

I linfomi gastrici: indicazioni all'intervento chirurgico

G. BENFATTO, G. CATANIA*, S. D'ANTONI*, G. ZANGHI**, V. LICARI, L. TENAGLIA*,
R. GIOVINETTO, R. FANCELLO, I. CANNATA**, A. GIOVINETTO

RIASSUNTO: I linfomi gastrici: indicazioni all'intervento chirurgico.

SUMMARY: Gastric lymphomas: surgical indications.

G. BENFATTO, G. CATANIA, S. D'ANTONI, G. ZANGHI, V. LICARI,
L. TENAGLIA, R. GIOVINETTO, R. FANCELLO, I. CANNATA,
A. GIOVINETTO

G. BENFATTO, G. CATANIA, S. D'ANTONI, G. ZANGHI, V. LICARI,
L. TENAGLIA, R. GIOVINETTO, R. FANCELLO, I. CANNATA,
A. GIOVINETTO

I linfomi gastrici primitivi (LGP) sono linfomi ad esclusiva localizzazione gastrica. Istologicamente si tratta di linfomi non-Hodgkin di tipo B. Scopo di questo studio è quello di definire il ruolo della chirurgia nel trattamento degli LGP, sulla base della casistica e di una revisione dei dati più recenti della Letteratura, che evidenziano il ruolo dell'Helicobacter Pylori (H.P.) nella patogenesi di tale patologia.

Gli Autori hanno osservato 41 pazienti (23 F e 18 M) nel corso di 10 anni: 35 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico associato in 18 di essi a trattamento chemioterapico; in 6 casi è stato effettuato come unico trattamento l'eradicazione medica dell'H.P.

Il trattamento antibiotico permette l'eradicazione dell'H.P. nel 97% dei pazienti ed una regressione istologica del MALT linfoma, nel 70% dei soggetti in circa 6 mesi. L'eradicazione batterica rappresenta la prima scelta terapeutica negli LGP MALT a basso grado di malignità in stadio I e II. In caso di regressione parziale o progressione degli LGP, gli Autori ritengono opportuno l'intervento chirurgico. Nella maggior parte dei casi l'opzione chirurgica rappresenta nella loro opinione una scelta di principio per l'alta percentuale di guarigioni definitive, permettendo una sopravvivenza a 10 anni anche in più del 90% dei casi, se si interviene negli stadi iniziali di malattia. I risultati dell'associazione con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante rimangono a tutt'oggi controversi. In base alla loro esperienza gli Autori affermano che la gastrectomia totale può essere considerata l'intervento di scelta, associando la linfadenectomia fino a livello DII ed eventualmente la splenectomia.

Primary gastric lymphoma (PGL) are lymphomas with an exclusive gastric localization. Histologically they are B-like non-Hodgkin lymphomas. Aim of Authors' study is to define the role of surgery in the treatment of PGL, on the basis of their series casistics and a review of the more recent literature data.

The Authors observed 41 patients (23 F and 18 M) in a period of 10 years: 35 patients underwent to surgical operation associated in 18 of them to chemotherapeutic treatment; in 6 cases medical eradication of Helicobacter Pylori (H.P.) was performed as unique treatment.

Antibiotic treatment allows the eradication of H.P. in 97% of the patients and a histologic decreasing of MALT lymphoma in 70% of the patients in about 6 months. That represents the first therapeutic choice for the low grade of malignancy MALT PGL at I and II stages. In the cases of partial decreasing or progression of PGL, the Authors consider opportune surgical operation. In the majority of the cases the surgical option represents, according to our advise, the best choice for the high percentage of definitive recoveries, allowing a 10 or more years of surviving of the 90%, if it is done in the first stages of the disease. The results of the association with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy are still controversial. On the basis of their experience total gastrectomy can be considered the elective choice operation, with IID level lymphadenectomy and possible splenectomy.

KEY WORDS: Linfoma gastrico primitivo (LGP) - *Helicobacter Pylori* (H.P.) - Gastrectomia.
Primary gastric lymphoma (PGL) - *Helicobacter Pylori* (H.P.) - Gastrectomy.

