

Gastrointestinalis stromatumor és MALT-lymphoma együttes előfordulása *Helicobacter pylori*-negatív betegben

Kovács Ferenc, Gyökeres Tibor, Takács Imre Géza, Padányi István, Fekete Csaba, Orosz Zsolt, Pap Ákos

SIMULTANEOUS PRESENCE OF GIST AND MALT-LYMPHOMA OF THE STOMACH IN A *HELICOBACTER PYLORI* NEGATIVE PATIENT

BEVEZETÉS – A nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszövet (mucosa associated lymphoid tissue – MALT) lymphomájának és a gastrointestinalis stromatumornak az együttes megjelenése *Helicobacter pylori*-negatív gyomorban korábban közlésre nem került, ritka konstelláció.

ESETISMERTETÉS – A szerzők egy 78 éves férfi beteg esetét mutatják be, aki felső gastrointestinalis vérzés miatt sürgősséggel került kórházi felvételre. Urgens gasztroszkópia során a gyomor középső harmadában vérző fekélyt találtak. A kontroll-gasztroszkópia a gyógyult fekély helyétől proximálisan kifehélyesedett polypoid képletet igazolt, amelyet választott időpontban sebészi úton eltávolítottak. A szövettani és immunhisztokémiai vizsgálat (c-Kit-pozitív) gastrointestinalis stromatumort igazolt. Később a beteg ismét felvételre került vérhányás miatt. A gasztroszkópia több, felszínes fekélyt írt le a korábbi hely környékén, a biopszia során nyert minták kórszöveti vizsgálata MALT-lymphomát igazolt. A *Helicobacter pylori*-negativitást ismételt szövettani vizsgálattal, szerológiai teszttel és ureakilégzési teszttel bizonyították.

KÖVETKEZTETÉS – Az ismertetett kóreset – MALT-lymphoma, gastrointestinalis stromatumor és *Helicobacter pylori*-negativitás együttes előfordulása – eddig nem közölt irodalmi ritkaság. Megfigyelések igazolják, hogy a gyomor malignus tumorainak kialakulása is összefüggésbe hozható a *Helicobacter pylori*-fertőzéssel. Az eset kapcsán a szerzők tárgyalják az esetleges más közös etiológia lehetőségét e két betegség kialakulásában.

INTRODUCTION – The simultaneous presence of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) and a gastrointestinal stromal tumor (GIST) is an extremely rare finding that has not been published until now.

CASE REPORT – The authors report on a 78-year-old man who was referred to their department with an emergency upper gastrointestinal bleeding. Urgent gastroscopy revealed a bleeding ulcer in the middle third of the stomach. On the follow-up endoscopy 6 weeks later, an umbilicated polypoid lesion was found proximal to the healed ulcer, which was subsequently removed by elective surgery. Histology and immunohistochemical staining of the specimen for c-Kit confirmed the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour. A few weeks later the patient was readmitted because of haematemesis. Upon detailed histological examination of the biopsy specimens taken from the multiple superficial ulcers found near the previous lesion, MALT-lymphoma was diagnosed. The absence of *Helicobacter pylori* was confirmed by repeated histological examinations, serology and urea breath test.

CONCLUSION – This is the first report on a patient with simultaneous presence of a gastrointestinal stromal tumour and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with *H. pylori* negativity. Several observations suggest that the development of malignant tumours of the stomach is also associated with *H. pylori* infection. In view of the reported case, the possibility of a common aetiology of these two neoplasms other than *H. pylori* infection is discussed.

gastrointestinalis stromatumor, nyálkahártyához kapcsolódó nyirokszövet lymphomája, *Helicobacter pylori*

gastrointestinal stromal tumour, mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, *Helicobacter pylori*

dr. Kovács Ferenc, dr. Gyökeres Tibor, dr. Pap Ákos (levelező szerző/correspondent):

MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály/
Hospital of the Hungarian Railways, Department of Gastroenterology;
H-1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111. E-mail: papakos@kkk.org.hu

dr. Takács Imre Géza: MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet, Patológiai Osztály/
Hospital of the Hungarian Railways, Department of Pathology; Budapest

dr. Padányi István, dr. Fekete Csaba: MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet,
II. Sz. Sebészeti Osztály/Hospital of the Hungarian Railways, 2nd Department of Surgery; Budapest
dr. Orosz Zsolt: Országos Onkológiai Intézet, Patológiai Osztály/National Institute of Oncology,
Department of Pathology; Budapest

Érkezett: 2006. február 6. Elfogadva: 2006. május 16.

