

Abordări terapeutice în limfomul primar gastric de tip MALT

Therapeutic approaches in primary gastric MALT lymphoma

Asist. Univ. Dr. IONELA ROTARU, Prof. Dr. TUDOREL CIUREA, Prof. Dr. GABRIEL GAMAN,
Prof. Dr. MIHAIL BADEA

Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Limfoamele primare gastrice de tip MALT reprezintă 5-8% din totalul limfoamelor non-Hodgkin și sunt definite ca limfoproliferări maligne cu punct de plecare în țesutul limfatic asociat mucoaselor, țesut dobândit la nivelul stomacului. Celula de origine este reprezentată de limfocitul B al zonei marginale. Abordarea terapeutică s-a schimbat în ultimii zece ani, locul chirurgiei ca terapie de primă linie fiind luat de terapia conservatoare. Strategia terapeutică este diferită în funcție de stadiul bolii. Urmărirea endoscopică este recomandată deoarece diagnosticul inițial de mică malignitate stabilit pe piesele de biopsie gastrică nu exclude coexistența unei componente de celulă mare, agresivă, care impune tratament chimioterapic. Dată fiind patogenia moleculară a limfomului MALT, strâns legată de activarea NFκB (factor de activare nucleară), a fost identificată o categorie nouă de medicamente, potențial eficiente în terapia limfomului MALT, și anume inhibitorii de proteozomi, ca Bortezomibul. Primele rezultate privind eficiența Bortezomibului în cazuri de limfom MALT în recădere sau rezistente la terapie sunt încurajatoare.

Cuvinte cheie: limfom MALT, eradicare *Helicobacter pylori*, chimioterapie

ABSTRACT

Primary gastric MALT lymphoma represents 5-8% of all non-Hodgkin lymphomas and is defined as malignant lymphoid proliferation, with starting point in acquired mucosal associated lymphoid tissue of the stomach. The origin cell is represented by marginal zone B lymphocyte. The management has changed over the last twenty years: surgery as first-line therapy was replaced by conservative therapy. Therapeutic strategy is different, depending on the stage of disease. Followup endoscopy is recommended because the initial diagnosis of low grade lymphoma, established on small pieces of biopsies, does not exclude the coexistence of a large cell component, aggressive, requiring chemotherapy. Given the molecular pathogenesis of MALT lymphoma, closely linked to activation of NFκB (nuclear factor of activation), was identified a new category of drugs potentially effective in the treatment of MALT lymphoma that is proteasome inhibitors, as Bortezomib. The first results on the effectiveness of Bortezomib in relapsed MALT lymphoma or resistant primary gastric MALT lymphoma, are encouraging.

Key words: MALT lymphoma, *Helicobacter pylori* eradication, chemotherapy

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ionela Rotaru, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Petru Rareș Nr. 2-4, Craiova
e-mail: rodirot@yahoo.com

INTRODUCERE

Limfomul primar gastric de tip MALT reprezintă 5-8% din totalul limfoamelor maligne non-Hodgkin (1). Clasic, strategiile terapeutice în limfoamele gastrice primare au fost pentru foarte mult timp bazate pe intervenție chirurgicală, urmată de radioterapie sau chimioterapie. Această atitudine a început să fie pusă sub semnul întrebării la sfârșitul anilor '80, când studii retrospective (2) au arătat că chirurgia nu este obligatorie pentru toți pacienții. În 1991, un studiu prospectiv al Grupului de Studiu al Limfoamelor la Adult (GELA) pe un număr foarte mare de pacienți (aproximativ 700), cu stadii avansate de limfom malign agresiv tratați chimioterapic ca singură metodă terapeutică, a arătat că supraviețuirea în subgrupul pacienților cu limfom primar gastro-intestinal (aproximativ 15%) nu a fost diferită de cea a celorlalți pacienți (3). După publicarea acestui studiu, atitudinea față de limfoamele gastrice agresive a început să devină similară limfoamelor agresive cu debut ganglionar, adică a fost acceptată ideea că acestea pot fi tratate numai polichimioterapic. Eficiența dovedită a polichimioterapiei ca singură metodă terapeutică în stadiile avansate a determinat o revizuire a rolului chirurgiei și în stadiile localizate (4). De asemenea, demonstrarea eficienței antibioterapiei de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* în limfoamele MALT localizate a fost un argument în plus pentru abandonarea rezecției chirurgicale ca primă linie de tratament, chiar și pentru limfoamele de mică malignitate, unde rezecția chirurgicală a stomacului (urmată sau nu de radioterapie sau chimioterapie) a fost considerată „standardul de aur” (5). Este totuși important de menționat că, dacă chirurgia a fost aproape complet abandonată în terapia localizării gastrice a limfomului non-Hodgkin, continuă să joace un rol crucial în diagnosticul și tratamentul limfoamelor cu localizare primară intestinală (6).

