

# Malt Lenfoma

Dr. Aysun BOZBAŞ, Doç.Dr. Erol AVŞAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, İstanbul

**M**ALT lenfoma, MALT "mucosa associated lenfoid tissue" adı verilen mukozaya özgün lenfoid dokudan gelişen lenfoma türüdür. İlk kez Isaacson tarafından tanımlanmış olan MALT lenfoma (maltoma) en sık midede görülmekle birlikte tiroid, parotis, akciğer, göz gibi birçok organda gelişebilir. Aslında sadece barsaklarda fizyolojik olarak bulunan MALT enfeksiyonlarına yanıt olarak inflamasyon bölgelerinde sonradan da gelişebilmektedir. Kazanılmış MALT gelişiminin en sık sebebi Helicobakter pylori gastriti iken otoimmün olaylar da etyolojide rol oynayabilir. Lenfoid reaktif proliferasyonun uzadığı durumlarda patolojik klon normal lenfoid popülasyonun yerini alarak MALT lenfoma oluşur (1, 2).

Mide maltomaları, mide malinitelerinin % 1-7'sini oluşturur. Genelde 50 yaş üzerinde görülür, yedinci dekatta pik yapar. Yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı 1/1.7 olarak bulunmuştur.

Histolojik olarak MALT lenfomaları low grade (LG) ve high grade (HG) olarak sınıflandırılır. LG maltoma B hücre fenotipi gösteren küçük-orta hacimli lenfoid hücrelerin diffüz infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu hücrelere sentosit benzeri hücreler (CLC) denir. İmmunofenotipik olarak CLC hücreleri tüm B hücre belirleyicileri ve yüzey Ig lerini ekspres eder. Tüm LG maltomalarda gland ve foveolalarda lenfoepitelyal hasar görülür. Primer HG maltomada malign infiltrasyon sentroblast, immunoblast, plazmoblastları andıran büyük lenfoid blastlardan oluşur. Lenfoepitelyal hasar görülebilir ama sık değildir. Aynı tümörde LG ve HG komponentlerin birlikte görülmesi tümör progresyonuna işaret eder. Transforme hücre tabakaları veya kümelerinin varlığı HG lenfomanın göstergesidir.

## KLİNİK

LG mide maltomalarında epigastrik ağrı veya nonspesifik dispepsi şeklinde semptomlara rastlanır. Konstitüsyonel B semptomları genelde görülmez.

Midenin MALT lenfomaları midenin her bölümünde meydana gelebilir de en sık antrumda gelişir. Endoskopi bulguları erozyon, ülser, atipik mukozaya veya nonspesifik gastrit şeklinde olabilir. Genelde düz infiltratif lezyon olarak görülür. Büyük, derin infiltratif kitle lezyonları nadirdir. Sıklıkla multifokaldir. LG maltoma uzun süre lokalize kalmaya eğilimlidir, tedavisiz yıllarca progresyon göstermeyebilir. Sistemik yayılım ve kemik iliği tutulumu sık değildir.

HG mide lenfomaları ise mide karsinomalarına benzer. Ağrı, kilo kaybı, anemi sık görülür. Endoskopide genelde tümör, kitle lezyon şeklinde görülür.

## PATOGENEZ

MALT lenfoma ile Hp arasındaki ilişki ilk defa 1988'de gösterilmiş. Watterspoon ve arkadaşları maltomada Hp varlığını ilk defa araştırmış ve % 92 olguda bakteriyi bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar Hp ve H.heilmannii'nin mide mukozasında MALT gelişimini tetiklediğini ve bu lenfoid dokunun lenfoma öncü hücreleri olduğunu ileri sürmüşlerdir (3).

Normalde mide mukozasında lenfoid doku bulunmaz. Lenfoid folliküller Hp enfeksiyonuna sekunder olarak gelişir. LG maltomalı hastaların % 90'ından fazlasında Hp enfeksiyonu saptanmıştır (4-6).

Hp'nin antijenik stimulasyonu ile da tümör progresyonu gösterilmiştir. Hücre kültüründe Hp varlığında Hp spesifik T hücre ve ilgili sitokinlerle lenfoma B hücre proliferasyonunun uyarılabileceği ortaya konmuştur (6).

