

MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних
болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, проректор по учебной работе МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Андреев Дмитрий Николаевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Цель обзора. Представить современные взгляды на этиопатогенез, диагностику и лечение экстранодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, ассоциированной с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT-лимфомы).

Основные положения. В структуре злокачественных новообразований желудка MALT-лимфома занимает до 6%. На настоящий момент инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается как основной каузативный агент, приводящий к развитию MALT-лимфомы желудка. Среди генетических альтераций, ассоциированных со злокачественной трансформацией В-клеток, выделяют четыре основных хромосомных транслокации: t(11;18)(q21; q21)/API2-MALT1, t(1;14)(p22; q32)/BCL10-IGH, t(14;18)(q32; q21)/IGH-MALT1, t(3;14)(p13; q32)/FOXP1-IGH. Ввиду неспецифичности клинической картины, диагностика MALT-лимфомы желудка базируется на данных эндоскопического исследования желудка и гистологическом исследовании полученного при этом биопсийного материала. Иммуногистохимически MALT-лимфомы желудка, как правило, представлены CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD43⁺/-, циклин D1⁻ клетками. На настоящий момент терапией первой линии при всех MALT-лимфомах желудка является эрадикация инфекции *H. pylori*. Данная тактика обеспечивает высокий (до 90%) уровень ремиссии опухоли у пациентов на ранних стадиях заболевания (I и II₁ стадии по классификации Лугано). Лучевая терапия является предпочтительным методом лечения пациентов на поздних стадиях болезни, а также для больных с резистентностью к антигеликобактерной терапии.

Заключение. В настоящее время MALT-лимфома желудка рассматривается как *H. pylori*-ассоциированная патология, что определяет основной вектор терапии данного заболевания.

Ключевые слова: MALT-лимфома, *Helicobacter pylori*, эрадикация.

MALT-lymphoma of the stomach: state-of-the-art

I.V. Mayev, D.N. Andreyev, Yu.A. Kucheryavy

The aim of review. To present modern sights on etiopathogenesis, diagnostics and treatment of extra-nodal marginal zone B-cell lymphoma, associated with mucosa lymphoid tissue (MALT-lymphoma).

Summary. In the spectrum of stomach malignant neoplasms MALT-lymphoma occupies up to 6%. For the present time infection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is considered as the basic causative agent resulting in stomach MALT-lymphoma development. Among genetic alterations associated with malignant transformation of B-cells, four main chromosomal translocations are defined: t(11; 18) (q21; q21)/API2-MALT1, t(1; 14) (p22; q32)/BCL10-IGH, t(14; 18) (q32; q21)/IGH-MALT1, t(3; 14) (p13; q32)/FOXP1-IGH. Due to lack of specificity of clinical presentation diagnostics of stomach MALT-lymphoma is based on data of stomach endoscopy and histological investigation of biopsy specimens. According to immunohistochemistry MALT-lymphomas of the stomach, as a rule, are presented by CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻,

CD43⁺/⁻ and cyclin D1 cells. For the present moment *H. pylori* eradication is the first line treatment at all stomach MALT-lymphomas. This approach provides high level (up to 90%) of tumor remission at patients on early stage of disease (Lugano stages I and II 1). Radiation therapy is preferable treatment method for late stages of disease, and for antihelicobacter therapy resistant cases.

Conclusion. Nowadays MALT-lymphoma of the stomach is regarded to be *H. pylori*-associated disease that determines the main treatment vector.

Key words: MALT-lymphoma, *Helicobacter pylori*, eradication.

Введение

Согласно современным представлениям, экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек (ЛТСО), MALT-лимфома, представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому, происходящую из В-клеток маргинальной зоны ЛТСО [1, 2]. MALT-лимфома поражает различные экстранодальные органы и системы, в число которых входит желудочно-кишечный тракт, легкие, слюнные железы, щитовидная железа, придатки глаз, печень и кожа [3]. При этом желудок является наиболее частым местом формирования данного типа лимфомы [2, 4]. С позиций современной медицины MALT-лимфома желудка рассматривается как заболевание, ассоциированное с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), что обуславливает широкий практический и научный интерес гастроэнтерологического сообщества к данной проблеме [4, 5].