TRATAMENTUL STADIILOR ÎNȚIALE ALE LIMFOMULUI PRIMAR GASTRIC DE TIP MALT

1. Tratamentul limfoamelor MALT *Helicobacter pylori* pozitive

Limfoamele MALT au un comportament clinico-biologic indolent, cu o tendință de a rămâne localizate în 70-80% dintre cazuri (7). În prezent, cea mai acceptată atitudine terapeutică de linia întâi pentru formele localizate este aceea care are drept scop eradicarea infecției cu

Helicobacter pylori, folosind combinații de antibiotice și inhibitori ai pompei de protoni. Nu există diferențe de răspuns la asocieri diferite. În consecință, alegerea regimului terapeutic trebuie să țină cont de posibile rezistențe la unele antibiotice. Această abordare terapeutică este una dintre cele mai studiate, eficiența ei fiind verificată într-un număr mare de studii clinice (8). Numeroase rezultate au confirmat eficiența terapiei de eradicare, obținându-se remisiuni pe termen lung la 60-100% dintre pacienții cu limfom MALT localizat Hp (9, 10, 11). Durata de timp necesară obținerii remisiunii complete variază de la 3 luni la > 1 an (12). Nu există nici un motiv care să justifice completarea terapiei de eradicare cu chimioterapie la pacienții care răspund și devin Hp negativi (13, 14).

Există diferite scheme terapeutice utilizate în terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* (Tabelul 1).

TABELUL 1. Scheme terapeutice de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* (15)

Varianta 1 (de primă alegere)	Omeprazol 20 mg de 2 ori pe zi Amoxicilină 1 g de 2 ori pe zi Claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi
Varianta 2 (pacienți alergici la Penicilină)	Omeprazol 20 mg de 2 ori pe zi Metronidazol 500 mg de 2 ori pe zi Claritromicină 500 mg de 2 ori pe zi
Varianta 3	Omeprazol 20 mg de 2 ori pe zi Tetraciclină 500 mg de 4 ori pe zi Metronidazol 500 mg de 4 ori pe zi Bismut 525 mg de 4 ori pe zi

Terapia de eradicare de linia I – constă în tripla asociere care să conțină inhibitor al pompei de protoni: Omeprazol 20 mg la 12 ore + Amoxicilină 1 g la 12 ore + Claritromicină 500 mg la 12 ore sau Metronidazol 400 mg la 12 ore (16). Trialuri clinice au dovedit rezultate similare dacă Omeprazolul este înlocuit în această schemă cu Lansoprazol 30 mg la 12 ore, Pantoprazol 40 mg la 12 ore, Esomeprazol 20 mg la 12 ore (17, 18, 19). Durata tratamentului rămâne controversată. În Europa se utilizează administrarea pe o durată de 7 zile, în timp ce în SUA, FDA recomandă administrarea timp de 14 zile (20). Schema terapeutică recomandată de Conferința Europeană de la Maastricht din 2000 este: inhibitor de pompă de protoni sau Ranitidină + Claritromicină + Amoxicilină sau Metronidazol 7 zile (20).