Premessa

Con il termine di linfomi gastrici primitivi (LGP) si indicano linfomi localizzati in maniera esclusiva

nello stomaco, senza coinvolgimento sistemico. Il linfoma gastrico primitivo costituisce circa il 2,5-3% di tutte le neoplasie dello stomaco, si riscontra più frequentemente nel sesso maschile rispetto a quello femminile con prevalenza fra la quinta e la sesta decade di vita (1). Istologicamente si tratta di linfomi non-Hodgkin di tipo B, molto più rari sono i linfomi T associati ad un'enteropatia, eccezionali i linfomi di Burkitt ed il morbo di Hodgkin (23).

È stato postulato che i linfomi MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) a basso grado di malignità costituiscano una condizione anatomo-patologica

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Chirurgia
(Direttore: Prof. S. Latteri)
Cattedra di Chirurgia Geriatrica
(Direttore: Prof. A. Giovinetto)
* Cattedra di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. G. Catania)
** Cattedra di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. F. Basile)

altamente predittiva per una trasformazione in linfomi a più alto grado di malignità. Studi recenti condotti dopo l'identificazione dell'*Helicobacter Pylori* (H.P.) hanno confermato la presenza di un'infezione da H. P. nella grande maggioranza dei pazienti affetti da linfoma gastrico (6,12,16,26). I dati estrapolati da tali studi, anche se sicuramente non portano a conclusioni definitive, hanno modificato i protocolli terapeutici ed il "management" dei pazienti affetti da LGP.

Attraverso l'analisi retrospettiva di una casistica di scuola maturata nel corso di 10 anni e la revisione della letteratura, questo studio si propone di definire il ruolo della chirurgia nel trattamento del linfoma gastrico primitivo.

Pazienti e metodi

La nostra esperienza si basa su una casistica di 41 pazienti (23 femmine e 18 maschi) giunti alla nostra osservazione nel corso di 10 anni (1993-2002), con una diagnosi di linfoma gastrico primitivo: 35 pazienti (85%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, mentre nei restanti 6 (15%) è stata effettuata solo una terapia medica. Dei 35 pazienti chirurgici, 3 (8,5%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico in urgenza (2 a causa di episodi emorragici acuti ed 1 per perforazione).

In tutti i pazienti sono state eseguite indagini strumentali radiologiche (ecografia e TC addome) ed endoscopiche, al fine di evidenziare le caratteristiche morfo-strutturali della neoplasia, nonché l'estensione e la diffusione ad altri organi e strutture. Negli ultimi 13 casi è stato inoltre possibile effettuare un'ecoendoscopia gastrica che, obiettivamente, rende più evidenti, rispetto alle altre indagini diagnostiche, i caratteri e la diffusione loco-regionale del linfoma.

La sede della neoplasia nel 68% dei casi (28 pazienti) era rappresentata dalla regione antrale, nel 22% (9 pazienti) dalla regione cardiaca o dal fondo gastrico ed infine nel 10% dei casi (4 pazienti) era estesa all'intero stomaco. Nei 35 pazienti operati sono stati asportati ed esaminati i linfonodi regionali che risultavano invasivi in 24 casi (68,5%) e indenni nei restanti 11 casi (21,5%). La scelta della tecnica chirurgica più opportuna è stata valutata caso per caso dopo una accurata stadiazione effettuata in base alla classificazione proposta da Musshoff (Tab.1).

TABELLA 1 - STADIAZIONE DEI NOSTRI PAZIENTI SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI MUSSHOFF.