Эпидемиология

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости MALT-лимфомой желудка, однако при этом данная патология остается достаточно редкой во всем мире [2]. В структуре злокачественных новообразований желудка MALT-лимфома занимает 1–6% [1, 6]. На долю MALT-лимфомы желудка приходится 4–9% всех неходжкинских лимфом и 40–50% всех первичных лимфом желудка [1, 7, 8].

MALT-лимфома желудка характеризуется зависимостью между уровнем инфицированности

H. pylori в регионе и показателем заболеваемости данной патологией [2, 6]. Средние показатели заболеваемости в мире у *H. pylori*-инфицированных лиц составляет около 1 случая на 30 000–80 000 населения [9]. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 60 лет. Гендерное соотношение больных не имеет различий, однако в некоторых работах отмечается небольшое преобладание женщин [2].

Этиология и патогенез

Инфекция *H. pylori*. На настоящий момент инфекция *H. pylori* рассматривается как основной каузативный агент, приводящий к развитию MALT-лимфомы желудка [5, 10]. Связь *H. pylori* с MALT-лимфомой желудка была впервые предположена в 1991 г. после идентификации данного микроорганизма у преобладающего количества пациентов с лимфомой [11]. Эта ассоциация была подтверждена последующими эпидемиологическими и гистопатологическими исследованиями [12, 13]. Действительно, приблизительно 90% пациентов с MALT-лимфомой желудка инфицированы *H. pylori* и примерно в 70% случаев отмечается регрессия опухоли при проведении эрадикации микроорганизма [5, 10, 14].

В норме слизистая оболочка желудка не содержит лимфоидной ткани. Однако длительная персистенция *H. pylori*, ассоциированная с перманентной антигенной стимуляцией, приводит к клональной экспансии В-клеток с формированием ЛТСО [2, 15, 16]. Лабораторные исследования показали, что ткань MALT-лимфомы желудка содержит

H. pylori-специфичные Т-клетки, которые поддерживают пролиферацию неопластических В-клеток [10, 17, 18]. Помимо этого недавние исследования продемонстрировали, что MALT-лимфома желудка экспрессирует высокие уровни лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL) [19]. Данный цитокин играет ключевую роль в пролиферации и процессе выживания В-клеток [20]. APRIL продуцируется макрофагами, инфильтрирующими ткань MALT-лимфомы и расположенными в непосредственной близости от неопластических В-клеток. Следует отметить, что продукция APRIL макрофагами индуцируется как *H. pylori*, так и *H. pylori*-специфичными Т-клетками. При этом эрадикация микроорганизма приводит к существенному снижению APRIL-продуцирующих макрофагов в слизистой [19].

Генетические альтерации.

К настоящему времени сформирована существенная доказательная база, свидетельствующая об ассоциации MALT-лимфомы желудка с рядом генетических альтераций, приводящих к злокачественной трансформации В-клеток [2, 5, 21, 22]. Считается, что на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, ассоциированного с *H. pylori*, происходит локальная активация нейтрофилов, продуцирующих реактивные формы кислорода. Данные генотоксины индуцируют повреждение ДНК с возникновением ряда мутаций [23].

Среди генетических альтераций, ассоциированных с MALT-лимфомами желудка, выделяют четыре **основные хромосомные транслокации** [2, 21, 23]:

- t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1*,
- t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH*,

–t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*,
–t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*.

Патогенетической результирующей этих транслокаций является гиперактивация ядерного фактора κB (NF- κB) и его сигнальных путей, приводящая к повышению экспрессии ряда генов (*TLR6*, *BCL2*, *CCR2* и др.), отвечающих за пролиферацию и супрессию апоптоза В-клеток [24, 25, 26].