Terapia de eradicare de linia a II-a

Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este mult mai dificilă când terapia de linia I a eșuat, cel mai frecvent din cauza complianței scăzute a pacientului sau dezvoltării rezistenței la antibioterapie. Strategia terapiei de linia a II-a

nu este încă standardizată. Constă în general în scheme cu durată mai mare (10-14 zile), iar ca principiu, dacă în linia I s-a folosit un regim terapeutic ce conține Claritromicină se înlocuiește aceasta cu Metronidazolul și invers (21). O alternativă pentru pacienții cu rezistență la Claritromicină este reprezentată de terapia secvențială. Terapia secvențială este statistic semnificativ mai eficientă în eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu infecție cu tulpini rezistente la Claritromicină. Efectele adverse atât pentru administrarea în triplă asociere, cât și în administrare secvențială sunt similare și rareori atât de severe încât să impună întreruperea terapiei (22). Regresia sau stabilizarea bolii după terapia de eradicare poate fi lentă, mergând uneori până la un an până la obținerea remisiunii complete. Endoscopia trebuie repetată la 2-3 luni după terminarea terapiei de eradicare, când trebuie să apară o ameliorare semnificativă a aspectului peretelui gastric (23). Oricum, evaluarea infiltratului limfoid gastric rezidual pe fragmentele de biopsie postterapie poate fi dificilă și nu există criterii bine definite în literatura de specialitate pentru a defini remisiunea histologică (24). Absența standardizărilor face dificilă compararea rezultatelor diferitelor studii clinice. Un sistem nou de evaluare histologică posttratament a fost propus de GELA (25). Scopul acestuia este de a furniza informații importante clinicienilor.

TABELUL 2. Scor de evaluare histologică a leziunilor gastrice

Răspunsul la tratament	Definiție	Caracteristici histologice
RC	Remisiune histologică completă	Aspect normal al laminei propria și/sau fibroză cu absența celulelor limfoide și plasmocitelor dispersate în lamina propria. Absența leziunilor limfoepiteliale.
pMRD	Boală minimă reziduală	Insule de leziuni de boală sau noduli limfoizi în lamina propria, în muscularis mucosae și/sau în submucoasă.
rDR	Boală reziduală în regresie	Infiltrate limfoide nodulare sau difuze care se extind în jurul glandelor din lamina propria. Leziuni limfoepiteliale focale sau absente.
NC	Nici o modificare	Infiltrat limfocitar dens, difuz sau nodular, cu leziuni limfoepiteliale (care pot fi și absente).

Acest sistem pare să ofere criterii simple, ușor de obținut prin investigații la îndemâna

clinicianului, de a defini rezultatele obținute în tratamentul limfomului primar gastric (26).

Utilizând tehnici de biologie moleculară, a fost demonstrată persistența populației de celule B monoclonale la aproximativ 50% dintre pacienții cu limfom MALT, aflați în remisiune endoscopică și histologică completă după terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori*. Deci, este imposibil să se vorbească despre curabilitate (11, 27). Semnificația clinică a acestei boli minime reziduale nu a fost complet explicată. În general, prezența bolii minime reziduale după antibioterapie, fără reinfecție cu *Helicobacter pylori*, apare ca un fenomen auto-limitat, care nu este obligatoriu asociat cu progresia tumorală (24). Astfel se explică și strategia de tip "watch and wait" recomandată acestor pacienți (28). Nu există încă un consens în ceea ce privește rolul adjuvant al chimioterapiei după terapia de eradicare.