Stadio IE	15 pz.	Localizzazione gastrica senza interessamento linfonodale
Stadio II ₁ E	19 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento dei linfonodi periviscerali
Stadio II ₂ E	5 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento di linfonodi addominali a distanza
Stadio IIIE	1 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento di linfonodi sovra e sottodiaframmatici
Stadio IVE	1 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento di uno o più organi con o senza interessamento linfonodale

Nei 6 pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, tutti giunti alla nostra osservazione negli ultimi 5 anni, la diagnosi era di MALT linfoma a basso grado di malignità H.P.-positivo: 5 casi

con localizzazione antrale ed 1 caso con localizzazione al corpo dello stomaco, tutti esenti da metastasi loco-regionali o a distanza. Il trattamento da noi eseguito, in questi sei casi, si è limitato all'eradicazione batterica, effettuata impiegando amoxicillina + claritromicina + metronidazolo in associazione ad un inibitore di pompa protonica. Per questi pazienti abbiamo effettuato un lungo e scrupoloso follow-up endoscopico con prese biotiche, la prima delle quali veniva eseguita a distanza di circa 15 giorni. Successivamente un esame endoscopico con biopsia è stato eseguito ogni 6 mesi per 2 anni: abbiamo considerato guariti e quindi non suscettibili di ulteriore trattamento quei pazienti che in quest'arco di tempo avevano avuto una regressione completa del MALT linfoma.

Dei 35 pazienti operati, 23 casi presentavano una diagnosi di MALT linfoma a basso grado di malignità H.P.-positivo; di questi, 19 sono giunti alla nostra osservazione nei primi 5 anni del periodo cui si riferisce il nostro studio, mentre in 4, giunti alla nostra osservazione negli ultimi 5 anni, il trattamento eradicante aveva determinato solo una regressione parziale del linfoma. Abbiamo eseguito una gastrectomia subtotale nei 17 pazienti dove la localizzazione neoplastica era a carico della regione antrale e una gastrectomia totale nei 6 casi rimanenti (4 con localizzazione fondo-cardiale e 2 all'intero corpo gastrico). Infine, gli altri 12 pazienti con diagnosi di MALT linfoma a medio e ad alto grado di malignità, con positività per H.P. e nei quali è stata effettuata una gastrectomia totale, presentavano in 6 casi una localizzazione antrale, in 5 una fondo-cardiale ed in 1 caso una localizzazione all'intero stomaco. In tutti i pazienti con LGP a medio ed ad alto grado di malignità abbiamo attuato un trattamento polichemioterapico adiuvante (Tab. 2).

Un follow-up della durata di 5 anni non si è ancora concluso per tutta la serie dei pazienti; allo stato attuale riscontriamo che solo il paziente con linfoma allo stadio IVE presenta una ripresa di malattia.

TABELLA 2 - LOCALIZZAZIONE TOPOGRAFICA, GRADING E TIPO D'INTERVENTO CHIRURGICO.

	Antrale	Fondo-cardias	Diffuso
Basso grado di malignità	17	4	2
Alto grado di malignità	6	5	1
Gastrectomia totale	6	9	3
Gastrectomia subtotale	17	-	-

Discussione

I linfomi gastrici primitivi (LGP) sono molto meno frequenti delle localizzazioni gastriche secondarie e costituiscono il gruppo più numeroso dei linfomi extragangliari primitivi (LEP). Nella maggior parte dei casi si tratta di linfomi primitivi non-Hodgkin, prevalentemente linfomi B, eccezionali sono i linfomi T, i linfomi di Burkitt e la malattia di Hodgkin (23).

Tutto ciò ha risvolti pratici non indifferenti nella formulazione di un valido protocollo terapeutico che, per essere valido, deve tener conto di almeno 5 variabili:

1. l'età e le condizioni generali del soggetto;
2. il grado di malignità della neoplasia;
3. la stadiazione;
4. la localizzazione topografica delle lesioni nello stomaco;
5. la condizione clinica di urgenza (emorragia, perforazione).

Per quanto riguarda il primo punto, è evidente che un trattamento conservativo va riservato a tutti quei pazienti al di sopra degli 80 anni e/o con due o più malattie associate di rilevanza clinica (cardiopatia grave, BPCO grave, diabete insulino-dipendente). In questi pazienti dopo un'attenta valutazione multidisciplinare si potrà prendere in considerazione la possibilità di effettuare trattamenti polichemioterapici e/o radioterapici.