Транслокация t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* является наиболее известной и изученной альтерацией, связанной с MALT-лимфомами, и выявляется примерно в 1/3 всех случаев [27]. Более того, нередко она является единственным цитогенетическим дефектом при MALT-лимфомах [2]. В основе данного дефекта лежит реципрокное слияние *API2* и *MALT1* с кодированием дефектного гибридного белка *API2-MALT1*, способного активировать NF- κB [23, 26]. Клиническое значение транслокации t(11;18)(q21;q21)/*API2-MALT1* определяется неэффективностью эрадикационной терапии в плане обратного развития лимфомы, а также частым отсутствием *H. pylori* у пациентов с данным генетическим дефектом [28].

Примерно в 5% случаев MALT-лимфом желудка выявляется транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* [21]. В ее основе лежит релокация гена *BCL10* из хромосомы 1 в 14, инициирующая гиперэкспрессию белка *BCL10*, и как следствие — повышенную активацию NF- κB [2, 23]. Как правило, транслокация t(1;14)(p22;q32)/*BCL10-IGH* ассоциирована с поздней стадией заболевания и неблагоприятным прогнозом, а также плохим ответом опухоли на проводимую антигеликобактерную терапию [2, 23].

Реже при MALT-лимфомах желудка выявляется транслокация t(14;18)(q32;q21)/*IGH-MALT1*, характеризующаяся гиперэкспрессией *MALT1* с последующей повышенной активацией NF- κB [23, 29]. Данный дефект в большинстве случаев ассоциирован с другими трансло-

кациями и несет повышенный злокачественный потенциал [2].

Транслокация t(3;14)(p13;q32)/*FOXP1-IGH*, приводящая к повышенной экспрессии *FOXP1*, также выявляется редко при MALT-лимфомах желудка [2, 30]. Точная онкогенная функция химерного белка *FOXP1-IGH* продолжает изучаться. В клинко-прогностическом плане данная транслокация ассоциирована с прогрессирующим паттерном заболевания и неблагоприятным прогнозом [30, 31].

Аутоиммунные заболевания. Известно, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями имеют более высокий риск развития неходжкинских лимфом, в том числе и MALT-лимфомы [23]. Аутореактивные В-клетки способны инфильтрировать здоровые органы, формируя организованную лимфоидную ткань, подобную ЛТСО. Характерными примерами аутоиммунных заболеваний, имеющих тенденцию осложняться лимфомами, являются синдром Шегрена и тиреоидит Хашимото [23, 32].

Различные инфекционные агенты. Помимо *H. pylori* на роль каузативных факторов в запуске патогенетического каскада при MALT-лимфомах рассматриваются и другие инфекционные агенты. В частности, это бактерии, такие как *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* и *Chlamydia psittaci*, а также вирус гепатита С, которые обладают онкогенным потенциалом [23]. Данные патогены обнаруживались в гистологическом материале, однако доказательная база этих находок пока мала [33]. Помимо этого MALT-лимфома желудка также наблюдалась у пациента с инфекцией *Helicobacter heilmannii*, с ее последующим разрешением после эрадикации микроорганизма [34].

Клиническая картина

Клинические проявления MALT-лимфомы желудка крайне неспецифичны, что нередко ослож-

няет задачу клинициста по верификации диагноза, особенно на ранних стадиях [2]. Длительное время клиническое течение заболевания может иметь полностью асимптоматический характер [6, 23].

Наиболее распространенными симптомами MALT-лимфомы желудка являются признаки диспепсии и боль в эпигастриальной области. Другие, менее распространенные симптомы, включают анорексию, снижение массы тела, тошноту и/или рвоту, быстрое насыщение [1, 10, 35]. Развитие желудочно-кишечных кровотечений на фоне MALT-лимфом желудка происходит нечасто. Отдельно следует отметить, что симптомы «тревоги» (анемия, мелена, персистирующая рвота и др.) выявляются в 42,1% случаев [36]. Симптомы, характерные для большинства лимфопролиферативных заболеваний (лихорадка, ночное потоотделение, снижение массы тела) встречаются редко [2, 37].

Диагностика

Ввиду неспецифичности клинической картины диагностика MALT-лимфомы желудка базируется на данных эндоскопического исследования желудка и гистологическом исследовании [2, 3, 6].

