

SOUČASNÁ TERAPIE PRIMÁRNÍCH LYMFOMŮ GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

Miroslav Tomáška, Ingrid Vášová

Interní hematologická klinika FN Brno-Bohunice

Primární lymfomy zažívacího traktu tvoří zvláštní skupinu extranodálních lymfomů různých histologických typů, jejichž zvláštní biologické chování umožňuje v mnoha případech odlišný způsob léčby proti lymfomům nodálním. Fascinující je zejména účinek antibiotické léčby infekce *Helicobacter pylori*, který může u lokalizovaného stadia primárního lymfomu žaludku typu MALT vést k úplné regresi onemocnění bez jakékoliv protinádorové terapie. Neobvykle dobrých výsledků dosahují lokoregionální léčebné postupy. Radikální chirurgický výkon jako jediná terapie může vést k dlouholetým remisím nádorové choroby, pokud je onemocnění lokalizováno a neprotrvá stěnou zažívacího traktu hlouběji než do submukózy. V současné době však tato léčba ustupuje konzervativním postupům zachovávajícím žaludek. Výborných výsledků dosahuje moderní radioterapie, zejména u primárních gastrointestinálních lymfomů nízké malignity. Chemoterapie je účinná především u lymfomů vysoké malignity. V některých případech je možno u téhož typu onemocnění volit z několika různých léčebných postupů, které literárně poskytují srovnatelné dobré výsledky léčby. U onemocnění se zvláště nepříznivou prognózou se může uplatnit multimodální léčba, někdy i s vysokodávkovou chemoterapií a transplantací krvetvorných buněk.

Klíčová slova: non-hodgkinský lymfom, zažívací trakt, MALT lymfom, *Helicobacter pylori*, terapie.

CURRENT THERAPY OF PRIMARY GASTROINTESTINAL LYMPHOMAS

Primary lymphomas of gastrointestinal tract form a special group of extranodal lymphomas of various histological types, biology of which offers to treat many cases by different ways as compared to nodal lymphomas. What is especially fascinating is the effect of antibiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection that may lead to complete regression of localized primary gastric lymphoma of MALT type without any antitumor therapy. Locoregional therapeutic procedures may be unusually successful in primary gastrointestinal tract lymphomas. Radical resection as the only therapy may lead to long-lasting remissions as long as the tumor is localized and not penetrating beyond submucosa. Recently surgery is being replaced by stomach conserving non-surgical treatment. Modern radiotherapy brings great success in many cases of primary gastrointestinal tract lymphoma, especially of low grade histology. Chemotherapy is the most effective procedure in high grade lymphomas. Some cases can be treated successfully by different therapies including their combinations and we are unable to say today which of them should be preferred. In disease with highly unfavourable prognosis, combined modality therapy is preferred, sometimes using high dose chemotherapy with stem cell transplantation.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, gastrointestinal tract, MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, therapy.

1. Charakteristika primárních lymfomů zažívacího traktu

Primární lymfomy zažívacího traktu (PGIL) představují maligní neoplazie lymfatické tkáně vznikající v oblasti zažívacího traktu (GIT). Jedná se přibližně o 12 % všech případů non-hodgkinských lymfomů (NHL), přičemž ve vyspělých zemích je ve dvou třetinách případů postižen žaludek a pouze v jedné třetině střeva (1). Incidence NHL v posledních dvou desetiletích narůstá a totéž platí i pro PGIL. Podíl žaludečního lymfomu mezi všemi maligními nádory žaludku rovněž narůstá a pravděpodobně již přesahuje 10 % (1, 2).

Histologicky jde o různé typy NHL, jejichž sdružení do jedné skupiny je odůvodněno zvláštním biologickým chováním a odlišným způsobem léčby proti lymfomům primárně nodálním (3). Vzhledem k tomu, že PGIL zůstává relativně dlouhou dobu lokalizován na oblast GIT, přichází na rozdíl od nodálních lymfomů do úvahy lokoregionální léčebné postupy včetně chirurgické léčby.

Primární lymfom GIT je možno definovat jako chorobu predominantně ohraničenou na GIT, vznikající bez předcházející periferní lymfadenopatie, nesoucí klinické rysy charakteristické pro onemocnění zažívacího systému. Podstatné je, že počáteční příznaky odpovídají histologicky potvrzenému postižení GIT, přičemž léze GIT je dominující a je proti ní zaměřena i léčba. PGIL je primárně extranodální non-hodgkinský lymfom, který se v pokročilém stadiu může šířit do uzlin a nebo do dalších extralymfatických orgánů (4).

Zásadní pokrok v přístupu k PGIL přinesla nová koncepce mimouzlinových lymfomů, kterou v roce 1983 uvedli Isaacson a Wright. Podle této koncepce vychází velká část PGIL z extranodální slizniční lymfatické tkáně (mucosa associated lymphoid tissue, MALT). Žaludeční sliznice za normálních okolností na rozdíl od tenkého střeva neobsahuje lymfatickou tkáň, ale tato se zde může vyvinout zejména při imunitní odpovědi na infekci *Helicobacter pylori* (HP). V histologickém obraze

nacházíme charakteristické lymfoepiteliální léze (LEL) s rozrušením epiteliálních žlázek lymfatickou infiltrací (5). Incidence MALT lymfomu žaludku však kopíruje spíše incidenci všech NHL než výskyt infekce HP, proto tato infekce není jediným faktorem v patogeneze MALT lymfomu (6, 7).

V nové klasifikaci Světové zdravotnické organizace je tento lymfom popsán jako extranodální B-buněčný lymfom marginální zóny typu MALT (8). Tento typ lymfomu se však vyskytuje i mimo zažívací systém, jako například v očníci nebo slinných žlázách a v řídkých případech může jít i o multiorgánové postižení. Jedná se o lymfom nízkého stupně malignity, který většinou zůstává dlouhou dobu lokalizován v oblasti vzniku, zejména pokud jde o GIT. Přesto ani zde není vyloučena diseminace procesu, lokální nebo systémová, která nastává častěji, než bylo dříve předpokládáno. Proto i při MALT lymfomu nízké malignity mohou být postiženy vzdálené uzliny, kostní dřeň (7–17 %)

nebo jiné extralymfatické tkáni. Vývoj MALT lymfomu však může směřovat také do obrazu difuzního velkobuněčného B-lymfomu (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), tedy lymfomu vysokého stupně malignity (9). Pokud v takovém případě zůstává v histologickém obraze zachována komponenta MALT lymfomu, je tento vývoj zřejmý, zatímco v případě samotného obrazu DLBCL není možno rozlišit, zda nejde od počátku o lymfom vysoké malignity.