MALT lenfomaya Hp'nin yaygın olduğu yerlerde sık rastlanmıştır. Örneğin Hp'nin sık olduğu İtalya'da insidans 13/100.000 iken, ABD'de 1/30.000-1/80.000 bildirilmiştir (1). Hp enfeksiyon tedavisi ile tümörde regresyon olması da patogeneze Hp'nin rolünü kanıtlamıştır (7-9). Ancak Hp enfeksiyonundan MALT lenfomaya geçiş halen tam olarak açıklanamamıştır. Her Hp gastritli hastada lenfoma gelişmez. Bundan dolayı lenfoma gelişmesinde genetik faktörler, çevresel, mikrobiyal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Hp'nin bazı suşları Cag A protein (sitotoksin associated gene A) ekspres ederler. Bu proteini salan suşların agresif oldukları, önemli derecede inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplaziyi uyardıkları, ülser ve mide adeno ca ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (10, 11). MALT lenfomalı hastalarda anti Cag A antikor varlığının aktif gastritlilerden daha yüksek oranlarda bulunması, Cag A pozitif Hp suşlarının gastrik maltoma gelişmesi ile ilişkili olabileceği hipotezinin kurulmasına yol açmıştır (12). Bir çalışmada Cag A (+) suşları HG lenfomada, LG lenfoma ve gastritlerden belirgin olarak daha yüksek bulunmuş ve histolojik transformasyonda Cag A'nın rol oynayabileceği düşünülmüştür (13). Fakat diğer bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş ve Cag A'nın rolü tam olarak aydınlatılmamıştır (14-17).

Bir çalışmada maltomalı hastaların tümünde Hp suşlarında flavadoksin proteini bulunmuştur. Oysa mide ülseri ve mide ca'lı hastalarda Hp suşlarının yalnız % 25'inde flavadoksin gösterilmiştir (15). Maltomada patogeneze sorumlu tutulan flavadoksin karşı gelişen antikorların hastalığın serolojik markeri olabileceği düşünülmüştür. Bu antikor maltomalı 17 hastanın % 70'inde bulunurken 42 kontrol hastasında % 16 oranında bulunmuştur (15).

Helicobacter pylori negatif mide maltomaları da nadiren görülmektedir. Mide maltomalarda helicobacter pylori dışında patogeneze tanımlanmış diğer bir ajanda insan ve hayvanlarda bulunan helicobacter heilmannii'dir. Bu bakterinin prevalansı Hp'den 300 kat azdır. Hp'nin kültür, seroloji, PCR ile negatif gösterildiği buna karşın H.heilmannii varlığı gösterilen beş mide maltomalı hastada,

enfeksiyonda kür sağlanması ile tüm hastalarda endoskopik, histolojik tam remisyona elde edilmiş, iki yıllık takipte reinfeksiyon ya da lenfomaya rastlanmamıştır (18).

## MOLEKÜLER GENETİK

MALT lenfomalı hastalarda değişik kromozomal anormallikler rapor edilmiştir. Bunlardan translokasyon t(11; 18) (q21, q21) LG maltoma vakalarının 1/3'de gösterilirken HG lezyonlarda gösterilmemiştir (19, 20). Ott ve arkadaşları LG maltomalarda bu translokasyonu % 40 oranında bulmuşlardır (21). Hp tedavisine yanıt veren hastalarda t(11, 18)'nin negatif rapor edilmesi translokasyonun ilerlemiş hastalık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (22). Bu nedenle t(11, 18)'in lenfoma progresyonunda klonal marker olabileceği iddia edilmektedir.

Trizomi 3; ilk çalışmalarda % 60 gibi yüksek oranlarda gösterilmiş, ancak yapılan son çalışmalarda LG maltomalarda insidansının düşük oranlarda olduğu belirtilmiştir (23-27).

Mikrosatellit instabilite ise bir çalışmada vakaların % 50'sinde saptanmış (28), fakat diğer serilerde gösterilememiştir (24, 25).

Klonalite çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Malinite göstergesi olan monoklonalite primer mide lenfomalı hastaların % 67-80'inde gösterilmiştir (26). Ancak yalnızca pozitifliğin yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Histolojik olarak lenfoma gösterilemeyen vakaların mide doku örneklerinde % 10-15 PCR ile monoklonalite saptanmaktadır (27, 28).

## TEDAVİ

Mide MALT lenfomalarda tedavi seçenekleri;

- Hp eradikasyonu
- Cerrahi
- Kemoterapi
- Radyoterapi
- Kombine tedavilerdir.

