

PRIMÁRNÍ LYMFOMY ZAŽÍVACÍHO TRAKTU: I. KLASIFIKACE, PATOGENEZE A DIAGNOSTIKA.

PRIMARY LYMPHOMAS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: I. CLASSIFICATION, PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS.

TOMÍŠKA M., VÁŠOVÁ L., ADAM Z., NAVRÁTIL M., KRÁL Z., VORLIČEK J.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Primární lymfomy zažívacího traktu představují zvláštní typ nádorů, které mohou zůstat poměrně dlouhou dobu lokalizovány v postiženém orgánu. Je to charakteristické zejména pro lymfomy vycházející ze slizniční lymfatické tkáně MALT, jejichž počáteční stádia jsou často závislá na antigenní stimulaci *Helicobacter pylori*. Souhrnný článek popisuje některé zvláštnosti v patogenezi a klinickém průběhu onemocnění a zdůrazňuje potřebu specifického přístupu k této skupině nádorů, který se týká klasifikace, diagnostiky i určování rozsahu postižení, což pak má rozhodující vliv na stanovení optimální terapie.

Klíčová slova: ne Hodgkinův lymfom - zažívací trakt - MALT lymfom - *Helicobacter pylori* - diagnostika

Summary: Primary lymphomas of the gastrointestinal tract represent a special type of tumours, that may stay localized for a long time in the affected organ. This is a special feature of lymphomas arising from mucosa-associated lymphoid tissue, initial stages of which often depend on antigen stimulation by *Helicobacter pylori*. This review describes some peculiarities in the pathogenesis and clinical course of the disease and stresses the need of special approach to the classification, diagnostics and staging that have greater impact on optimal therapy.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma - gastrointestinal tract - MALT lymphoma - *Helicobacter pylori* - diagnostics

1. Koncept primárních lymfomů zažívacího traktu

Podle původní velmi striktní Dawsonovy koncepce z roku 1961 byly za primární považovány pouze lymfomy, které v čase zjištění postižení pouze zažívací trakt a přilehlé uzliny, neinfiltroují vzdálené uzliny, játra ani slezinu, s výjimkou možného prorůstání do sousedních orgánů a které navíc negeneralizují do 3 měsíců od zjištění choroby. Skutečný výskyt primárních lymfomů zažívacího traktu byl tímto přístupem podhodnocen a proto další vývoj vedl k volnějšímu pojetí, které lépe charakterizuje toto onemocnění. Většina autorů dnes používá definici podle Lewina z roku 1978.

Primární gastrointestinální lymfom (PGIL) je choroba predominantně ohraničená na zažívací trakt (GIT), bez předcházející periferní lymfadenopatie, která nese klinické rysy charakteristické pro onemocnění zažívacího systému. Podstatné je, že počáteční příznaky odpovídají histologicky potvrzenému postižení tohoto systému, přičemž leze zažívacího traktu je dominující a je proti ní zaměřena i léčba. PGIL je primárně extranodální nonHodgkinův lymfom, který se v pokročilém stádiu může šířit do uzlin a nebo do dalších extralymfatických orgánů.

Onemocnění se liší od primárně nodálních lymfomů, které mohou naopak druhotně infiltrovat zažívací trakt. Rozlišení je přitom důležité, protože některé typy PGIL zůstávají poměrně dlouho lokalizovány na oblast zažívacího traktu a mohou být léčeny lokoregionální terapií. V jednotlivých případech však nemusí být rozlišení primárních lymfomů od lymfomů sekundárně postižujících zažívací trakt snadné a proto byl také navržen koncept, podle něhož je lymfom považován za extranodální, pokud postižení uzlin nepřesahuje 25% celkového objemu nádoru. Tento koncept však není všeobecně přijat.

2. Historie

Zásadní pokrok v přístupu k PGIL přinesla nová koncepce mimouzlinových lymfomů, kterou v roce 1983 uvedli Isaacson a Wright na základě pozorování dlouho lokalizovaných lym-

fomů zažívacího traktu. Podle tohoto pojetí vychází velká část primárních lymfomů GIT z extranodální slizniční lymfatické tkáně (mucosa associated lymphoid tissue, MALT). V roce 1991 Wotherspoon poprvé popsal sružení infekce *Helicobacter pylori* (HP) s MALT lymfomem žaludku u skupiny nemocných. Fascinující pak bylo pozorování regrese maligního lymfomu po úspěšné antibiotické léčbě eradikující HP, popsané v roce 1992. Zvláštní chování tohoto nádoru, který zůstává dlouho ohraničen v místě svého vzniku, bylo pak vysvětleno pomocí koncepce antigenní závislosti v roce 1993 (8).

3. Etiopatogeneze

3.1. Vztah MALT lymfomů žaludku k infekci *Helicobacter pylori*

MALT lymfom vzniká častěji v oblastech s vysokým výskytem infekce HP a riziko jeho vzniku je u jedinců s protilátkami proti HP šestinásobně vyšší než u neinfikovaných osob (53). Více než 90% případů MALT lymfomů žaludku je diagnostikováno u nemocných s chronickou HP pozitivní gastritidou. Žaludeční sliznice za normálních okolností neobsahuje lymfatickou tkáň, na rozdíl od tenkého střeva. Lymfatická tkáň se zde však může vyvinout při imunitní odpovědi na antigenní stimulaci, k níž většinou dochází v důsledku infekce HP, mikroaerofilní G-tyčkovitou baktérií spirálovitého tvaru. U větší části nemocných s HP pozitivní gastritidou (54%) je možno v žaludku nalézt lymfatickou tkáň charakteru lymfoidních folikulů, která svým histologickým uspořádáním napodobuje lymfatickou tkáň Peyerových plaků terminálního ilea. Fyziologická funkce Peyerových plaků spočívá v pronikání buněk okrajové, marginální zóny lymfatického folikulu do povrchových epitelových struktur, kde slouží k zachycení antigenů přímo vstupujících do sliznice ze zevního prostředí. Tím se MALT liší od lymfatické tkáně mízních uzlin a proto se také MALT lymfomy odlišují od nodálních lymfomů.

Je zajímavé, že maligní lymfom zažívacího traktu vyrůstá častěji z míst, kde MALT není fyziologicky přítomna. Získaná

lymfatická tkáň žaludku se sice po úspěšné eradikaci HP obvykle pozvolna vytrácí, ale u některých nemocných dochází při přetrvávající antigenní stimulaci k manifestaci lymfoidní hyperplázie s rozvojem maligního lymfomu. Při vzniku lymfomu zřejmě hrají roli další faktory, jako specifický kmen HP, stupeň a doba přetrvávání infekce, jakož i faktory zevního prostředí a individuální náchylnost nemocného. U velké většiny HP pozitivních nemocných lze serologicky prokázat kmen exprimující **CagA protein**, který je faktorem virulence mikroba.

Cytogenetické studie ukazují, že B buňky M A L T lymfomu jsou pozárodečné paměťové B lymfocyty, které již prodělaly antigenní stimulaci a selekci. Poněvadž se však zdá, že nádorové imunoglobuliny byly odvozeny spíše autoantigenně než specificky proti HP, není dosud úloha přímé antigenní stimulace a konstantní přítomnosti antigenu HP pro vznik nádoru zcela jasná(11,31).

Nádorové B lymfocyty pravděpodobně nejsou stimulovány přímo samotným mikroorganismem HP, ale HP specifickými T lymfocyty a jejich cytokiny (37). Vzhledem k výskytu mnoha různých kmenů HP jsou tyto T lymfocyty specifické pro daný kmen. Proces stimulace B buněk T lymfocyty je závislý na přítomnosti antigenu a může být zpočátku reverzibilní, pokud je antigenní stimulace přerušena eradikací HP. Později se však M A L T lymfom stává na stimulaci nezávislým, dochází k jeho autonomnímu růstu a k disseminaci mimo žaludeční stěnu. Vývoj monoklonální populace může být důsledkem mutací genomu při persistující stimulaci B buněk specifickými T lymfocyty. Konečným důsledkem tohoto vývoje může být vznik velkobuněčného lymfomu vysoké malignity (59).

Vývoj žaludečního M A L T lymfomu je tedy etapovitý proces s následující posloupností:

- chronická gastritida sdružená s přítomností H. pylori
- M A L T lymfom nízké malignity
- difúzní velkobuněčný B lymfom.

Dosud však není zcela jasné, zda se velkobuněčný lymfom žaludku vždy vyvíjí v uvedené posloupnosti nebo může vzniknout i jako nové onemocnění (94). Podle některých autorů může být HP přímo nebo nepřímo zodpovědný za většinu primárních lymfomů žaludku.

Otevřena zůstává otázka úlohy dalších mikroorganismů v patogenezi M A L T lymfomu, například **Helicobacter heilmannii**. Tento mikrob se sice vyskytuje v populaci 300x méně často než HP a působí pouze mírnou gastritidu, ale relativně častěji se sdružuje s M A L T lymfomem žaludku (54,82).

3.2. Imunodeficitní stavy a P G I L

Zvýšená incidence non-Hodkinských lymfomů (NHL) je pozorována u imunodeficitních stavů, nezávisle na jejich etiologii. Většinu případů tvoří extranodální lymfomy s významným zastoupením gastrointestinální lokalizace. Patogeneze je většinou multifaktoriální. U nemocných se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS) se nyní pravděpodobnost rozvoje lymfomu po 3 letech trvání choroby blíží 30%, přičemž většinou jde o extranodální lymfom. Vliv iatrogení imunosuprese je markantní zvláště u nemocných po orgánové transplantaci, zejména pokud jsou léčeni cyklosporinem. Nejčastější lokalizací lymfomu je v takovém případě tenké střevo (17).

4. Klasifikace a terminologie

Současné rozdělení lymfomů zažívacího traktu vychází z R E A L klasifikace z roku 1994, která poprvé vytváří kategorii mimouzlinových lymfomů. M A L T lymfom je zde zařazen podle původu maligních buněk jako **extranodální B-buněčný lymfom marginální zóny**. Tento typ lymfomu je charakterizován především podle klinicko-patologických rysů, zatímco imunofenotypická a molekulárně genetická charakteristika má omezený význam. Naopak lymfom plášťové zóny (mantle cell lymphoma, M C L) a Burkittův lymfom, které se také čas-

to manifestují na zažívacím traktu, jsou dnes dobře charakterizovány podle molekulárně genetických abnormalit. Tabulka 1 uvádí běžně používané členění P G I L (70,96).

Tabulka 1. Histologická klasifikace primárních lymfomů zažívacího traktu.

