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη γαστρικού MALT λεμφώματος.

Ιστολογία

Η ιστολογική εμφάνιση του MALT λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας θυμίζει τη μορφολογία των πλακών του Peyer.⁴ Τα νεοπλασματικά κύτταρα, που είναι μικρού έως μέτριου μεγέθους με σχετικά άφθονο κυτταρόπλασμα και μοιάζουν με κεντροκύτταρα (Centrocyte-Like, CCL κύτταρα), διηθούν αρχικά το μανδύα του αντιδραστικού λεμφοζιδίου και στη συνέχεια τους γαστρικούς αδένες στο ύψος του ισθμού, ενώ μερικές φορές μπορεί να φτάσουν και μέχρι την ενδοαυλική επιφάνεια. Με αυτόν τον τρόπο καταστρέφεται η αρχιτεκτονική των αδένων και δημιουργούνται λεμφοεπιθηλιακές βλάβες (Lymphoepithelial Lesions, LELs), χαρακτηριστικό ιστολογικό γνώρισμα του MALT λεμφώματος.⁴ Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι τα MALT λεμφώματα μπορεί να μετατραπούν σε λεμφώματα υψηλής κακοήθειας που χαρακτηρίζονται από αθροίσεις μεγάλων, με άφθονο κυτταρόπλασμα κυττάρων (κεντροβλάστες).⁴ Σε ορισμένες περιπτώσεις, εξάλλου, συνυπάρχουν στοιχεία χαμηλής (κεντροκύτταρα, λεμφοεπιθηλιακές βλάβες) και υψηλής (αθροίσεις κεντροβλαστών) κακοήθειας που χαρακτηρίζονται ως διάχυτα Β λεμφώματα με στοιχεία MALT (Diffuse Large B-cell Lymphoma with features of MALT, DLBCL¹²), σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO.¹³

Ρόλος του *Helicobacter pylori*

Επιδημιολογικά, πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν τη στενή σχέση του *Ηρ* με το MALT λέμφωμα του στομάχου. Λοίμωξη από το *Ηρ* βρίσκεται ~90%

των περιπτώσεων MALT λεμφώματος ενώ μεγάλη αναδρομική, ορολογική μελέτη της Parsonnet και συν.¹⁴ έδειξε ότι η *Hp* λοίμωξη αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος 6,3 φορές. Παρόλα αυτά, το σημαντικότερο τεκμήριο για τη σχέση του *Hp* με το γαστρικό MALT λέμφωμα προέρχεται από κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν την υποστροφή του λεμφώματος μετά από επιτυχή αγωγή εκρίζωσης του μικροοργανισμού.

Όσο αφορά το μηχανισμό που το *Hp* οδηγεί στην ανάπτυξη του MALT λεμφώματος θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν πλέον άφθονα πειστικά πειραματικά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που τεκμηριώνουν ότι ο πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων (B κύτταρα μνήμης, CD20⁺, CD21⁺, CD35⁺, IgM⁺, IgD⁻) εξαρτάται από την παρουσία *Hp*-ειδικών Τ βοηθητικών (Th) κυττάρων.^{5,15} Επιπλέον, τα Th κύτταρα του MALTώματος φαίνεται ότι είναι ελαττωματικά στην εκπομπή προ-αποπτωτικών μηνυμάτων και έτσι συντηρούν «αποτελεσματικότερα» των πολλαπλασιασμό των λεμφωματικών κυττάρων.¹⁶

