

Yumuşak Doku ve Meme Yayılımı Yapmış Bir Primer Mide Lenfoması Olgusu

Dr. Tülay SAMANCI (1), Prof. Dr. Nil Molinas MANDEL (2), Dr. Hilal AKI (3),
Dr. Reşat ÖZARAS (4)

ÖZET

Giriş: Lenf nodu bulunmayan bölgelerden kaynaklanan Hodgkin dışı lenfomalar, primer ektranodal lenfomalar olarak adlandırılır. En sık tutulan bölge gastrointestinal bölgedir. Daha az sıklıkla tiroid, akciğer, deri, konjonktiva, meme, böbrek tutulumu görülür. Yumuşak doku ve meme yayılımı yapmış, primeri mide olan düşük grade'li marjinal zon lenfomolu bir olgu tartışılmıştır.

Olgu: Karın cildinde ele gelen kitlesi olan 69 yaşında bayan hastada kitle eksişyonu ile düşük-grade'li marjinal zon lenfoma saptandı. Evreleme sırasında toraks BT'de memede nodüller görüldü ve memedeki lezyon eksiş edildi Düşük grade'li marjinal zon lenfoma tanısı geldi. Tedavisiz izlenen hastada hemetemez ve melena gelişince, gastrokopik biyopsi yapıldı ve midede de aynı patolojik sonuç elde edildi.

Sonuç: Ektranodal lenfoma tanısı konmadan önce hastaların dikkatli şekilde incelenmesi ve gerekirse gastrointestinal sistemin kontrol edilmesi önerilmektedir. Marginal zon lenfoma, eğer memeye lokalize ise mastektomi, radyoterapi veya kemoterapi önerilmemektedir. Aynı şekilde etyolojisinde Helikobakter Pylori gösterilmiş olan düşük-grade'li marjinal zon lenfomalarda Helikobakter Pylori eradikasyonu etkili olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ektranodal lenfoma, marjinal zon lenfoma

SUMMARY

Primer Extranodal Lymphomas

The non-Hodgkin's lymphoma which arise from tissue other than lymph nodes are referred to as primary extranodal lymphomas. The gastrointestinal tract is the most common site of presentation. Trioid, lung, skin, cononctiva, breast and renal involvements are rare. Herein we discussed a primary, low-grade marginal zone gastric lymphoma patient who presented with soft tissue and breast involvement.

Case: 69 years old woman, having a growing mass on the left hypogastrium has underwent mass excision. Pathology revealed low-grade marginal zone lymphoma. During staging, thoracal CT showed nodules in both breasts. Biopsy of the nodule, again showed low-grade marginal zone lymphoma. No further treatment was suggested for breast lymphoma. After a gastrointestinal bleeding, gastroscopic biopsy revealed low-grade marginal zone lymphoma.

Conclusion: Before the dignose of ektranodal lymphoma, it is recommended to control the gasrointestinal system. If low-grade marginal zone lymphoma is restricted only to breast, mastectomy, radiation therapy or chemotherapy are not recommended. Helicobacter pylori eradication is the first choise of therapy in the low-grade marginal zone gastric lymphoma.

Key Words: Ektranodal lymphomas, marginal zone lymphoma

GİRİŞ

Hodgkin dışı lenfomaların en azından dörtte biri lenf nodu bulunmayan, hatta hiç lenfoid doku içermeyen bölgelerden kaynaklanır. Bunlar primer ektranodal lenfomalar olarak tanımlanır (1). Gastrointestinal sistem ektranodal tutulumun en sık olduğu bölgedir. Tüm Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %10-15'ini, ve tüm ekstrano-