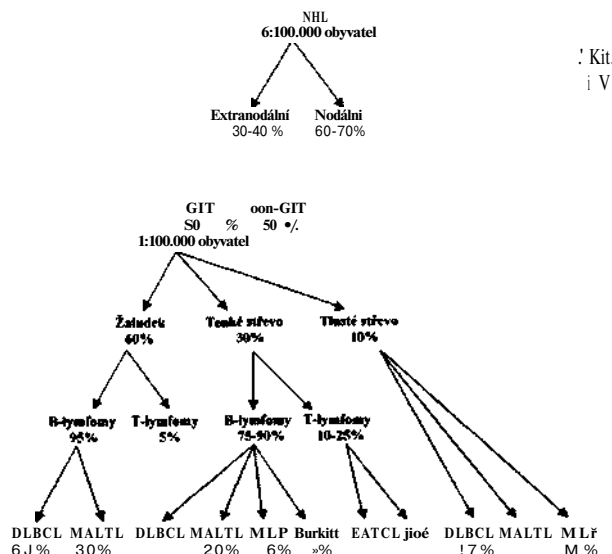
B buněčné:	Extranodální B-buněčný lymfom marginální zóny typu MALT Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) Mnohočetná lymfomatozní polypóza (MLP) Burkittův a Burkittoidní lymfom Imunoproliferační choroba tenkého střeva (IPSID) Jiné typy lymfomů odpovídající nodálním variantám
T buněčné:	T buněčný lymfom sdružený s enteropatií (EATCL) Jiné typy lymfomu nesdružené s enteropatií

Na základě výsledků nedávno publikované mezinárodní studie, která testovala praktickou využitelnost R E A L klasifikace, je doporučeno označovat termínem M A L T lymfom pouze variantu z malých buněk s nízkou malignitou. Rada patologů až dosud rozlišovala a mnozí stále rozlišují M A L T lymfom nízké a vysoké malignity podle zastoupení velkých buněk v histologickém preparátu (93). Tento pohled zdůrazňuje možnost přechodu M A L T lymfomu s malými lymfocyty do onemocnění vyšší malignity se zastoupením velkých B buněk v histologickém obraze. Biologické chování M A L T lymfomu s velkobuněčnou komponentou je však zcela odlišné od lymfomu z malých buněk a proto je nyní konsenzuálně doporučeno označovat jej jako **difúzní velkobuněčný B-lymfom** (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)(32).

5. Výskyt primárních lymfomů zažívacího traktu

Maligní lymfomy vyrůstající primárně mimo mízní uzliny, extranodální lymfomy, tvoří až 40% všech N H L. Extranodální lymfomy postihují nejčastěji právě zažívací trakt. P G I L tvoří přibližně polovinu všech extranodálních lymfomů, podle různých prací 40-70% případů (21,53). P G I L jsou téměř výlučně N H L, i když lokalizovaná forma Hodgkinovy choroby v žaludku a méně často ve střevě je také popisována (44)(Obr.1).

Obrázek 1: Výskyt primárních lymfomů zažívacího traktu (vlastní schéma sestavené z literárních údajů).



DLBCL, velkobuněčný B-lymfom vysoké malignity
MALT, MALT lymfom nízké malignity
MLP, mnohočetná lymfomatozní polypóza
EATCL, s enteropatií sdružený T-buněčný lymfom

Podíl PGIL na celkovém výskytu NHL je udáván v širokém rozmezí 4-20%, přičemž průměrně tvoří 12-13% všech případů NHL. Incidence PGIL, stejně jako ostatních extranodálních lymfomů a NHL vůbec, poslední dvě dekady stále narůstá a je nyní již více než 1-onemocnění na 100.000 obyvatel ročně (Finsko, Francie, Německo, ČR) (17,44,53). Stále stoupající incidence NHL může odrážet stárnutí populace, narůstající počet získaných imunodeficitních stavů, užívání imunosupresivních léků a také větší expozici toxickým chemikáliím, především pesticidům a ředidlům. Nárůst incidence extranodálních NHL je disproporcionálně vyšší proti nodálnímu NHL (96).

Primární gastrický lymfom (PGL) je proti adenokarcinomu žaludku relativně vzácné onemocnění, tvořící 2-8% všech žaludečních malignit. V posledních letech s poklesem incidence karcinomu žaludku a nárůstem incidence extranodálních lymfomů však může tento podíl narůstat i nad 10% (23). Velká část primárních žaludečních lymfomů jsou velkobuněčné B-lymfomy a pouze 20-30% tvoří NHL nízké malignity typu MALT. Přibližně 5% nemocných s PGL má T-buněčný lymfom žaludku (56,67,80). V nedávno publikované velké mezinárodní studii 1300 nemocných s NHL představovala incidence MALT lymfomu zažívacího traktu přibližně 4% všech případů NHL. Z celkového výskytu MALT lymfomů všech lokalizací tvořil MALT lymfom zažívacího traktu polovinu případů (32).

Primární lymfom tenkého střeva představuje asi 25% všech zhoubných nádorů tenkého střeva a 30% všech PGIL.

Primární lymfom tlustého střeva tvoří méně než 0,5%, podle různých prací pouze 0,2-0,4% všech kolorektálních neoplázií, ale 10-20% všech PGIL (17).

Mezi primárními střevními lymfomy je proti žaludečním relativně častěji zastoupen T-buněčný lymfom, který tvoří 10-25% všech primárních lymfomů střeva.

Vedle primárního postižení může být zažívací trakt infiltrován lymfomem i sekundárně, a to až u 25% nově diagnostikovaných primárně uzlinových NHL (43,67).

6. Diagnostika a staging PGIL

6.1. Klinické rysy onemocnění

Extranodální lymfomy se obecně prezentují především **lokalizovanými příznaky**, které odpovídají ložiskovému orgánovému postižení. PGIL mají přitom častější výskyt gastrointestinálních obtíží, než uzlinové lymfomy sekundárně se šířící do GIT. Systémové příznaky typu **B symptomů** se vyskytují u PGIL méně často než u nodálních variant, v průměru u 13% nemocných. Hodnocení úbytku hmotnosti je však problematické, protože ve většině případů odpovídá spíše lokálnímu postižení GIT než systémovým projevům. Horečka a noční pocení jsou častěji sruzeny s T-buněčným typem a nebo s intestinální lokalizací lymfomu.

Primární lymfom žaludku se prezentuje nespecifickými gastrointestinálními potížemi, mezi nimiž dominuje bolest v epigastriu, vyskytující až u 80% nemocných. Dalšími příznaky mohou být zejména nechutenství (30-54%), ztráta hmotnosti (24-62%), nevolnost (15-35%), celková slabost (13-62%) a krvácení do zažívacího systému u 20-22% nemocných (41, 43, 63,73,79). Ze systémových příznaků PGL byl v německé studii výskyt nočních potů u 19% a výskyt teplot pouze u 2,5% z 208 nemocných (41).

Průměrná doba od počátku příznaků do stanovení diagnózy je udávána 3-7 měsíců (7, 41, 67). V některých případech však mohou symptomy předcházet dlouhou dobu před stanovením diagnózy a mohou trvat i několik roků. Mezi primárními lymfomy nízké a vysoké malignity nejsou významné rozdíly ve výskytu obtíží.

Primární lymfom tenkého střeva se projevuje nejčastěji bolestí břicha při nekompletní (60%), nebo i kompletní střevní obstrukci (20%), ztrátou hmotnosti (40%), krvácením do střeva (28%) a příznaky malabsorpce (12%). Tyto příznaky mohou někdy předcházet stanovení diagnózy pouze několik dnů, ale jindy i déle než 1 rok (67).

U primárního lymfomu tlustého střeva je vedle bolesti břicha (30%) často přítomna krev ve stolici (43%), průjem, ztráta hmotnosti (9%), někdy i zácpa a nebo změna charakteru stolice (15).

U T-buněčných primárních lymfomů střeva se může objevit **výrazná eosinofilie**, která bývá způsobena produkcí cytokinů, především IL-5.

6.2. Endoskopické vyšetření

Endoskopický obraz maligního lymfomu je většinou necharakteristický a může být různorodý. V žaludku se onemocnění může endoskopicky nebo i radiograficky manifestovat jako **povrchové difúzně granulární postižení** se ztlustěním sliznice, někdy s obrazem dlažebních kostek, většinou s neostrým ohraničením. Jindy jde o **mnohočetné ulcerace a eroze** nebo naopak o **ztlustělé prominující slizniční řasy** či o **uzlovitou nádorovou hmotu**. U primárních lymfomů je většinou postižena oblast antra a nebo těla žaludku (43).

6.3. Endosonografie

Endoskopická ultrasonografie (EUS) umožňuje u lymfomu žaludku přesně zobrazit rozsah šíření nádoru žaludeční stěnou, zjistit přítomnost hlubokých vředů a nádorových hmot pronikajících jednotlivými vrstvami stěny do hloubky a také prokázat postižení regionálních mízních uzlin. Je doporučováno instilovat při EUS do žaludku 300 ml teplé vody bez bublin za účelem dobrého akustického kontaktu přístroje se stěnou. Žaludeční stěna má pak typický obraz pěti vrstev různé echogenity, který odpovídá histologickému uspořádání (65,84):

- vrstva 1 = povrchová slizniční vrstva
- vrstva 2 = hluboká slizniční vrstva (muscularis mucosae)
- vrstva 3 = podslizniční tkáň
- vrstva 4 = muscularis propria
- vrstva 5 = serosa

EUS umožňuje makroskopické rozlišení několika typů nádorového postižení žaludeční stěny:

- povrchově se šířící, superficiální typ
- difúzně infiltrující typ
- typ tvořící lokalizovanou nádorovou hmotu
- smíšený typ.

Při **povrchově se šířícím procesuje** většinou postižena druhá nebo třetí vrstva a nebo obě vrstvy současně. U **difúzně infiltrujícího typu** může být patrné difúzní transmurální nepravidelné ztlustění žaludeční stěny, vytvářející nepravidelný hypoechogenní obraz. Pětivrstevná struktura je rozlišitelná, ale je narušena normální architektura žaludeční stěny a hranice jednotlivých vrstev jsou nepravidelné. Ztlustění žaludeční stěny je popisováno, pokud je její tloušťka větší než 5 mm a nebo v případě jejího fokálního ztlustění. **Lymfomatózní nádorová masa** může být endosonograficky patrná jako lokalizované hypoechogenní ložisko se zřetelnými okraji, zejména ve třetí a čtvrté vrstvě. **Smíšený typ** zahrnuje kombinaci uvedených možností. EUS umožňuje zobrazení zvětšených paragastrických lymfatických uzlin, a to i v případě negativního obrazu při CT (počítačová tomografie) vyšetření (84).