Il grado di malignità della neoplasia rappresenta indubbiamente la variabile che si presta maggiormente a differenti impostazioni e tattiche terapeutiche. I LGP non sono caratterizzati da un unico tipo istologico, ma si differenziano in diversi sottotipi come riportato nella classificazione REAL (11). Come si è detto in precedenza la stragrande maggioranza dei LGP ha origine dai linfociti B. I più frequenti sottotipi che interessano lo stomaco sono il "linfoma MALT a piccole cellule" ed i "linfomi diffusi a grandi cellule (LDGC)"; questi due sottotipi rappresentano complessivamente circa il 90% di tutti gli LGP (1).

I linfomi MALT a piccole cellule sono caratterizzati da una componente neoplastica prevalentemente rappresentata da elementi linfoidi centrocitosimili di media taglia che tendono a colonizzare i follicoli con centri germinativi policlonali, che a loro volta tendono ad invadere e a distruggere l'epitelio ghiandolare ed a differenziarsi in forme immunocitiche, immunoblastiche o plasmocellulari. Esprimono, inoltre, un profilo immunofenotipico caratterizzato dalla positività costante del CD20, spesso associata alla positività per il bcl-2, e dalla negatività per i marcatori CD10 e CD5. Tali forme sono da considerarsi a basso grado di malignità.

I linfomi B ad alto grado di malignità mostrano un quadro istologico rappresentato principalmente da cellule linfoidi che presentano caratteristiche intermedie tra i centroblasti e gli immunoblasti, con frequente differenziazione plasmocitaria e crescita diffusa con scarsa tendenza ad aggregarsi in follicoli.

Isaacson (14) postula che tutti i linfomi a grandi cellule, quindi ad alto grado di malignità, derivino dalla trasformazione di linfomi MALT a piccole cellule.

Studi recenti condotti dopo l'identificazione dell'*Helicobacter Pylori* quale agente della gastrite cronica e dell'ulcera peptica hanno permesso di confermare la presenza di una infezione da H.P. in circa il 92% dei pazienti affetti da linfoma gastrico (8,22-25).

L'ipotesi che l'H.P. determini una stimolazione antigenica efficace per la crescita e la progressione dell'LGP è stata supportata dall'analisi molecolare delle mutazioni somatiche del gene delle immunoglobuline nei linfomi MALT gastrici. La cellula tumorale potrebbe essere stata selezionata a causa di una maggiore affinità del suo recettore per l'antigene, anche se non è stato dimostrato se la proliferazione delle cellule B necessita della presenza continua dell'H. P. quale sorgente antigenica o se invece, più probabilmente, non sia sostenuta da un meccanismo di tipo autoimmunitario (26).

Il meccanismo evolutivo nella biostoria della gastrite H.P.-correlata, come lesione iniziale che si trasforma in linfoma a basso grado di malignità e successivamente ad alto grado di malignità, non è ancora conosciuto. I ceppi di H. P. che esprimono la proteina CagA (*citotoxin-associated gene A*) sembrerebbero essere più aggressivi e determinerebbero forme di malattia peptica più gravi. Tutto ciò ha portato a formulare l'ipotesi che i ceppi di H. P. CagA-positivi possano essere associati con lo sviluppo degli LGP; altri studi hanno dimostrato una frequenza significativamente maggiore di infezione da ceppi di H. P. CagA-positivi in linfomi gastrici ad alto grado di malignità (5,15,27); l'attendibilità di questa ipotesi non è a tutt'oggi dimostrabile, anche se il ruolo patogenetico dell'H.P. nella trasformazione del linfoma a basso grado di malignità in linfoma ad alto grado di malignità viene suggerito dall'efficacia della terapia antibiotica di eradicazione dell'H.P. come unico trattamento iniziale del linfoma.

Studi effettuati *in vitro* con colture di cellule prelevate da linfomi gastrici a basso grado di malignità in presenza di H.P. (17) hanno dimostrato la proliferazione di linfociti B neoplastici e di linfociti T non neoplastici. A conferma di ciò è stato evidenziato clinicamente che la presenza o l'assenza del batterio determina rispettivamente accelerazione o rallentamento della crescita dei linfomi gastrici a basso grado di malignità (10).