dal vakaların %30-40'ını oluşturur (2). Ektranodal lenfomalar, ayrıca tükürük bezi, tiroid, deri, konjonktiva, akciğer, meme, böbrek, prostat, intrakranial dura gibi yerlerde de tariflenmiştir (3). Memenin primer meme lenfoması çok nadirdir ve memenin tüm kanserleri içinde % 0.12-0.53'ünü içerir (4-5) ve tüm ekstra nodal lenfomaların % 2.2'sidir (6). Ektranodal marjinal zon B-hücreli lenfomalar, tüm Hodgkin dışı lenfomaların %7 - 8'ini kapsar ve diffüz büyük hücreli lenfoma (DLCL) ve folliküler lenfomadan sonra üçüncü en sık histolojik histolojik tiptir (7). Bu yazıda, meme lenfoması olarak presente olup, sonradan gastrik lenfoma saptanan düşük grade'li marjinal zon lenfomalı bir vaka incelenmiş ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AB.D. (1)

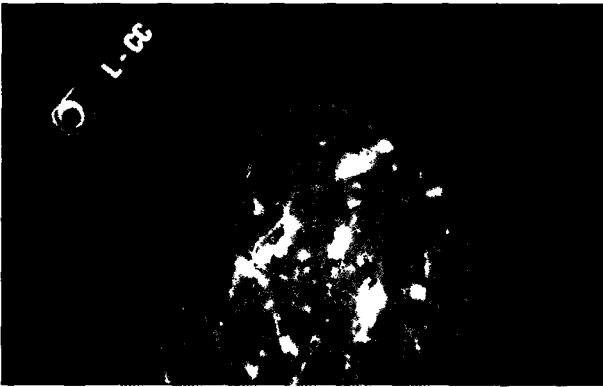
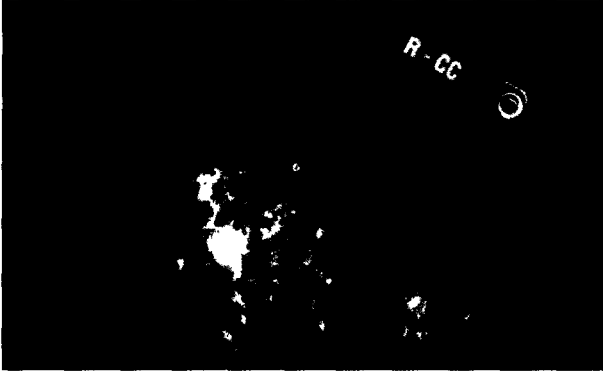
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalardan AB.D., Onkoloji Bilim Dalı (2)

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji AB.D. (3)

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon AB.D. (4)

OLGU SUNUMU

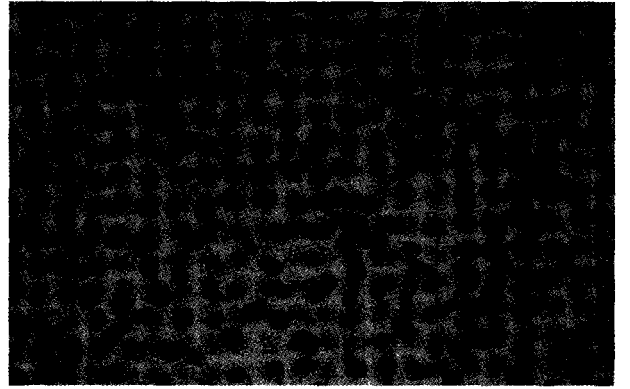
KM. 69 yaşında kadın hasta, Mart 2003'de karın sol üst bölümünde, ön duvarda ele gelen ve giderek büyüdüğü bildirilen kitle ile başvurdu. Fizik muayenede batın ön duvarında palpasyonla derine uzanan 5x6 cm boyutlarında mobil yumuşak doku kitlesi, ayrıca dorsal ve lomber bölgede, 2x3 cm çaplarında multiple cilt altı nodülleri saptandı. Lipom ön tanısı ile yapılan ultrasonografide (USG) karın ön duvar kasları ile ilişkili görünen solid kitlenin, magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde 6x4.5x3 cm olduğu ve derine uzandığı anlaşıldı. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile sarkom olasılığı üzerinde duruldu ve geniş eksizyon önerildi. Mart-2003'de genel anestezi altında kitle (6x5.5 cm) eksizyonu yapıldı. Mikroskopik olarak hiyalinize karakterde, bağ dokusunu infiltre eden, yer yer farklı büyüklükte nodüller oluşturan, geniş alanlarda ise difüz karakterde genelde küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon görüldü. İmmünohistokimyasal olarak hücreler CD20 (+) olup CD10, CD38 ve CD43 ile boyanma saptanmadı. CD23 ile nodüler şekilde, retiküler yapıda, interstisyel tipte boyanma görüldü. Bu morfolojik ve immünofenotipik özelliklerle nodüler paternde B hücreli, düşük grade'li NHL tanısı konuldu. Ancak kesin NHL alt tiplmesi yapılamadı.