EUS obraz nádorového postižení do určité míry koreluje s obrazem histologickým. Benigní infiltráty mají zpravidla nižší echogenitu než zdravá tkáň, zatímco neoplastická tkáň má ve většině případů vyšší nebo stejnou echogenitu. Povrchově se šířící typ a infiltrativní typ často odpovídají **MALT lymfomu nízké malignity**, který může vytvářet mnohočetné nepravidelné eroze až mělké vředy, zduřelé slizniční řasy s polypy či bez polypů, výjimečně větší vředové leze. Postižení zůstává v době diagnózy u většiny nemocných ohraničeno na vrstvu sliznice a podslizniční tkáň. Naopak histologickému obrazu **vysoké malignity** častěji odpovídá makroskopický typ prominující nádorové hmoty nebo velkých vředů, přičemž leze invadují hlouběji do svalové vrstvy žaludeční stěny i dále. Při posuzování paragastrických uzlin svědčí pro maligní postižení okrouhlý tvar uzliny, hypoechogenní obraz a blízkost uzli-

ny místu nejhlubší invaze nádoru (90). Přesnost takového hodnocení je udávána v rozmezí 60-83%. Senzitivita i specificita EUS se v blízké budoucnosti může se zdokonalením techniky dále zlepšit (26).

EUS je vhodná jak pro iniciační staging choroby, tak pro pravidelné sledování po provedené léčbě. Může prokázat intramurální postižení žaludeční stěny a vést k odběru vzorku v místě, které by se pomocí klasické endoskopie jevílo jako intaktní. EUS může také identifikovat nemocné s vysokým rizikem krvácení nebo perforace při transmurálním postižení, což ovlivňuje léčebný přístup.

Neoperační diagnostiku žaludečního lymfomu mohou provázet některé problémy, které je nutné brát do úvahy. V počátečním stádiu PGL, kdy se tumor jako časná leze šíří povrchově v mukóze a submukóze, může být obtížné odlišit od nenádorových lymfoidních infiltrátů, tzv. reaktivní lymfoidní hyperplázie. Další problém může představovat infiltrativně rostoucí lymfom, který při svém šíření žaludeční stěnou nemusí vytvářet žádné viditelné změny na sliznici a nemusí tedy být biopticky zastižen. Charakteristickým rysem maligního lymfomu GIT je častý mnohočetný, multilokulární výskyt lézí v různých místech žaludeční a střevní stěny. Histologický obraz se může v jednotlivých vzorcích významně lišit. U MALT lymfomu může mít transformace do vysokého stupně malignity fokální charakter a nemusí být při omezeném počtu vzorků zachycena. Bioptické vzorky získané konvenční technikou nemusí být dostatečné k přesnému určení diagnózy.

Extenzivní endoskopická bioptická technika dnes umožňuje získat dostatečný počet velkých vzorků, obsahujících sliznici i podslizniční tkáň. Rozsáhlejší vyšetření žaludeční sliznice, označované jako "**žaludeční mapování**", by mělo zahrnovat kromě vzorků z makroskopicky postižených míst i odběr z míst zjevně nepostižených, přinejmenším z oblasti antra a žaludečního těla, případně i fundu. Materiál je vyšetřován nejen histologicky a kultivací HP, ale v některých případech také imunohistochemicky a molekulární analýzou. Celkový počet vzorků běžně dosahuje 6-10 odběrů, někdy dokonce až 20 vzorků z různých míst (69,78). Některé práce doporučují velikost vzorku 1-2,5 cm v průměru. Japonští autoři uvádějí **metodu slizniční resekce**, při níž je instilací 2-3 ml fyziologického roztoku do podslizniční tkáň dosaženo vyzdvižení sliznice i s lézí a umožněn odběr velkého vzorku tkáňe, po jeho uchopení a vytáhnutí kleštěmi, za použití elektrokoagulace (83). V posledních letech se objevuje možnost **endoskopické punkce paragastrických uzlin** tenkou jehlou přes stěnu žaludku za ultrazvukové kontroly (26). Cytologické a flowcytometrické vyšetření takto získaného punktátu umožňuje rozlišení mezi reaktivními a maligními lymfocyty (90).

6.4. Morfologická diagnostika

Mikroskopický obraz MALT lymfomu napodobuje histologické uspořádání lymfatické tkáňe Peyerových plaků terminálního ilea. Pro MALT lymfom nízké malignity je charakteristická a diagnostická **multifokální lymfoepitelová leze**. Reaktivní nenádorový folikul je obklopen nádorovým buněčným infiltrátem v okolní tzv. marginální zóně. Jde o husté infiltráty malých nebo středně velkých buněk podobných centrocytům folikulárního centra, které mají obvykle více cytoplazmy než malé lymfocyty a jeví nepravidelnost buněčného jádra různého stupně. Tyto nádorové buňky proliferují do okolí, pronikají do epitelových struktur ležících nad folikulem, působí destrukci žlázek a vytvářejí tak obraz, označovaný jako lymfoepitelová leze nebo destrukce. Nádorové infiltráty často obsahují různé množství plazmatických buněk (14, 38,83).

Pokud jsou plazmacelulární rysy výrazné, může být obtížné odlišit od lymfoplazmocytárního lymfomu nebo extramedulárního plazmocytomu. V jiných případech mohou mít husté infiltráty malých lymfocytů jen nepatrné nepravidlosti jaderne membrány a obraz může být téměř nerozlišitelný od lym-

focytárního lymfomu z malých buněk. Směrem navnitř mohou nádorové buňky zužovat plášťovou zónu lymfocytů a v některých případech invadovat až do zárodečného centra folikulu. Tento obraz folikulární kolonizace může vést k obtížnému odlišení od folikulárního lymfomu (14).

Více než polovina případů primárního lymfomu žaludku jeví vyšší malignitu a obsahuje v histologickém vzorku významnou **velkobuněčnou komponentu**, která může být přítomna vedle typické lymfoepitelové leze nebo i samostatně. Tyto blastické formy, napodobující centroblasty, imunoblasty nebo plazmoblasty, mohou vytvářet shluky velkých buněk a nebo mohou vystupovat jako difúzně vymezené blasty mezi malými buňkami (3). Přítomnost velkobuněčné komponenty lymfomu zařivacího traktu zřejmě významně podmiňuje jeho agresivní biologické chování. Přitom může jít buď o transformaci původního MALT lymfomu nízké malignity nebo o nově vzniklý lymfom vysoké malignity. I když se předpokládá, že většina PGL vysoké malignity vyrůstá z původního MALT lymfomu, jsou reziduální rysy nízké malignity zjistitelné pouze u jedné třetiny případů, a to i v resekčním materiálu (53). Přítomnost lymfoepitelové leze není tedy pro diagnostiku PGL vysoké malignity nutná (38). Jak již bylo uvedeno, je nyní doporučováno nepoužívat pro tuto formu lymfomu s velkobuněčnou komponentou názvu MALT lymfom, ale označovat jej vždy jako **difúzní velkobuněčný B lymfom** (16,32).

Menší počet velkých buněk může být přítomen i u typického MALT lymfomu nízké malignity. V tomto případě však velké buňky netvoří shluky ani souvislé vrstvy a jejich počet nepřesahuje 10%. Někteří autoři však uvádějí signifikantně horší prognózu i u nemocných s difúzní velkobuněčnou komponentou již v rozsahu 1-10% buněk (14). U střevních lymfomů je rozlišení mezi nízkou a vysokou malignitou obdobné (28).

Klasické morfologické vyšetření bioptických vzorků však v mnoha případech neumožňuje přesné rozlišení mezi **reaktivním lymfoidním infiltrátem** a nádorovou lézí. Zejména malé bioptické vzorky nemusí zachytit všechny popsané histologické známky. Zastoupení nádorových buněk v preparátu tvoří často pouze 10-60% buněčné populace. Mnozí autoři klasifikují histologický obraz podle Wotherspoona (91, Tab.2).

Tabulka 2: Odstupňování histologického obrazu pro diagnózu MALT lymfomu podle Wotherspoona.

stupeň	histologický obraz
0	normální obraz
1	chronická aktivní gastritida
2	chronická aktivní gastritida s floridními lymfoidními folikuly
3	suspektní lymfoidní infiltrát v lamina propria, pravděpodobně reaktivní
4	suspektní lymfoidní infiltrát v lamina propria, pravděpodobně lymfom
5	B-buněčný MALT lymfom nízké malignity

Histologické vyšetření preparátu umožňuje při kvalitně odebraném dostatečně velkém vzorku zhodnotit hloubku **invaze nádoru** do podslizniční tkáňe, do muscularis propria nebo až do serozy, což má zásadní význam pro prognózu a terapii.

6.5. Imunofenotypická diagnostika

MALT lymfom nízké malignity vycházející z B buněk marginální zóny nemá zcela specifický imunofenotypický obraz. Nádorové buňky však charakteristicky nesou **typické znaky B-buněk** (pan-B znaky CD 19+, CD20+, CD22+ a povrchové imunoglobuliny s výjimkou IgD) a jsou ve většině případů **CD5-, CD10-, CD23-** (3, 25, 86, 88). MALT lymfom je také imunohistochemicky **cyklin D1 negativní**, na rozdíl od lymfomu plášťové zóny (78). Imunofenotypické znaky napomáhají rozlišení MALT lymfomu od folikulárního lymfomu (kde 60% nemocných má CD10+ nádorové lymfocyty), lymfomu

plášťové zóny (většina nemocných má CD5+ a cyklin D1 pozitivní nádorové buňky) a lymfocytárního lymfomu z malých buněk (CD5+), které také mohou postihovat zaživací trakt. Nově se zdá, že **výrazná exprese CD75** svědčí pro přítomnost velkobuněčné komponenty M A L T lymfomu a pro jeho vyšší proliferační aktivitu a více agresivní chování. Typický M A L T lymfom nízké malignity jeví bud nízkou expresi CD75 a nebo je CD75- (3).

Imunohistologická analýza je jednou z možností **průkazu monoklonality** postižení. Protože většina lymfomu zaživacího traktu jsou **B-buněčné nádory**, můžeme monoklonalitu prokázat pomocí **unimodální exprese** jednoho typu **lehkých řetězců**, kappa nebo lambda, na povrchu buněk infiltrátů. Na rozdíl od nádoru, nenádorový proces vykazuje bimodální expresi obou typů lehkých řetězců. Imunohistologické vyšetření je možné i z klasických parafinových bioptických vzorků po jejich speciálním zpracování.

Vzhledem k faktu, že normální poměr kappa/lambda na B buňkách je přibližně 2:1, považuje mnoho autorů za příznačný pro monoklonalitu poměr větší než 3:1 (případně než 6:1) nebo menší než 1:1 (případně menší než 1:2). Přesnější je hodnocení pouze na B lymfocytech, čímž jsou eliminovány buňky s nespecificky vázanými imunoglobuliny, jako mohou být histiocyty nebo aktivované T lymfocyty. Takto je možno pomocí dvoubarevné analýzy hodnotit expresi lehkých řetězců Ig pouze na buňkách s typickými B buněčnými znaky, například na CD 19+ nebo CD20+ buňkách (1). Posouzení monoklonality podle poměru kappa/lambda však není zcela specifické, protože v jednotlivých případech byl pozorován i poměr 7:1 nebo 8:1 u reaktivních nenádorových změn (22). Zajímavé je, že u M A L T lymfomu je popisován častější výskyt exprese lambda řetězců (35).