L'*Helicobacter Pylori* può agire come un "superantigene" (9) che stimola i linfociti T in maniera aspecifica, in contrasto con un riconoscimento antigenico nominale che normalmente è localizzato tra il recettore per il linfocita T e gli antigeni specifici. Questo meccanismo porta alla stimolazione da parte delle cellule T di più di un clone cellulare specifico, alla proliferazione di altri linfociti T, alla secrezione di IL-2 e di conseguenza alla stimolazione dei linfociti B. Una singola cellula B clonata può da sola proliferare e portare allo sviluppo di un linfoma o, talvolta, ad una lesione plasmocito-simile (19-21). Questa crescita clonale dipende, quindi, dall'attivazione dei linfociti T. La rimozione dell'antigene aspecifico originale provocherà la fine della stimolazione T-linfocitaria e quindi

la soppressione della proliferazione dei linfociti B. Questa teoria spiegherebbe anche l'evidente correlazione clinica che si osserva per vari microrganismi (*Borrelia burgdoferi*, Epstein-Barr virus, ecc.) nei confronti dei processi proliferativi (20).

Gli LGP presentano un quadro clinico quasi sempre aspecifico, ad esordio tardivo, rappresentato nel 70% dei casi da dispepsia ed epigastralgia, nel 15-40% da calo ponderale e in percentuale minore da astenia ed anemia, dati questi ricavati da uno studio condotto nel 1980 nel nostro Istituto (13). Con frequenza minore l'LGP si manifesta attraverso complicanze come emorragia digestiva o perforazione (7% circa della nostra casistica).

Una corretta impostazione terapeutica non può prescindere da un'accurata valutazione diagnostica che ha lo scopo di definire la sede, l'estensione della malattia, le caratteristiche istoinmunologiche della popolazione linfocitaria. A tale fine lo studio del paziente dovrà comprendere, oltre agli esami di routine, l'esecuzione di: biopsie multiple a livello della lesione sospetta e biopsie randomizzate in tutte le regioni in cui classicamente viene suddiviso lo stomaco (fondo, corpo, antro); un'ecoendoscopia per valutare l'estensione loco-regionale della lesione (entità dell'infiltrazione della parete gastrica ed eventuale coinvolgimento dei linfonodi regionali); una TC del collo, del torace e dell'addome.

Utili ma non essenziali per il completamento dell'iter diagnostico sono un controllo ORL, allo scopo di valutare l'anello del Waldeyer, e una biopsia ossea bilaterale.

La stadiazione dell'LGP è tuttora controversa. Sino alla metà degli anni '80 presso il nostro Istituto era adottata la stadiazione di Ann Arbor, sicuramente valida per altre localizzazioni, ma inadeguata per l'LGP. In questo studio i pazienti sono stati stadati secondo la classificazione di Musshoff (Tab. 1) (7). Un sistema di classificazione più recente è stato proposto a Lugano nel 1994 (Tab. 3) (18), ma non offre, a nostro avviso, elementi di vantaggio concreto rispetto alla classificazione di Musshoff.

Se la stadiazione ha un'importanza rilevante nelle scelte terapeutiche, fondamentale è oggi, sulla base delle recenti acquisizioni sul ruolo dell'H.P. in questa patologia, una precisa valutazione del grading. Il trattamento antibiotico permette l'eradicazione dell'H.P. nel 97% dei pazienti trattati ed una regressione istologica del linfoma MALT in circa il 70% dei soggetti in cui si è ottenuta l'eradicazione (26).

Il tempo richiesto per osservare una regressione istologica dopo l'eradicazione dell'H.P. è di almeno 6 mesi; nei pazienti così trattati si rende necessario un lungo e attento monitoraggio endoscopico ed oncologico.

TABELLA 3 - CLASSIFICAZIONE DI LUGANO.