A mucosa associated lymphoid tissue (MALT)-lymphoma ritka daganatos megbetegedés, a non-Hodgkin-lymphomák 8%-át teszi ki, de a primer gyomorlymphomák 50%-áért felelős. A MALT-lymphoma olyan nyálkahártyában jelenik meg, amelyben normális körülmények között nincsenek lymphocyták. A betegség az idült gyulladásra vagy autoimmun folyamatokra adott válaszként, immunreakcióként is felfogható, kialakulásában elfogadott a *Helicobacter pylori* etiológiai szerepe (1, 2). Ezt támasztja alá, hogy a *Helicobacter pylori* nagyobb arányban van jelen a MALT-lymphomás betegekben, mint a kontrollpopulációban (3). A *Helicobacter pylori*-fertőzés utánköveteése során esetenként igazolható a MALT-lymphoma kifejlődése (4). Az eradikáció a lymphoma regressziójához vezet, és az újrafertőződés a betegség gyors kiújulását eredményezheti (5, 6), vagyis Koch ok és okozat posztulátumának minden pontja igazolható a *Helicobacter pylori* és a MALT-lymphoma összefüggésében (7). A *Helicobacter pylori*-fertőzés voltaképp olyan, antigén okozta stimuláció, amely alapul szolgálhat a MALT-lymphoma kifejlődéséhez (8). Az esetek kis százalékában azonban nem mutatható ki *Helicobacter pylori*-fertőzöttség.

A MALT-lymphoma kezelése a múltban főleg sebészi úton történt, amelyet a jelenlegi szervmegtartó eljárások háttérbe szorítottak (9). Biztató eredményekről számolnak be a lokális sugárkezeléssel kapcsolatban, főleg az I. és II. stádiumú, *Helicobacter pylori*-negatív MALT-lymphomák esetében (10). A kemoterápia eredményességének felmérése nem teljes, mert általában a sebészi beavatkozás után, illetve a sugárterápiával együtt alkalmazták, főleg előrehaladott stádiumú betegeknel.

A gastrointestinalis stromatumorok (GIST) ritka, mesenchymalis eredetű daganatok, amelyek a primer gastrointestinalis daganatok 1–4%-át teszik ki. Jellemző rájuk a c-Kit-pozitivitás, és specifikus hisztológiai jellemzőik vannak (11). Rendszerint negyvenéves kor felett, a gastrointestinalis traktus bármely részén megjelenhetnek: 60–70%-ban a gyomorban, 25–30%-ban a vékonybélben, 5%-ban a colon-rectum-appendixben, 2–3%-ban a nyelőcsőben. Ritkán primer cseplez-, mesenterium-, retroperitoneum-daganatként is jelentkezhetnek, bár ezek legtöbbször egy primer, tápcsatornai GIST metasztázisai. Gyakran előrehaladott stádiumban kerülnek felismerésre, kivéve a szövődésmennyel járó eseteket (vérzés, perforáció). A betegséggel kapcsolatos ismereteink az elmúlt néhány év

során rohamosan szaporodtak, párhuzamosan a patofiziológia jobb megértésével. 1998-ban *Hirota* és munkatársai megfigyelték, hogy a GIST c-Kit sejtfelszíni proteint termel, egy sejtmembránreceptor tirozinkináz, amely megköti az őssejtfaktornak nevezett növekedési faktort. A kereskedelmi forgalomban levő anti-c-Kit/CD117 antitest alkalmas a sejteken és szövetekben lévő c-Kit immunhisztokémiai kimutatására. A vizsgálat pozitivitása egyenértékű a GIST diagnózisával.