2. Tratamentul pacienților refractari la terapia de eradicare sau *Helicobacter pylori* negative

Nu există atitudini terapeutice clare și unitare pentru pacienții la care terapia de eradicare a eșuat sau sunt *Helicobacter pylori* negative la diagnostic. Deși au fost studiate mai multe modalități terapeutice, nu există studii randomizate care să indice o anumită atitudine terapeutică. În două studii retrospective care au inclus pacienți cu limfom MALT, nu există diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea, indiferent de terapia urmată (29). Limfoamele MALT Hp negative în general nu regresează sub terapie antibiotică (10), dar au fost citate răspunsuri favorabile în stadiile inițiale (30). Având în vedere caracterul indolent al afecțiunii și înaintea luării în calcul a altor metode terapeutice, utilizate la pacienții refractari la terapia de eradicare, un tratament inițial cu antibiotice și inhibitori ai pompei de protoni ar putea fi luat în considerare la pacienții cu limfom gastric MALT Hp negativ (30). Rezultate excelente în controlul bolii în stadiile localizate au fost obținute utilizând radioterapia stomacului și a ganglionilor perigastrici. Tsang et al. (2003) raportează un procent de până la 90% remisiuni complete la pacienții care au primit radioterapie ca unică metodă terapeutică, cu o rată a supraviețuirii fără semne de boală la 5 ani de 98% și o rată globală de supraviețuire de 77%. Radioterapia pe „câmpurile implicate” (doza totală 30 Gy, administrați pe parcursul a 4 săptămâni), reprezintă astfel terapia de elecție pentru pacienții cu limfom gastric primar MALT, în stadiile I sau II Hp negative sau în caz de eșec al terapiei de eradicare (31,32). Cele mai frecvente efecte

adverse ale radioterapiei sunt: anorexia, amețeli, vărsături. Cu o doză totală de 30-35 Gy, nu au fost raportate complicații tardive ca ulcerul gastric sau hemoragii gastrointestinale, dar efectele pe termen lung asupra integrității și funcțiilor mucoasei gastrice nu au fost încă stabilite (32). Chirurgia a fost utilizată ca tratament inițial chiar și în cazurile de limfom gastric primar cu malignitate joasă (24). Există în prezent suficiente date care să demonstreze că terapia conservatoare permite o creștere a calității vieții, fără impact asupra ratei de supraviețuire. Chirurgia nu mai ocupă deci rolul central în strategia terapeutică și este rezervată numai cazurilor atent selectate în care nu există tratament alternativ (33). Chirurgia este, de asemenea, utilizată pentru tratamentul complicațiilor ca perforația, hemoragia sau obstrucția, care nu pot fi rezolvate prin metode conservatoare (33). Nakamura et al. comunică un procent de 89% remisiuni complete după monochimioterapie orală cu Ciclofosfamidă 100 mg/zi la pacienții cu limfom MALT refractar la antibioterapie (34). În acest studiu, rezultatele sunt comparabile cu cele obținute după radioterapie. Prin urmare, monochimioterapia orală cu ciclofosfamidă poate fi o opțiune pentru terapie de linia a II-a la pacienții refractari la terapia de eradicare. Pentru pacienții cu limfom MALT și t(11;18), prezența acestei anomalii citogenetice este predictivă pentru rezistența la chimioterapia orală cu agenți alkilanti (35). Rata remisiunilor complete după 1 și 8 ani a fost de 42%, respectiv 8% pentru cazurile cu t(11;18) prezentă și 89% remisiuni complete la 8 ani pentru pacienții fără t(11;18). Deci, agenții alkilanti trebuie să reprezinte o opțiune terapeutică numai în cazul pacienților fără t(11;18). Eficiența analogilor de purină cum sunt Cladribina sau 2-clordeoxiadenozina a fost testată în studii de faza a II-a la pacienții cu limfom MALT gastric (19 pacienți) sau cu altă localizare. Pacienții înrolați în studiu au fost cu rezistență la terapia de eradicare, în recădere după radioterapie și pacienți care nu au primit chimioterapie până în momentul înrolării în studiu. Toți pacienții au răspuns la tratament după o medie de 4 cure, 84% obținând remisiuni complete, în acest procent regăsindu-se toți pacienții cu limfom gastric incluși în studiu. Efectul advers cel mai frecvent întâlnit a fost leucopenia (38% dintre pacienți), unul dintre pacienți a prezentat zona zoster, iar altul toxicitate cardiacă (36). Prezența t(11;18) nu conferă rezistență la terapia cu 2-clordeoxiadenozină (37). Deci, 2-clordeoxiadenozina poate fi considerată o opțiune terapeutică eficientă și sigură pentru pacienții cu