Ačkoliv se MALT lymfom stal typickým představitelem lymfomů GIT, je třeba zdůraznit, že svým výskytem tvoří pouze jednu třetinu všech PGIL (24–50%). U primárních lymfomů žaludku (PGL) jde až v 60% všech případů o velkobuněčný lymfom typu DLBCL.

Vzácnou klinickopatologickou jednotkou mezi PGIL je mnohočetná lymfomatózní polypóza (MLP) zažívacího traktu. Tato forma lymfomu může diskontinuálně postižovat více segmentů GIT a má nepříznivou prognózu. Jejím histologickým obrazem je většinou lymfom pláštové zóny, ale může jít o folikulární nebo i jiný typ B-lymfomu. Méně často se v oblasti GIT může vyskytnout i Burkittův lymfom. B buněčné lymfomy tvoří ve vyspělých zemích 95% všech případů PGIL. Primární T-buněčný lymfom GIT se vyskytuje relativně vzácně, častěji na střevě než v žaludku, přičemž někdy se sruzuje s celiakií (10).

1.1 Faktory ovlivňující léčbu lymfomů zažívacího traktu

Léčba PGIL se tak jako u nodálních lymfomů řídí nejen podle histologické diagnózy, ale také podle rozsahu onemocnění a podle prognostických faktorů.

1.1.1 Staging primárních lymfomů zažívacího traktu

Staging PGIL se liší od postupu obvyklého u nodálních lymfomů. Dnes je všeobecně používána Musshoffova modifikace systému z Ann Arbor, upravená na konferenci v Luganu v roce 1993 (tabulka 1) (11).

Řada autorů používá podrobnější rozdělení prvního stadia na stadium I₁, které určuje časný lymfom lokalizovaný pouze ve sliznici až submukóze a další stadium I₂, kdy nádor invaduje žaludeční nebo střevní stěnu za hranici submukózy.

Přesný staging je nutný hlavně tam, kde je plánována lokoregionální léčba, která musí postihnout všechna ložiska nádoru. Podle klinického stavu je v některých případech třeba i opakovat endoskopické vyšetření žaludku s mnohočetnými biopsickými odběry, provést endosonografické vyšetření žaludku, ileokolonoskopii, případně i vyšetření tenkého střeva, dále vyšetření Waldeyerova mízního okruhu

Tabulka 1. Staging PGIL podle konference v Luganu 1993

stadium I	nádor lokalizovaný pouze ve stěně zažívacího traktu
	solitární ložisko
	vícečetné nesouvisející léze jednoho orgánu
stadium II	nádor šířící se z primárního místa do okolních uzlin a dutiny břišní
II ₁	lokální paragastrické a celiakální nebo paraintestinální uzliny
II ₂	vzdálené paraaortální, parakavální nebo mezenterální uzliny
IIE	penetrace přes serózu do přilehlých struktur (např. pankreas = IIE _{pankreas} podobně tlusté střevo, břišní stěna aj.)
stadium IV	např. disseminované extranodální postižení, postižení kostní dřeně, postižení supradiaphragmatických uzlin, postižení více segmentů GIT

Tabulka 2. Mezinárodní prognostický index

IPI	Věku přizpůsobený IPI
klinické stadium IV	klinické stadium IV
LD > horní hranice normy	LD > horní hranice normy
výkonostní stav (Performance Status) > 1	výkonostní stav (Performance Status) > 1
počet extranodálních míst > 1	
věk > 60 roků	
Výsledné hodnocení celkové prognózy: součet bodů	
nízké riziko 0–1	nízké riziko 0
středně nízké 2	středně nízké 1
středně vysoké 3	středně vysoké 2
vysoké riziko 4–5	vysoké riziko 3

Tabulka 3. Způsoby eradikace HP u primárního lymfomu žaludku

I. schéma: léčba trvá 7–10 dnů: omeprazol 2 × 20mg + amoxicilin 2 × 1g + klaritromycin 2 × 250–500mg
II. schéma: (při neúspěchu, nebo rezistenci na klaritromycin), léčba trvá 7–10 dnů: omeprazol 2 × 20mg + amoxicilin 3 × 0,75g + metronidazol 2–3 × 400mg
III. schéma: čtyřkombinace, léčba 4–7 dnů: omeprazol 2 × 20 mg + tetracyklin + metronidazol 3 × 400 mg + bismutová sůl (DeNol)

a trepanobiopsii. PGIL nezdírká postihuje i více než jeden segment GIT, což může být až u 18% nemocných.

1.1.2 Prognostické faktory

Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index, IPI), vypracovaný původně pro agresivní non-hodgkinský lymfom, byl ověřen a je používán i pro PGIL (tabulka 2) (12).

Pozn. přítomnost jednotlivého faktoru = 1 bod; součet bodů určuje celkové riziko.

Zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy (LD) v séru je dobrým ukazatelem nádorového růstu a potenciálu agresivity NHL. Výkonostní stav (Performance Status) je naproti tomu ukazatelem odpovědi organismu na přítomnost nádoru. B symptomy odpovídají pokročilejšímu onemocnění a obvykle znamenají horší prognózu. Léčba zohledňuje také velikost nádorové hmoty, i když podle současných názorů není tzv. bulky postižení (nádor větší než 8 cm nebo podle jiných zdrojů 10 cm v průměru) samostatným prognostickým faktorem.

2. Léčba primárních gastrointestinálních lymfomů

Z terapeutického hlediska je zvláštní charakteristikou PGIL, že v mnoha případech se zde od počátku nabízí několik srovnatel-

ných léčebných postupů s dobrými celkovými výsledky léčby. Tyto postupy je navíc možno spolu kombinovat.