Flowcytometrické vyšetření vyžaduje dostatečně velký čerstvý vzorek nefixované buněčné suspenze. Suspenzi buněk lze připravit z nativního bioptického vzorku uzliny a také trepanobioptického vzorku kostní dřeně. Imunofenotypický průkaz monotypického imunoglobulinu může selhávat pro příměs normálních lymfocytů. I v nádorovém ložisku se totiž vedle monoklonálních B lymfocytů vyskytují také polyklonální B lymfocyty. V jedné práci se zastoupení monoklonálních B buněk ve vzorku z maligního lymfomu pohybovalo v rozmezí 1-67%, přičemž většina vzorků obsahovala v průměru kolem 8% polyklonálních B buněk (1).

Flowcytometrické potvrzení **T buněčné monoklonality** je méně spolehlivé. Je možno na ni usuzovat z chybění jednoho nebo více pan-T buněčných antigenů, ale definitivní průkaz není v současné době možný bez použití molekulárně biologických technik.

6.6. Molekulárně genetická diagnostika

Cytogenetické studie byly u lymfomu zaživacího traktu až dosud prováděny zřídka, částečně vzhledem k nedostatečné velikosti bioptických vzorků. Extranodální lymfomy obecně nemají z cytogenetického hlediska tak charakteristický obraz, jako některé nodální varianty.

MALT lymfom je cytogeneticky heterogenní nádor. Nejčastěji popisovanou abnormalitou je **trisomie chromozomu 3**, přítomná u 56-85% případů, avšak její výskyt není udáván souhlasně všemi autory. Z patogenetického hlediska může být zajímavější **translokace t(11;18)(q21;q21)**, která je zjišťována u 30-40% MALT-lymfomů nízké malignity, včetně lymfomu žaludku (5, 16, 53, 58, 62, 78). U většiny nemocných je přítomna jako jediná cytogenetická abnormalita a mohla by identifikovat lokalizaci onkogenu důležitého v patogenezi M A L T lymfomu (5). Translokace t(11;18)(q21;q21) pravděpodobně vede k fúzi dvou genů, a to API2 genu pro inhibitor apoptózy a nově identifikovaného genu s označením M L T , jehož funkce dosud není známa. Vznik fúzního genu API2-MLT by mohl mít za následek zvýšenou inhibici apoptózy, která byla u M A L T lymfomu již popsána (18). Uvedená translokace se

jeví jako specifický marker M A L T lymfomu nízké malignity a nevyskytuje se u nemocných s velkobuněčnou komponentou (16,62).

U nemocných s histologickým typem vysoké malignity jsou naopak zjišťovány **komplexní karyotypové změny**, včetně trisomie chromozomu 3 nebo jiných chromozomů, podobně jako u pokročilých stádií uzlinových lymfomu vysoké i nízké malignity. Trisomie chromozomu 3 jako nejčastější karyotypová změna M A L T lymfomu může tedy spíše charakterizovat progresi choroby než její vznik (62).

Molekulárně genetickými metodami může také být potvrzena **monoklonalita nádoru** (11, 78). Genová analýza však prokazuje klonální populaci až pokud ji tvoří alespoň 1-5 % všech přítomných buněk (71, 91). Dnes používanou PCR analýzou (polymerázová řetězová reakce) s průkazem přeuspořádání těžkého řetězce imunoglobulinu je monoklonalita onemocnění prokazována pouze u 80% M A L T lymfomu a metoda selhává v průkazu monoklonality až u 20% nemocných (71,91). Na druhé straně je literárně udávána falešná pozitivita u 10-15% vzorků, které nevykazují histologické známky lymfomu (53). Detekce monoklonality může předcházet histologickou diagnózu lymfomu i o několik měsíců a po léčbě často přetrvává i když histologické vyšetření je již negativní. Hodnocení monoklonality pomocí PCR tedy nemůže být používáno namísto histologického průkazu M A L T lymfomu, protože může prokazovat i drobné benigní klonny lymfocytů (10, 59, 78,87).

Klasická histologická lymfoepitelová leze tak zůstává zlatým standardem diagnostiky M A L T lymfomu a u typických případů není PCR průkaz monoklonality nutný (71). Senzitivita lymfoepitelové leze může však být nižší než u PCR, a proto je v primární diagnostice PCR indikována spíše u histologicky netypických hraničních obrazů. V těchto případech může u některých nemocných být PCR pozitivní a svědčit tak pro monoklonalitu postižení. Takový nemocný by pak měl být léčen a sledován stejným způsobem jako typický M A L T lymfom.

PCR je také užitečnou metodou pro sledování nemocných po provedené terapii. Molekulární regrese může být významně opožděna proti regresi histologické, takže PCR zůstává monoklonální u poloviny nemocných (50-70%) v kompletní histologické remisi a u některých nemocných dokonce ještě déle než 3 roky po jejím dosažení (59).

V poslední době se ukazuje, že molekulární změny by mohly charakterizovat i histologicky typ malignity PGL. **Abnormality p53** jsou častěji nacházeny u lymfomu vysoké malignity a někteří autoři soudí, že mutace p53 mohou být sdruženy s histologickou transformací M A L T lymfomu nízké malignity do onemocnění vysoké malignity (60, 78). Pomocí molekulárně genetického vyšetření je také možno posoudit původ velkobuněčné komponenty lymfomu. Při testování klonality velkobuněčné a malobuněčné komponenty multifokálního M A L T lymfomu žaludku u téhož nemocného ukazují některé práce na současnou přítomnost různých nepříbuzných klonů (51,59).

6.7. Průkaz infekce Helicobacter pylori

Přítomnost HP v zaživacím traktu je možno prokázat různými invazivními i neinvazivními testy (24). **Histologický průkaz** v bioptických vzorcích žaludeční sliznice závisí na místě odběru a na počtu odebraných vzorků. Nejvyšší výtěžnost má odběr z oblasti antra, přičemž vyšetření dvou odebraných vzorků významně zvyšuje záchyt proti vyšetření pouze jediného vzorku. Dostupnost jednoduchých histochemických barvení dnes umožňuje snadné zjištění přítomnosti HP. Materiál z biopsie může být **kultivován na HP** s možností stanovení citlivosti mikroba na antibiotika. Bioptický vzorek může být vyšetřen také **rychlým ureázovým testem**, který poskytuje výsledek do 3 hodin po odběru. HP totiž obsahuje enzym ureázu, který štěpením močoviny tvoří amoniak a bikarbonát, čímž si mikroba zajišťuje neutralizaci kyselého žaludečního prostředí ke

svému přežití. Ureázy využívá také **dechový test** po perorálním podání močoviny značené radioizotopem ^{13}C . Pokud je přítomen HP, mikrobiální ureáza štěpí podanou močovinu, bikarbonát je vstřebán a izotop uhlíku pak vydýchán ve formě CO_2 , který je v dechu měřen. Dechový test má senzitivitu i specifitu přes 90%, provádí se nalačno a po provedení hygieny ústní dutiny. Pozitivitu může rušit nedávné užití antibiotik. Dechový test je nejvýznamnějším způsobem sledování pozitivitu HP po provedení eradikační léčbě. **Serologický průkaz protilátek** ve třídě IgG sice neumožňuje rozlišení čerstvé infekce od starší, ale úspěšná eradikace mikroba je provázena progresivním poklesem titru protilátek. Novější testy stanovující protilátky proti vysokomolekulárním bílkovinám zevní membrány HP mají vyšší senzitivitu i specifitu (> 90%) než testy starší. Nedávno byla vyvinuta metoda průkazu **antigenu HP ve stolici** pomocí imunoeseje (46). Senzitivita i specifita testu byly v porovnání se standardními metodami průkazu HP vysoké, přesahující 90%. Průkaz ve stolici by proto mohl být používán rutinním způsobem, přičemž je levnější než klasický dechový test. Živé bakterie nejsou podmínkou pozitivitu, takže test může být používán i v průběhu eradikační léčby. Tabulka 3 ukazuje přehled různých metod průkazu HP.

Tabulka 3. Metody průkazu Helicobacter pylori

I. Endoskopické metody:

enterotest (rychlý ureázový test)	rychlý orientační průkaz, výsledek do 3 hodin
histologický průkaz v bioptickém vzorku	senzitivita závisí na místě odběru závislost na místě odběru a počtu vzorků
kultivační průkaz	maximální výtěžnost z oblasti antra možnost zjištění citlivosti na antibiotika

2. Metody nezávislé na endoskopii:

dechový test po orální značené ^{13}C močoviny	nalačno, po hygieně dutiny ústní negativita po nedávné léčbě antibiotikem
průkaz sérových protilátek ve třídě IgG	skriningový test, po eradikaci HP titr klesá
průkaz antigenu HP ve stolici	pozitivita i při léčbě

Je třeba zdůraznit, že v případě negativy běžných testů je u nemocných s MALT lymfomem doporučeno serologické testování. Pozitivita HP stanoveného běžnými testy totiž může přechodně vymizet po předcházející náhodné antibiotické léčbě a nebo se může jednat o sekundární ztrátu HP při progresi nádoru. Je zajímavé, že frekvence přítomnosti HP ve sliznici klesá s narůstající hloubkou postižení žaludeční stěny nádorem a také s pokročilejším klinickým stádiem choroby a histologickým stupněm vysoké malignity. Mohlo by to znamenat, že HP má tendenci vytrácet se s postupující progresí žaludečního lymfomu (78).

6.8. Staging primárních lymfomu zažívacího traktu

PGIL jsou dnes obvykle klasifikovány podle rozsahu postižení do stádií choroby podle Musshoffovy modifikace systému z Ann Arbor. Od konference v Luganu v roce 1993 je používána upravená verze tohoto staging systému (A. Rohatiner 68, 78, Tab.4).

Řada autorů používá podrobnější rozdělení prvního stádia na **stádium I**, které určuje časný lymfom lokalizovaný ve sliznici až submukoze a další **stádium 2**, kdy nádor invaduje žaludeční nebo střevní stěnu za hranici submukozy.

Označení jednotlivých stádií není v literatuře zcela jednotné. Mnoho autorů používá před římským číslem označení E, které znamená primární postižení extralymfatického orgánu. Jindy je používáno i indexu E nebo velkého písmene E za římským číslem k označení penetrace nádoru přes serózu do extralymfatického orgánu sousedícího se žaludkem nebo střevem. Někteří autoři rozlišují stádium III, které značí infiltraci

Tabulka 4. Staging PGIL podle konference v Luganu 1993.