Важно отметить, что лабораторные маркеры лимфопролиферативных заболеваний, такие как *лактатдегидрогеназа* (ЛДГ) и β -2-микроглобулин, в преобладающем большинстве случаев MALT-лимфом желудка находятся в пределах нормы [38].

При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у пациентов с MALT-лимфомами желудка обычно выявляется эритема, эрозии и/или язвенные дефекты слизистой оболочки (рис. 1). Характерна диффузная поверхностная инфильтрация [2, 39]. Наиболее распространенными участками вовлечения желудка являются привратник, свод и зона кардии [39, 40]. Стандартизированные макроскопические классификации для лимфом желудка не регламенти-

рованы. В западных странах все В-клеточные лимфомы желудка эндоскопически классифицируют на язвенные (34–69%), опухолевидные/полиповидные (26–35%), диффузно-инфильтрирующие (15–40%) и другие типы [39, 41, 42].

Диагноз MALT-лимфомы желудка должен базироваться на гистопатологических критериях в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [1, 6, 43]. Биопсия должна быть проведена из всех аномальных участков визуализируемой слизистой и случайным образом из визуально неизменных зон желудка, а также двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеального соединения, ввиду того, что заболевание нередко носит мультифокальный характер [2, 40].

При гистологическом исследовании опухоль представлена плотным инфильтратом из малых и средних centrocytopodobnykh клеток с неправильной формой ядра, окружающих реактивные фолликулы со светлыми центрами и интрафолликулярным или маргинальным паттерном роста [1, 2, 23, 43]. В ряде случаев centrocytopodobnyye клетки могут формировать зоны диффузного паттерна роста. Характерным гистологическим признаком MALT-лимфомы желудка является лимфоэпителиальное поражение — инфильтрации эпителия желез опухолевыми клетками с разрушением базальной мембраны [5, 43].

Иммуногистохимически MALT-лимфомы желудка, как правило, представлены клетками CD20⁺, CD79a⁺, CD5⁺, CD10⁺, CD23⁺, CD43⁺/–, циклин D1⁺ [1, 2, 6]. В сложных случаях при преобладании диффузного паттерна роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD44⁺ и CD38⁺ [6].

Цитогенетические анализы с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и/или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для идентификации t(11;18)(q21; q21)/

API2-MALT1 или других хромосомных транслокаций полезны для подтверждения диагноза, а также для предиктивной оценки успешности антигеликобактерной терапии [5, 23].

Стадирование

Грамотное стадирование MALT-лимфомы желудка имеет определяющее значение в контексте выбора оптимального метода лечения и прогностической оценки заболевания [3, 6]. На настоящий момент разработано несколько систем стадирования лимфом, которые предполагают углубленное обследование каждого пациента. Так, для определения стадии заболевания в дополнение к ЭГДС рекомендуются: физикальное обследование (периферические лимфатические узлы и кольцо Пирогова–Вальдейера), полные гематологические и биохимические исследования (в том числе ЛДГ и β 2-микроглобулин), компьютерная томография брюшной полости и таза, а также эндоскопическая ультрасонография [1, 43].

В консенсусе *Европейской группы по изучению лимфом желудочно-кишечного тракта* (EGILS, 2011) для классификации стадий MALT-лимфом желудка была рекомендована система Ann Arbor с ее модификациями Musschoff и Radaszkiewicz [43]. Тем не менее, до настоящего времени наиболее широко применяемой классификацией стадирования MALT-лимфом желудка остается система Лугано (1994), которой придерживается большинство крупных клинических центров [44]. Соотношение стадий классификации Лугано, Ann Arbor и TNM приведено в табл. 1.