Na rozdíl od uzlinových lymfomů přichází u PGIL vzhledem k jejich již uvedené charakteristice do úvahy chirurgické odstranění postiženého orgánu. Jinými postupy jsou chemoterapie nebo radioterapie. V posledním desetiletí se navíc v některých příznivých případech uplatní i samotná antibiotická léčba s cílem eradikovat infekci HP.

2.1 Eradikace *Helicobacter pylori*

Žaludeční NHL nízké malignity typu MALT je neobvykle indolentní nádor, který zůstává dlouho lokalizován v místě svého vzniku a jeho vývoj je zde dočasně závislý na antigenní stimulaci, většinou na přítomnosti HP. Přes 90% nemocných s MALT lymfomem žaludku má sérologickou pozitivitu na HP, ale histologicky se přítomnost HP prokáže pouze u necelých 60%. Přítomnost HP je častější v iniciační fázi MALT lymfomu, přičemž s jeho progresí obvykle klesá. Sérologický průkaz HP je užitečný tam, kde je histologický výsledek na HP negativní (13).

Úloha infekce HP při vzniku MALT lymfomu žaludku přináší atraktivní možnost antibiotické léčby maligního onemocnění. Vzhledem k tomu, že přirozená progresie MALT lymfomu

nízké malignity je pomalá, je možné vyčkat efektu eradikační antibiotické léčby. Eradikace HP za použití různých léčebných kombinací je dnes vysoce úspěšná a zdaří se u více než 90 % pacientů (tabulka 3) (14).

Citlivost HP na jednotlivé léky není absolutní. Primární rezistence ke klaritromycinu jeví regionální závislost. V současné době je její výskyt ve většině populací nízký, obvykle menší než 10%. V lokalitách, kde výskyt rezistence přesahuje 15 %, může být vhodnější začít s režimem založeným na metronidazolu. Jako primární režim není však vhodná kombinace klaritromycinu s metronidazolem, protože nemá vyšší účinnost a je provázána rizikem vzniku dvojnásobné rezistence. Někteří autoři používají vyšší dávky omeprazolu, a to až 3×40 mg denně. Podávání medikace po dobu 1 týdne je standardním postupem. Prodloužení léčby na 10–14 dnů však může zvýšit procento úspěšné eradikace HP, zejména při opakované léčbě. Při selhání zvoleného eradikačního režimu je na místě přeléčení nemocného kombinací jiných léků. Reinfekce HP po jeho eradikaci je neobvyklá a udržovací léčba proto není nutná. *Helicobacter heilmannii* je citlivý na stejné léčebné režimy jako HP.

Úspěšná eradikace HP vedla v řadě studií k úplné regresi lokalizovaného stadia MALT lymfomu žaludku u 60–85 % případů (13, 15). Kompletní regrese je častější u nádorů nepřesahujících submukózu (stadium I₁), zatímco u stadia I₂ je úspěch léčby pozorován méně často. Lze se domnívat, že nemocní s dosaženou kompletní remisí (CR) měli počáteční stadium lymfomu proti pacientům s neúplnou odpovědí nádoru na eradikaci HP. Léčba může být úspěšná i u MALT lymfomu duodena (16).

Eradikační léčba je neúčinná při přítomnosti translokace t(11;18)(q21;q21), která je nalézána u jedné třetiny žaludečních MALT lymfomů nízké malignity, a to častěji u pokročilejšího onemocnění (17). Účinnost antibiotické léčby je omezená u lokálně pokročilé choroby, při bulky postižení nebo hluboké infiltraci žaludeční stěny, zejména při postižení serózy nebo dokonce paragastrických uzlin a také pokud je v histologickém obraze zvýšené množství velkých buněk. I v těchto případech je však eradikace HP na místě, nikoliv však jako léčba jediná. Logicky je odpověď nádoru na antibiotika podstatně méně častá tam, kde se nepodařilo prokázat přítomnost infekce HP.

Na rozdíl od chemoterapie a radioterapie dochází po úspěšné eradikační léčbě k vývoji remise s delším časovým odstupem, v průměru za 4–5 měsíců, ale v některých případech i za 12–18 měsíců. I nemocní odpovídající eradikaci HP velmi opožděně jeví alespoň dílčí známky regrese lymfomu ještě před dosažením CR. Proto u nemocného bez jakékoliv

Tabulka 4. Výhody a nevýhody chirurgické terapie PGL

Výhody chirurgické terapie	Nevýhody chirurgické terapie
definitivní léčba u časného stadia	resekabilita pouze u 30–60 % případů
stanovení přesné diagnózy	operační mortalita
přesnější staging choroby	pooperační komplikace
prevence krvácení a perforace žaludku	dlouhodobé následky odstranění žaludku
	dumping syndrom, malabsorpce živin

odpovědi nebo dokonce s progresí lymfomu může být stav hodnocen již po 2–3 měsících jako léčebné selhání a tito nemocní by měli dostat jiný typ léčby. Podobně je možno postupovat u nemocných, kteří dosáhli pouze parciální remise po 6 měsících od eradikace.

Detailní analýza léčebných selhání ukazuje, že hlavní příčinou je původně nerozpoznaná vysoká malignita lymfomu a nebo pokročilejší stadium choroby. I po kompletní histologické regresi lymfomu však nejméně u poloviny nemocných přetrvává přítomnost monoklonálních B buněk, prokazatelných metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Zdá se však, že perzistující PCR monoklonalita představuje riziko relapsu lymfomu (18). Rekurence lymfomu po předcházející remisi po úspěšné eradikaci HP je udávána asi u 10 % léčených.

Vzhledem ke krátké době sledování není dnes možno definitivně zhodnotit dlouhodobý efekt eradikace HP v léčbě MALT lymfomu a nelze ani říci, zda eradikace HP může vést k vyléčení nemocných. Proto je nezbytné velmi pečlivě sledování nemocných po eradikační léčbě.