Stadio I	Lesione (singola o multipla) entro il tratto gastro-intestinale, senza interessamento della sierosa
Stadio II	Presenza di estensione nodale addominale
Stadio II ₁	Interessamento dei linfonodi periviscerali
Stadio II ₂	Interessamento di linfonodi addominali a distanza (inguinali, pelvici, paracavali, paraortici)
Stadio III	Superamento della sierosa e interessamento di organi adiacenti
Stadio IV	Estensione nodale sovradiaframmatica o interessamento di altri organi extralinfonodali

L'eradicazione dell'H.P. rappresenta il trattamento di prima scelta negli LGP MALT a basso grado di malignità in stadio I o II₁ (20); tra i diversi protocolli proposti noi preferiamo l'associazione tra un inibitore di pompa protonica (Pantoprazolo 80 mg/die) con amoxicillina (1g/die) e claritromicina (2g/die). In sei casi (15%) abbiamo ottenuto la completa regressione del linfoma grazie al trattamento eradicante.

In caso di regressione parziale o di progressione è prevista la possibilità di ricorrere ad un trattamento chemioterapico (ad es., Clorambucil). Noi, in questi casi, privilegiamo l'opzione chirurgica, seguita eventualmente da trattamento adiuvante.

Il trattamento chemioterapico va invece attuato a nostro avviso nei casi di LGP MALT a basso grado di malignità ma in stadio avanzato (II₂E e III₂E): in questi casi tale trattamento ha una valenza neoadiuvante e permette molto spesso una ristadiatione ed una successiva rivalutazione dell'opzione chirurgica.

Per i LGP MALT ad alto grado di malignità la chemioterapia seguita da radioterapia rappresenta il trattamento d'elezione; in alcuni di questi casi però è da riconsiderare l'opportunità di un intervento chirurgico.

L'intervento chirurgico va effettuato di necessità in caso di emorragie e perforazioni; tali complicanze possono essere determinate sia dalla chemioterapia che dalla radioterapia ed in questi casi il trattamento chirurgico è quindi palliativo. Altre volte la complicanza emorragica può rappresentare l'esordio della malattia stessa come nel caso di una donna di 72 anni giunta alla nostra osservazione.

Non esiste ancora pieno accordo sul tipo di intervento chirurgico più indicato per i linfomi gastrici. Nelle forme multifocali o a localizzazione prossimale va effettuata una gastrectomia totale, mentre nelle localizzazioni limitate all'antro può essere sufficiente una resezione gastrica subtotale.

A nostro avviso, in considerazione della riduzione della mortalità e della morbilità negli interventi di gastrectomia totale che si è verificata negli ultimi anni per i miglioramenti delle tecniche chirurgiche, aneste-

siologiche e di rianimazione e in considerazione anche della frequente multifocalità dei linfomi gastrici, la gastrectomia totale può essere considerata l'intervento di scelta.

L'estensione della linfadenectomia va effettuata fino al livello DII (18). Per i linfomi localizzati nel corpo e nel fondo gastrico, e qualora vi sia una localizzazione splenica secondaria, è opportuno effettuare una splenectomia.

La chemioterapia post-operatoria è indicata nelle forme localmente avanzate (II:E) e in quelle ad alto grado di malignità. La radioterapia è un trattamento adiuvante che trova indicazione nei casi con margini di resezione non indenni.

Considerazioni conclusive

Le modalità del trattamento dell'LPG variano a seconda del grado di malignità, dell'estensione delle lesioni, delle complicanze (perforazione, emorragie). Nel passato la chemioterapia e la radioterapia come unico protocollo terapeutico o come terapie neoadiuvanti o adiuvanti alla chirurgia hanno rappresentato le scelte terapeutiche più comuni. Studi recenti hanno permesso di focalizzare il ruolo dell' H. P. nella patogenesi del linfoma e hanno dimostrato che la sua eradicazione attraverso opportuno trattamento antibiotico consente nel 50% dei casi una remissione completa e nel 29% una remissione parziale degli LPG a basso grado di malignità e localizzati (24).