Лечение

На настоящий момент терапией первой линии при всех MALT-лимфомах желудка является эрадикация *H. pylori* [2, 3, 4, 6, 23]. У пациентов с I/II₁ стадиями болезни ремиссия после проведения эрадикации *H. pylori* наблюдается в 50–90% случаев [10, 14, 45]. В систематическом обзоре 32 исследований, которые включили 1408 пациентов с MALT-лимфомой

Таблица 1. Системы стадирования MALT-лимфом желудка [43, 44]

Стадия по системе Лугано		Стадия по Ann Arbor	Стадия по системе TNM
Стадия I	Поражение ограничено желудочно-кишечным трактом		
	I — слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0
	I — мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0
Стадия II	Распространение на брюшную полость		
	II ₁ — вовлечение ближайших локальных лимфатических узлов	IIIE	T1–3 N1 M0
	II ₂ — вовлечение отдаленных регионарных лимфатических узлов	IIIE	T1–3 N2 M0
Стадия IIE	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIIE	T4 N0 M0
Стадия IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов	IIIE	T1–4 N3 M0
		IV	T1–4 N0–3 M1

Таблица 2. Тактика лечения больных с MALT-лимфомой желудка (по [2] с изменениями и дополнениями)

Стадия по системе Лугано	Лечение
I с вовлечением слизистой и подслизистой	Эрадикация <i>H. pylori</i>
I с вовлечением мышечного слоя и серозы, II ₁ , II ₂ , IIE	В настоящее время оптимальная тактика лечения неизвестна. Эрадикация <i>H. pylori</i> + лучевая терапия. При неэффективности — рассмотреть целесообразность проведения химиотерапии и/или хирургического лечения
IV	Химиотерапия + эрадикация <i>H. pylori</i> . Локальная лучевая терапия и/или хирургическое лечение могут быть показаны в отдельных случаях. При рецидиве болезни — рассмотреть возможность проведения иммунотерапии с назначением ритуксимаба

желудка, показатель ремиссии после эрадикации *H. pylori* составил 77,5% [45]. При морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 мес рекомендуется дальнейшее динамическое наблюдение [6].

Примерно 25% пациентов не отвечают на антигеликобактерную терапию [2, 10]. Одной из распространенных причин данного явления считается наличие транслокации t(11;18)(q21; q21)/API2-MALT1. В одном исследовании 67% больных, не ответивших на эрадикационную терапию, имели данную генетическую альтерацию [28]. Отсутствие ответа на антигеликобактерную терапию также наблюдается у пациентов с транслокацией t(1;14)(p22; q32)/BCL10-IGH [2].

Другой нередкой причиной резистентности к антигеликобактерной терапии является поздняя стадия болезни. Действительно, эффективность эрадикации *H. pylori* в рамках терапии MALT-лимфом желудка снижается в зависимости от прогрессии стадии заболевания [45, 46]. С другой стороны, недавний документированный клинический случай описывает полную ремиссию *H. pylori*-ассоциированной MALT-лимфомы желудка IV стадии, достигнутую исключительно при помощи антигеликобактерной терапии [47].

В контексте неэффективности антигеликобактерной терапии

нельзя не упомянуть и драматический рост количества резистентных штаммов *H. pylori* в популяции. В связи с этим выбор схемы эрадикационной терапии должен основываться на федеральных или региональных данных об антибиотикорезистентности штаммов [48, 49].

Инициальное лечение с применением антигеликобактерной терапии может быть целесообразно и у *H. pylori*-негативных пациентов [43, 50]. Недавний систематический обзор, включивший результаты 11 исследований (110 пациентов с ранними стадиями MALT-лимфом желудка), показал, что эрадикационная терапия привела к полной регрессии опухоли у 17 (15,5%; 95% ДИ 8,7–22,2) пациентов, хотя инфекция *H. pylori* изначально была исключена по результатам минимум трех различных диагностических тестов [51]. В качестве возможного объяснения такого феномена можно предположить вероятность ложноотрицательных результатов тестов на *H. pylori* у ряда пациентов, а также что антибиотикотерапия может воздействовать и на другие бактерии, потенциально участвующие в генезе MALT-лимфомы желудка [46, 51].

Пациенты с заболеванием более поздних стадий, которые инфицированы *H. pylori*, также должны получать антигеликобактерную терапию, однако в данном

случае антибиотикотерапии, как правило, недостаточно для достижения ремиссии (табл. 2) [2, 10, 23]. В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального метода лечения этой категории больных. Предлагаются различные методы, включая хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию, а также иммунотерапию.