A GIST incidenciájára vonatkozó becslések – a standard diagnosztikus kritériumok lassú terjedése miatt – nem pontosak. Változatos szövettani megjelenése kétségtelenül felelőssé tehető a diagnózis felállítása körüli bizonytalanságokért. A szövettani vizsgálat endoszkópos biopsziával vett mintából vagy a műtéti preparátumból történik. A daganaton belül a sejtek különböző típusait láthatjuk, mesenchymalis, ideg- vagy simaizomsejteket. A tumorsejtek lehetnek orsó alakúak, epitheloid (polygonalis) jellegűek, de kevert sejtípusok is előfordulnak (12). A GIST c-Kit/CD117 immunhisztokémiai vizsgálata általában diffúz, erősen pozitív citoplazma-festődést mutat a c-Kit fehérje következtében. Ajánlatos a vizsgálatot minden intraabdominalis sarcomaszerű daganat esetében elvégezni (12, 13). Egyéb antigénmarkerek szintén segítik a GIST differenciáldiagnózist: a CD34 a GIST-sejtek 60–70%-ában pozitív, de számos más daganat is termeli; simaizomaktin (SMA) és a desmin-2-proteinek találhatóak a simaizom eredetű daganatokban (például leiomyosarcomákban, amelyek c-Kit-negatívak), de általában nem mutathatók ki GIST-ben; az S-100 a dúlcél eredetű daganatokban (például schwannoma) kimutatható fehérje, de általában nem található meg az „idegi” eredetű daganatokhoz hasonlító, valódi GIST-esetekben (13). Összefoglalva: a típusos GIST – a jelenlegi meghatározás szerint – majdnem mindig c-Kit/CD117-et termel, ezenkívül gyakran CD34-et, de csak ritkán SMA-t. A GIST pontos diagnózisa érdekében minden klinikai és szövettani jellemzőt képzett patológusnak kellene értékelnie. Ha a gastrointestinalis daganat szövettani jellemzői és az endoszkópos kép GIST-re utalnak, a c-Kit/CD117-pozitivitással a diagnózis egyértelműen igazolható (14).

A GIST első felismerésekor a daganatok körülbelül 25–30%-a malignus és metasztázis, illetve a szomszédos szervek vagy szövetek felé invázió figyelhető meg. A fennmaradó eseteket potenciálisan malignusnak kell tekinteni. Mivel a GIST klinikai viselkedését nehéz prognosztizálni, a „benignus” és a „malignus” terminológiát a sokkal inkább használható „kis kockázatú” vagy „nagy kockázatú”, esetleg a „bizonytalan malignus potenciálú” kifejezésekkel helyettesítik. A GIST malignus átalakulása valószínűségének felmérésére jelenleg használt prognosztikai faktorok (1. táblázat) közül a méretet és a mitotikus aktivitást használjuk leginkább,

1. TÁBLÁZAT

A gastrointestinalis stromatumor malignitásának prognosztikai faktorai

	Kis kockázat	Nagy kockázat
Tumorméret	<5 cm	>5 cm
Sejtdússág	kicsi	nagy
Nekrózis	nincs/minimális	jelentős
Mitózisok	<5/50 nagy látótér	>5/50 nagy látótér
Növekedési mód	nincs infiltráció	invázió a szomszédos szövetek felé

habár mitotikusan inaktív tumorok is képesek metasztatizálni. A gyomorban levő GIST-ek klinikai lefolyása kevésbé rosszindulatú, mint a vékonybélben előforduló daganatoké.

A daganat teljes műtéti eltávolítása jelenleg is az egyetlen olyan kezelési módszer, amellyel a betegség véglegesen gyógyítható, azonban a recidíva még évekkel később is gyakori. A metasztatizáló vagy recidív GIST kezelési lehetőségei még csekélyebbek. A sugárkezelést a tumorsejtek ellenálló volta miatt ritkán alkalmazzák, a klasszikus kemoterápia szükségmegoldásként jön csak szóba, általában csak minimális választ sikerül elérni (15–17). Az utóbbi években az imatinib-mezilát (Glivec), a c-Kit-receptor tirozinkináz-specifikus inhibitora, mint az első (70–80%-ban) hatékony gyógyszer alkalmazandó az inoperábilis, illetve metasztatizáló malignus GIST kezelésében (18–20).

Esetismertetés

A negatív családi kórelőzménnyel rendelkező 78 éves férfi beteg anamnézisében 2-es típusú cukorbetegség, hipertonia, bal oldali hydrocele miatt végzett műtét szerepelt.