Εκτός από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς που διεγείρει το *Hp* και οδηγούν στην ανάπτυξη του λεμφώματος, η πολυμορφοπυρηνική διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου που συνοδεύει τη λοίμωξη είναι πηγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν γενετικές ανωμαλίες. Πράγματι, κυτταρογενετικές μελέτες MALT λεμφωμάτων έχουν αναδείξει διάφορες ανωμαλίες στο γενετικό υλικό των νεοπλασματικών κυττάρων, εκ των οποίων η συχνότερη και καλύτερα μελετημένη είναι η χρωμοσωμιακή μετάθεση t(11;18)(q21;q21) που οδηγεί στην παραγωγή μιας πρωτεΐνης (API2-MALT1) με ογκογόνο δράση.^{17,18} Περίπου 1/3 των γαστρικών MALT λεμφωμάτων φέρουν αυτήν τη μετάθεση, η οποία προσδίδει μεν ανθεκτικότητα στην αντι-*Hp* αγωγή¹⁹ αλλά φαίνεται ότι προστατεύει από την εξέλιξη σε πιο επιθετικές μορφές λεμφώματος. Οι υπόλοιπες μεταθέσεις που έχουν παρατηρηθεί [t(1;14)(p22;q32) και t(14;18)(q32;q21)] είναι σχετικά σπάνιες. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι όλες οι παραπάνω γενετικές ανωμαλίες οδηγούν στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ ο οποίος έχει κεντρικό ρόλο στους μηχανισμούς της ανοσίας, της φλεγμονής και της απόπτωσης.

Διάγνωση

Κλινικά χαρακτηριστικά

Η επίπτωση του γαστρικού MALT λεμφώματος αυξάνεται μετά την ηλικία των 50 ετών και προσβάλλει ελαφρώς συχνότερα τους άνδρες (Α:Γ, 1-1,5:1). Η αναφερόμενη συμπτωματολογία είναι μη ειδική και συχνά παραπέμπει σε άλλα νοσήματα όπως το πεπτικό έλκος, η μη-ελκωτική δυσπεψία και ο καρκίνος του στομάχου. Τα συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα είναι: επιγαστρική δυσφορία ή πόνος, ανορεξία, απώλεια

βάρους, ναυτία ή/και έμετος, αίσθημα εύκολης γαστρικής πλήρωσης και αναιμία, η οποία σπάνια οφείλεται σε αιματέμεση ή μέλαινα.²⁰⁻²²

Ενδοσκοπικά ευρήματα

Το MALT λέμφωμα του στομάχου είναι συχνά πολυεστιακό και οι περισσότεροι όγκοι εντοπίζονται στο άντρο και το άπω τμήμα του σώματος του στομάχου.²³

Η ενδοσκόπηση είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του MALT λεμφώματος διότι με τη λήψη βιοψιών παρέχεται η δυνατότητα ιστολογικής διάγνωσης. Αντιθέτως τα ενδοσκοπικά ευρήματα δεν είναι ειδικά και μπορεί να ποικίλουν από ενδοαυλική μάζα ή πολυποειδές μόρφωμα με ή χωρίς εξέλκωση, γαστρικό έλκος με καλοήθη ενδοσκοπική εικόνα, οζώδη διαμόρφωση του βλεννογόνου ή απλά πεπαχυσμένες γαστρικές πτυχές.²⁴ Πρέπει λοιπόν να λαμβάνονται βιοψίες από όλες τις ενδοσκοπικά «ύποπτες» περιοχές.

Σταδιοποίηση

Αφού τεθεί η ιστολογική διάγνωση με την ενδοσκόπηση και τη λήψη πολλαπλών βιοψιών πρέπει να ακολουθήσουν εξετάσεις για τη σταδιοποίηση του λεμφώματος η οποία είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής.²⁵ Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης είναι το Ann Arbor με τις τροποποιήσεις του Musshoff²⁶ (Πίνακας). Θα πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζονται με νόσο σταδίου I (περιορισμένη στο στόμαχο, δες πίνακα), 10-20% έχουν επιχώριους λεμφαδένες (στάδιο II_{E1}) και μόνο 5-10% έχουν διήθηση του μυελού.^{27,28} Παρόλα αυτά, είναι ευνόητο πως όλοι οι ασθενείς, εκτός από την ενδελεχή κλινική εξέταση, που περιλαμβάνει και σχολαστικό έλεγχο του δακτυλίου του Waldayer, πρέπει να υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακα για την παρουσία τυχόν διηθημένων λεμφαδένων ή μεταστατικών

Πίνακας: Κλινική σταδιοποίηση MALT λεμφώματος του στομάχου κατά Musshoff.