Хирургическое лечение в объеме полной гастрэктомии обеспечивает излечение 80% пациентов с IIE стадией заболевания, однако этот метод существенно снижает качество жизни пациентов [52, 53].

Лучевая терапия пораженной зоны (суммарная очаговая доза 30–40 Гр в течение 4 недель с облучением перигастральных лимфатических узлов) демонстрирует обнадеживающие результаты с полной ремиссией от 90% до 100% и последующим показателем 5-летней безрецидивной выживаемости около 80% [54–56]. Лучевая терапия обычно хорошо переносится пациентами и не влияет на функцию желудка. Этот метод является предпочтительным при лечении пациентов с заболеванием на поздних стадиях, а также для больных с резистентностью к антигеликобактерной терапии [46, 56, 57].

Перспективы **иммунотерапии** с применением ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител) продолжают активно изучаться. К настоящему времени препарат показал свою эффективность при



Рис. 1. Эндоскопическое изображение MALT-лимфомы желудка: поверхностное поражение слизистой оболочки с многочисленными эрозиями и небольшими язвенными дефектами [5]

лечении больных с резистентными формами MALT-лимфом, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с цитостатиками [58, 59].

Заключение

Таким образом, за последние десятилетия произошел существенный скачок в понимании

патогенетического базиса MALT-лимфом желудка. Идентификация инфекции *H. pylori* в качестве основного каузативного агента рассматриваемой патологии позволила существенно пересмотреть стратегию лечения данной категории пациентов. Тем не менее, до сих пор отсутствует существенная доказательная база

по выбору оптимального метода лечения пациентов с поздними стадиями данного злокачественного заболевания. В связи с этим чрезвычайно важным остается вопрос диагностики MALT-лимфом желудка на ранних стадиях, что позволит улучшить результаты лечения больных с этой патологией.