Bibliografia

1. Aglietta M, Rota Scalabrini D, Sperti E, Capaldi A: Linfomi Gastrici. *Chir Gen* 2000; XXI: 49.
2. Amariglio N, Rechavi G: Do superantigens play a role in lymphoproliferation? *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 237-243.
3. Bartlett D L, Karpeh M S, Filippa D A et al.: Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53-62.
4. Bellini M, Salvatore G, Di Palma R, Cutaneo M, Pedea, De Martino C: Linfoma non Hodgkin a localizzazione gastrica: linee guida nell'approccio terapeutico. *Chir Ital* 2003; 55: 391-397.
5. Bertoni F, Cotter E, Zucca E: Molecular genetics of extranodal marginal zone (MALT-type) B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 1999; 35: 57-68.
6. Cammarota G, Tursi A, Cannizzaro O et al.: Regression of a primary gastric MALT lymphoma with extensive antrum lesions by Helicobacter Pylori eradication. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 361-364.
7. Cammarota G, Tursi A, Papa A et al.: The growth of primary low grade B-cell gastric lymphoma is sustained by Helicobacter Pylori. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 285-287.
8. Chang IP, Wang HH, Cheng AL et al.: Low grade gastric B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: clinicopathologic analysis of 19 cases. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 857-865.
9. Eidt S, Bayerdorffer E, Stolte M: Treat the infection and cure the cancer. *Lancet* 1995; 345: 874.
10. Gonzalez Cueto D, Bruno S, Bustos Fernandez LM, Nar Baitz M: Gastric solitary plasmacytoma associated with Helicobacter Pylori infection. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1999; 29: 119-123.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al.: A revised European - American Classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
12. Howden CW: Clinical expressions of Helicobacter pylori infections. *Am J Med* 1996; 100: 27s-32s.
13. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J: The response of cells from low grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter Pylori. *Lancet* 1993; 342: 571-574.
14. Isaacson PG: Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 : S1-S7.

15. Isaacson PG: Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10: 637-645.
 16. Kim JS, Jung HC, Shin KH et al.: Eradication of Helicobacter Pylori infection did not lead to cure of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 215-218.
 17. Kodama Y, Kawabata K, Yoshida S et al.: MALT lymphoma simulating an extramedullary plasmacytoma of the stomach. *Am J Med* 1999; 107: 530-532.
 18. Moretti R, Manetti R, Siliani ML, Rigacci E.: Linfoma gastrico primitivo: il punto di vista del chirurgo. Esperienza su 47 casi trattati chirurgicamente. *Chir Gen* 2000; XXI: 53-62.
 19. Musshoff K: Klinische stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin Lymphome. *Srahlenherapie* 1977; 153: 218-221.
 20. Rohatiner A, Isaacson PG, Goospodrowicz M et al.: Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract Lymphoma. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 397-400.
 21. Romeo G, Russo A, Giovinetto A, Catania G, Basile F, Cardì F, Azzarello G: Tumori linfomatosi dello stomaco: risultati terapeutici. Atti 82° Congresso Soc It Chir, Roma 1980, Pozzi ed., pp.881-888.
 22. Rosin D, Rosenthal RJ, Bonner G, Grove MK, Sesto ME.: Gastric MALT Lymphoma in a Helicobacter Pylori-Negative Patient: A Case Report and Review of the Literature. *American Coll Surg*, 2001; 192.: 652-657.
 23. Ruggiero R, De Martino A, Ferrara A, Procaccini E: Esperienza diretta nel trattamento di tumori maligni rari, primitivi e secondari dello stomaco. *Ann Ital Chir* 2001; LXXII; 2: 165-173.
 24. Steinbach G, Ford R, Globert G et al.: Antibiotic treatment of gastric Lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88-95.
 25. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, Isaacson PG.: Helicobacter Pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
 26. Zucca E: Linfoma MALT: eradicazione e oltre. *Il Gastroenterologo* 2000; 11-12: 237-239.
 27. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F: The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2000; 96: 410-419.
-