limfom gastric MALT nonresponsivi la terapia de eradicare. Eficiența Rituximabului nu este evaluată încă în studii extinse. Totuși, Rituximabul s-a dovedit eficient în monoterapie în doză de 375 mg/m² săptămânal, 4 săptămâni, la pacienți refractari sau noneligibili pentru antibioterapie, obținându-se remisiuni complete de 46% și parțiale de 31%. După o mediană de urmărire de 33 de luni, numai 2 pacienți au recăzut (38). Răspunsul la tratamentul cu Rituximab nu este influențat de prezența t(11;18). Există și forme cu rezistență la Rituximab, fiind publicate cazuri clinice în care prezența unui component monoclonal seric la pacienții cu t(11;18) ar fi explicația lipsei de răspuns la terapia cu anticorpi monoclonali (39). Extrapolând rezultatele obținute din studii randomizate, efectuate în limfoamele non-Hodgkin de mică malignitate, care au arătat că asocierea Rituximabului duce la un avantaj de supraviețuire, se poate presupune că Rituximabul este o opțiune terapeutică eficientă în limfomul gastric primar refractar la prima linie de tratament sau la pacienții cu limfom MALT *Helicobacter pylori* negativ (38). În studiul IELSG-19 se comunică, în 2010, rezultate net superioare în brațul care utilizează asocierea Clorambucil + Rituximab comparativ cu Clorambucil în monoterapie, în ceea ce privește supraviețuirea fără semne de boală la 5 ani. Nu există diferențe semnificative privind supraviețuirea generală în cele două brațe (39). Combinația Rituximab + polichimioterapie (cu oricare asociere CHOP sau CVP) este foarte eficientă cu o toxicitate acceptabilă în terapia limfomului MALT (41). Într-un studiu retrospectiv, 26 de pacienți cu limfom MALT în recădere tratați cu Rituximab + CHOP sau CNOP au obținut remisiuni complete într-un procent de 77%, restul obținând remisiuni parțiale. După o mediană de urmărire de 19 luni, toți pacienții erau în viață, 22 în remisiune completă de boală, 4 recăzând între lunile 12 și 19 de tratament (29). Evaluarea eficienței Rituximabului în asociere cu polichimioterapia în limfomul MALT în recădere este și obiectul unui trial clinic desfășurat de Grupul Internațional de Studiu al Limfoamelor Extranodale.

TRATAMENTUL STADIILOR AVANSATE ALE LIMFOMULUI DE ZONĂ MARGINALĂ DE MICĂ MALIGNITATE TIP MALT

Rareori limfomul MALT este diagnosticat în stadiu avansat, din cauza tendinței ca boala să rămână localizată mult timp. Toți pacienții cu boală diseminată vor fi tratați cu terapie siste-