Литература

1. Isaacson P.G., Chott A., Nakamura S., Muller-Hermelink H.K., Harris N.L., Swerdlow S.H. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W., editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 214-17.
2. Li H.C., Collins R.H. Jr. Gastrointestinal Lymphomas. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2010.
3. Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 2000; 96:410-19.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. Тер арх 2014; 3:94-99.
5. Nakamura S., Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: recent progress in pathogenesis and management. World J Gastroenterol. 2013; 19(45):8181-7.
6. Nakamura S., Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. Digestion 2013; 87:182-8.
7. Amer M.H., el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. Gastroenterology 1994; 106:846-58.
8. Yoshino T., Miyake K., Ichimura K., Mannami T., Ohara N., Hamazaki S., Akagi T. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. Am J Surg Pathol 2000; 24:688-93.
9. Zaki M., Schubert M.L. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. Gastroenterology 1995; 108:610-12.
10. Park J.B., Koo J.S. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol. 2014; 20(11):2751-9.
11. Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M.R., Isaacson P.G. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338:1175-6.
12. Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L., Gelb A.B., Warnke R.A., Jellum E., Orentreich N., Vogelman J.H., Friedman G.D. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330:1267-71.
13. Nakamura S., Yao T., Aoyagi K., Iida M., Fujishima M., Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer 1997; 79:3-11.
14. Nakamura S., Sugiyama T., Matsumoto T., Iijima K., Ono S., Tajika M., Tari A., Kitadai Y., Matsumoto H., Nagaya T., Kamoshida T., Watanabe N., Chiba T., Origasa H., Asaka M. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut 2012; 61:507-13.
15. Genta R.M., Hamner H.W., Graham D.Y. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. Hum Pathol. 1993; 24:577-83.
16. Nagai S., Mimuro H., Yamada T., Baba Y., Mura K., Nachi T., Kiyono H., Suzuki T., Sasakawa C., Koyasu S. Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:8971-6.
17. Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. J Pathol 1996; 178:122-7.
18. Craig V.J., Cogliatti S.B., Arnold I., Gerke C., Balandat J.E., Wündisch T., Müller A. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. Leukemia 2010; 24:1186-96.
19. Munari F., Lonardi S., Cassatella M.A., Doglioni C., Cangi M.G., Amedei A., Facchetti F., Eishi Y., Rugge M., Fassan M., de Bernard M., D'Elia M.M., Vermi W. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. Blood. 2011; 117:6612-6.
20. Planelles L., Medema J.P., Hahne M., Hardenberg G. The expanding role of APRIL in cancer and immunity. Curr Mol Med. 2008; 8:829-44.
21. Isaacson P.G., Du M.Q. MALT lymphoma: from morphology to molecules. Nat Rev Cancer. 2004; 4:644-53.
22. Bertoni F., Gascoyne R.D. Pathobiology and molecular basis of MALT lymphoma. In: Cavalli F., Stein H., Zucca E., editors. Extranodal Lymphomas Pathology and Management. London: Informa Health Care; 2008.
23. Witkowska M., Smolewski P. *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. Mediators Inflamm. 2013; 2013:523170.
24. Du M.Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ B activation. Histopathology 2011; 58: 26-38.
25. Farinha P., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol. 2005; 23:6370-8.
26. Hamoudi R.A., Appert A., Ye H., Ruskone-Fourmestreaux A., Streubel B., Chott A., Raderer M., Gong L., Wlodarska I., De Wolf-Peters C., MacLennan K.A., de Leval L., Isaacson P.G., Du M.Q. Differential expression of NF-kappaB target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanism. Leukemia. 2010; 24(8):1487-97.
27. Ye H., Liu H., Attygalle A., Wotherspoon A.C., Nicholson A.G., Charlotte F., Leblond V., Speight P., Goodlad J., Laverne-Slove A., Martin-Subero J.I., Siebert R., Dogan A., Isaacson P.G., Du M.Q. Variable frequencies of t(11; 18)(q21; q21) in MALT lymphomas of different sites: Significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. Blood 2003; 102:1012-8.
28. Liu H., Ye H., Ruskone-Fourmestreaux A., De Jong D., Pileri S., Thiede C., Laverne A., Boot H., Caletti G., Wündisch T., Molina T., Taal B.G., Elena S., Thomas T., Zinzani P.L., Neubauer A., Stolle M., Hamoudi R.A., Dogan A., Isaacson P.G., Du M.Q. T(11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. Gastroenterology 2002; 122:1286-94.
29. Streubel B., Lamprecht A., Dierlamm J., Cerroni L., Stolle M., Ott G., Raderer M., Chott A. T(14; 18)(q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Blood 2003; 101:2335-9.
30. Sagaert X., de Paepe P., Libbrecht L., Vanhentenrijk V., Verhoef G., Thomas J., Wlodarska I., De Wolf-Peters C. Forkhead box protein P1 expression in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas predicts poor prognosis and transformation to diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2490-7.
31. Jiang W., Li L., Tang Y., Zhang W.Y., Liu W.P., Li G.D. Expression of FOXP1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma suggests a large tumor cell transformation and

predicts a poorer prognosis in the positive thyroid patients. *Med Oncol.* 2012;29(5):3352-9.

32. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J., Agbalika F., Cayuela J.M., Soussi T., Maloisel F., Clauvel J.P., Brouet J.C., Mariette X. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.* 1997;90(2):766-75.

33. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood.* 2006; 107(8):3034-44.

34. Morgner A., Lehn N., Andersen L.P., Thiede C., Bennesen M., Trebesius K., Neubauer B., Neubauer A., Stolte M., Bayerdörfer E. Helicobacter heilmannii-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118:821-8.

35. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., Grothaus-Pinke B., Reinartz G., Brockmann J., Temmesfeld A., Schmitz R., Rübe C., Probst A., Jaenke G., Bodenstern H., Junker A., Pott C., Schultze J., Heinecke A., Parwaresch R., Tiemann M.; German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19:3861-73.

36. Zullo A., Hassan C., Andriani A., Cristofari F., Cardinale V., Spinelli G.P., Tomao S., Morini S. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:340-4.

37. Psyrri A., Papageorgiou S., Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol.* 2008;19:1992-9.

38. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6415-20.