Hp eradikasyonu tedavinin ilk basamağını oluşturur. Mide maltomalarda hangi hastaların antibiyotik tedavisinden fayda göreceğini belirlemede; LG-HG ayrımı, histolojik kriterler, Hp durumu, demografik özellikler, tümör infiltrasyon derinliği önemlidir.

Mide mukoza-submukoza sınırlı olan LG maltomalar Hp eradikasyon tedavisi ile sıklıkla geriler (30). Bakteriyel enfeksiyonun relapsı ile rekurrensler meydana gelebilir (31). Bugüne kadar literatürde 200'den fazla erken evre LG MALT lenfomalı hastada, Hp eradikasyon ile tam remisyon oranı ortalama % 77 olarak bildirmiştir. Farklı çalışmalarda lokalize LG maltomada remisyon oranı % 40-100 arasında değişmektedir. Alman MALT lenfoma çalışma grubunun başlattığı çok merkezli bir çalışmada 120 LG maltomalı erken evre (E1) hastada Hp eradikasyon ile ortalama 4.5 ayda hastaların % 79'unda tam remisyon elde edilirken, % 10 hastada parsiyel remisyon, % 11 hastada ise yanıt alınamamıştır (7, 33). Başka bir tedavi verilmeden izlenen hastaların ortalama 30 aylık takibinde, tam remisyona giren 95 hastanın 9'unda Hp reinfeksiyonu olmamasına rağmen relaps gelişmiştir.

Mide MALT lenfomalarında evreleme güçtür ama tedaviye yaklaşımda evrelemenin doğru yapılması önemlidir. LG maltomada diffüz large cell görünümü agresiv klinik seyir ve survivalda belirgin azalma ile birlikte. HG maltomalar genelde sadece Hp eradikasyon tedavisine yanıt vermezler, kombine tedavilere gereksinim vardır. MALT lenfomalar multifokal olduklarından endoskopide farklı mukozal bölgelerden yeterli sayıda biyopsi alınmalı ve tecrübeli patologlar tarafından değerlendirilmelidir. Hp negatif hastalarda antibiyotik tedavisine yanıt düşüktür. Histolojik olarak Hp'nin negatif olduğu vakalarda mutlaka serolojik test yapılmalıdır.

Gastrit dağılımının da klinik seyirle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Hp pozitif, distal veya diffüz yerleşimli MALT tümörleri antibiyotik tedavisine yanıta pozitif prediktif faktörler olarak görülmektedir. İstatistiksel olarak da kadınların ve gençlerin tedaviye yanıtının daha iyi olduğu bulunmuştur.

#### **MALT lenfomada Musshoff evreleme:**

Stage I-1: Mukoza-submukoza infiltrasyonu

Stage I-2: muskularis mukoza ve/veya seroza infiltrasyonu

Stage II: Abdomene yayılım, nodal tutulum

II-1: Lokal (perigastrik nodlar)

II-2: Uzak (mezenterik, paraaortik, pelvik, inguinal nodlar)

Ile: Seroza penetrasyonu, komşu organ-dokuların tutulumu

Stage IV: Uzak metastaz.

MALT lenfomanın evrenmesinde endoskopik ultrasonografinin (EUS) duyarlılığı tomografiden yüksektir. Bir çalışmada 22 hastada EUS ile evreleme yapılmış, stage I-1 hastalarda Hp eradikasyon tedavisinden sonra tam remisyon 6.ayda % 60, 12.ayda % 79, 14.ayda % 100 bulunmuştur (30). Diğer bir 34 hastayı kapsayan çalışmada ise stage I-LG maltomalı hastalarda Hp eradikasyon ile tam remisyon % 70 iken, stage II olan hastalarda % 38 bulunmuştur (34).

Hp eradikasyon tedavisine yanıt süresi ortalama 6 ay (2-18 ay) olmasına rağmen 18 aydan sonra da hi regresyon görülebilmektedir.

Hp eradikasyonu ile MALT lenfomanın histolojik olarak kaybolduğu, tam remisyon elde edilen vakaların % 10-15'inde PCR ile B hücre monoklonalitenin devam edebildiği gösterilmiştir (35). Bu sonuç Hp eradikasyonunun lenfoma klonlarını baskılamasına rağmen eradike edemediğini ortaya koymaktadır (33).

Hp eradikasyon tedavisi minimum 2-3 hf. olmalıdır. İlk kontrol endoskopi tedavi sonu birinci ayda yapılmalı, çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Yanıt yoksa 1-2 ayda bir endoskopi ve haritalama ile biyopsi tekrar yapılmalıdır. Yanıt varsa ve son iki endoskopi normal ise 6 ayda bir endoskopi ve biyopsi ile izlenmelidir. İlk eradikasyon tedavisi başarısız olduğunda üçlü-dörtlü tedavi önerilmektedir (35, 36).

Hp eradikasyonunun lenfomada kesin olarak kür sağladığı halen tartışmalıdır. Hp reinfeksiyonunu takiben tümör rekurrensi olan vakalar bildirilmiştir. Klinik ve histolojik remisyonla birlikte rezidüel dormant tümör hücreleri kalabilmektedir. Hp reinfeksiyonu yokluğunda da relapslar görülebilmektedir. Bu da antiijenik sunumdan kaçabilen B hücre lenfoma klonların varlığını göstermektedir (33).

#### **CERRAHİ**

Maltomada derin infiltrasyon olması, kitle lezyon veya nodal tutulum olması durumunda Hp eradikasyon tedavisi yeterli değildir. Cerrahi ile birlikte kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanabilir. Maltoma multifokal olduğundan cerrahi tedavide total gastrektomi tercih edilmelidir (37). Cogliatti ve arkadaşlarının LG maltomalı 69 hastalık serisinde (48 stage Ie, 21 stage IIe) 45 hastaya cerrahi, 12 hastaya cerrahi ve kemoterapi, 11 hastaya cerrahi ve radyoterapi, bir hastaya cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış ve 5 yıllık survival ortalama % 91 (stage Ie'de % 95, stage IIe'de % 82)

bulunmuştur. Bu çalışmada gruplar arasında survival açısından fark bulunmamıştır (38).

HG lenfoma genelde LG lenfomalarn progresyonu sonucu oluşur. HG MALT lenfoma genelde Hp eradikasyon tedavisine yanıt vermez. Ancak Hp eradikasyonu ile tam histolojik yanıt alınmış olgular nadir de olsa rapor edilmiştir (39, 40). Hp eradikasyonu, antijenik uyan ve LG komponent için denemeli, eradikasyondan 4 hf. sonra regresyon yoksa cerrahi ile diğer tedaviler kombine edilmelidir.

## KEMOTERAPİ

Maltomada kemoterapinin etkinliğini gösteren kontrollü çalışma yoktur. Klorambusil'in etkili oldu-

ğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada 24 hastada (17 stage Ie, 7 stage IV) Siklofosamid 100 mg/gün ve Klorambusil 6 mg/gün oral verilmiş, hastaların % 75'inde tam remisyon elde edilirken, beş hastada 12-96 aylarda relaps gelişmiş, 5 yıllık survival % 75 bulunmuştur (41).

## RADYOTERAPİ

Lokal radyoterapi uygulanan en geniş çalışma stage I-II, Hp negatif veya eradikasyon sonrası Hp negatif olan 17 hastada yapılmış. Bu çalışmada 1.5 Gy 4 hf. total 30 Gy dozda RT ile % 100 tam remisyon elde edilmiş ve 27. ayda survival % 100 bulunmuştur (42).

## KAYNAKLAR

1. Pileri S, Piccaluga PP, De Vivo A, et al. Malignant lymphomas of the gastrointestinal tract: a reappraisal on the basis of the newly proposed Revised European American Lymphoma Classification. *Ital J Gastroenterol.* 1994; 26: 405-418.
2. Jonsson V, Wilk A, Hou-jensen K, et al. Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med.* 1999; 245: 277-286.
3. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
4. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa associated lymphoid tissue. *Gastroenterology clinics of North America.* 2000; vol 29; num. 3, 593-607.
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Eng J Med.* 1994; 330: 1267-71.
6. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet.* 1993; 342: 571-4.
7. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
8. 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: 767-89.
9. Savro A, Franzin G, Watherspoon AL, et al. Diagnosis and post-treatment follow up of Helicobacter pylori positive gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: histology, PCR or both? *Blood* 1996; 87: 1255-60.
10. Blaser MJ, Crabtree JE. Cag A and outcome of Helicobacter pylori infection. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 565-7.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with Cag A positive or Cag A negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
12. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, et al. MALT type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the Cag A proteine. *Gastroenterology* 1997; 112: 1482-6.
13. Peng H, Ranaldi R, Diss TC, Isaacson PG, Bearzi I, Pan L. High frequency of Cag A+ Helicobacter pylori infection in high-grade gastric MALT B cell lymphomas. *J Pathol.* 1998; 185: 409-12.
14. de Jong B, Vander Hulst RW, Pals G, et al. Gastric non-hodgkin lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue are not associated with more aggressive Helicobacter pylori strains as identified by Cag A. *Am J Clin Pathol.* 1996; 106: 670-5.
15. Chang CS, Chen LT, Chin-Yang J, Lin JT, et al. Isolation of a Helicobacter pylori Protein, Fld, Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999; 117: 82-8.
16. Taupin A, Occhialini A, Ruskane-Fourmestreaux A, Delchier JC, et al. Serum antibody responses to Helicobacter pylori and the Cag A marker in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6: 633-8.
17. Lamarque D, Gilbert T, Roudot-Thoraval F, Deforges L, et al. Seroprevalence of eight Helicobacter pylori antigens among 182 patients with peptic ulcer, MALT gastric lymphoma or nonulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 1999, 11: 721-6.

- 
18. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, Thiede C, et al. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low grade MALT lymphoma: complet remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821-8.
  19. Aver IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11; 18) (q21-q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 979-85.
  20. Leroux D, Seite P, Hillion J, et al. t(11; 18) (q21; q21) may delineate a spectrum of diffuse small B-cell lymphoma with extranodal involvement. *Genes Chromosom Cancer*. 1993; 7: 54-6.
  21. 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 lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. *Cancer Res* 1997; 57: 3944-8.
  22. Alpen B, Dieriamm J, Marynen P, et al. Translocation t(11; 18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of Helicobacter pylori infection. *Blood* 2000; 95: 4014.
  23. Ott G, Kalla J, Steinhoff A, et al. Trisomy 3 is not a common feature in malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Pathol*. 1998; 153: 689-94.
  24. Sol Mateo M, Mollejo M, Villuendas R, et al. Analysis of the frequency of microsatellite instability and p53 gene mutation in splenic marginal zone and MALT lymphomas. *Mol Pathol*, 1998; 51: 262-7.
  25. Hoeve MA, Ferreira Mota SC, Schuurin E, et al. Frequent allelic imbalance but infrequent microsatellite instability in gastric lymphoma. *Leukemia*. 1999; 13: 1804-11.
  26. Calvert RJ, Evans PAS, Randerson JA, et al. The significance of B cell clonality in gastric lymphoid infiltrates. *J Pathol* 1996, 180: 26-32.
  27. Hoeve MA, Gisbertz IA, Schouten HC, et al. Gastric low grade MALT lymphoma, high grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. *Leukemia*. 1999; 13: 799-87.
  28. Peng H, Chen G, Du M, Singh N et al. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1996; 148: 643-48.
  29. Hsi ED, Greenson JK, Singleton JP, et al. Detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement by polymerase chain reaction in chronic active gastritis associated with Helicobacter pylori. *Hum Pathol* 1996, 27: 290-296.
  30. 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.
  31. Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. Long term follow-up of disappearance of gastric mucoza-associated lymphoid tissue after anti-helicobacter pylori therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1849-1852.
  32. Isaacson P. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol*. 1999; 10: 637-645.
  33. 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.
  34. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 88-95.
  35. Hunt RH. Peptic ulcer disease: defining the treatment strategies in the era of Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: S36-S40.
  36. Maltfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht Consensus Report: The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 9: 1-2.
  37. Zucca E, Roggero E: Biology and treatment of MALT lymphoma: The state of the art in 1996. *Ann Oncol* 1996, 7: 787-792.
  38. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*. 1991; 101: 1159-1170.
  39. Montalban C, Santon A, Boixeda D, Bellas C. Regression of gastric high grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma after Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2001; 49: 584-587.
  40. Ng W-W, Lam C-P, Chau W-K, Li F-Y et al. Regression of high grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma with Helicobacter pylori after triple antibiotic therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*; 2000; 51: 1, 93-96.
  41. Hammel P, Haisun C, Chaumette MT et al. Efficacy of single agent chemotherapy in low grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2524-9.
  42. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucoza associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916-21.