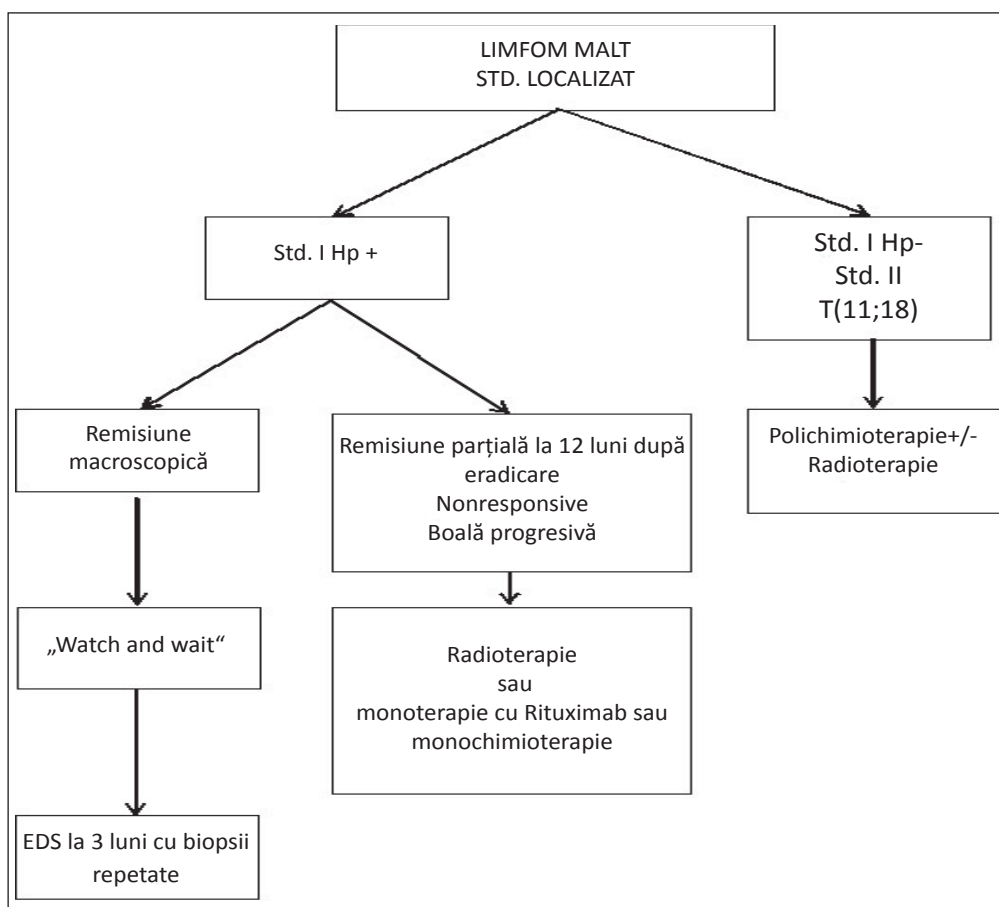


FIGURA 1. Algoritm de tratament în limfomul malt în stadiile localizate

mică similară celei utilizată pentru alte limfoame indolente (24). Similar celorlalte limfoame indolente, terapia în stadiile avansate are caracter paleativ, constă în chimioterapie și pacienții asimptomatici pot fi numai supravegheați. Indicația pentru inițierea terapiei este reprezentată de apariția simptomatologiei, prezența hemoragiilor digestive, tumora bulky, boala progresivă, alterarea funcției organelor (ficat, rinichi). Au fost studiați diferiți agenți citotoxici, singuri sau în asocieră. Mono sau polichimioterapia, precum și utilizarea anticorpilor monoclonali sunt opțiunile terapeutice în majoritatea cazurilor (24). Agenții alkilanti sau analogii purinici induc remisiunea completă la $\frac{3}{4}$ dintre pacienții cu limfoame gastrice primare MALT diseminate (29). Agenții alkilanti cu administrare orală (Ciclofosfamida sau Clorambucil) pot fi eficienți în multe cazuri (43). Analogii de purină (Fludarabina și Cladribina) au eficiență dovedită și în stadiile avansate de limfom MALT. Rezultatele urmăririi evoluției pe o perioadă de 6 ani a 19 pacienți tratați cu Cladribină au evidențiat o supraviețuire fără boală de 78% (45). Ei pot fi însă asociați cu riscul apariției unor sindroame mielodisplazice secundare (45). Utilizarea unor regimuri tera-

peutice agresive rămâne controversată. Combinația de Clorambucil, Mitoxantron și Prednison ca și clasicul CVP (Ciclofosfamidă, Vincristină și Prednison), s-au dovedit eficiente și bine tolerate (44). Asocieră Fludarabina cu Mitoxantrone s-a dovedit eficientă în studii de faza a II-a (45). Regimurile agresive care conțin antraciline sunt rezervate pacienților cu transformare histologică în limfoame agresive sau celor cu tumoră bulky (29).