Kórházi felvételére 2000 szeptemberében került sor vérző fekély miatt. A gasztroszkópia során callosus küllemű fekélyt írtak le a corpus középső harmadában, a biopszia nem igazolt *Helicobacter pylori*-fertőzést, a szövettani kép krónikus, nem atrophias gastritist mutatott. A beteg két hónapig szedett protonpompagátlót, de nem jelent meg az endoszkópiás kontrollvizsgálaton.

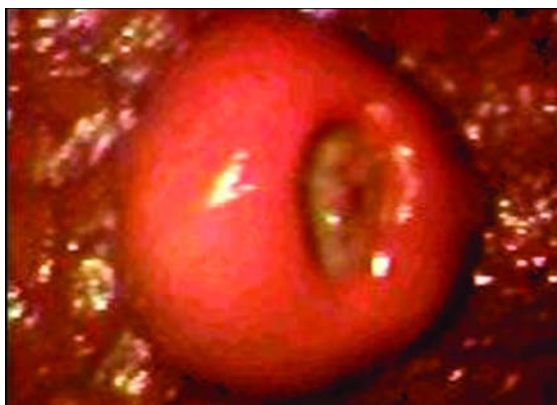
Két és fél év múlva betegünk más betegség miatt került kivizsgálásra intézetünkben, és a fenti előzmény miatt gasztroszkópiát is végeztünk, amely során a már leírt helyen callosus küllemű fekélyt igazoltunk. A biopsziás lelet idült gastritis volt *Helicobacter pylori*-negativitással. A fekély kezelésére reggel 40 mg pantoprazolt, este 40 mg famotidint és napi 3×1 g szukralfátot adtunk.

A hat hét múlva elvégzett kontrollgasztroszkópiával a fekély hámosodását láttuk, de ettől proximálisan körülbelül 15 mm átmérőjű, umbilicált, kifekélyesedett polypoid képletet észleltünk, amely felvetette GIST lehetőségét. A hasi CT-vizsgálat 35 mm átmérőjű, extraluminális terjedést is mutató szövetszaporulatot igazolt. A daganatot helyi kimetszéssel az épből eltávolítottuk. A szövettani eredmény a következő volt: a daganat jól elhatárolható a gyomorfaltól, a tumorsejtek orsó alakúak, legnagyobb részben simaizomsejtekre emlékeztetnek, azoknál azonban helyenként kissé duzzadtabbak; sejttípusa nincs, osztódó alak csak elvétve fordul elő. Az immunhisztokémiai reakciók közül az ideg/S100- és a simaizom S-aktin-markerek negatívnak bizonyultak, míg a CD34 egyértelmű pozitívitást mutatott. A c-Kit/CD117 immunreakció pozitív volt. A diagnózis: gastrointestinalis stromalis tumor, alacsony rizikójú csoport (1–3. ábra).

A három hónap múlva végzett kontrollgasztrosz-

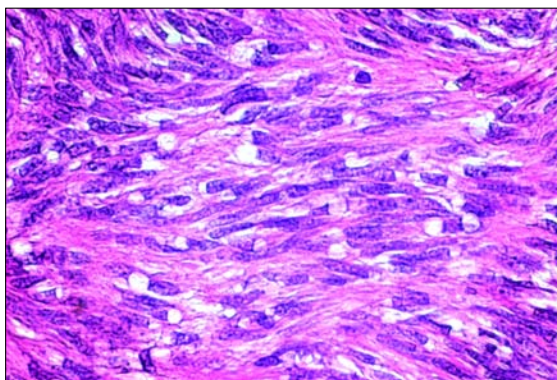
1. ÁBRA

Gastrointestinalis stromatumor. Műtéti preparátum



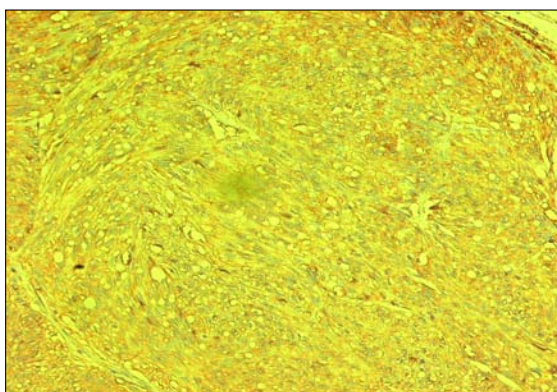
2. ÁBRA

Gastrointestinalis stromatumor gyomorreszekátumban (hematoxilin-eozin, 63-szoros nagyítás)



3. ÁBRA

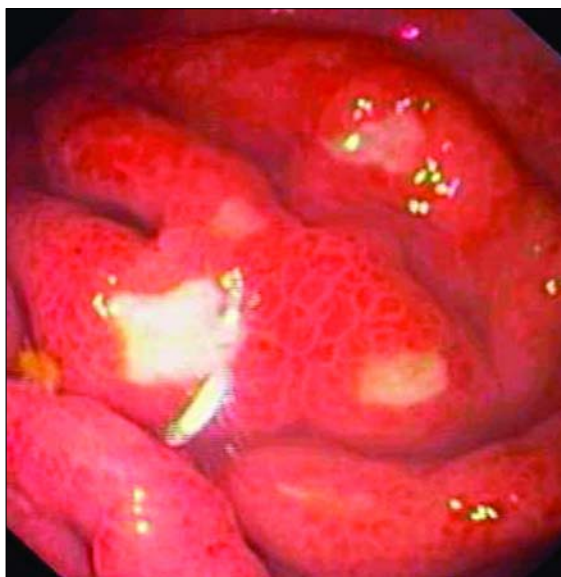
Gastrointestinalis stromatumor. CD34+ immunhisztokémiai vizsgálat (20-szoros nagyítás)



kópia során (a beteg tünet- és panaszmentes volt) savhematinos betapadású fekélyt láttunk az előzően már gyógyult fekély helyén. A hagyományos szövetta-

4. ÁBRA

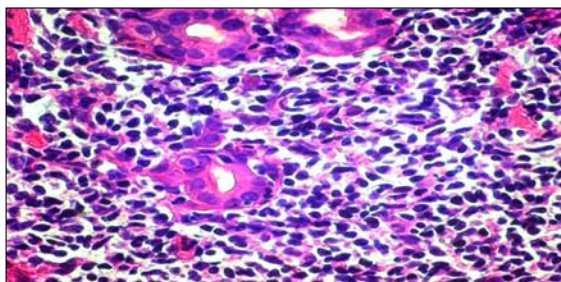
Gyomor MALT-lymphomájának endoszkópos képe



MALT: mucosa associated lymphoid tissue

5. ÁBRA

Atípusos lymphoid sejtek a gyomornyálkahártyában



ni vizsgálat *Helicobacter pylori*-negativitás mellett masszív, sejt infiltrációt írt le a gyomornyálkahártya tunica propria és muscularis mucosae rétegei között, amelyben még néhol látszott a corpusmirigyek csoportozata, máshol azonban az elpusztult mirigyek helyét a leírt sejtűs infiltrátum foglalta el. Immunhisztokémiai vizsgálatot végezve az LCA- (leukocyte common antigen – közös leukocyta-antigén) reakció során a sejtek pozitívan reagáltak; citokeratin-reakciót alkalmazva a sejtűs infiltrátumot képező sejtek nem festődtek, míg a felszíni és a mirigyhám pozitív reakciót adott; a CD20-reakció során a sejtek mérsékelt, néhol kissé erősebb pozitivitást jeleztek; csak elvéve lehetett CD34-es reakcióval pozitivitást kimutatni. Folliculusképződés és *Helicobacter pylori* sehol sem volt igazolható. A szövettani vélemény – a gyomornyálkahártya masszív, dominánsan B-sejtűs jellegű lymphoid infiltrátuma – alapján felvetődött a malignus lymphoma gyanúja.