Resim 1 ve 2: Meme lenfomasında sağ ve sol memenin mamografik görünümü.



Resim 3: Nodüler paternde atipik lenfoid hücre infiltrasyonu nükleolusları (HEX10)



Resim 4: Yuvarlak çekirdekli granüler kromatinli seçilemeyen, çevresinde berrak halosu bulunan, seçilebilir genişlikte sitoplazmalı atipik lenfoid hücre infiltrasyonu (HEX20)

Evreleme amacı ile yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki memede nodüler konfigürasyonlu multipl solid lezyonlar ve her iki aksillada multipl lenfadenopatiler (LAP) görüldü. Batın BT'de L1-3 vertebralar düzeyinde, cilt altında en büyüğü 2 cm multipl solid nodüller, sağ inguinalde 2 cm çapında, paraaortik en büyüğü 1 cm çapında multipl LAP saptandı. Mamografi ve USG'de bilateral, multifokal, yaygın nodüler ve solid karakterli, lenfoma ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 1 ve 2). Hastanın eski mamografileri ile karşılaştırıldığında aynı tip nodüller görüldü. Laboratuvar tetkiklerinde; WBC: 8.85K/ul, Hgb: 12.5g/dl, PLT: 164k/ul, β 2mikroglobülin: 3.04(0.71-3.47) ESR: 31 mm/hr, LDH: 294 idi. Kemik iliği(Kİ) biyopsisi normosellüler (%80) olup NHL tutulumu görülmedi.

Memedeki kitlenin tanısı için tru-cut ve akım-sitometresi (flowcytometry) çalışması için aspirasyon yapıldı. Tru-cut biopsi 1.3x0.2 ve 0.8x0.2cm ölçülerinde olup mikroskopik olarak karındaki kitleden yapılan biyopsi ile benzer özellikler göstermekteydi.



Resim 5: CD20 (+) atipik lenfoid hücreler(HEx40)

Akımisiometrik incelemede atipik mononükleer hücreler (CD10: %2.68, CD11c: %20.9, CD23: %27.8, CD43: %14.2, CD5+CD19: %13.1, CD5: %21= (-) ve CD20: %79, CD22: % 67, CD19: %68=(+) idi.) immünglobulin D/lambda klonalitesi göstermekteydi. Bu morfolojik ve immünhistokimyasal özelliklerle marjinal zon lenfoma tanısı konuldu (Resim 3-4-5).

8 ay tedavisiz takip edilen hastaya, Aralık-2003'de hematemez ve melena gelişince gastroskopi yapıldı. Mukozada ileri derecede hipertrofi görüldü.

Mide biyopsisinde ülser zemini, kronik aktif yüzeyel gastrit, faveolar hiperplazi ve lamina propria'da reaktif lenfoid follikül görüldü. Lenfoid follikül alanında ezilme artefaktı olması nedeni ile morfolojik düzeyde neoplastik lenfoid nodülden ayırım yapılamadığı için mide biyopsisinin tekrarı önerildi. Yapılan 2. biyopside korpusta glandları ortadan kaldıran nodüler paternde, atipik mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Bunlar küçük, yuvarlak ya da yüzensiz çekirdekli geniş ve soluk sitoplazmalıydı. Bu atipik mononükleer hücreler, meme ve karın cildinde görülen hücrelerle aynı özellikteydi ve ektranodal marjinal zon lenfoma tanısı konuldu. Biopsi materyalinde seyrek Helikobakter Pylori (HP) saptandı.