První endoskopická kontrola k průkazu úspěšnosti eradikace HP by měla být provedena za 1–2 měsíce, další endoskopické a endosonografické monitorování po úspěšné eradikaci HP pak přinejmenším ve tříměsíčních intervalech až do kompletní histologické regrese lymfoidních infiltrátů. Mnohočetné bioptické odběry musí zahrnovat všechny makroskopicky postižené i suspektní oblasti, vždy také oblast antra a těla žaludku i v případě normálního endoskopického nálezu a doporučeny jsou i další odběry z nepostižených oblastí. Jednotlivé vzorky by měly mít dostatečnou velikost i přes 1 cm a hloubku odběru zasahující až do submukózy. Jedná se o tzv. žaludeční mapování, kdy je běžně odebíráno kolem 10 vzorků na vyšetření histologické, molekulárně genetické a kultivaci HP (19).

Eradikace HP může být doporučena i u nemocných s pokročilým MALT lymfomem nízké malignity ve stadiu II–IV, a to před zahájením protinádorové léčby, nikoliv však jako léčba jediná (13).

Léčebná odpověď MALT lymfomu na antibiotickou léčbu vytváří paralelu jinému lymfomu, imunoproliferativní chorobě tenkého střeva, vyskytující se endemicky v oblasti Středního Východu, která také reaguje na antibiotika.

2.2 Chirurgická léčba

Tradiční léčbou PGIL až do nedávných let byl chirurgický přístup. Lokalizovaný charakter PGIL umožňuje, na rozdíl od nodálních lymfomů, provedení radikálního operačního výkonu se snahou o odstranění celého nádoru. Vzhledem k dobrým výsledkům chirurgické léčby zastává i dnes mnoho autorů tento přístup.

Chirurgická léčba lokalizovaného stadia primárního lymfomu žaludku vede k vysokému procentu dlouhodobých remisí, přičemž totální gastrektomie má většinou statisticky významně lepší výsledky než resekce parciální. Chirurgický výkon může být přínosný také pro stanovení přesné patologické diagnózy, protože má při multifokálním výskytu PGL větší možnost zachycení velkobuněčné komponenty, která určuje maligní potenciál celého nádoru. Endoskopický biptický odběr nemusí být dostatečně hluboký u nádorů difúzně infiltrujících žaludeční stěnu. Výhodou operační léčby může být přesnější staging onemocnění pomocí vyšetření resekátu, než umožňuje endoskopické a CT vyšetření. Zobrazovacími metodami nemusí být zastíženy infiltrované paragastrické uzliny, které mohou být postiženy i u časného onemocnění, kdy infiltrace žaludeční stěny nepřesahuje submukózu. Další výhodou operačního výkonu může být odstranění ložiska nádoru, které hrozí možnými komplikacemi, jakými jsou závažné krvácení nebo perforace žaludku (20, 21).

Na druhé straně je nevýhodou chirurgické léčby, že úplná resekabilita nádoru je možná pouze asi v polovině případů a navíc přistupuje operační riziko a pooperační komplikace, včetně dlouhodobých následků odstranění žaludku (tabulka 4). Přitom moderní vyšetřovací metody dnes umožňují přesný staging onemocnění i bez operace (22).

Chirurgickou terapii je nutno považovat za modalitu lokoregionální léčby. Efekt chirurgické léčby závisí více na stadiu onemocnění než na agresivitě lymfomu. Samotná operační léčba bez další adjuvantní terapie je proto možná nejspíše tam, kde nádor neproniká hluboko do stěny žaludku či střeva, takže není postižena seróza, dále tam, kde nejsou postiženy okolní uzliny a kde jsou histologicky negativní oba okraje resekátu. Podle některých autorů je operace bez adjuvantní léčby možná pouze u lymfomů nízké malignity omezených na sliznici a podslizniční

ní tkáň, tedy ve stadiu I. Vzhledem k častému multifokálnímu výskytu MALT lymfomu však ani negativní okraje resekátu nemusí zaručovat dostatečný efekt samotné chirurgické léčby, a proto je operačním výkonem většinou totální nebo subtotální gastrektomie. Pouze u malých distálně lokalizovaných lézí může být provedena parciální resekce žaludku. Operační výkon je často třeba doplnit o systematickou lymfadenektomii a případně i omentektomii. Resekce musí být zvláště radikální u lymfomu nízké malignity, který je méně chemosenzitivní než lymfom agresivní. U nemocných s agresivním lymfomem však ani radikální operační výkon nemusí být dostačující, protože staging onemocnění nemusí zachytit diseminaci choroby přítomnou již při zjištění diagnózy. Přesto podle některých prací může i samotná chirurgická léčba lymfomu vysoké malignity v lokalizovaném stadiu vést k dlouholetým remisím i vyléčení nemocných (23, 24).

Postavení chirurgické léčby u lymfomu střeva, především tenkého, je méně problematické než u lymfomu žaludku. Nemocní mají často už na počátku choroby projevy obstrukce nebo perforace střeva vyžadující neodkladný chirurgický výkon a navíc je stanovení přesné diagnózy bez operace obtížnější než u lymfomu žaludku. Primární lymfomy střeva jsou také charakterické vyšší biologickou agresivitou (25).

U postižení tenkého střeva je výkonem radikální resekce postiženého segmentu s anastomózou end-to-end, včetně resekce mezenterálních lymfatických uzlin. Pokud je postiženo terminální ileum, může být indikována pravostranná hemikolektomie.

V posledním desetiletí je možno na mnoha pracovištích zaznamenat ústup od primární operační léčby lymfomu žaludku, zatímco u lymfomů střeva je chirurgická léčba stále zásadní. Je zajímavé, že výsledky klinických studií vcelku shodně prokazují, že nemocní po radikální resekci primárního lymfomu žaludku mají lepší přežívání proti nemocným léčeným jinými způsoby. Prakticky ve všech dosavadních pracích však dochází k falešnému zkreslení výběrem nemocných schopných výkonu, kteří často mají méně pokročilé nádorové onemocnění. Jediným potvrzením o přednosti chirurgické léčby by byla prospektivní studie randomizující nemocné podle předem daného záměru léčby na dvě skupiny, a to skupinu s léčbou operační proti konzervativní. Taková studie dosud nebyla provedena, ale dostupné údaje ukazují, že po odfiltrování zkreslujících faktorů není prognóza nemocných s primárním lymfomem žaludku ovlivněna faktem, zda byla nebo nebyla v úvodu provedena chirurgická léčba (25, 26).