Stádium I	nádor lokalizovaný v zažívacím traktu soliterní ložisko mnohočetné nesouvisející leze
Stádium II	nádor šířící se z primárního místa do dutiny břišní Uzlinové postižení: IIa lokální paragastrické/paraintestinální uzliny IIb vzdálené paraaortální, parakavální a jiné uzliny mezenterální uzliny u intestinálního lymfomu Postižení přilehlých struktur: IIc penetrace přes serózu do přilehlých struktur (pankreas, tlusté střevo, břišní stěna apod.)
Stádium IV	diseminované extranodální postižení, nebo GI leze se supradiafragmatickým nodálním postižením

supradiafragmatických mízních uzlin spolu s postižením zažívacího traktu, což jiní autoři řadí ke stádiu IV.

U PGL již v současné době pro přesný staging choroby není nutné provádět operaci. Pomocí endoskopie, EUS a CT je možné stanovit správný rozsah postižení až u 95% nemocných. CT vyšetření žaludku dává lepší informaci, pokud je žaludek předem distendovaný vzduchem. Čím hlouběji zasahuje lymfom do žaludeční stěny, tím častější je výskyt postižení okolních uzlin. Z hlediska klinické praxe je zvláště důležité **rozlišovat mezi stádii II a III**, mezi nimiž vzniká signifikantní rozdíl v prognóze. Znamená to, že stádia I a II se chovají jednotně jako prognosticky příznivá skupina, na rozdíl od pokročilejších stádií III a IV. Z tohoto pohledu je pro nemocného nepříznivý nález infiltrovaných vzdálených nitrobřišních uzlin, především uzlin paraaortálních a parakaválních. Většina nemocných s PGL, podle různých autorů 55-83%, má při zjištění choroby lokalizované onemocnění ve stádiu I nebo II (13,67,95). Pacienti s primárními lymfomy střeva mají obvykle již na počátku pokročilejší stádium než nemocní s PGL (29,67).

Vhledem k relativně častému postižení různých i nesouvisejících etází GIT je na mnoha pracovištích stanovován **rozsah postižení zažívacího traktu** pomocí rentgenkontrastního vyšetření tenkého střeva a ileokolonoskopického vyšetření. Francouzští autoři udávají výskyt mnohočetných lézí GIT u 18% nemocných s PGIL (73). Otázka vyšetřování GIT je poněkud kontroverzní. Pracoviště orientovaná gastroenterologicky zpravidla kompletně vyšetřují GIT, což nemusí mít velký záchyt, ale vede k častějšímu stanovení stádia IV (38). Standardní postup zahrnuje i vyšetření oblasti Waldayerova mízního okruhu otorinolaryngologem.

U pokročilého onemocnění je nejčastějším místem vzdáleného postižení slezina a pak kostní dřeň. U stádií I a II by měla být provedena v rámci iniciačního stágingu **oboustranná trepanobiopsie** z lopaty kosti kyčelní. U MALT lymfomu je však možno očekávat postižení kostní dřevě v lokalizovaném stádiu pouze u 7,5% a bez ohledu na stádium u 17% nemocných (27, 86). Kontrastuje to s vysokým výskytem infiltrace kostní dřevě u nodálních lymfomu nízké malignity již při zjištění diagnózy (70%). U stádia IV není již vyšetření kostní dřevě nutné, protože neovlivní terapeutický přístup. Názory na

Tabulka 5. Vyšetření potřebná pro primární staging PGIL.

anamnéza, klinické a laboratorní vyšetření, LD, beta-2-mikroglobulin
endoskopie
endosonografie žaludku a duodena
kolonoskopie, případně i enteroskopie
ultrasonografie břicha
CT vyšetření břicha
rtg kontrastní vyšetření tenkého střeva, enteroklýza
O R L vyšetření oblasti Waldayerova mízního okruhu
rtg hrudních orgánů (popřípadě CT hrudníku)
trepanobiopsie

potřebu **flowcytometrické analýzy** vzorků kostní dřeně se liší. Za předpokladu kvalitního zpracování, kdy trojbarevná analýza je minimálním standardem, je imunofenotypické vyšetření vhodnou metodou pro staging choroby. Tabulka 5 uvádí přehled diagnostických metod pro kompletní staging PGIL.

Podle individuální situace mohou být indikována některá další vyšetření, jako biopsie jater, diagnostická lumbální punkce, scintigrafie skeletu, bronchoskopie nebo CT mozku. Přesný kompletní staging choroby je však zcela nezbytný pouze u nemocných, kteří jsou následně léčeni lokoregionální terapií.

7. Prognostické faktory

Prognóza lymfomů zažívacího traktu se liší zejména podle lokalizace nádoru a rozsahu postižení. Nemocní s primárními lymfomy žaludku přežívají v průměru déle než nemocní se střevními lymfomy (17, 23, 29, 41, 67). Prognóza PGIL se významně zhoršuje s pokročilejším stádiem onemocnění a také s infiltrací nádoru do hloubky žaludeční nebo střevní stěny, zvláště při jeho pronikání přes serózu (40, 56, 73). Nemocní s velkou masou nádoru, přesahující v největším rozměru podle různých autorů 5 cm nebo 10 cm, mají obvykle méně příznivý průběh onemocnění (67,73,75).

Názory na význam histologického typu pro celkovou prognózu se mezi autory liší a většina prací nenachází u lymfomů vyšší malignity horší prognózu (2,29,40,41,73). Může to odrážet skutečnost, že klinická agresivita lymfomů je pouze částečně závislá na jeho histologickém obrazu. Mnozí autoři však nacházejí u lymfomů vysoké malignity již na počátku choroby infiltraci do hlubších vrstev žaludeční nebo střevní stěny. Přitom makroskopický typ povrchově se šířícího lymfomu zůstává déle ohraničen na zažívací trakt a zpravidla má lepší průběh, než typ infiltruující hlubší vrstvy stěny GIT (56). Podle dvou velkých studií mají však nemocní s histologickým typem vyšší malignity horší prognózu, i když pouze v lokalizaci žaludeční a nikoliv střevní (56,67). Horší průběh choroby je také pozorován u T-buněčných lymfomů proti lymfomům B-buněčným (56).

Někteří autoři používají **mezinárodní prognostický index IPI** i pro nemocné s PGIL. Jednotlivé faktory IPI ve většině studií s prognózou PGIL významně korelují. Tabulka 6 shrnuje faktory nepříznivé prognózy primárních lymfomů GIT podle různých literárních odkazů (2,13,17,73,75,81,86).

Tabulka 6. Faktory špatné prognózy nemocných s PGIL podle různých studií.

pokročilé stádium onemocnění (Ii) a vyšší
hloubka infiltrace stěny žaludku nebo střeva přesahující submukózu
penetrace přes serózu
velikost nádorové hmoty (nádor>5cm nebo >10 cm, bulky disease)
lokalizace ve střevě, proti lokalizaci v žaludku
histologický typ vysoké malignity u lymfomů žaludku
T-buněčný lymfom proti B-buněčnému lymfomu
věk vyšší než 60 roků
špatný performance status (podle WHO stupeň 2 nebo vyšší)
přítomnost B symptomů, zvýšená teplota
vysoká hladina laktátdehydrogenázy v séru
vysoká hladina beta-2-mikroglobulinu v séru
nízká hladina sérového albuminu

8.1. Primární maligní lymfomy žaludku

Většina PGL původně vychází z MALT. Vrchol výskytu je udáván až v 7.dekadě života, s průměrným věkem při zjištění diagnózy 60-65 roků (věkové rozmezí 29-88 roků)(53). Onemocnění se tedy může vyskytnout téměř v jakémkoliv dospělém věku. Zastoupení podle pohlaví se liší v různých souborech nemocných, většinou s mírnou převahou mužů, průměrně

1,7:1. Mezi městským a venkovským obyvatelstvem není rozdíl ve výskytu (21).

Lymfomy žaludku vycházející z MALT se vyznačují pomalým infiltrativním růstem. V časně fázi choroby je nádor omezen na sliznici a podslizniční tkáň a relativně dlouhou dobu se šíří povrchově v žaludeční stěně aniž by byly postiženy mízní uzliny. Většina nemocných má proto při zjištění diagnózy lokalizované onemocnění ve stádiu I nebo II, a to i u lymfomů vysoké malignity. Nádor však může mít také podobu solitární nádorové masy o velikosti až přes 10 cm, a to i ve stádiu I. Šíření do přilehlých lymfatických uzlin je považováno za pozdní manifestaci choroby. Zajímavé je, že MALT lymfom zůstává dlouho lokalizován ve sliznici i v případech multifokálního výskytu. Relapsy onemocnění mohou nastávat i po dlouhých letech, často opět ve sliznici zažívacího systému.

Toto zvláštní **biologické chování** může znamenat, že MALT lymfomy a některé další primární lymfomy GIT, zejména mnohočetná lymfomatózní polypóza, představují biologicky odlišnou skupinu nádorů. Existují důkazy, že maligní lymfocyty mohou využívat fyziologické cesty, kterými za normálních okolností lymfocyty recirkulují do slizniční tkáň. V práci japonských autorů byl specifický slizniční "**homing receptor**", identifikovaný jako **integrin alfa₄ beta₇**, exprimovaný na nádorových lymfocytech u velké většiny nemocných s MALT lymfomy nízké malignity, ale také u jiných T i B buněčných lymfomů střeva (MLP a EATCL). Schopnost nádorových lymfocytů rozpoznávat slizniční místa pomocí těchto receptorů může vysvětlit tendenci k lokalizované formě choroby i multifokální slizniční disseminaci lymfomů a jeho relapsy ve vzdálených místech sliznice (19,20).

Primární lymfom žaludku se může vyskytnout i současně s **adenokarcinomem žaludku**, nebo jej následuje (4). Rozsah lymfomů je spíše větší než adenokarcinomu, ale prognóza závisí především na chování adenokarcinomu (57).

8.2. Primární maligní lymfomy střeva

Makroskopicky mohou střevní lymfomy vytvářet 4 různé typy postižení střeva: anulární nebo ploché ložiskové leze, aneurymatické leze, velká prominující nádorová ložiska a mnohočetné lymfomatózní polypózní leze.

Na **tenkém střevě** se lymfom může prezentovat podobně jako v oblasti žaludku pod obrazem MALT lymfomů nízké malignity nebo častěji pod obrazem velkobuněčného lymfomu (DLBCL). Makroskopický vzhled **B-buněčných lymfomů** je charakterizován spíše anulárními a polypoidními lézemi v distálním ileu, které převažují u nemocných v západních zemích. Naproti tomu **T buněčné lymfomy** postihují častěji jejunum a duodenojejunální přechod, vytvářejí zde ulcerující leze a tento typ postižení charakterizuje spíše mediteránní typ lymfomů. Poměrné zastoupení T buněčných lymfomů ve střevě je však i v západních zemích častější než činí jejich zastoupení v oblasti žaludku. Primární lymfomy tenkého střeva mají při zjištění choroby obvykle pokročilejší staging onemocnění než PGL (29, 86).