Στάδιο	Περιγραφή
IE	Λέμφωμα περιορισμένο στο στόμαχο
II _{E1}	Προσβολή στομάχου και επιχώριων λεμφαδένων
II _{E2}	Προσβολή στομάχου και μη-επιχώριων λεμφαδένων υποδιαφραγματικών λεμφαδένων
III	Προσβολή στομάχου και λεμφαδένων εκατέρωθεν του διαφράγματος
IV	Αιματογενής διασπορά (προσβολή στομάχου και ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων)

εστιών. Πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε βιοψία μυελού των οστών και, όπου υπάρχει η δυνατότητα, σε ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) για τον έλεγχο του βάθους διήθησης του γαστρικού βλεννογόνου. Η εκτίμηση του βάθους διήθησης με το EUS φαίνεται ότι έχει κάποια προγνωστική αξία, με την έννοια ότι λεμφώματα που περιορίζονται στο βλεννογόνο ανταποκρίνονται καλύτερα στην αντι-*Hp* αγωγή.²⁹⁻³¹ Θα πρέπει εδώ να τονιστεί ότι, η διαγνωστική ακρίβεια του EUS στην τοπική σταδιοποίηση του λεμφώματος είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί ότι το EUS δίνει ακριβή σταδιοποίηση μόνο στο 53% των περιπτώσεων όταν σημείο αναφοράς είναι η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος.³²

Θεραπεία

Οι ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα παρουσιάζονται συνήθως με νόσο σταδίου ΙΕ ή ΙΙΕ. Το νόσημα έχει αργή εξέλιξη και ανταποκρίνεται καλά σε διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή χειρουργική εξαίρεση ή συνδυασμό τους και τα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης είναι γενικά >90%.^{2,33-35}

Το 1993 οι Wotherspoon και συν.³⁶ ανακοίνωσαν ύφεση του γαστρικού MALT σε 5 από 6 ασθενείς μετά από επιτυχή εκρίζωση του *Hp*. Από τότε έχουν δημοσιευθεί 20 τουλάχιστον μελέτες στις οποίες το ποσοστό πλήρους ύφεσης του MALT λεμφώματος μετά από επιτυχή αντι-*Hp* αγωγή κυμαίνεται από 50-100%.^{30,37-43} Το στάδιο της νόσου φαίνεται ότι είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας για την επιτυχή ανταπόκριση.³³ Ασθενείς με στάδιο >ΙΕ και διήθηση των περιγαστρικών λεμφαδένων είναι λιγότερο πιθανόν να οδηγηθούν σε πλήρη ύφεση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, λεμφώματα με τη χρωμοσωμιακή μετάθεση t(11;18)^{19,35} καθώς και αυτά που αναπτύσσονται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα⁸ φαίνεται ότι είναι ανθεκτικά στην αντι-*Hp* αγωγή. Αντιθέτως, σε πρόσφατη ανακοίνωση αναφέρεται πλήρης ύφεση σε 64% των ασθενών με DLBCL¹² μετά από επιτυχή αντι-*Hp* αγωγή, ενώ ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν >5έτη.⁴⁴

Θα πρέπει εδώ να τονισθεί η αντι-*Hp* αγωγή, αν και έχει δώσει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα και συνιστάται σαν αρχική θεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις MALT λεμφώματος,³³ θεωρείται, με αυστηρά κριτήρια, πειραματική και ως εκ τούτου ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε συχνούς επανελέγχους (follow up) με ενδοσκόπηση και λήψη πολλαπλών βιοψιών για την τεκμηρίωση της ιστολογικής ύφεσης.⁴⁵ Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η συνέχιση της θεραπείας με χλωραμβουκίλη μετά από επιτυχή εκρίζωση του *Hp* δεν φαίνεται να ελαττώνει τις υποτροπές.⁴⁶ Σε κάθε περίπτωση, είναι καλύτερο οι ασθενείς αυτοί να παρακολουθούνται από ομάδα γιατρών με ειδικό ενδιαφέρον στο γαστρικό λέμφωμα στην οποία θα συμμετέχουν εκτός του γαστρεντερολόγου, αιματολόγος-ογκολόγος και παθολογοανατόμος του πεπτικού.

Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης στην αντι-*Hp* αγωγή ή υποτροπής που δεν οφείλεται σε επαναλοίμωξη από *Hp*, ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί για ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Σχετικά χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας (30-35 Gy) ελέγχουν τη νόσο σε ποσοστό έως και 100% και ίσως είναι η θεραπεία εκλογής για τα MALT λεμφώματα που δεν ανταποκρίνονται στην αντι-*Hp* αγωγή.^{35,47} Η χημειοθεραπεία, είτε με έναν παράγοντα (chlorambucil ή cyclophosphamide ή flutrabine) ή με συνδυασμούς όπως το CV(O)P (cyclophosphamide, vincristine και prednisone) και το CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine και prednisone) είναι επίσης αποτελεσματική.^{35,47-49} Το anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab είτε μόνο του ή συγχροηγούμενο με άλλα συστηματικά χημειοθεραπευτικά φαίνεται ότι έχει ρόλο στις ανθεκτικές περιπτώσεις και τις υποτροπές.⁵⁰

Η σύγχρονη τάση είναι να αποφεύγεται η χειρουργική θεραπεία.² Ο λόγος είναι ότι τα λεμφώματα είναι συνήθως πολυεστιακά και θα πρέπει να γίνεται ολική γαστρεκτομή για την πλήρη απομάκρυνση των λεμφωματικών κυττάρων, επέμβαση που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα. Σε περιπτώσεις που έχει επιχειρηθεί μερική γαστρεκτομή παρατηρείται συχνά υποτροπή στο γαστρικό κολόβωμα. Φυσικά, η χειρουργική έχει θέση σε περιπτώσεις που συνοδεύονται από διάτρηση ή αιμορραγία και μπορεί να συμπληρωθεί με ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ducreux M, Boutron MC, Piard F, Carli PM, Faivre J. A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. *Br J Cancer* 1998;77:511-514.
2. 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.
3. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
4. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med* 1998;49:289-299.
5. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;4:644-653.
6. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-583.
7. Archimandritis A, Sougioultzis S, Foukas PG, Tzivras M, Davaris P, Moutsopoulos HM. Expression of HLA-DR, costimulatory molecules B7-1, B7-2, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and Fas ligand (FasL) on gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* gastritis; influence of *H. pylori* eradication. *Clin Exp Immunol* 2000;119:464-471.
8. Raderer M, Osterreicher C, Machold K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001;12:937-939.

9. Streubel B, Huber D, Wohrer S, Chott A, Raderer M. Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren's syndrome. *Clin Cancer Res* 2004;10:476-480.
10. Dancygier H. AIDS and the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1998;30:222-229.
11. 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;75:225-228.
12. Alpen B, Kuse R, Parwaresch R, Muller-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;22:3039-3045.
13. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
14. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-1271.
15. 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;178:122-127.
16. D'Elis 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;117:1105-1112.
17. 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.
18. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res* 1997;57:3944-3948.
19. 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.
20. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991;101:1159-1170.
21. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 1995;36:679-683.
22. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001;19:3861-3873.
23. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992;20:29-34.
24. Spinelli P, Lo Gullo C, Pizzetti P. Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy* 1980;12:211-214.
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. Musshoff K. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1977;153:218-221.
27. Montalban C, Castrillo JM, Abaira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995;6:355-362.
28. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-806.
29. 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;93:732-736.
30. Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
31. Ruskone-Fourmestreaux 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.
32. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc* 2002;56:696-700.
33. Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002;3:97-104.
34. Papaxoinis G, Fountzilias G, Rontogianni D, et al. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 97 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2008;19:780-786.
35. Psyri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008;19:1992-1999.
36. Wotherspoon AC, Doglioni 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;342:575-577.
37. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
38. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-769.
39. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87:1255-1260.
40. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:37-39.
41. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.

42. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000;119:1191-1202.
43. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. 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.
44. 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.
45. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestreaux 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;56:1685-1687.
46. 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;144:367-375.
47. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: a review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1093-1103.
48. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-419.
49. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007;136:521-538.
50. 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.