Komplikace chirurgické léčby PGIL

Perioperační mortalita u PGL činí 5–10%. Významné pooperační komplikace lze očekávat u 15–20% operovaných. Dlouhodobými následky gastrektomie mohou být chronické dyspeptické potíže, dumping syndrom, ztráta tělesné hmotnosti, malabsorpce některých živin, zejména železa, vitamínu B12, vitamínu D a vápníku. Odhaduje se, že celkový výskyt dlouhodobých následků gastrektomie činí až 20%, přičemž 5% nemocných má trvalé obtíže významně snižující kvalitu života a 1% je v důsledku gastrektomie invalidizováno (2, 27).

2.3 Chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie je dnes léčbou volby u agresivních lymfomů zažívacího traktu, a to i v lokalizovaných stadiích onemocnění. Většina autorů doporučuje pro PGIL vysoké malignity režimy obsahující antracyklinové cytostatikum (28, 29). Klasickým přístupem je režim CHOP (tabulka 5).

Může však jít o jinou podobnou kombinaci, jako CNOP, v níž je proti režimu CHOP doxorubicin nahrazen mitoxantronem (Novantron) 12 mg/m², nebo režim AVmCP, v němž je vinkristin nahrazen teniposidem (Vumon) 60 mg/m² a dávka cyklofosfamidů činí 650 mg/m² (25, 30). Počet cyklů chemoterapie závisí na rozsahu choroby a odhadu celkové prognózy (tabulka 2). Nemocný s lokalizovaným lymfomem (stadium I–II), pokud nejde o rozsáhlé bulky postižení a nejsou přítomny nepříznivé prognostické faktory, může být léčen pouze 3–4 cykly chemoterapie, v případě nepříznivých rizikových faktorů je na místě 6 cyklů léčby, zatímco v případě velké nádorové hmoty (bulky postižení) 6–8 cyklů chemoterapie, vždy nejlépe ve 3týdenních intervalech s následným doplněním radioterapie míst maximálního postižení. Nemocní s generalizovaným velkobuněčným lymfomem ve stadiu IV by měli také dostat 6–8 cyklů chemoterapie CHOP, přičemž nemocní starší 60 let mohou těžit z kombinace s monoklonální protilátkou antiCD20 rituximabem.

U nemocných starších 80 let byl použit modifikovaný režim CHOP s polovičními dávkami cytostatik a plnou dávkou prednisonu.

Při relapsu onemocnění přichází u mladších nemocných do úvahy jiný cytostatický režim, který nemá zkříženou rezistenci s původním, například ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) nebo DHAP (dexametazon, cisplatina, cytarabin). Pokud dojde k odpovědi na tuto léčbu II. řady, může poté být na místě konsolidační vysokodávková terapie s autologní transplantací krvinek.

Podání chemoterapie jako primární konzervativní (neoperační) léčby je v důsledku

Tabulka 5. Schéma chemoterapie CHOP

cyklofosfamid 750 mg/m ² i. v. infuze	den 1
doxorubicin 50 mg/m ² i. v. infuze	den 1
vincristin 1,4 mg/m ² , max. 2 mg i. v.	den 1
prednison 100 mg per os	dny 1–5

rozpadu nádoru zatíženo rizikem krvácení a perforace stěny žaludku nebo střeva. Toto riziko bylo v nedávné minulosti poněkud přeceňováno, jak co do výskytu, tak závažnosti (31). Novější práce celkem shodně ukazují, že výskyt těchto komplikací při konzervativní terapii se pohybuje kolem 3,5–5% až maximálně 10%, pokud zahrneme i nemocné v pokročilém stadiu choroby. Perforace nebo krvácení při rozpadu tumoru po chemoterapii se mohou vyskytnout v prvním týdnu léčby, ale někdy i za dva týdny po jejím zahájení (32). Pokud srovnáváme chemoterapii s primární operační léčbou, je mortalita chirurgického výkonu srovnatelná nebo i vyšší než riziko krvácení či perforace po chemoterapii a navíc zde přistupují dlouhodobé následky ztráty žaludku (25). Komplikace chirurgického výkonu také mohou oddálit chemoterapii nebo radioterapii.

Vliv chemoterapie na MALT lymfom nízké malignity nebyl nikdy adekvátně zhodnocen.

Většina autorů až dosud používala pro MALT lymfom nízké malignity monoterapii cyklofosfamidem (100 mg/den) nebo chlorambucilem (6 mg/den dlouhodobě) po dobu 8–24 měsíců, s mediánem trvání léčby 18 měsíců. Chlorambucil byl také podáván cyklicky v dávce 10 mg/den vždy 14 dnů v měsíci, opakovaně 6 cyklů. Do úvahy přichází i použití fludarabinu. Cytostatická monoterapie byla použita jak ve stadiu lokalizované, tak diseminované choroby. V jedné malé studii 24 pacientů (17 ve stadiu I, 7 ve stadiu IV) bylo celkové 5leté přežívání 75%, ale přežívání bez progresu jen 50% (33).

Kombinovaná chemoterapie COP bez antracyklinu je málo účinná a zřídka kdy vede k déletrvající léčebné odpovědi (34). Zdá se, že nemocní s MALT lymfomem nízké malignity reagují na chemoterapii pouze na počátku léčby, přičemž léčebná odpověď je pouze krátkodobá a choroba zpravidla relabuje, aniž se podařilo dosáhnout dlouhodobé remise. V poslední době se objevují zprávy o účinku protilátky anti CD20 rituximabu, který má významný klinický efekt u relabujícího HP negativního žaludečního MALT lymfomu.

Nežádoucí účinky chemoterapie

Zahrnují hematologickou toxicitu s neutropenií a trombocytopenií, periferní neuropatii po vinka alkaloidech a městnavé srdeční selhání po antracyklinech. Mortalita v souvislosti s chemoterapií může dosáhnout 1–10% (20).

Navíc přistupuje riziko pozdních následků, jako jsou myelodysplazie nebo sekundární maligní onemocnění.

2.4 Radioterapie

Radioterapie může být použita samotná jako lokoregionální terapie s kurativním záměrem, tedy s cílem eliminovat celý nádor z dutiny břišní. Vzhledem k radiosenzitivitě PGIL může mít v lokalizovaných stadiích I a II kurativní účinek, bez ohledu na histologický typ lymfomu. Samotnou radioterapií jsou úspěšně léčeni nemocní s MALT lymfomem nízké malignity refrakterními na předcházející antibiotickou terapii nebo HP negativní pacienti (35, 36). Nemocní s PGL vysoké malignity mohou být ozařováni především ve stadiu I. Samotná radioterapie je však nedostatečně účinná u rozsáhlých nerezekabilních lymfomů. Radioterapie je některými autory používána také u střevních lymfomů nízké i vysoké malignity, někdy i jako léčba jediná (37).

Efekt radioterapie je velmi závislý na způsobu, dávce a technice ozařování. Běžným postupem je ozaření oblasti žaludku a přilehlých uzlin z předního a zadního pole s podáním celkové dávky záření 30–35 Gy v denních frakcích po 1,5 Gy. V některých případech, zejména u MALT lymfomu nízké malignity, jsou používány i menší celkové dávky záření v rozmezí 20–25 Gy. Ve stadiu II je v případě postižení vzdálených uzlin možné ozařit také paraaortální a parailickou uzlinovou oblast, nebo rozšířit ozaření až do supradiafragmatické oblasti. Při rozsáhlejší ozařování je podle situace doporučeno vykrývat oblast jater a ledvin. Protože lymfomy vysoké malignity mají větší tendenci k relapsu choroby, jsou používány vyšší dávky záření, pokud není léčba doplněna chemoterapií. K relapsům onemocnění však dochází převážně mimo ozařovanou oblast, a to někdy i mimo dutinu břišní (35, 37). Při střevní lokalizaci lymfomu je postup podobný, včetně podávaných dávek záření.

Výsledky radioterapie jsou v řadě studií velmi dobré. Při správné indikaci u lokalizovaného lymfomu žaludku nízké malignity byla endoskopicky dokumentována úplná regrese nádoru a pětileté přežívání bez příznaků choroby mělo více než 90% nemocných. Proto je radioterapie některými autory preferována jako primární léčba lokalizovaných stadií PGIL před terapií chirurgickou.

Nežádoucí účinky radioterapie

Časné nežádoucí účinky zahrnují především únavu, nevolnost a anorexii. Bývají mírné nebo středně těžké, ale vyskytují se u většiny nemocných. U některých pacientů dochází i k závažnějšímu zvracení, průjmům a ztrátě

tělesné hmotnosti, které si pak vynutí předčasné ukončení radioterapie. Může vzniknout i leukopenie a trombocytopenie. Nebezpečí perforace žaludku po ozaření je relativně nízké, novější práce jej uvádějí v rozmezí 1–4%. Riziko krvácení a perforace se zvyšuje s lokální pokročilostí nádoru, což může být rozpoznáno již před zahájením radioterapie pomocí endoskopické ultrasonografie, pokud nádor prorůstá celou stěnou žaludku až do serózy (2).

Pozdní následky radioterapie vyplývají především z postižení zažívacího traktu a projevují se chronickým průjmem nebo chronickou gastritidou, příležitostně s projevy malabsorpce, někdy až s rozvojem obstrukce střeva, která si vyžádá i chirurgickou intervenci. Jindy může dojít k atrofii ledviny nebo k laboratorní jaterní poruše. Dlouhodobým následkem radioterapie však mohou být i sekundární maligní nádory. Jejich riziko může být sníženo použitím nižší celkové dávky záření. I když vznik adenokarcinomu žaludku u nemocných po ozařování pro lymfom je velmi vzácný, bylo v literatuře popsáno již více takových případů (35).

2.5 Kombinovaná léčba

2.5.1 Adjuvantní chemoterapie

Vzhledem k tomu, že u PGIL s histologickým stupněm vysoké malignity je většina léčebných selhání po lokální terapii výsledkem vzdáleného extraabdominálního relapsu, je po chirurgické léčbě těchto lymfomů na místě adjuvantní chemoterapie (29). Pokud nemocný nemá pooperační komplikace, je obvykle zahajována za tři týdny po výkonu, přičemž většinou je používán antracyklinový režim CHOP. U střevních lymfomů vysoké malignity vedla adjuvantní chemoterapie k signifikantně vyššímu procentu přežívání proti samotné operaci (38).

2.5.2 Radioterapie doplňující chirurgickou léčbu

Kombinace operační léčby s ozařením postižené oblasti je lokoregionální léčebnou strategií, která může být i dlouhodobě úspěšná v lokalizovaném stadiu PGIL (39). Potřeba adjuvantní radioterapie je také posuzována pomocí vyšetření operačního resektátu. Je indikována v případě histologicky pozitivního okraje resektátu a nebo při invazi nádoru hlouběji než do submukózy. Ozařování je zpravidla možno zahájit za čtyři týdny po operačním výkonu.

Radioterapii lze použít jako adjuvantní léčbu po kompletní chirurgické resekcii s cílem snížit frekvenci lokoregionálních relapsů nejen u lymfomu žaludku, ale i střeva (37). Kanadští autoři udávají velmi dobré zkušenosti s nízkými dávkami záření 20–25 Gy po kompletní

chirurgické resekcii lymfomů žaludku různých histologických typů, s desetiletým přežíváním bez relapsu u 86% nemocných. Tato léčba je tolerována i nemocnými staršími 60 let (40).

Jiným postupem je použití radioterapie s kurativním záměrem po inkompletní resekcii nádoru.

Existují doklady, že pooperační radioterapie může v těchto případech zlepšit přežívání operovaných nemocných. Italští autoři publikují kompletní odpověď a dlouhodobé přežívání u více než 90% léčených po adjuvantní radioterapii, která zahrnovala v některých případech oblast celého břicha včetně paraaortálních uzlin (24).

2.5.3 Chemoterapie kombinovaná s radioterapií

Kombinovaná léčba však může zahrnovat také konzervativní postup bez nutnosti operačního výkonu. Hlavní výhodou u PGL je zachování žaludku a vyvarování se operačního rizika a dlouhodobých následků gastrektomie. Novější studie ukazují, že chemoterapie s následnou radioterapií je stejně účinná jako operační léčba a není zatížena významně vyšším výskytem dříve obávaných následků rozpadu tumoru (22, 37, 39, 41).

Chemoradioterapie může být primární léčbou PGIL vysoké malignity v lokalizovaném i pokročilém stadiu. Je také možným přístupem u nemocných s MALT lymfomem nízké malignity po selhání antibiotické terapie. Většinou jde o podání 4–6 cyklů chemoterapie CHOP ve třítydenních intervalech s následným ozařením oblasti postižení. Podání tří cyklů chemoterapie CHOP je přitom únosné i pro starší nemocné.

2.5.4 Multimodální léčba

Multimodální léčba představuje chirurgický výkon s následnou chemoradioterapií. Podle některých autorů má tato terapie u PGIL s nepříznivou prognózou lepší výsledky, než jakákoliv jiná kombinace nebo léčba samotná, i když má vyšší výskyt toxicity.

2.6 Léčba méně častých lymfomů zažívacího traktu

2.6.1 Léčba mnohočetné lymfomatózní polypózy

Protože MLP je ve většině případů extraodální manifestací lymfomu pláštěvé zóny (MCL), je terapie analogická léčbě nodálního typu MCL. Chirurgická léčba není vzhledem k postižení dlouhých i nesouvisejících úseků střeva doporučena a zůstává vyhrazena pouze k řešení komplikací. Základem léčby je chemoterapie, která je vzhledem ke špatné prognóze choroby agresivní, podobně jako u MCL (42).

Chemoterapeutická kombinace AVmCP s antracyklinovým cytostatikem (doxorubicin 50mg/m² + teniposid 60mg/m² + cyklofosfamid 650mg/m² vždy 1. den + prednison 60mg/m² 1.–5. den), 6–8 cyklů po 3 týdnech, vedla k léčebné odpovědi u 80 % nemocných, přičemž CR mělo 35 % léčených a tato přetrvávala dlouho i bez další terapie (43). Velká část nemocných však nedosáhne po uvedené iniciální léčbě kompletní remise, někdy pro rychlý rozvoj rezistence zejména na antracyklinové cytostatikum. Proto u nemocných s neúplnou léčebnou odpovědí nebo při relabujícím onemocnění, případně již v první remisi, přichází do úvahy myeloablativní léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk. Takový intenzivní přístup vedl při použití cyklofosfamidů s celotělovým ozářením k CR u 80 % hodnocených nemocných. Nemocní, u nichž není transplantace možná, mohou být léčeni dlouhodobou monoterapií alkylačním cytostatikem, případně abdominálním ozářením (25 Gy), pokud je jejich reziduální choroba lokalizovaná.

2.6.2 Léčba T lymfomu sdruženého s celiakií

Léčba většinou zahrnuje kombinovanou chemoterapii, případně chirurgický výkon doplněný chemoterapií, ale její efekt je často malý a krátkodobý. Prognóza je horší než u B-buněčných lymfomů střeva. Smrt nastává v důsledku mnohočetných perforací střeva při ulceracích relabujícího nebo refrakterního lymfomu. V nedávno publikované sérii 32 nemocných byl medián přežívání pouze 6,5 měsíců (44).

2.6.3 Léčba Burkittova lymfomu

Hlavní léčebnou možností je intenzivní kombinovaná chemoterapie, analogická nodální formě choroby. Chirurgický výkon může řešit akutní situaci, ale samotná chirurgická léčba, i když doplněná ozařováním, není dnes považována za dostatečnou léčbu.

3. Prognóza léčených nemocných

Většina autorů udává jako nejvýznamnější nezávislý prognostický faktor u PGIL iniciální klinické stadium choroby. Větší rozsah postižení, hlubší invaze lymfomu do stěny GIT i rozsáhlejší postižení uzlin při stanovení diagnózy jsou provázeny horším celkovým výsledkem léčby. Vliv histologického stupně malignity je méně zřetelný a v některých studiích nesignifikantní. Stupeň malignity se však významně sdružuje s klinickým stadiem, což u agresivní choroby může být dáno její větší pokročilostí. Proto je možno uzavřít, že prognóza PGIL závisí na histologickém stupni malignity i klinickém stadiu (45).

Lokalizace lymfomu v žaludku má podle většiny autorů lepší prognózu než lokalizace střevní. Primární lymfom střeva má však proti PGL častěji vyšší stupeň malignity. Nemocní s lymfomy žaludku přežívají v průměru déle než nemocní s ostatními maligními nádory GIT a zpravidla mají lepší prognózu i proti nemocným s nodálními lymfomy. V případě MALT lymfomu žaludku může jít o rozdíl pouze zdánlivý, protože ten je proti nodálním lymfomům častěji zachycen v lokalizovaném stadiu. Pokud jsou nodální lymfomy srovnávány s extranodálními při zohlednění klinického

stadia a histologického stupně malignity, jsou výsledky léčby srovnatelné.

Mezinárodní prognostický index je používán i u nemocných s PGIL, ale na rozdíl od nodálních lymfomů mohou u PGIL mít dlouhodobé přežívání i nemocní s vysokým IPI.

Mezi operovanými mají podle většiny prací signifikantní výhodu nemocní s kurativní resekci, jimž byl nádor odstraněn celý. Radikální resekce se zdaří častěji u nemocných s primárním lymfomem žaludku než u střevních lymfomů.

Nemocní s časným lokalizovaným lymfomem žaludku nepřesahujícím submukózu (stadium I₁) mají bez ohledu na histologický typ celkové pětileté přežívání v 90 % a desetileté v 70 % případů. Prognóza může být ještě lepší, pokud v takovém případě jde o lokalizovaný MALT lymfom žaludku nízké malignity (46). Pokud však MALT lymfom postihne vzdálené uzliny, chová se jako ostatní nodální lymfomy nízké malignity a může být inkurabilní.

Relapsy MALT lymfomu nízké malignity nastávají převážně v zažívacím traktu včetně Waldayerova mizního okruhu a příušní žlázy. Po předcházející CR jsou udávány u 10 % nemocných a jsou méně časté než u MALT lymfomů lokalizovaných mimo GIT (47). Může k nim docházet i po dlouhých letech od ukončené léčby primárního nádoru. U PGIL s vysokou malignitou jsou relapsy častější.

Vzhledem k mutagenímu efektu alkylačních látek a záření by měli být nemocní po úspěšné léčbě PGIL periodicky sledováni také z hlediska možného vzniku sekundárních maligních nádorů, především adenokarcinomu v žaludečním pažylu.

Literatura

1. Zucca E, Roggero E, Berton F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997; 8: 727–737.
2. Schechter NR, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2000; 46: 1093–1103.
3. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: Factors relevant to prognosis. *Gastroenterol* 1992; 102: 1628–1638.
4. Rossi A, Lister TA. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a therapeutic challenge. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1924–1926.
5. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. *Hematology* 2001; 241–254.
6. Fischbach W. Clinical management of primary gastric lymphoma. *Onkologie* 1999; 22: 25–29.
7. Van Krieken JHJM, Hoeve MA. Epidemiological and prognostic aspects of gastric malt-lymphoma. In: *Recent Results in Cancer Research*, Heidelberg 2000; vol 156: 3–8.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, 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.
9. Yoshino T, Omonishi K, Kobayashi K, Mannami T, Okada H, Mizuno M, Yamadori Y, Kondo E, Akagi T. Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoma 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.
10. Tomáška M, Vášová I, Adam Z, Navrátil M, Král Z, Vorlíček J. Primární lymfomy zažívacího traktu: I. Klasifikace, patogenese a diagnostika. *Klinická onkologie* 2002; 15: 47–57.
11. Rohatiner A on behalf of: d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, Lister TA, Norton A, Salem P, Shipp M, Somers R. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397–400.
12. Fisher RI, Shah P. Current trends in large cell lymphoma. *Leukemia* 2003; 17: 1948–1960.
13. Morgner A, Bayerdörffer E, Neubauer A, 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.
14. Boer WA, Tytgat GNJ. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Br Med J* 2000; 320: 31–34.
15. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, Pedrinis E, Paterlini A, Venco A, Cavalli F. Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122: 767–769.
16. Nagashima R, Takeda H, Maeda K, Ohno S, Takahashi T. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1996; 111: 1674–1678.
17. Nakamura T, Nakamura S, Yonezumi M, Suzuki T, Matsuura A, Yatabe Y, Yokoi T, Ohashi K, Seto M. Helicobacter pylori and the t(11;18)(q21;q21) translocation in gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 301–309.
18. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of Helicobacter pylori infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1600–1609.
19. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebele ME, et al for the German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. Primary gastric B-cell lymphoma: Results of a prospective multicenter study. *Gastroenterol* 2000; 119: 1191–1202.
20. Kadera Y, Yamamura Y, Nakamura S, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenecto-

- my for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Annals Surg* 1998; 227: 45–50.
21. Ernst M, Stein H, Ludwig D, Boese-Landgraf J, Ritz J, Håring R: Surgical therapy of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 177–181.
22. Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, Wilich A, Reers B, delValle F, Bodenstern H, Pfreundschuh M, Möller E, Kocik J, Parwaresch R, Tiemann M: Primary lymphoma of the stomach: Three-year results of a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 1997; 8(Suppl.1): S85–S88.
23. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Katai H, Maruyama K, Takenaka T, Nakanishi Y: Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and IIE: A prospective study of fifty cases. *Surgery* 1997; 121: 501–506.
24. Zinzani PL, Frezza G, Bendandi M, Barbieri E, Gherlinzoni F, Neri S, Baldissera A, Salvucci M, Babini L, Tura S: Primary gastric lymphoma: A clinical and therapeutic evaluation of 82 patients. *Leuk Lymph* 1995; 19: 461–466.
25. Gobbi PG, Ghirardelli ML, Cavalli C, et al. The role of surgery in the treatment of gastrointestinal lymphomas other than low-grade MALT lymphomas. *Hematologica* 2000; 85: 372–380.
26. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M: Primary gastrointestinal lymphoma in Japan. A clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 97: 2462–73.
27. Bartlett DL, Karpeh MS, Filippa DA, Brennan MF: Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53–62.
28. Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British national lymphoma investigation cases. *Br J Cancer* 1993; 67: 776–782.
29. Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64: 175–179.
30. 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.
31. Popescu RA, Wotherspoon AC, Cunningham D, Norman A, Prendiville J, 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 Canc* 1999; 35: 928–934.
32. Maisey N, Norman A, Prior Y, Cunningham D: Chemotherapy for primary gastric lymphoma: Does in-patient observation prevent complications? *Clin Oncol* 2004; 16: 48–52.
33. 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.
34. Ruskoné-Fourmestreaux A: Gastrointestinal lymphomas: The French experience of the Groupe D'étude des Lymphomes Digestifs (GELD). In: *Recent Results in Cancer Research*, Heidelberg 2000; vol 156: 99–103.
35. 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.
36. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4157–64.
37. Kocher M, Müller R-P, Ross D, Hoederath A, Sack H: Radiotherapy for treatment of localized gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1997; 42: 37–41.
38. Aviles A, Nambo MJ, Rosas A, Talavera A, Huerta J: Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary intestinal malignant lymphoma. *GI Cancer*, 1995; 1: 45–48.
39. 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.
40. Gospodarowicz MK, Pintilie M, Tsang R, Patterson B, Bezjak A, Wells W: Primary gastric lymphoma: Brief overview of the recent Princess Margaret Hospital experience. In: *Recent Results in Cancer Research*, Heidelberg 2000; vol 156: 108–115.
41. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, Silvermintz KB: Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 266–271.
42. Ludvíková M, Ježek K, Fakan F, Pavlovský M: Mnohotná lymfomatózní polypóza gastrointestinálního traktu. *Česko-slov Patol.*, 1997; 33: 123–126.
43. 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.
44. 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.
45. Montalbán C, Castrillo JM, Abaira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 355–362.
46. Tomiška M, Vášová I, Adam Z, Navrátil M, Král Z, Vorlíček J: Primární lymfomy zažívacího traktu: II. Léčba a prognóza. *Klinická onkologie* 2002; 15: 86–92.
47. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet Ch, Felman P, Coiffier B: Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: Analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1624–1630.