39. Taal B.G., Boot H., van Heerde P., de Jong D., Hart A.A., Burgers J.M. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996; 39:556-61.

40. Wotherspoon A.C., Dogliani C., Isaacson P.G. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): A multifocal disease. *Histopathology* 1992; 20:29-34.

41. Fischbach W., Dragosics B., Kolve-Goebeler M.E., Ohmann C., Greiner A., Yang Q., Böhm S., Verreet P., Horstmann O., Busch M., Dühmke E., Müller-Hermelink H.K., Wilms K., Allinger S., Bauer P., Bauer S., Bender A., Brandstätter G., Chott A., Dittrich C., Erhart K., Eysselet D., Ellersdorfer H., Ferlitsch A., Fridrik M.A., Gartner A., Hausmaninger M., Hinterberger W., Hügel K., Ilseinger P., Jonaus K., Judmaier G., Karner J., Kerstan E., Knoflach P., Lenz K., Kandutsch A., Lobmeyer M., Michlmeier H., Mach H., Marosi C., Ohlinger W., Oprean H., Pointer H., Pont J., Salabon H., Samec H.J., Ulsperger A., Wimmer A., Wewalka F. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-202.

42. Montalbán C., Castrillo J.M., Abaira V., Serrano M., Bellas C., Piris M.A., Carrion R., Cruz M.A., Laraña J.G., Menarguez J. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6:355-62.

43. Ruskoné-Fourmestraux A., Fischbach W., Aleman B.M., Boot H., Du M.Q., Megraud F., Montalbán C., Raderer M., Savio A., Wotherspoon A. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-58.

44. Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B., Crowther D., Gospodarowicz M., Isaacson P., Lister T.A., Norton A., Salem P., Shipp M. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5:397-400.

45. Zullo A., Hassan C., Cristofari F., Andriani A., De Francesco V., Ierardi E., Tomao S., Stolte M., Morini S., Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:105-10.

46. Zullo A., Hassan C., Ridola L., Repici A., Manta R., Andriani A. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol.* 2014; 27(1):27-33.

47. Park S.K., Jung H.Y., Kim D.H., Kim M.Y., Lee J.H., Choi K.S., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Kim H. Regression of advanced gastric MALT Lymphoma after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver.* 2012; 6:270-4.

48. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*. Лечащий врач. 2014; 2:34-40.

49. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheravyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal.* 2014; 30:134-40.

50. Park H.S., Kim Y.J., Yang W.I., Suh C.O., Lee Y.C. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:2158-62.

51. Zullo A., Hassan C., Ridola L., De Francesco V., Rossi L., Tomao S., Vaira D., Genta R.M. Eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma patients. A systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47:824-7.

52. Kuo S.H., Chen L.T., Wu M.S., Lin C.W., Yeh K.H., Kuo K.T., Yeh P.Y., Tzeng Y.S., Wang H.P., Hsu P.N., Lin J.T., Cheng A.L. Long-term follow-up of gastrectomized patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Need for a revisit of surgical treatment. *Ann Surg* 2008; 247:265-9.

53. Yoon S.S., Coit D.G., Portlock C.S., Karpeh M.S. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28-37.

54. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Wells W., Hodgson D.C., Sun A., Crump M., Patterson B.J. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-64.

55. Schechter N.R., Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:1093-103.

56. Yahalom J. MALT lymphomas: A radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol* 2001; 80(Suppl 3):B100-5.

57. Du M.Q., Isaacson P.G. Gastric MALT lymphoma: From aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104.

58. Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A.J., Pruneri G., Ponzoni M., Conconi A., Crosta C., Pedrinis E., Bertoni F., Calabrese L., Zucca E. 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; 23:1979-83.

59. Zucca E., Conconi A., Laszlo D., López-Guillermo A., Bouabdallah R., Coiffier B., Sebban C., Jardin F., Vitolo U., Morschhauser F., Pileri S.A., Copie-Bergman C., Campo E., Jack A., Floriani I., Johnson P., Martelli M., Cavalli F., Martinelli G., Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol.* 2013; 31:565-72.