Data fiind patogenia moleculară a limfomului MALT, strâns legată de activarea NFκB (factor de activare nucleară), a fost identificată o categorie nouă de medicamente, potențial eficiente în terapia limfomului MALT, și anume inhibitorii de proteozomi, ca Bortezomibul (24). Datele disponibile sunt încă limitate. În studii de faza a II-a referitoare la limfoamele indolente în recădere, au fost incluse și 2 cazuri de limfom al zonei marginale, ambele obținând remisiunea completă după 8, respectiv 11 luni (46). Primele rezultatele privind eficiența Bortezomibului în cazuri de limfom MALT în recădere sau rezistente la terapie sunt încurajatoare (47). IELSG desfășoară în continuare studii clinice de evaluare a eficienței terapiei cu Bortezomib în limfomul MALT.

În concluzie, în managementul limfomului gastric primar de mică malignitate trebuie luate în considerare următoarele:

- prezența t(11;18), ca și cea a t(1;14) (p22;q32) la pacienții cu limfom MALT determină lipsa de răspuns la terapia ce eradicare;
- tratamentul antibiotic reprezintă opțiunea de primă linie în limfomul gastric primar MALT, urmată de o atență monitorizare hematologică și endoscopică;

- urmărirea endoscopică este recomandată deoarece diagnosticul inițial de mică malignitate stabilit pe piesele de biopsie gastrică nu exclude coexistența unei componente de celulă mare, agresivă, care impune tratament chimioterapic;
- radioterapia sau monoterapia cu Rituximab sunt opțiunile terapeutice la pacienții care nu răspund la terapia de eradicare sau sunt *Helicobacter pylori* negativi.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferreri A., Zucca A. – Marginal-zone lymphoma, *Hematology* 2007; 63:245-256
2. Gobbi P.G., Dionigi P., Barbieri F. et al. – The role of the surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma. A report of 76 cases and review of the literature, *Cancer* 1990; 65:2528-2536
3. Salles G., Herbrecht R., Tilly H. et al. – Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the Groupe d'Étude des Lymphomes Aggressifs, *The Am J Medicine* 1991; 90:77-84
4. Coiffier B. and Salles G. – Does surgery belong to medical history for gastric lymphomas? *Ann of Oncol* 1997; 8:419-421
5. Zucca E., Conconi A., Cavalli F. – Treatment of extranodal lymphomas, *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2002; 15: 533-547
6. Gobbi P.G., Ghiraldelli M.L., Cavalli C. et al. – The role of surgery in the treatment of gastrointestinal lymphomas other than low-grade MALT lymphomas, *Haematologica* 2000; 85:372-380
7. Radaszkiewicz T., Dragosics B., Bauer P. – Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis, *Gastroenterology* 1992; 102:1628-1638
8. Zucca E. and Bertoni F. – Another Piece of the MALT lymphomas Jigsaw, *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:4832-4834
9. 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; 48:454-460
10. Ruskone-Fourmestreaux A., Lavergne A., Aegerter P.H. et al. – Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment, *Gut* 2001; 48:297-303
11. Bertoni F., Conconi A., Capella C. et al. – Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial, *Blood* 2002; 99:2541-2544
12. Zucca E. and Cavalli F. – Are antibiotics the treatment of choice for gastric lymphoma? *Current Hematology Reports* 2004; 3:11-16
13. Levy M., Copie-Bergman C., Traulle C. et al. – Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome, *Am J Gastroenterol* 2002; 97:292-297
14. Hancock B., Linch D., Delchier J. et al. – Chlorambucil versus observation after anti *Helicobacter pylori* therapy in low-grade lymphoma: results of the international LY03 trial, *British J Haematol* 2008; 144:367-375
15. Kahl B. and Yang D. – Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic and MALT NHL, *Hematology* 2008:359-364
16. Zanten S.J., Bradette M., Farley A., et al. – The DU-MACH study: eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy, *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:289-295
17. Catalano F., Branciforte G., Catanzaro R., et al. – Comparative treatment of *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer using pantoprazole at low and high doses versus omeprazole in triple therapy, *Helicobacter* 1999; 4:178-184
18. Miwa H., Ohkura R., Murai T., et al. – Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection-comparison with omeprazole and lansoprazole, *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:741-746
19. Laine L., Fennerty M.B., Osato M., et al. – Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials, *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3393-3398
20. Bazzoli F. – Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:Suppl 2:S3-S7
21. Hojo M., Miwa H., Nagahara A., Sato N. – Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:690-700
22. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al. – Sequential Therapy versus Standard Triple-Drug Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication A Randomized Trial, *Ann Intern Med* 2007; 146:556-563
23. Kahl B. and Yang D. – Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic and MALT NHL, *Hematology* 2008:359-364
24. Bertoni F. and Zucca E. – State-of-the-art therapeutics:marginal zone lymphoma, *J. Clin Oncol* 2005; 23:6415-6420
25. Copie-Bergman Gaulard P., Lavergne-Slove A. et al. – Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma, *Gut* 2003; 52:1656
26. Copie-Bergman C., Capella C., Motta C. et al. – Validation of the GELA scoring system for evaluating gastric biopsies from patients with malt lymphoma following eradication of *Helicobacter pylori* (abstract 194), *Ann Oncol* 2005; 16: (Suppl. 5) 94
27. Wotherspoon A.C. and Savio A. – Molecular follow-up in gastric MALT lymphomas. In: *MALT Lymphomas* (ed. by E. Zucca Landes Bioscience/ Kluwer Academic 2004; 91-98. Georgetown, TX
28. Fischbach W., Goebeler M.E., 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 watch and wait strategy: experience from a large international series, *Gut* 2007; 56:1685-1687
29. Thiblemont C., Dumontet C., Bouafia F. et al. – Outcome in relation to treatment modalities in 48 patients with localized gastric MALT lymphoma: a retrospective study of