Mielőtt a beteget a lymphoma tipizálása céljából

visszarendeletük volna, heveny felső gastrointestinális vérzés miatt sürgősséggel került felvételre. Megemlítendő, hogy a beteg megfázása miatt a megelőző napon két tableta bélben oldódó acetilszalicilsavat vett be. Az endoszkópia során a corpus distalis harmadában vaskosabb, kifehélyesedett redőket láttunk, erről a területről polypectomiás kaccsal úgynevezett „big particle” biopsziás mintát vettünk. A szövettan a corpus nyálkahártyájában részletekben helyenként megtartott mirigyállományt, máshol ezt helyettesítő, a mirigysejteket destruáló lymphoidsejtes infiltrátumot mutatott, lymphoepithelialis laesiót okozva. A kis, széles citoplazmaszegéllyel rendelkező heterokromatinizált lymphoid sejtek mellett, mintegy 10%-ban nagyobb, éretlenebb, prominens nucleolussal rendelkező sejteket is látni lehetett. Giemsa-festéssel nem igazolódott *Helicobacter pylori* jelenléte. Az immunhisztokémiai vizsgálat CD20-pozitivitást mutatott, CD5- és cyclin antigénnel negatív volt. A KI-67 proliferációs marker mintegy 10%-os arányban, a nagyobb sejtekben mutatott pozitivitást. A CD23-reakció negatív volt. A molekuláris vizsgálat során az izolált DNS-en végzett immunoglobulin-nehézlánc PCR-vizsgálata 100 bázispár magasságában éles klonális csíkot eredményezett. A gyomorbiopsziák morfológiai, fenotípus- és molekuláris vizsgálata alapján MALT-lymphomát lehetett diagnosztizálni. A mintában morfológiailag körülbelül 10%-nyi éretlenebb sejtet is láttunk, amelyet a KI-67-pozitivitás is igazolt. A molekuláris vizsgálat során pozitív génátrendeződést észleltek, amellyel a betegség molekulárisan követhető. Szövettani diagnózis: MALT-lymphoma 10% éretlenebb sejtű (4, 5. ábra). A kifehélyesedés miatt a beteg napi 20 mg rabeprazolt kapott.

A kis rizikójú csoportba sorolt GIST – mint betegünk esetében is, amikor reziduum vagy progresszió nem igazolható – kezelése a beteg követéséből áll, más teendő nem szükséges.

A MALT-lymphoma megfelelő terápiájának kiválasztása érdekében kiegészítő vizsgálatokat végeztünk. A mellkasi, hasi és kismedencei CT, a csontvelő BCR-gén-vizsgálata nem igazolt extragastricus terjedést. A gyomor endoszkópos ultrahangvizsgálata alapján a betegség T1N0 stádiumúnak bizonyult. A rutin laboratóriumi és virológiai vizsgálatok negatívak voltak. *Helicobacter pylori*-fertőzés sem a később elvégzett ureakilégzési teszttel, sem szövettani és szerológiai vizsgálattal nem volt igazolható. A lehetséges sebészi, kemo- és sugárterápiás (vagy ezek kombinációja) palettáról, betegünk magas életkorára is tekintettel, a szervmegtartó eljárás mellett döntöttünk. A lymphoma kezelésére a gyomor és a proximális nyirokcsomók 36 Gy dózisú irradiációját végezték napi 1,8 Gy frakciókkal (Országos Onkológiai Intézet). A beteg teljes remisszióba került, a kezelés befejezése óta két év telt el. A kontrollendoszkópia során, két évvel az események után nem igazoltunk recidívát, a képpalkotó vizsgálatok (hasi és mellkasi CT) is negatívak voltak. A beteg két hónapja lansoprazolkezelést kap erózív gastrooesophagealis reflux betegség miatt.

Megbeszélés

A GIST és a MALT-lymphoma együttes előfordulása *Helicobacter pylori*-negatív gyomorban még nem került közlésre. A *Helicobacter pylori*-fertőzésnek bizonyított szerepe a MALT-lymphoma kialakulásában. Betegünk esetében más etiológiai tényezők keresendők. Figyelembe véve az időskorban gyakori krónikus atrophias gastritis lehetőségét, felmerülhetne a *Helicobacter pylori*-álnegativitás. Ezzel szemben azt gondoljuk, hogy betegünkben valódi *Helicobacter pylori*-negativitásról van szó, legalábbis a vizsgált időszakban, mert a baktérium kimutatására igénybe vett különböző módszerek ismételten, mindannyiszor negatív eredménnyel zárultak, másfelől a gyomorból több alkalommal vett minták egyikében sem került leírásra atrophias jellegű elváltozás.

Betegünknel, feltételezve a MALT-lymphoma GIST-tel szinkron kialakulását, közös etiológiai tényezők is felvethetők. Metachron kialakulás mellett szólna, hogy a beteg anamnézisében ismételt gyomorfekélyek szerepeltek. A MALT-lymphoma kialakulását elősegíthette a GIST jelenléte, a műtéti trauma, a gyulladás és a hegesedés is.

Az esettel kapcsolatban számos kérdés vetődik fel. A MALT-lymphoma endoszkópos képe lehet teljesen aspecifikus. Minden olyan esetben gondolnunk kell lymphomára, amikor vaskosabb, többszörösen kifelélyesedett, erodált redőzetet látunk. Az endoszkópos biopszia is lehet álnegatív, ha legfeljebb benignus lymphocytás beszűrődést mutat csak. Gyanú esetén nagy, úgynevezett „big particle” biopszia javasolt (dia-

termiás hurokkal). A pontos diagnózis elengedhetetlen feltétele a molekuláris diagnosztika.

A MALT kezdetben benignus, gyulladásos folyamatnak tekintendő. Az antigén okozta tartós ingerlés malignus low-grade, később high-grade lymphoma kialakulásához vezethet. Az esetek 92%-ában igazolható a *Helicobacter pylori* jelenléte. Bár irodalmi adatok vannak arról, hogy a *Helicobacter pylori*-negatív esetekben alkalmazott eradikációs kezelés a lymphoma regresszióját eredményezte, magunk nem alkalmaztunk eradikációs kezelést, mert a negatív esetekben ez semmiképpen sem jelent jelenleg evidence-based terápiát. (Feltehetőleg, ha *Helicobacter pylori*-negatív esetben bizonyul sikertelenné az eradikációs kezelés, az nem kerül közlésre.)

Feltételezhető, hogy a közölt esetekben talán egyéb baktériumokra hatva az eradikációs terápia megszüntette azok antigén hatását. Nem lehet tudni, mi a pontos mechanizmusa a gyulladásos beszűrődés malignussá válásának, és a PCR-rel igazolt immunoglobulin-átrendeződésnek.

A GIST-megbetegedések egy része még manapság sem kerül felismerésre, noha alapos gyanú esetén a c-Kit-pozitivitás egyértelműen igazolhatja. Nem metastatizáló GIST esetén a sebészeti kezelés választandó, nem reszekálható, kiterjedt, áttétes esetekben imatinib-mezilát adása javasolt.

Több adat szükséges a *Helicobacter pylori* hiányában kialakult lymphoma patogenezisének meghatározásához, mielőtt határozott javaslatot tehetnénk az entitás kezelésére vonatkozóan; különösen érvényes ez a GIST és a MALT-lymphoma kivételesnek mondható együttes előfordulásának esetében.

IRODALOM

- Bayerdorff E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection: MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
- Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
- Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804-10.
- Thiede C, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Herrmann I, Ritter M, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113:S61-S64.
- Cammarota G, Montalto M, Tursi A, Vecchio FM, Fedeyi G, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1995;345:192.
- Howden CW. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996;100:27S-32S.
- Morgner A, Bayerdorff E, Neubauer A, Stolte M. Gastric MALT lymphoma and its relationship to *Helicobacter pylori* infection: management and pathogenesis of the disease. *Microsc Res Tech* 2000;15(48):349-56.
- Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004;240:28-37.
- Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1258-64.
- Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumour workshop. *Hum Pathol* 2001;32:578-82.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours – definition, clinical, histological, immuno-histochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Vichows Arch* 2001;438:1-12.
- Xie XY, Carter N, Darwin PE, Drachenberg CB. Gastrointestinal stromal tumors: update. *Arch Patol* 2004;66:36-40.
- Koh JS, Trent J, Chen L, El-Naggar A, Hunt K, Pollock R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: overview of pathologic features, molecular biology, and therapy with imatinib mesylate. *Histol Histopathol* 2004;19:565-74.
- Casper ES. Gastrointestinal stromal tumours. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:267-73.
- Pidhoreczky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behaviour, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12.
- Prierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ, et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Arch Surg* 2001;136:383-9.
- Hiramatsu Y, Konno H, Kamiya K, Baba M, Ohta M, Kondo K, et al. A case of gastric GIST treated preoperatively by imatinib mesylate. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:1219-23.
- Kikuchi H, Konno H, Kamiya K, Baba M, Ohta M, Kondo K, et al. Two cases of postoperative recurrence of gastric GIST treated by imatinib. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:1569-73.
- Matthews BD, Joels CS, Kercher KW, Heniford BT. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Minerva Chir* 2004;59:219-31.