TARTIŞMA

Hodgkin dışı lenfomaların en azından dörtte biri lenf nodu hariç hatta hiç lenfoid doku içermeyen bölgelerden kaynaklanır. Bunlar primer ektranodallenfomalar olarak tanımlanır (1). Literatürdeki vakalar histopatolojik klasifikasyonun değişkenliği nedeni ile kısıtlı veri sunmaktadır. Bu problem 1994 yılındaki REAL ve sonradan WHO klasifikasyonu ile aşılımaya çalışılmıştır (8). Tablo 1 de bu karışıklığı önlemek amacı ile ortaya atılan REAL ve Working Formülasyonun mukayesesi görülmektedir.

Ektranodallenfomalarda büyük coğrafi farklar vardır. Batılı ülkelerde tüm lenfoid neoplazmaların % 30-40'ını oluştururlar (9).

Ektranodal MZL tümörler pan-B hü Hastamızın ilk başvurduğu dönemde cilt altı nodülünün olması, evreleme amacı ile yapılan tetkiklerde batın içinde vertebra düzeyinde, paraaortik bölgede, aksiler ve inguinal LAP'ların olması yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir. Toraks BT'de memede nodüler lezyonların olması ve mamografi ile gösterilmesinden sonra alınan biyopsi ile düşük grade'li Marjinal zon lenfoma tanısı konuldu.

Marjinal zon lenfomalar(MZL) REAL/WHO klasifikasyonu içerisinde ayrıcalıklı bir gruptur ve a) nodal MZL b) ektranodal MZL(MALT lenfoma olarak da bilinirler) ve c) splenik MZL olarak ayrılırlar (10-11).

Ektranodal MZL tümörler pan-B hücre antijenlerini (CD19, CD20), kompleman reseptörlerini (CD21, CD35) ve IgM'yi ekspres ederler (12). Sitolojik olarak bu hücreler monositoid B hücrelerine benzer.

Ektranodal MZL'in bir patofenomenik özelliği, lenfoepitelyallezyona sentrositler eşlik eder. Bu tümörler follikül oluşturmaz fakat malign hücreler reaktif folliküllerini çevreler. Ektranodal MZL lenfnoduna sızdığı anda, neoplastik hücreler marjinal zonu tutarlar.

2 yıl önceki mamografide de aynı görünümün olmasından dolayı hastada başlangıçta primer meme lenfoması düşünüldü fakat primer meme lenfoması kriterlerine uymuyordu (13) (Tablo 2). Tanı konulduğunda başka bölgede nodal tutulum gösterilmişti ve yaygın lenf nodu tutulumu vardı.

Tablo 2: Primer Meme Kanseri Tanı Kriterleri

- 1- Uygun histolojik materyalin bulunması
- 2- Lenfoma infiltrasyonu olan bölgenin içinde veya bitişiğinde meme dokusu olması.
- 3- Aynı taraf koltuk altı lenf bezi tutulumu hariç eşlik eden hiçbir nodal hastalığın olmaması.
- 4- Daha önce herhangi bir organ veya dokuda lenfoma tutulumu olmaması.

Meme lenfomalarının prognozu meme kanseri ve diğer ektranodallenfomalarla kıyaslanınca oldukça iyidir. Tedavi seçenekleri çok nadir görülmelerinden dolayı net değildir. Düşük grade'lilerde lokal eksizyon yeterli olabilmektedir. Kemoterapinin bu grupta rolü belli değildir. Fakat intermediate ve yüksek grade'lilerde kemoterapi ve radyoterapide işin içine girmektedir (14). Hastamızın da düşük grade'li marjinal zon lenfoma olması nedeni izlenmesine karar verildi.

Tedavisiz takip edilen hastada ektranodal lenfoma saptanmasından sonraki 8. ayda hematemez ve melena saptanması üzerine yapılan gastroskopiye düşük grade'li mide lenfoması saptandı. İlk tanı konduğu dönemde, sağ hipogastrik bölgede cilt altı nodülü olması ve batın içi yaygın lenf nodu olması nedeniyle, primer bölgenin mi-

**Tablo 1: Working Formülasyonun REAL Klasifikasyonu ile Mukayesesi
Working Formülasyonu Revised European American Klasifikasyonu**

Grade	B-hücreli kanserler	T-hücreli kanserler
<p><i>Düşük</i> Küçük lenfositik</p> <p>Plasmositoid</p> <p>Foliküler, özellikle küçük çentikli hücreli</p> <p>Foliküler, karışık küçük çentikli ve büyük hücreli</p>	<p>B-hücreli Kronik lenfositik lenfoma (KLL) Prolenfositik lösemi (PLL) Küçük lenfositik lenfoma (SLL) Marjinal zon/MALT Mantle hücreli Lenfoplasmositik-immünositoma Marginal zone/MALT B-hücreli: KLL/PLL/SLL Foliküler, foliküler, grade 1 Mantle hücreli Marginal zone/MALT Folikül merkezli, foliküler, grade 2 Marginal zon/MALT</p>	<p>T-hücreli KLL/PLL Büyük granüler lenfositik lenfoma (LGL) T-hücreli Lenfoma/lösemi (ATL/L) Kronik tipler</p>
<p><i>İntermeriate</i> Foliküler, büyük hücreli Diffüz, küçük çentikli hücreli</p> <p>Diffüz büyük hücreli</p> <p>Diffüz büyük hücreli</p>	<p>Folikül merkezli, foliküler, grade 3 Mantle hücreli Folikül merkezli, difüz küçük hücreli Marjinal zon/MALT</p> <p>Büyük B-hücreli lenfoma (T hücre-sinden zengin) Folikül hücreli, difüz küçük hücreli Lenfoplasmositoid Marjinal zon/MALT Mantle hücreli Diffüz büyük B-hücreli lenfoma</p>	<p>T-hücreli KLL/PLL LGL ATL/L Anjioimmünoblastik Anjiosentrik</p> <p>Periferel T-hücreli, tanımsız ATL/L Anjioimmünoblastik Anjiosentrik İntestinal T-hücreli lenfoma</p>
<p>Yüksek Büyük-hücreli immunoblastik</p> <p>Lenfoblastik Küçük çentiksiz Burkitt's Non-Burkitt's</p>	<p>Diffüz B lenfoma</p> <p>Öncül B Lenfoblastik</p> <p>Burkitt's Yüksekgradeli B-hücreli, Burkitt benzeri diffüz Büyük B-hücreli</p>	<p>Periferel T hücreli, tanımsız ATL/L Anjioimmünoblastik Anjiosentrik İntestinal T hücreli Anaplastik büyük hücreli Öncül T Lenfoblastik</p> <p>Periferel T hücreli, tanımsız</p>

de olabileceği düşünüldü. Her ne kadar 2 yıl önceki mamografilerde benzer, lenfoma ile uyumlu görünüm olsa da, düşük grade'li marjinal zon lenfomaların yavaş seyirli olduğu düşünülürse, midenin başlangıç bölgesi olması ihtimali ağırlık kazandı. Primer mide lenfomasının, meme ve yumuşak doku tutulumu olduğu kabul edilerek takibe alındı.

Ekstranodal MZL'lar, tüm NHL'ın yaklaşık % 5'ini ve tüm gastrik lenfomaların hemen hemen % 50'sini içerir (5-15). MALT lenfomalar ayrıca tükürük bezi, tiroid, deri, konjonktiva, akciğer, meme, böbrek, prostat, intrakranial dura gibi yerlerde de tariflenmiştir (3). Multipl mukozal bölgenin tutulumu mevcuttur ve gastrointestinal olmayan hastalarda yaygın hastalık olması daha sıktır. Ekstranodal MZL'lı hastalar genelde Evre 1 veya 2 de presente olurlar. Vakaların 4'te biri stage 4 hastalık olarak başvurur. Buna rağmen tedavi tipine bakılmaksızın yapılan bir retrospektif araştırmada 5 yıllık sağkalım % 90 bulunmuştur (7). B semptomları nadirdir.

Periferik kan tutulumu başlangıçta yoktur fakat bazı serilerde vakaların % 25'inde kemik iliği ve lenf nodu tutulumu bildirilmiştir (16). Hastalar peptik ülser, abdominal ağrı, sicca sendromu veya tutulan bölgede bir kitle ile presente olabilirler (17). Bu lenfomalar hastalığın sonraki evrelerinde yaklaşık % 30 olguda diğer MALT bölgelere ve kemik iliğine yayılırlar. Bu hastalıklarda sık tam remisyon ve potansiyel olarak uzun yaşam süresi vardır. 10 yıl ve üzerinde sağkalım % 80'dir (18-19).

MALT tipi gastrik B-hücreli lenfomalarda, muhtemel etiyolojik faktör olarak *Helicobacter pylori* gösterilmiştir (20). H. Pylorinin antibiotiklerle eradikasyonu lokalize gastrik MALT lenfomalardaki ilk tedavi seçeneğidir (21). Devam eden uluslararası LY03 çalışmasında lokalize gastrik MALT lenfomada antibiotiklerle başlangıç tedavi sonrası, klorambusil eklenmesinin tedaviye katkısı olup olmayacağı araştırılmıştır. İlk 190 hastada yapılan değerlendirmede antibiotiklerle tedavi edilen hastaların en azından yarısında histolojik komplet remisyon (KR) elde edilmiştir (KR: % 62). En iyi cevabı elde etmek için gereken medyan zaman 6 aydır. 3 yıllık sağkalım % 96 olmuştur (22). Fakat histolojik ve endoskopik remisyon şifa anlamını taşımamaktadır. H. Pylori eradikasyonu lenfoma klonlarını baskılar fakat yok etmez. İnhibitör Apoptoz Proteini (IAP) ailesinden bir grubun, AP12 genini istila ederek oluşturduğu t(11;18)(q21;q21) translokasyonu, düşük garde'li MALT lenfomaların 1/3'ünde gösterilmiştir (23). Tedavide ilk seçenek olarak H. Pylori eradikasyonu ve başlangıçta 2 ayda bir gastroskopik kontrol, eğer tedavide başarısız olunursa ikincil bir üçlü veya dördü antibiotik ile proton pompası inhibitörü içeren tedavi önerilmektedir (7). Eskiden

cerrahi sıkça kullanılırdı fakat artık lokal tedavi ile mükemmel sonuç alındığı için önerilmemektedir. Malt lenfoma genelde multifokal bir hastalık olduğundan radikal reseksiyonun temiz cerrahi sınırlar vermeyeceği çok açıktır.

Radyoterapi ve kemoterapininde etkinliği tam olarak gösterilememiştir (7 -24).

Gasroskopi ile tanı konmasından sonra hastamıza 2'li antibiyotik klaritromisin 2x500 mg ve amoksisilin 3x500 mg ve proton pompası inhibitörü 40 mg 1x1 başlanmıştır. Meme lenfoması açısından tedavisiz izlenen hastada gastroskopik takiplerle histolojik takip devam etmektedir.

MALT lenfomaların optimal tedavisi kesin tariflenmemiştir. Cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi tek başına veya kombine uygulanabilmektedir. Kişiye göre tedavi seçenekleri belirlenmelidir. Hem meme hem de mide açısından takip edilen hasta tedavisiz izlenmektedir. Son yapılan çalışmalar CD20'ye karşı geliştirilmiş Rituximab'ın etkinliğini (25) göstermiştir ve immüno-kemoterapi çalışmalarını tedavinin daha etkin olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F:** Priary ekstranodal nonhodgkin's lymphomas. Part 1: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-737
- 2- **Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F.** The gastric marginal zone B-celllymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96:410-19
- 3- **Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P et Al.** Non-gastrointestinal low grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:1254-1258.
- 4- **Dixon JM, Lumsden AB, Elton RA, Anderson TJ.** Primary lymphoma of the breast. *Br J Surg* 1987, 74,214-217
- 5- **Lamovec J; Jancar J.** Primary malignant lymphoma of the breast. *Cancer* 1977;39.2033-41.
- 6- **Freeman C, Berg J, Cutler SJ.** Occurrence and prognoses of ekstranodallymphomas. *Cancer* 1972;29: 259-260.
- 7- **Zucca E, Conconi A, Cavalli F.** Treatment of ekstranodallymphomas. *Best Practice&research clinical hematology* Vol. 15, No:3, pp533-547,2002.
- 8- **Haris NL, Jaffe ES, Stein H et Al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361-1392
- 9- **Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS.**

- Canser surveillance series: Non-Hodgkin lymphoma incidence by histologic subtype in the united states from 1978 trough 1995. *J Nat Cancer Institute* 2000 92:1240-1251
- 10- **Nathvani B, Drachenberg M, Hernandez A** et Al. Nodal monocytoid B-cellymphoma (nodal marginal zone lymphoma) *Semi Hematol* 1999;36:128-38
 - 11- **Isaacson P** Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Semi Hematol* 1999;36:139-47
 - 12- **Isaacson P, Wright D.** Malignant lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue. A distinct B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410
 - 13- **Wiseman C, Kiao KT.** Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972, 29,1705-1712.
 - 14- **Wong WW, Schild SE, Halyard MY, Schomberg PJ.** Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast The Mayo clinic Experience. *J Sur Oncol.* 2002 May;80(1)
 - 15- **Armitage J Weisenburger D.** New aproach to clasifying Non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998;16: 2780-95.
 - 16- **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;95:802-6.
 - 17- **Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD,** et Al. Monocytoid B-cellymphoma:its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood* 1989;73:573-8
 - 18- **Thieblemont C, Bastion Y, Berger F** et Al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and non- gastrointestinallymphoma behaviour:analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-30
 - 19- **Coiffier B, Thieblemont C, Felman P,** et Al. Indolent nonfollicular lymphomas:characteristics, treatment, and outcome. *Semi Hematol.*1999;36:198208
 - 20- **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
 - 21- **Roggero E, Zucca E, Pinotti G** et Al. Eradication of *H. Pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Ann International Medicine* 1995;122:767-759
 - 22- **Zucca E, Roggero E, Delchier JC,** et Al. Interim evaluation of gastric Malt lymphoma responseto antibiotics in the on going LY03 randomised cooperative trial of observation vs chlorambucil af ter anti *Helicobacter* therapy. *Proceed Amer Society of Clin Oncol.* 2000;19:5a
 - 23- **Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A; Lavargne-Slove A** et Al: Resistance oft(11;18) positive gastric mucosa associate d lymphoid tissue lymphoma to *H. Pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
 - 24- **Tsang RW, Gospodarowitz MK,** et Al. Stage 1-2 MALT Lymphoma: Results of treatment with radiationtherapy. *Int J Rad Onk, Biopsy, Physics* 2001;50:1258- 1264.
 - 25- **Conconi A, Thiebleont C.** Activity ofrituximab in ekstranodal marginal-zone lymphomas (MALTt-type). *Blood.* ;98:807a(3354)
-