Většina nemocných s **primárním lymfomem tlustého střeva** má histologický typ vysoké malignity, který byl ve studii amerických autorů zjištěn u 83% těchto nemocných, přičemž difúzní velkobuněčný lymfom tvořil 57% všech případů lymfomů tohoto oddílu střeva (15). Část nemocných má v lokalizaci tlustého střeva typický MALT lymfom nízké malignity. Pokud lymfom tlustého střeva infiltruje muscularis mucosae a autonomní nervový plexus, může vést k atonii a dilataci střeva. Slizniční ulcerace mohou mít za následek akutní nebo chronické krvácení, zatímco transmuralní postižení může vést k perforaci a tvorbě píštěli. Nádor může tvořit polypoidní masy typické pro MLP, ale někdy i prstenčité leze napodobující karcinom (52). Mezinárodní prognostický index IPI byl ověřen jako významný rizikový faktor pro celkové přežívání nemocných i u lymfomů tlustého střeva (15).

8.2.1. Mnohočetná lymfomatózní polypóza zažívacího traktu
Onemocnění poprvé popsané Cornesem v roce 1961 je vzácným typem NHL, který vytváří mnohočetné lymfomatózní polypy v různých, často i nesouvisejících etážích GIT. Tyto polypy mohou mít vzhled malých nodulárních nebo polypoidních nádorů velikosti od 2 mm do několika centimetrů v průměru a v některých případech mohou postihovat téměř celý zažívací trakt. V žaludku bývá makroskopický vzhled velkých řas a polypů, z nichž některé mohou být ulcerovány. Charakteristickým rysem je nápadná tendence k šíření v průběhu zažívacího traktu, ale také k šíření extraintestinálnímu. M L P tedy představuje mezi ostatními P G I L samostatnou odlišnou jednotku (73).

Isaacson v roce 1984 poprvé charakterizoval M L P jako **střevní manifestaci lymfomu pláštěvé zóny** (mantle cell lymphoma, MCL) a všiml si její špatné prognózy. I když dnes většina případů M L P skutečně odpovídá extranodálnímu MCL, může podobný makroskopický obraz být vzácně přítomen také u folikulárního lymfomu, IPSID, EATCL, u MALT lymfomu a dokonce i u chronické lymfatické leukémie (33,49).

M L P je tedy heterogenní skupinou nádorů, jejichž výskyt tvoří 2-9% všech P G I L (33, 67, 73). Postihje zřetelně častěji muže (75%), průměrný věk při zjištění diagnózy je přibližně 63 roků. Interval od prvních příznaků do stanovení diagnózy činí přibližně 5 měsíců (0-9). Častými počátečními příznaky jsou bolest břicha, průjem a krvácení do střeva. Až 80% nemocných udává ztrátu tělesné hmotnosti a únavu.

Nejčastěji postiženou etáží je tlusté střevo (90%), dále tenké střevo (88%) a rektum (60%), méně často žaludek (60%) a duodenum (52%). Již na počátku choroby je až u 40% nemocných zjišťována velká nádorová hmota, většinou v ileocéální oblasti. Mezenterální lymfatické uzliny jsou postiženy u 90% a periferní uzliny u 40% nemocných. Při podrobném stagingu má asi 70% nemocných již při zjištění diagnózy pokročilé IV. stadium onemocnění. Kostní dřeň je postižena u poloviny nemocných, Waldayerův kruh u 32% a játra u 27% nemocných. Zvýšené LD udávají francouzští autoři pouze u 10% nemocných a lymfocytózu v periferní krvi jen výjimečně (73).

V histologickém obraze je sliznice v typickém případě postižena uzlovitými infiltráty složenými z malých nebo středně velkých lymfocytů napodobujících centrocyty, bez tvorby zřejmých zárodečných center. Uzly destruuji muscularis mucosae a šíří se do submukozy. Slizniční klky nad těmito uzly jsou zkrácené až vyhlazené, ale povrchové vrstvy sliznice jsou ušetřeny nádorové infiltrací. Obvykle není přítomna invaze lymfocytů do epitelu ani lymfoepitelová leze (49). Sekundární transformace M L P do velkobuněčného lymfomu je extrémně vzácná (39). Na rozdíl od MALT lymfomu je v mikroskopickém obraze nádorová infiltrace u M L P jednodušší. Přes uvedené rozdíly byly v jednotlivých případech M L P pozorovány leze podobné lymfoepitelovým a rozlišení mezi MALT lymfomem a M L P nemusí být jednoznačné (73).

M L P je B-buněčný lymfom s histologickým typem nízké malignity, jehož nádorové lymfocyty pocházejí ve většině případů z pláštěvé zóny folikulu (pre-germinální naivní B lymfocyty). Imunofenotypický obraz vykazuje v takovém případě vcelku konstantně přítomnost B-buněčných markerů CD19+, CD20+, CD22+, dále jsou exprimovány povrchové těžké řetězce IgM a IgD a je zjištělná monotypická exprese lehkých řetězců kappa nebo lambda, zatímco T-buněčný marker CD3 je negativní. Konstantně je prokazována CD10 negativita a CD5 pozitivita. M L P se tak ve většině případů jeví jako protějšek nodálního MCL (33, 50,73). Imunohistochemicky je také možno u většiny nemocných prokázat expresi cyklinu D1 (17). Francouzští autoři udávají ve skupině 31 nemocných vysoký výskyt exprese bcl-2 proteinu, který může být využit i pro diagnostiku (73).

U M L P je také pozorována **exprese slizničního homing receptoru $\alpha_4\beta_7$** na nádorových lymfocytech, která umožňuje tkáňově-specifické zakotvení buněk ve sliznici GIT pomoci

adhezivní molekuly přítomné v cévním endotelu. To může dobře vysvětlit charakteristické postižení dlouhých oddílů střeva včetně nesouvisejícího segmentárního postižení různých úseků, často pozorované již při zjištění M L P a může vysvětlit i způsob slizniční diseminace tohoto nádoru (39,73).

Na M L P je třeba myslet vždy při zjištění mnohočetných polypů na sliznici zažívacího traktu. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit benigních i maligních polypoidních neoplázií, včetně lézí epitelového původu, které mohou být makroskopicky podobné (39). Difúzní lymfomatóza tlustého střeva může napodobovat i střevní zánětlivé onemocnění. V literatuře je popsán i případ T-buněčného lymfomu nízké malignity s rozsáhlým postižením střeva, který napodoboval M L P a v úseku kolorekta měl obraz podobný ulcerózní kolitidě (34).

8.2.2. S enteropatií sdružený T-buněčný lymfom (enteropathy associated T-cell lymphoma, EATCL)

Nemocní s céliakií mají 200-násobné riziko vzniku maligního lymfomu střeva a céliakie tak může být považována za prekancerózu (96). Pacienti nedodržující bezglutenovou dietu mají pravděpodobně vyšší riziko vzniku EATCL, podobně jako starší nemocní s nově zjištěnou céliakií. V jedné studii byl pozorován vývoj lymfomu u 10% nemocných během 4 roků po zjištění diagnózy céliakie, pokud se choroba manifestovala až po 50. roce života (61). EATCL se obvykle vyvíjí po dlouhotrvajícím průběhu céliakie, ale obě choroby mohou být diagnostikovány i současně. EATCL je většinou zjištěn v 6.-7. dekadě života s mediánem věku 57 let, ale sporadicky může vzniknout i u mladých jedinců. Nemoc je častější v Evropě než v Severní Americe.

Iniciální příznaky zahrnují většinou bolesti břicha, ztrátu hmotnosti, známky malabsorpce a průjem, ale u mnoha nemocných se choroba manifestuje akutně příznaky obstrukce nebo perforace tenkého střeva a může dojít k masivnímu krvácení. Ve studii skotských autorů mělo ze 26 nemocných s EATCL při zjištění choroby bolest břicha 69%, ztrátu hmotnosti 58%, nevolnost a zvracení 38% a perforaci střeva také 38% pacientů. Pouze u 35% těchto nemocných předcházela diagnóza céliakie diagnózu EATCL, zatímco v 65% byly obě choroby zjištěny současně (47).

Makroskopicky jsou patrná ulcerující ložiska nebo struktury proximálního úseku tenkého střeva, ježuna a duodenojejunálního přechodu. EATCL může pravděpodobně vysvětlit mnoho případů tzv. **ulcerózní jejunitidy**, kdy jsou v tenkém střevě přítomny drobné vředy a atrofie klků (61). U většiny nemocných je již při zjištění choroby diseminovaná v zažívacím traktu.

REAL klasifikace zahrnuje tuto jednotku mezi **periferní T-buněčné lymfomy**. Histologické rysy choroby obvykle ukazují na **vysokou malignitu**. EATCL pravděpodobně vyrůstá z původně reaktivní T-buněčné populace přítomné v enteropatickém střevě (17).

Diagnóza EATCL je zpravidla velmi obtížná. Enteroklýza a CT břicha běžně dávají negativní výsledky. V jedné studii byla třetina nemocných diagnostikována při laparotomii. Podezření na EATCL vzniká zejména u nemocných s céliakií, která přestává reagovat na bezglutenovou dietu (61). Diagnostika může být úspěšná pomocí enteroskopie. U nemocných s vysokým rizikem EATCL může být vhodná diagnostická laparotomie s mnohočetnými biopsickými odběry (61).

Klinický průběh EATCL je obvykle agresivní a nepříznivý. Nemocní často umírají na mnohočetné perforace střeva v důsledku relabujícího nebo refraktérního lymfomu. Prognóza je horší než u B-buněčných střevních lymfomu (17).

8.2.3. Imunoproliferační choroba tenkého střeva (immunoproliferative small intestinal disease, IPSID, nemoc těžkých řetězců alfa)

Toto onemocnění je některými považováno za variantu MALT lymfomu. Vyskytuje se endemicky v oblasti Středního Východu

du. V západních zemích bylo popsáno pouze několik případů, většinou z řad imigrantů z endemické oblasti. Choroba je charakterizována lymfoplazmocytární nebo plazmocytární infiltrací horní části tenkého střeva. Plazmocyty produkují samotné těžké řetězce imunoglobulinu A, které jsou zjištělné u části nemocných v séru, moči a v duodenální šťávě a u zbývajících jsou prokazatelné imunohistochemicky v bioptických vzorcích z duodena (96).

Přirozený průběh je prolongovaný, choroba zůstává po mnoho roků lokalizována v abdominální oblasti. Neléčená nemoc se často transformuje do lymfomu vysoké malignity. V časně fázi onemocnění může být dlouhodobých remisí dosaženo antibiotickou léčbou podávanou až 6 měsíců, což vytváří analogii MALT lymfomu lokalizovaného stádia (17, 96). U pokročilých stádií má největší naději na úspěch kombinovaná chemoterapie.

8.2.4. Primární gastrointestinální Burkittův lymfom

Je běžným lymfomem dětského věku na Středním Východě, kde se až v 60% manifestuje primárně na zažívacím systému. V západních zemích tvoří Burkittův lymfom u dospělých pouze 1-2% všech NHL, přičemž zažívací trakt je postižen ve 40% případů. Většinou se jedná o sekundární infiltraci při generalizovaném onemocnění, primární postižení je vzácné. Projevuje se bolestmi břicha a často se rozvíjí invaginace střeva. Diagnostika primárního střevního Burkittova lymfomu je obvykle stanovena vyšetřením operačního resektátu.

8.2.5. Folikulární lymfom střeva

Primární folikulární lymfom střeva je na rozdíl od uzlinové formy vzácný. Ze všech PGIL tvoří pouze 1-3% (maximálně 3,6%) případů. U žen je o něco častější než u mužů. Na rozdíl od MALT lymfomu se nejčastěji vyskytuje na tenkém střevě (55%), především v terminálním ileu a ileocekální oblasti. Méně často se vyskytuje na tlustém střevě (29%), hlavně v jeho proximální části a relativně nejnižší je jeho výskyt v oblasti žaludku (26%). Japonští autoři však popisují predilekční lokalizaci v duodenu v okolí Vaterské papily (93).

Klinický obraz choroby závisí na lokalizaci postižení. V žaludku jde často o symptomatickou vředovou lézi, někdy s krvácením. V tenkém střevě je častější ztluštění stěny nebo izolovaná intramurální nádorová masa zužující lumen střeva, která může vytvářet příznaky obstrukce. Na tlustém střevě většinou dominují vícečetné polypy. Část případů se manifestuje jako

MALT s tendencí k postižení terminálního ilea a tlustého střeva. V této lokalizaci tvoří MALT až polovinu případů folikulárního lymfomu. Mnohočetné drobné polypy byly popsány u tohoto lymfomu i v duodenální lokalizaci (93). Polypózní forma onemocnění může vést ke střevní invaginaci nebo k malabsorpci živin a exsudativní enteropatii se ztrátou bílkovin.

Histologický obraz se podobá nodální formě folikulárního lymfomu a naopak se liší od MALT lymfomu. Lymfoepitelové leze ve většině případů nejsou přítomny. Obtížné může být odlišení folikulárního lymfomu od poměrně časté folikulární hyperplázie lymfatické slizniční tkáně. K rozlišení může přispět zvýšená exprese bcl-2 onkoproteinu prokazatelná u lymfomu imunohistochemicky pomocí specifické monoklonální protilátky. Zvýšená exprese bcl-2 je typická nejen pro uzlinovou formu choroby, ale je přítomna také u primárního folikulárního lymfomu GIT (75%), přičemž je častější v lokalizaci střevní (89%) proti lokalizaci v žaludku (33%). Exprese bcl-2 však není pro folikulární lymfom specifická. Může se vyskytnout i u lymfomu plášťové zóny a nebo i u MALT lymfomu. Negativita bcl-2 nevylučuje přítomnost folikulárního lymfomu (45).

Z hlediska hloubky postižení střevní stěny má 70% nemocných známky transmurálního rozšíření až do serozy a okolního tuku již při zahájení léčby, přičemž u poloviny nemocných jsou infiltrovány lymfatické uzliny. Dokonce i při povrchové slizniční lokalizaci folikulárního lymfomu je nutno počítat s možným postižením regionálních uzlin (93). Pokročilý folikulární lymfom zažívacího traktu se může šířit do jater, kostní dřevě i dalších vzdálených orgánů. Vždy je přítom nutno odlišit daleko častější sekundární infiltraci GIT primárně nodálním lymfomem.

9. Závěr

Diagnostika PGIL vyžaduje proti uzlinovému NHL od počátku specifický přístup. Rozhodnutí o tom, zda postižení GIT lymfomem je primární nebo jde o sekundární infiltraci při generalizovaném uzlinovém onemocnění, je ve většině případů možné na základě klinického průběhu, podrobného vyšetření postiženého orgánu moderními diagnostickými metodami a po stanovení stádia choroby. Zvláštností klinického průběhu a léčby vyžadují **od počátku vyléčení primární lymfomy GIT jako samostatnou skupinu nádorů**. Plné docenění uvedeného přístupu je nejlepší zárukou toho, že nemocný bude léčen adekvátním způsobem.

Literatura

1. Almasri N M, Zaer FS, Ituiraspe JA, (A.S.M.T.) MT, Braylan BC: Contribution of flow cytometry to the diagnosis of gastric lymphomas in endoscopic biopsy specimens. *Modern pathology* 1997,10: 650-656.
2. Amer MH and El-Akkad S: Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterol* 1994, 106:846-858.
3. Arends JE, Bot FJ, Gisbertz IAM, and Schouen HC: Expression of CD 10, CD75 and CD43 in MALT lymphoma and their usefulness in discriminating MALT lymphoma from follicular lymphoma and chronic gastritis. *Histopathology* 1999,35: 209-215.
4. Au WY, Gascoyne RD, Le N, Viswanatha DS, Klasa RJ, Gallagher R and Connors JM: Incidence of second neoplasms in patients with MALT lymphoma: No increase in risk above the background population. *Annals Oncol* 1999,10: 317-321.
5. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG and Horsman DE: t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997, 8: 979-985.
6. Aviles A, Nambo MJ, Rosas A, Talavera A and Huerta J: Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary intestinal malignant lymphoma. *GI Cancer*, 1995,1:45-48.
7. Aydin ZD, Barista I, Campinar H, Sungur A, Tekuzman G: Gastric lymphomas in Turkey. Analysis of prognostic factors with special emphasis on flow cytometric DNA content. *Cancer*, 2000,89:12-20.
8. Banks PM, and Isaacson PG: MALT lymphomas in 1997. Where do we stand? *Am J Clin Pathol* 1999, 111 Suppl.1: S75-S83.
9. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995, 345: 1591-1593.

10. Begum S, Sano T, Endo H, Kawamata H, and Urakami Y: Mucosal change of the stomach with low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: Follow-up study of 48 cases. *J Med Invest* 2000,47: 36-46.
11. Bertoni F, Cazzaniga G, Bosshard G, Roggero E, Barbazza R, DeBoni M, Capella C, Pedrinis E, Cavalli F, Biondi A and Zucca E: Immunoglobulin heavy chain Diversity genes rearrangement pattern indicates that MALT-type gastric lymphoma B cells have undergone an antigen selection process. *Br J Hematol* 1997,97: 830-836.
12. Boer WA, Tytgat GNJ: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2000, 320:31-34.
13. Brincker H and D'Amore F for the Danish lymphoma study group, Lyfo: A retrospective analysis of treatment outcome in 106 cases of localised gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymph* 1995,18: 281-288.
14. Burke LS: Are there site-specific differences among the MALT lymphomas-morphologic, clinical? *Am J Clin Pathol* 1999,111 (Suppl.1): S133-S143.
15. Cho M-J, Ha ChS, Allen PK, Fuller L M, Cabanillas F, Cox JD: Primary non-Hodgkin Lymphoma of the large bowel. *Radiology* 1997, 205: 535-539.
16. Chott A, Raderer M: New developments in extracutaneous lymphomas. *Semin Cutaneous Med Surg* 2000,19: 149-156.
17. Crump M, Gospodarowitz M, Shepherd FA: Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 1999,26: 324-337.
- 18) Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, deWolf-Peters C, Hagemeijer A, Van den Berghe H, and Marynen P: The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MALT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999,93: 3601-3609.

19. Drillenburg P, van der Voort R, Koopman G, Dragosics B, van Krieken JHJM, Kluin P, Meenan J, Lazarovits AI, Radaszkiewicz T, and Pals ST: Preferential expression of the mucosal homing receptor integrin $\alpha 4 \beta 7$ in gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Amer J Pathol* 1997, 150: 919-927.
20. Du M-Q, Peng H-Z, Dogan A, Diss TC, Liu H, Pan L-X, Moseley RP, Briskin MJ, Chan JKC, and Isaacson PG: Preferential dissemination of B-cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma to the splenic marginal zone. *Blood*, 1997,90:4071-4077.
21. Ducreux M, Boutron M-C, Piard F, Carli P-M, and Faivre J: A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. *Br J Cane* 1998,77:511-514.
22. El-Zimaity HMT, El-Zaatari FAK, Dore MP, Oweiss S, Gutierrez O, Yuksul M, Ramchatesingh J, Graham DY: The differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphoma: Polymerase chain reaction and paraffin section immunophenotyping. *Modern Pathol*, 1999,12: 885-893.
23. Ernst M, Stein H, Ludwig D, Boese-Landgraf J, Ritz J and Håring R: Surgical therapy of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Surg Oncol* 1996,22: 177-181.
24. Fennerty MB: Helicobacter pylori. *Arch Int Med*, 1994,154: 721-727.
25. Ferry JA, Yang W, Zukerberg LR, Wotherspoon AC, Arnold A, and Harris NL: CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma. *Amer J Clin Pathol* 1996,105: 31-37.
26. Fischbach W: Clinical management of primary gastric lymphoma. *Onkologie* 1999,22: 25-29.
27. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, Younger J, Flieder A, Harris NL, Graeme-Cook F: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. Long term outcome after local treatment. *Cancer* 1999,85:9-17.
28. Gisbertz IAM, Schouten HC, Bot FJ, Arends JW: Cell turnover parameters in small and large cell varieties of primary intestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998,83: 158-165.
29. Halme L, Mecklin J-P, Juhola M, Krees R, Palmu A: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. A population based study in central Finland in 1975-1993. *Acta Oncol* 1997,36: 69-74.
30. Hammel P, Haioun 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: 2524-2529.
31. Harris NL, and Isaacson PG: What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites? *Am J Clin Pathol* 1999, 111(Suppl.1):S126-S132.
32. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK and Vardiman J: Lymphoma classification - from controversy to consensus: The R.E. A. L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 2000, 11(Suppl.1): S3-S10.
33. Hashimoto Y, Nakamura N, Kuze T, Ono N, and Abe M: Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract is a heterogeneous group that includes mantle cell lymphoma and follicular lymphoma: Analysis of somatic mutation of immunoglobulin heavy chain gene variable region. *Human Pathol*, 1999,30: 581-586.
34. Hirakawa K, Fuchugami T, Nakamura S, Daimaru Y, Ohshima K, Sakai Y, Ichimaru T: Primary gastrointestinal T-cell lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis. *Gastroenterol* 1996,111:778-782.
35. Hsi ED, Eisbruch A, Greenon JK, Singleton TP, Ross ChW, and Schnitzer B: Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. *Am J Surg Pathol* 1998,22: 17-27.
36. 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: 571-574.
37. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J: Helicobacter pylori-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996,178: 122-127.
38. Jong D, Aleman BMP, Taal BG and Boot H: Controversies and consensus in 3ie diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: An international survey. *Ann Oncol*, 1999,10: 275-280.
39. Kadayifci A, Benekli M, Savas MC, Arslan S, Uzunalioglu B, Barista I, Gittli I, and Tekuzman G: Multiple lymphomatous polyposis. *J Surg Onkol*, 1997,64: 336-340.
40. Koda Y, Yamamura Y, Nakamura S, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, and Kito T: The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Annals Surg* 1998,227:45-50.
41. Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, Wilich A, Reers B, delValle F, Bodenstern H, Pfreundschuh M, Moller E, Kocik J, Parwaresch R and Tiemann M: Primary lymphoma of the stomach: Three-year results of a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 1997, 8(Suppl.1): S85-S88.
42. Kocher M, Muller R-P, Ross D, Hoederath A, Sack H: Radiotherapy for treatment of localized gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1997,42: 37-41.
43. Kolve M, Fischbach W, Greiner A, Wilms K: Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Gastroint Endoscopy* 1999,49:307-315.
44. Krč I, Mačák J, Jurišek O.:Nové poznatky o klasifikaci, diagnostice a terapii primárních gastrointestinálních lymfomů. *Vnitř Lék* 1995,41:498-503.
45. LeBrun DP, Kamel OW, Cleary ML, Dorfman RF, and Warnke RA: Follicular lymphomas of the gastrointestinal tract. Pathologic features in 31 cases and bcl-2 oncogenic protein expression. *Am J Pathol* 1992, 140: 1327-1335.
46. Lehman F, Drewe J, Terracciano L, Stuber R, Frei R, Beglinger C: Comparison of stool immunoassay with standard methods for detecting Helicobacter pylori infection. *Br Med J* 1999,319: 1409.
47. Lennard-AL, Lucie N, Ogston C, Levison D, Henry J, White J, Proctor SJ: Enteropathy associated T cell lymphoma (EATL). The Scotland and Newcastle Lymphoma Group experience. *Ann Oncol* 1999,10 (Supplem 3): 139.
48. Lepicard A, Lamarque D, Levy M, Copie-Bergman C, Chaumette MT, Haioun C, Anglade MC, and Delchier J-C: Duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: treatment with oral cyclophosphamide. *Am J Gastroenterol* 2000,95: 536-539.
49. Ludvíkova M, Ježek K, Fakan F, Pavlovský M: Mnohotná lymfomatózní polyóza gastrointestinálního traktu. *Česko-slov Patol.*, 1997, 33: 123-126.
50. Mahé B, Moreau A, Moreau P, LeTortorec S, Harousseau J-L, and Milpied N, High dose radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in four patients with multiple lymphomatous polyposis. *Cancer*, 1995,75: 2742-2746.
51. Matolcsy A, Nagy M, Kisfaludy N and Kelenyi G: Distinct clonal origin of low-grade MALT-type and high-grade lesions of a multifocal gastric lymphoma. *Histopathol*, 1999,34: 6-8.
52. Montgomery M and Chew FS: Primary lymphoma of the colon. *Am J Rad*, 1997,168: 688.
53. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, and Stolte M: Gastric MALT lymphoma and its relationship to Helicobacter pylori infection: Management and pathogenesis of the disease. *Micr Res Technique* 2000, 48: 349-356.
54. Morgner A, Lehn A, Andersen LP, Thiede C, Bennedsen M, Trebesius K, Neubauer B, Neubauer A, Stolte M, and Bayerdorffer E: Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphomas: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterol* 2000, 118: 821-828.
55. Nagashima R, Takeda H, Maeda K, Ohno S, and Takahashi T: Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1996, 111: 1674-1678.
56. Nakamura S, Akazawa K, Yao T, and Tsuneyoshi M: Primary gastric lymphoma. *Cancer*, 1995,76: 1313-1324.
57. Nakamura S, Aoyagi K, Iwanaga S, Yao T, Tsuneyoshi M, Fujishima M: Synchronous and metachronous primary gastric lymphoma and adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 12 patients. *Cancer*, 1997, 79:1077-1085.
58. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, Suzuki T, Matsuura A, Yatabe Y, Yokoi T, Ohashi K and Seto M: Helicobacter pylori and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000,91: 301-309.
59. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, Wundisch T, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E: 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.
60. Ohashi S, Segawa K, Okamura S, Urano H, Kanamori S, Ishikawa H, Hara K, Hukutomi A, Shirai K, Maeda M: A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer*, 2000, 88: 2210-2219.
61. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS: Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996,10: 671-680.
62. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, Kalla J, Rosenwald A, Heinrich U, Ott MM, and Müller-Hermelink HK: 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.
63. Papachristodoulou A, Misiakos E, Kouraklis G, Androulaki A, and Gogas J: Surgical treatment of gastrointestinal B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Southern Med J* 1997,90: 723-728.
64. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, and Friedman GD: Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *New Engl J Med* 1994,330:1267-1271.
65. Pavlick AC, Gerdes H, and Portlock CS: Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 1997,15: 1761-1766.
66. Popescu RA, Wotherspoon AC, Cunningham D, Norman A, Prendiville J, and Hill ME: Surgery plus chemotherapy or chemotherapy alone for primary intermediate- and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: the Royal Marsden Hospital Experience. *Eur J Cane* 1999, 35:928-934.
67. Radaszkiewicz T, Dragosics B, and Bauer P: Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterol* 1992,102: 1628-1638.
68. Rohatiner A on behalf of: d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, Lister TA, Norton A, Salem P, Shipp M, and Somers R: Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994,5: 397-400.
69. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, Pedrinis E, Paterlini A, Venco A, and Cavalli F: Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Inter Med* 1995,122: 767-769.
70. Rossi A and Lister TA: Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a therapeutic challenge. *Eur J Cancer* 1993,29A: 1924-1926.

71. Rudolph B, Bayerdorffer E, Ritter M, Muller S, Thiede C, Neubauer B, Lehn N, Seifert E, Otto P, Hatz R, Stolte M, and Neubauer A: Is the polymers chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J Clin Oncol* 1997,15: 1104-1109.
72. Ruskoné-Fourmestreaux A, Aegerter P, Delmer A, Brousse N, Galian A, Rambaud J-C: Primary digestive tract lymphoma: A prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology* 1993,105:1662-1671.
73. Ruskoné-Fourmestreaux A, Delmer A, Lavergne A, Molina T, Brousse N, Audouin J, Rambaud JC: Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: Prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Gastroenterol*, 1997,112: 7-16.
74. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, Kraemer W, Boersch G, Rohde P, Seifert E, Stolte M, Bayerdorffer E, and MALT Lymphoma Study Group: Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997,113: 1087-1090.
75. Salles G, Herbrecht R, Tilly H et al: Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: Review of 91 patients treated with the LNH-83 regimen. A study of the GELA. *Am J Med* 1991,90: 77-84.
76. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Katai H, Maruyama K, Takenaka T, and Nakamishi Y: Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and HE: A prospective study of fifty cases. *Surgery* 1997,121: 501-506.
77. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998,16: 1916-1921.
78. Schechter NR and Yahalom J: Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2000, 46:1093-1103.
79. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Munizzi F, Aste H, Nicolo C: Primary gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 1993,54: 157-162.
80. Shimada-Hiratsuka M, Fukayama M, Hayashi Y, Ushijima T, Suzuki M, Hishima T, Funata A, Koike M, Watanabe T: Primary gastric T-cell lymphoma with and without human T-lymphotropic virus type 1. *Cancer*, 1997,80: 292-302.
81. Steinau G, Riesener KP, Schleeff J, Steinau B, Schumpelick V: Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach - role of surgery. *Hepato-gastroenterology* 1997,44: 1513-18.
82. Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdorffer E, and Bethke B: A comparison of *Helicobacter pylori* and *H.heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32: 28-33.
83. Suekane H, Iida M, Kuwano Y, Kohroggi N, Yao T, Iwasnita A, and Fujishima M: Diagnosis of primary early gastric lymphoma. Usefulness of endoscopic mucosal resection for histologic evaluation. *Cancer* 1993,71: 1207-1213.
84. Suekane H, Mitsuo I, Takashi Y, Takayuki M, Yuuichi M, Masatoshi F: Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastroint Endoscopy* 1993, 39: 139-145.
85. Tanaka Y, Takao T, Watanabe H, Kido T, Ogawa N, Iwase K, Sunada S, Sando K, Kawamoto S, Koto K, Satani M, Ono N: Early stage gastric lymphoma: Is operation essential? *World J Surg* 1994,18: 896-899.
86. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet Ch, Felman P, and Coiffier B: Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: Analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997,15: 1624-1630.
87. Thiede C, Wiindisch T, Alpen B, Neubauer B, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte W: Monoclonal B-cells in gastric MALT lymphoma in complete remission: Molecular studies on microdissected cells. *Ann Oncol* 1999,10 (Supplem 3): 145.
88. Vose JM, Chair S, Fisher RI, Speaker S, and Lister A A: Unusual lymphoma entities: Evaluation and management. *Amer Soc Clin Oncol* 1997.
89. Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, Pugh WC, and Steinbach G: Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994, 107:1835-1838.
90. Wiersema MJ, Gatzimos K, Nisi R, Wiersema LM: Staging of non-Hodgkin's lymphoma with endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Gastroint Endoscopy* 1996,44: 734-736.
91. Wotherspoon A C, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, Isaacson PG: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993,342: 575-578.
92. Yahalom J, Schechter NR, Gonzales M, Portlock CS: Effective treatment of MALT lymphoma of the stomach with radiation alone (abstract). *Ann Oncol* 1999,10 (Supplem 3): 135.
93. Yoshino T, Miyako K, Ichimura K, Mannami T, Ohara A, Hamazaki S, Akagi T: Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2000,24:688-693.
94. Yoshino T, Omonishi K, Kobayashi K, Mannami T, Okada H, Mizuno M, Yamadori Y, Kondo E, Akagi T: Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B cell lymphomas without MALT lymphoma features. *J Clin pathol* 2000,53:187-190.
95. Zinzani PL, Frezza G, Bendandi M, Barbieri E, Gherlinzoni F, Neri S, Baldissera A, Salvucci M, Babini L and Tura S: Primary gastric lymphoma: A clinical and therapeutic evaluation of 82 patients. *Leuk Lymph* 1995,19:461-466.
96. Zucca E, Roggero E, Bertoni F and Cavalli F: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997, 8:727-737.