- patients treated during 1976-2001, *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44:257-262
30. **Raderer M., Streubel B., Wohrer M. et al.** – Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55: 616-661
31. **Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al.** – Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-4164
32. **Gospodarowicz M. and Tsang R.** – Radiation therapy of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas'. In: MALT Lymphomas, Landes Bioscience/Kuwer Academic (ed. by E. Zucca), 2004, pp. 104-129. *Georgetown, TX*
33. **Koch P., Probst A., Berdel W.E. et al.** – Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German Multicenter Study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23:7050-7059
34. **Nakamura S., Matsumoto T., Suekane H. et al.** – Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104:532-540
35. **Levy M., Copie-Bergman C., Gameiro C. et al.** – Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:5061-5066
36. **Jager U., Neumeister P., Brezinschek R. et al.** – Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3872-3877
37. **Streubel B., Ye H., Du M.Q. et al.** – Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004; 66:476-480
38. **Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A.J. 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
39. **Ohno H., Isoda K.** – T(11;18)(q21;q21)-positive advanced stage MALT lymphoma associated with monoclonal gammopathy: resistance to Rituximab or Rituximab containing-chemotherapy. *J Clin Exp Hematopathol* 2008; vol. 48. no. 2
40. **Zucca E., Conconi A., Martinelli G. et al.** – Chlorambucil plus Rituximab produces better event-free survival in comparison with Chlorambucil alone in the treatment of MALT lymphoma: 5 years analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomised study. 52 ASH annual Meeting 2010 Orlando Fl
41. **Bujanda A., Sarmiento B.U., Grau S.S.** – Clinical activity of rituximab with either CHOP or CVP in MALT lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: suppl; abstr e19530
42. **Kang H.J., Kim W.S., Kim J.S. et al.** – Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Haematol*, 2011
43. **Levy M., Copie-Bergman C., Traulle C. et al.** – Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:292-297
44. **Wohrer S., Drach J., Hejna M. et al.** – Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednicone. *Ann Oncol* 2003; 14:1758-1761
45. **Zinzani P., Stefoni V., Musuruca G. et al.** – Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of non-gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2004; 100:2190-2194
46. **Troch M., Jonak C., Müllauer L. et al.** – A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma. *Haematologica* 2009; 94(5): 738-742
47. **Spadaro P., Pitini V., Toscano G., et al.** – Clinical activity of bortezomib in relapsed or refractory gastric marginal zone b-cell lymphoma of malt type. *J Clin Oncol* 2008; 26: May 20 suppl; abstr 8567

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro