



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



RASSEGNA

Il linfoma gastrico: una neoplasia che si può eradicare?

Can we eradicate gastric MALT-lymphoma?

Angelo Zullo^{a,*}, Cesare Hassan^a, Francesca Cristofari^a, Claudia Iegri^a, Nicoletta Villivà^b, Alessandro Andriani^b, Sergio Morini^a

^a UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (Direttore: dott. Sergio Morini), PTP "Nuovo Regina Margherita", Roma

^b UO di Ematologia (Direttore: dott. Alessandro Andriani), PTP "Nuovo Regina Margherita", Roma

Ricevuto il 23 giugno 2009; accettato il 22 settembre 2009
disponibile online il 26 giugno 2010

KEYWORDS

MALT-Lymphoma;
Helicobacter pylori;
API2-MALT1
translocation;
Therapy.

Summary The incidence of primary gastric lymphoma in Italy is considerably higher than that observed in the rest of Europe. It is widely accepted that gastric B-cell, low-grade mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is caused by specific host-bacterial interactions that occur during *Helicobacter pylori* infection. This review examines recent findings on the origins, diagnosis, treatment, and follow-up of gastric MALT lymphomas. Clinical and endoscopic findings at diagnosis vary widely. In a substantial number of cases, the patient presents only vague dyspeptic symptoms or poorly defined abdominal pain with no macroscopic lesions on the gastric mucosa. Review of data from 32 trials in which a total of 1,387 MALT-lymphoma patients of the stomach were treated solely with *H. pylori* eradication revealed high remission rates when the disease is treated early (stage I-II₁). Neoplasia confined to the submucosa, antral localization of tumors, and negativity for the API2-MALT1 translocation were associated with a high probability of remission following *H. pylori* eradication. When the latter approach is not sufficient, radiotherapy, chemotherapy and, in selected cases, surgery are associated with high success rates; data on the efficacy of monoclonal antibody therapy (rituximab) are still limited. Five-year survival rates are higher than 90%. Patients whose tumors have been eliminated require close, long-term endoscopic follow-up since recurrence has been reported in some cases. Broader clinical follow-up is also advisable because the incidence of other solid tumors and of cardiovascular events is reportedly increased in these patients.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, PTP "Nuovo Regina Margherita", via E. Morosini 30 - 00153 Roma.
E-mail: zullo66@yahoo.it (A. Zullo).

Introduzione

È stato stimato che, in Italia, il 48% di tutti i linfomi ha una localizzazione extralinfonodale, percentuale che risulta essere sensibilmente più elevata rispetto a quella riscontrata in altri Paesi, per esempio Stati Uniti, Canada e Taiwan, dove si registrano valori del 24-29% [1]. Circa un terzo di tutti i linfomi ex-tralinfonodali origina nella mucosa gastrica, per cui lo stomaco rappresenta il sito di localizzazione più frequente di tali neoplasie [2].

Nonostante il linfoma gastrico primitivo sia nel complesso una neoplasia rara, rappresentando circa il 2-8% dei tumori gastrici, la sua incidenza in Italia, particolarmente nelle regioni del Nord-Est, risulta essere sensibilmente più elevata rispetto ad altri Paesi europei [3]. Evidenze epidemiologiche indicano, inoltre, un incremento di tutti i linfomi extralinfonodali, specialmente a carico del tratto gastroenterico, del sistema nervoso centrale e della cute [1]. In particolare, si è registrato un sensibile aumento dell'incidenza dei linfomi gastrici primitivi negli ultimi vent'anni [3].

Nel 1991 fu pubblicato il primo studio che evidenziava la presenza di *H. pylori* in quasi tutti i pazienti con linfoma gastrico primitivo a cellule B di basso grado di malignità [4]. Due anni più tardi fu riportata in letteratura la prima segnalazione della remissione clinico-istologica di questo linfoma in 5 su 6 pazienti trattati esclusivamente con l'eradicazione dell'infezione [5].

Sebbene alcuni aspetti patogenetici debbano ancora essere chiariti nei dettagli, oggi è disponibile una notevole mole di informazioni sul linfoma primitivo dello stomaco, tanto che il management di questa neoplasia è stato completamente modificato.

Come origina il linfoma gastrico?

La mucosa dello stomaco non contiene tessuto linfatico organizzato, ossia i follicoli linfatici. Infatti, lungo tutto il tubo digerente questo è normalmente presente solo nelle tonsille e nel piccolo intestino, dove costituisce le placche di Peyer. Tuttavia, in seguito a stimoli infiammatori cronici, la mucosa gastrica può acquisire il cosiddetto *Mucosal-Associated Lymphoid Tissue* (MALT), concettualizzato da Isaacson e Wright già nel 1983. Successivamente è stato dimostrato che il principale fattore eziologico di questo fenomeno è proprio l'infezione da *Helicobacter pylori*. In pratica, se si effettua un adeguato campionamento biotico (8-11 biopsie), è possibile evidenziare la presenza di follicoli linfatici (da 1 a oltre 20) nella mucosa gastrica in tutti i pazienti infettati, e la presenza dei follicoli si riduce significativamente curando l'infezione [6]. La presenza di MALT nella mucosa gastrica è, praticamente, un segno patognomonico di infezione da *H. pylori* [6]. Quindi, ogni paziente infettato da *H. pylori* è potenzialmente a rischio di sviluppare il linfoma gastrico nel corso degli anni. Tuttavia, se si considerano l'ampia diffusione dell'infezione nella popolazione generale, da una parte, e la bassa incidenza del linfoma MALT, dall'altra, risulta evidente come debbano verificarsi particolari condizioni affinché questa neoplasia si sviluppi.

Un elegante studio sperimentale [7] ha dimostrato che, cimentando in coltura i linfociti estratti dal linfoma gastrico

di 3 differenti pazienti con diversi ceppi di *H. pylori* inattivati al calore, si verifica una proliferazione dei linfociti B, che acquistano il recettore dell'interleuchina 2 (IL2), e vi è una contemporanea produzione di IL2 da parte di linfociti T contenuti nella neoplasia. Tuttavia, l'osservazione ancor più interessante di questo studio è stata che solo uno dei ceppi di *H. pylori* utilizzati era in grado di stimolare questi fenomeni, e il ceppo implicato differiva per i 3 diversi pazienti studiati. Inoltre, la rimozione dalla coltura dei linfociti T helper indotti da *H. pylori* aboliva o riduceva notevolmente la proliferazione linfocitaria. D'altra parte, nello stesso esperimento, non è stata osservata alcuna proliferazione dei linfociti tumorali utilizzando altri batteri di controllo quali *E. coli* o *C. jejuni*, così come *H. pylori* non ha determinato l'espansione clonale di linfociti derivati da linfomi di altri organi, come le ghiandole salivari o la tiroide, che pure insorgono in seguito a uno stato infiammatorio cronico, come la sindrome di Sjögren e la tiroidite autoimmune.

D'altra parte, uno studio recente ha evidenziato una determinata predisposizione genetica allo sviluppo del linfoma gastrico [8]. In particolare, i pazienti con infezione da *H. pylori* che sviluppano il linfoma gastrico presentano più frequentemente gli aplotipi HLA-DQA1*0103 e HLA-DQB1*0601 rispetto a quelli che non sviluppano la neoplasia. L'insieme di queste osservazioni dimostra, quindi, che solo determinati ceppi di *H. pylori* in determinati pazienti sono in grado di stimolare l'espansione clonale in senso linfomatoso nello stomaco, secondo una risposta di tipo ceppo-ospite-organo specifica.

Qual è la presentazione clinico-endoscopica?

Il linfoma MALT primitivo dello stomaco indotto da *H. pylori* è di tipo B e a basso grado di malignità [2]. L'indolenza clinica di questa neoplasia, che rimane a lungo localizzata nello stomaco, ha suscitato qualche perplessità circa la sua reale natura tumorale, tanto che in passato era stata proposta la definizione di "pseudolinfoma". In seguito, la dimostrazione della monoclonalità delle cellule, la presenza di trisomie (particolarmente del cromosoma 3, che si riscontra nel 20-50% dei casi), la comparsa di lesioni linfo-epiteliali (invasione e distruzione delle ghiandole gastriche da parte di linfociti neoplastici), la capacità di invadere la mucosa gastrica fino alla sierosa e la possibilità di metastatizzare nei linfonodi e in altri organi ne hanno inequivocabilmente dimostrato la natura neoplastica [9]. Dal punto di vista clinico, il linfoma MALT gastrico non ha una presentazione patognomonica e i cosiddetti "sintomi B" (febbre, calo ponderale, profusa sudorazione notturna) sono estremamente rari in questo tipo di linfoma [9]. I sintomi di presentazione possono essere del tutto aspecifici, per esempio vaghi sintomi dispeptici o un dolore addominale indefinito, mentre in altri casi tale neoplasia può esordire con una complicità della lesione gastrica, come il sanguinamento o la perforazione. Analogamente, sul piano endoscopico il linfoma MALT non ha una presentazione tipica, ma sono stati descritti numerosi quadri: da una mucosa apparentemente normale fino a vaste lesioni ulcerative o masse vegetanti o polipoidi.

Uno studio multicentrico italiano [10] ha valutato la presentazione clinico-endoscopica del linfoma MALT a basso

grado di malignità in 74 pazienti consecutivi. I sintomi d'allarme (anemia/ematemesi/melena, vomito persistente, calo ponderale) erano presenti nel 27% dei casi, mentre i rimanenti pazienti lamentavano solo sintomi aspecifici (dispepsia, dolore addominale, meteorismo) e la neoplasia è stata diagnosticata allo stadio I (confinato nella parete gastrica) nel 78% dei casi.

In una recente revisione di 38 studi che hanno arruolato complessivamente 2.000 pazienti con linfoma gastrico primitivo [11], è stato osservato quanto segue: l'età media di insorgenza è di 58 anni, la neoplasia è lievemente più frequente nei maschi (maschi: femmine = 1,27: 1), il 58% dei pazienti presenta solo sintomi dispeptici aspecifici e nel 23% dei casi la malattia viene diagnosticata in uno stadio superiore al primo. All'esame endoscopico il linfoma si configura con quadri diversi (tabella 1). Degno di nota è l'osservazione che nel 13% dei casi la diagnosi è stata effettuata istologicamente su biopsie prelevate da mucosa macroscopicamente normale [11]. Ciò ribadisce la necessità di effettuare biopsie gastriche di routine durante ogni esame endoscopico. Per quanto concerne la localizzazione della neoplasia nello stomaco, sono interessati in eguale misura l'antro (36%) e il corpo-fondo (46%), mentre una forma diffusa si osserva nel 18% dei casi [11].

Come si cura?

L'associazione del linfoma gastrico con l'infezione da *H. pylori*, dimostrata nei primi anni Novanta, ha completamente rivoluzionato l'approccio terapeutico a questa neoplasia. Attualmente è disponibile una vasta casistica internazionale circa l'efficacia dell'eradicazione batterica nell'indurre la remissione del linfoma quando viene trattato negli stadi iniziali, quali lo stadio I o II₁, secondo la classificazione di Lugano (tabella 2).

In questi casi, le linee guida internazionali sono concordi nell'indicare la cura dell'infezione da *H. pylori* come terapia di prima linea [12,13], riservando le terapie più aggressive ai casi che non rispondono alla terapia eradicante o con neoplasia diagnosticata in uno stadio più avanzato (II₂-IV).

Tabella 1 Presentazione endoscopica del linfoma MALT dello stomaco.

Tipo	Presentazione endoscopica
Ulcerativo	Ulcera singola o ulcere multiple, talvolta di grandi dimensioni e irregolari Erosioni multiple
Esofitico	Massa irregolarmente vegetante Massa polipoide
Iperτροφico	Pliche gastriche giganti Nodularità della superficie
Infiltrativo	Irregolarità della superficie con rigidità parietale Aspetto atrofico con aree discromiche
Altre forme	Mucosa macroscopicamente normale Peteccie multiple nel fondo

Fonte: modificata da Zullo A, et al. J Clin Gastroenterol 2010;44(5): 340-4.

Tabella 2 Stadiazione secondo le classificazioni di Lugano e TNM.

Lugano	TNM	Descrizione
I	T1-T3 N0 M0	Interessamento fino alla sierosa gastrica
II ₁	T1-T3 N1 M0	Interessamento dei linfonodi perigastrici
II ₂	T1-T3 N2 M0	Interessamento dei linfonodi locoregionali
III	T4 N0 M0	Interessamento oltre la sierosa nei tessuti adiacenti
IV	T1-T4 N3 M0	Interessamento dei linfonodi sopra e sottodiaframmatici
	T1-T4 N0-3 M1	Metastasi in altri organi

È quindi indispensabile una corretta stadiazione della linfoma per stabilire la terapia più adeguata. In tal senso, sono fondamentali un'attenta valutazione complessiva del paziente e un accurato studio TAC, che può fornire anche informazioni circa l'interessamento dei linfonodi perigastrici con un'accettabile accuratezza, sebbene l'ecoendoscopia possa risultare più efficace. Inoltre, la stadiazione del linfoma deve sempre includere l'esecuzione dell'aspirato midollare che, in alcune casistiche, è risultato positivo (stadio IV) fino al 15% dei casi [11].

Dalla revisione sistematica di 32 studi pubblicati, che complessivamente avevano arruolato 1.387 pazienti trattati con la sola eradicazione di *H. pylori*, abbiamo calcolato una remissione del linfoma pari al 77,5% dei casi, con valori del 78,4% nei pazienti con malattia in stadio I e del 55,6% in quelli con malattia in stadio II₁ [14]. Nei pazienti in cui il linfoma non oltrepassava la sottomucosa alla valutazione ecoendoscopica o era localizzato nell'antro gastrico, si ottenevano percentuali di successo significativamente superiori. Inoltre, nei pazienti che non rispondono alla terapia eradicante, si riscontra più frequentemente la traslocazione genica *API2-MALT1*, una mutazione che impedisce l'apoptosi nelle cellule linfomatose rendendole totalmente indipendenti dalla stimolazione antigenica [15].

Sebbene non esistano attualmente apposite linee guida per il trattamento dei pazienti che non rispondono alla terapia eradicante, la Società Europea di Oncologia Medica raccomanda l'uso delle convenzionali terapie antitumorali, suggerendo in prima battuta la chemioterapia o la radioterapia, e riserva la chirurgia a casi selezionati [16]. Recentemente è stata utilizzata anche la terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20, come il rituximab, ma i dati disponibili con questo trattamento sono ancora limitati [17]. Valutando i risultati di 27 studi che hanno arruolato 280 pazienti con linfoma in uno stadio iniziale e che non hanno risposto alla terapia eradicante, abbiamo calcolato che la remissione del linfoma è stata complessivamente ottenuta nel 92,8% dei casi [18]. La radioterapia è risultata più efficace della chemioterapia (97,8% vs 85,9%; p = 0,01), raggiungendo una percentuale di successo simile alla chirurgia. Tuttavia, la radioterapia offre il vantaggio di conservare lo stomaco e le sue funzioni, senza essere gravata da tutte le sequele a lungo termine della chirurgia, tra cui il rischio di sviluppare un cancro gastrico.

Il linfoma MALT gastrico trattato negli stadi iniziali (I-II₁) ha un'ottima sopravvivenza a lungo termine. Numerosi trial

hanno dimostrato che a 5 anni sopravvivono 9 pazienti su 10. In un recente studio multicentrico italiano [19] sono state calcolate una sopravvivenza complessiva del 94,7% e una sopravvivenza libera da malattia pari al 74,6% su 60 pazienti a un follow-up medio di 65 mesi.

Come effettuare il follow-up?

L'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* e la remissione del linfoma devono essere valutate in almeno 2 controlli istologici consecutivi effettuati a 1 e 3 mesi dalla fine del trattamento antibiotico. Una volta ottenuta la remissione del linfoma è indispensabile un attento follow-up, sia clinico sia endoscopico-istologico, in tutti i pazienti. Attualmente viene consigliato un controllo endoscopico con biopsie multiple in tutte le regioni gastriche ogni 6 mesi per i primi 2 anni e quindi ogni anno per i successivi 5 anni, ma non esistono chiare indicazioni circa l'eventuale termine del follow-up [16].

In caso di persistenza di residui linfomatosi all'esame istologico, ma con remissione delle lesioni endoscopiche, è consigliabile un attento follow-up istologico senza ulteriori terapie. È stato recentemente dimostrato, infatti, che nella maggior parte di questi pazienti la remissione istologica si verifica anche a distanza di qualche anno [20].

D'altra parte, occorre sottolineare che è stata descritta la possibilità di recidiva della neoplasia, con o senza infezione da *H. pylori*, anche a distanza di 3-4 anni. In caso di recidiva del linfoma associata a reinfezione da *H. pylori*, un nuovo trattamento eradicante risulta efficace nella maggior parte dei casi, mentre i rimanenti pazienti senza reinfezione necessitano di terapie antineoplastiche [18].

Al follow-up a lungo termine sono descritte anche altre possibili sequele. In uno studio italo-svizzero, in cui sono stati seguiti 93 pazienti dopo la remissione del linfoma MALT, è stato osservato che in 9 dei 10 pazienti deceduti la causa era stata l'insorgenza di una seconda neoplasia solida entro 3 anni di follow-up [21]. In un altro trial tedesco [22], in cui sono stati seguiti a lungo termine 120 pazienti, sono stati osservati 3 casi di "early gastric cancer" e 9 pazienti sono deceduti per patologie cardiovascolari (9 infarti e 3 ictus cerebrali). In una nostra esperienza su 60 pazienti con lungo follow-up [19], 1 paziente è deceduto per infarto, 1 per embolia polmonare, 1 per cancro polmonare e un altro per progressione della neoplasia in un linfoma ad alto grado. Tuttavia, queste osservazioni necessitano di ulteriori e più ampie conferme prima di poter approntare protocolli di follow-up adeguati.

Conclusioni

Lo stomaco è la sede più frequente dei linfomi extralinfonodali. Nell'ambito di questi, l'insorgenza del linfoma MALT, di tipo B e a basso grado di malignità è strettamente legata all'infezione da *H. pylori*, secondo un meccanismo di tipo ceppo-ospite specifico. Il linfoma MALT ha una buona prognosi quando diagnosticato in fase iniziale, ossia quando è localizzato nella parete gastrica o nei linfonodi perigastrici. L'eradicazione dell'infezione in questi casi determina la

remissione del linfoma in circa l'80% dei casi in stadio I e oltre la metà di quelli in stadio II₁.

L'interessamento del linfoma non oltre la sottomucosa, la sua localizzazione nell'antro gastrico e l'assenza della traslocazione genica *API2-MALT1* nelle cellule tumorali sono fattori predittivi di remissione della neoplasia con la sola cura dell'infezione da *H. pylori*. In caso di mancata risposta alla terapia eradicante, la radioterapia sembra essere un trattamento più efficace rispetto alla chemioterapia, sebbene nuovi farmaci immunoterapici con anticorpi monoclonali possano avere un ruolo nel prossimo futuro.

La chirurgia deve essere riservata a casi selezionati, a causa sia della possibile recidiva della malattia nel moncone gastrico sia della possibilità di sequele a lungo termine associate alla gastresezione [16].

Dopo la remissione del linfoma, tutti i pazienti necessitano di un accurato follow-up endoscopico-istologico, probabilmente a tempo indefinito, a causa delle possibili recidive anche a distanza di anni. Infine, la segnalazione di una possibile aumentata incidenza di una seconda neoplasia solida e di incidenti cardiovascolari suggerisce un'attenta valutazione clinica in tutti questi pazienti.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Zucca E, Cavalli F. Extranodal lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 3):219–22.
- [2] Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;241–58.
- [3] Dogliani C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in North-Eastern Italy. *Lancet* 1992;339(8797):834–5.
- [4] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338(8776):1175–6.
- [5] Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342(8871):575–8.
- [6] Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24(6):577–83.
- [7] 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(8871):571–4.
- [8] Kawahara Y, Mizuno M, Yoshino T, Yokota K, Oguma K, Okada H, et al. HLA-DQA1*0103-DQB1*0601 haplotype and Helicobacter pylori-positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):865–8.
- [9] Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000;96(2):410–9.
- [10] Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F, Patti C, Di Raimondo F, Leone M, et al. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(6):721–6.
- [11] Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Cardinale V, Spinelli GP, et al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):340–4.

- [12] Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al., Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39(8):782–9.
- [13] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar K, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772–81.
- [14] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(2):105–10.
- [15] Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(1):57–68.
- [16] Zucca E, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii70–1.
- [17] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, Pruneti G, Ponzoni M, Conconi A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(9): 1979–83.
- [18] Zullo A, Hassan C, Andriani A, Cristofari F, Bassanelli C, Spinelli GP, et al. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol* 2010;27(2):291–5.
- [19] Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, Patti C, Di Raimondo F, Leone M, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009;41(7): 467–73.
- [20] Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, et al., EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study) Group. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56(12):1685–7.
- [21] Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, Zamboni G, Negrini R, Buffoli F, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87(4):1255–60.
- [22] Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Gunther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23(31): 8018–24.