

Bedeutung der *Helicobacter-pylori*-Infektion für die Pathogenese und Therapie von MALT-Lymphomen des Magens

A. Morgner^a E. Bayerdörffer^a C. Thiede^a B. Alpen^b T. Wündisch^b A. Neubauer^b M. Stolte^c

^a Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

^b Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Marburg

^c Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth

Schlüsselwörter

Helicobacter pylori · Gastrales MALT-Lymphom (Pathogenese, Therapie)

Key Words

Helicobacter pylori · Gastric MALT lymphoma (pathogenesis, therapy)

Zusammenfassung

Seit 1983 ist das Konzept des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) im Magen auf dem Boden einer chronischen *Helicobacter (H.)-pylori*-Infektion bekannt. Viele epidemiologische, biologische und molekulargenetische Studien haben die Rolle von *H. pylori* in der Lymphomgenese unterstützt. Bis heute wurden weltweit mehr als 650 Patienten mit gastralem MALT-Lymphom und *H.-pylori*-Infektion antibiotisch behandelt. Bei etwa 75% der Fälle kann mit Hilfe dieser Therapie eine komplette Lymphomremission induziert werden. Klinische prädiktive Faktoren helfen dabei, Patienten bezüglich ihres Risikos besser zu stratifizieren und damit die Probabilität des Ansprechens zu verbessern. Neue zytogenetische Erkenntnisse haben zudem dazu beigetragen, ein besseres Verständnis der Lymphomgenese zu erlangen. Mit der kürzlich beschriebenen Translokation t(11;18)(q21;q21) könnte in Zukunft ein prädiktiver genetischer Faktor verfügbar sein.

Summary

The Role of Helicobacter pylori Infection for the Development and Treatment of Gastric MALT Lymphomas
Since 1983, it is well known that mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of the stomach is due to chronic *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection. Many epidemiological, biological, and molecular genetic studies have implicated the role of *H. pylori* in lymphomagenesis. Nowadays, more than 650 patients with gastric MALT lymphoma worldwide have been treated with antibiotics for *H. pylori* infection, achieving a complete remission in about 75% of cases. Clinical predictive factors help to stratify patients into risk groups, and help to predict the probability of lymphoma remission. New insights into cytogenetics have also contributed to the understanding of lymphomagenesis, and with the newly identified translocation t(11;18)(q21;q21) we might have also a genetic factor at hand to predict treatment response.

Einleitung und Hintergrund

Helicobacter pylori (H. pylori)

Mit der Wiederentdeckung von *H. pylori* durch die Australier Warren und Marshall wurde für das Verständnis gastrointestinaler Erkrankungen ein bedeutender Meilenstein gesetzt. Die Infektion mit *H. pylori* ist eine der häufigsten Infektions-

krankheiten in der Humanmedizin, wobei die Prävalenz der Infektion große regionale Unterschiede zeigt.

Die klinische Manifestation einer *H.-pylori*-Infektion ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels von Wirt, Bakterien und Umweltfaktoren. Die *H.-pylori*-assoziierte Gastritis stellt eine nicht spontan heilende, lebenslänglich chronische, zugleich akut aktiv gewebsschädigende Krankheit im Magen mit dem Risiko eines potenziell lebensbedrohlichen Folgelei-

dens, unter anderem des Lymphoms des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes («mucosa-associated lymphoid tissue», MALT-Lymphom) des Magens, dar.

Marginalzonen-B-Zelllymphome (MZBL)

Die Gruppe der Lymphome, die als niedrigmaligne MALT-Lymphome beschrieben wird, beinhaltet eine ganze Anzahl von extranodalen B-Zelllymphomen unterschiedlicher Lokalisation. Histomorphologisch bestehen diese Lymphome meist aus einem kleinzelligen Infiltrat so genannter zentrozytoider Zellen mit einer dichten nukleären Chromatinstruktur [1]. Alle Lymphome dieser Gruppe ähneln sich hinsichtlich ihrer Klinik, Pathologie und molekulargenetischen Charakterisierung, so dass sie eine eigenständige Entität darstellen. In der revidierten europäisch-amerikanischen Klassifikation lymphatischer Neoplasmen (REAL) [2] sowie in der aktuellen WHO-Klassifikation der neoplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes [3] wurden diese Lymphome als extranodale MZBL vom MALT-Typ definiert. Das MALT-Lymphom des Magens stellt hierbei die wohl häufigste und bestuntersuchte Form der MZBL dar. Im Rahmen des so genannten «Lymphoma Classification Project» zur Evaluierung der klinischen Signifikanz der REAL-Klassifikation ergab sich, bezogen auf eine Anzahl von etwa 1400 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, eine relative Inzidenz der MZBL von 7,6% [4].

Das MALT-Konzept im Magen

MALT kann in verschiedenen Organen vorkommen. In seiner konstitutiven Form findet es sich im Gastrointestinaltrakt in der Form der Peyer'schen Plaques. Akquiriertes Gewebe vom MALT-Typ kann sich in Organen entwickeln, die normalerweise kein lymphatisches Gewebe enthalten. Die Ursache der Akquisition dieses sekundären MALT ist meist infektiös-entzündlicher Genese wie z.B. die *H. pylori*-Gastritis oder autoimmunologischer Natur wie bei der myoepithelialen Sialadenitis im Rahmen des Sjögren-Syndroms oder der Hashimoto-Thyreoiditis [5, 6].

Die Assoziation zwischen einem MALT-Lymphom des Magens und einer Infektion mit *H. pylori* fand erstmals 1988 Eingang in die Literatur. Über einen Infekt-assoziierten Epithelschaden kann es durch eine Antigenexposition der Lamina propria zu der Ausbildung von gastralem MALT kommen [7, 8]. Das Auftreten von Lymphfollikeln und lymphatischen Aggregaten in der Magenmukosa ist demnach eine spezifische Reaktion auf die *H. pylori*-Infektion. Über eine prolongierte lymphatische Stimulation kann es dann zu einer Selektion eines pathologischen B-Zellklons und damit zu der Entwicklung eines malignen Lymphoms auf dem Boden des MALT kommen [9, 10].

*MALT-Lymphom und *H. pylori**

Die Rolle der chronischen *H. pylori*-Infektion in der Genese gastraler MALT-Lymphome ist mittlerweile weltweit wissen-

schaftlich akzeptiert. Wotherspoon et al. [11] und Stolte [12] zeigten, dass eine *H. pylori*-Gastritis bei > 95% aller Patienten mit MALT-Lymphom diagnostiziert werden kann. Doglioni et al. [13] berichteten über eine außergewöhnlich hohe Inzidenz des MALT-Lymphoms im oberitalienischen Venetien von 13,2/100 000 Einwohner jährlich bei einer *H. pylori*-Prävalenz von 87%. Zum Vergleich besteht in England mit einer Prävalenz dieser Infektion von 50–60% eine weitaus niedrigere Inzidenz des MALT Lymphoms. In den USA wurde die Inzidenz auf 1/30 000–1/80 000 in der mit *H. pylori* infizierten Population geschätzt [14]. Zellbiologische In-vitro-Untersuchungen von Hussell et al. [15] erbrachten weitere Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen der *H. pylori*-Infektion und der Entstehung eines MALT-Lymphoms. In Zellkultur gebrachte Lymphomzellen von Gastrektomiepräparaten operierter MALT-Lymphompatienten wurden durch Zugabe von *H. pylori* aktiviert und exprimierten als Zeichen der Aktivierung Interleukin-2(IL-2)-Rezeptoren (CD25). Dieser Effekt war spezifisch für den jeweiligen *H. pylori*-Stamm des Patienten und zeigte sich abhängig von der Anwesenheit normaler T-Zellen in der Kultur [15].

Therapie

Das Wissen um die Antigenabhängigkeit der Entstehung und Proliferation von gastralen MALT-Lymphomen revolutionierte den Ansatz des therapeutischen Managements dieser Erkrankung. Vor mehr als 10 Jahren berichteten Wotherspoon et al. [16] über eine kleine Anzahl von Patienten mit *H. pylori*-assoziiertem, primär gastralem niedrigmalignem MALT-Lymphom des Magens, die nach antibiotischer Therapie der Infektion überraschenderweise eine histologisch komplette Remission des Lymphoms zeigten. Diese Berichte waren die Grundlage für viele klinische Studien, die in der Folgezeit den Effekt der *H. pylori*-Eradikationstherapie auf das biologische Verhalten dieser Lymphome untersuchten.

**H. pylori*-Eradikation und gastrales MALT-Lymphom*

Seit dem Jahr 1992 gibt es eine große Anzahl Daten über die Induktion einer kompletten Remission nach erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation. Bis heute sind rund 650 Patienten weltweit mit niedrigmalignem MALT-Lymphom des Magens und *H. pylori*-Infektion bekannt, die antibiotisch behandelt wurden. Tabelle 1 fasst diese Studien zusammen. Die mittlere Rate der kompletten Remission des Lymphoms nach erfolgreicher Eradikationstherapie liegt dabei bei 52,4% (Bereich 43–100%). Die große Spannweite der Remissionsinduktion lässt sich aus der Heterogenität der analysierten Patientenkollektive erklären, denn hinsichtlich der Parameter Tumor-Staging, d.h. lokale Infiltrationstiefe des Lymphoms, und dokumentierte *H. pylori*-Infektion finden sich Unterschiede. Werden nur jene Patienten extrapoliert, bei denen die *H. pylori*-Infektion dokumentiert ist und die ein klar definiertes

Tab. 1. Klinische Studienlage zur *H.-pylori*-Eradikation in niedrigmalignen MALT-Lymphomen des Magens [nach 17]

Erstautor	Jahr	Patienten- zahl	Rate der kompletten Remissionen, %
Stolte	1992	10	60
Wotherspoon	1993	6	83
Bayerdörffer ¹	1995	33	69
Savio	1995	12	92
Roggero	1995	26	60
Fischbach	1996	15	93
Montalban	1997	9	89
Pinotti ²	1997	49	67
Neubauer ^{1,3}	1997	50	80
Nobre-Leitao ⁴	1998	17	100
Steinbach	1999	34	50
Weston	1999	68	59
Oda	1999	30	50
Kato	1999	19	84
Suekane	1999	22	68
Suzuki	1999	16	88
Yamashita	2000	21	64
Thiede ^{1,3}	2000	84	81
Papa	2000	7	100
Dragosics	2000	19	84
Stolte ^{1,3}	2000	120	81
Savio ⁴	2000	76	73
Nakamura ¹	2001	41	79
de Jong	2001	23	56
Montalban	2001	19	95
Fischbach ⁵	2001	36	89
Ruskoné-Formesttraux ^{1,4}	2001	44	43

¹Vergleiche auch Referenzen [18–23].

²Follow-up-Studie von Roggero et al.

³Follow-up-Studie von Bayerdörffer et al. [18].

⁴Spanische Studie.

⁵Follow-up-Studien.

Lymphomstadium (I_E) sowie eine exakte histomorphologische Diagnose aufweisen, so steigen die mittleren Remissionsraten nach erfolgreicher Eradikationstherapie auf 75–80%.

Komplette Lymphomremission und Langzeit-Follow-up

Die Nachbeobachtungsdauer der dokumentierten Patienten schwankt zwischen 0 und 78 Monaten, im Median liegt diese Zeit bei 38 Monaten [17]. Die nach erfolgreicher *H.-pylori*-Eradikation induzierte komplette Remission der Lymphome scheint in den meisten Fällen stabil und langanhaltend zu sein. In der deutschen Studie zu MALT-Lymphomen, die 1993 initiiert wurde, werden 120 Patienten untersucht, die bei gastralem MALT-Lymphom und *H.-pylori*-Infektion eine Eradikationstherapie erhielten. Von diesen Patienten erreichten 97 eine komplette Remission (81%), 9% eine partielle Remission, und 12% zeigten kein Ansprechen auf die antibiotische Therapie [18–20]. Von den Patienten in kompletter Lymphomremission weisen 64 ein rezidivfreies Überleben von > 3 Jahren

auf, 11 Patienten befinden sich sogar bereits für > 5 Jahre in kompletter histologischer Lymphomremission.

Die Rezidivrate liegt in der genannten Studie in der Gruppe der Patienten mit kompletter Lymphomremission bei etwa 9,2% (9 Patienten), bezogen auf den gesamten Follow-up. Im Mittel wurde das Rezidiv 4,2–23,3 Monate nach histologisch kompletter Lymphomremission diagnostiziert. Prinzipiell ist bei diesen relativ frühen Lymphomrezidiven damit das Risiko des «sampling error» zu diskutieren.

Prädiktive klinische Faktoren

Aus der Vielzahl der durchgeführten klinischen Studien zur Rolle der *H.-pylori*-Eradikation in der Genese und Therapie gastraler MALT-Lymphome ist es gelungen, prädiktive klinische Faktoren zu erarbeiten, die eine bessere Stratifizierung der betroffenen Patienten erlauben. Diese Faktoren wurden kürzlich in einer Publikation zusammengefasst [23]. Die exakte histopathologische Diagnose stellt dabei die Basis für das therapeutische Management dar. Sie sollte möglichst von einem Referenzpathologen bestätigt werden, da bereits ein blastärer Zellanteil im niedrigmalignen Infiltrat direkt mit einer Verschlechterung der Prognose korreliert. Hochmaligne Lymphome werden im Allgemeinen als nichtresponsiv auf eine *H.-pylori*-Eradikationstherapie verstanden. In letzter Zeit häufen sich jedoch Falldarstellungen, die auch über eine Remission der hochmalignen Lymphome berichten [24–27]. Ein weiterer Faktor, der mit einem Nichtansprechen auf die Therapie assoziiert ist, ist die fehlende *H.-pylori*-Infektion. In der erwähnten Studie von Ruskoné-Formesttraux et al. [23] wird über 10 *H.-pylori*-negative Patienten berichtet, die kein Ansprechen auf die Eradikationstherapie zeigten und insgesamt einen Anteil von 23% aller Non-Responder ausmachten. Der wohl wichtigste klinische Faktor ist die exakte Diagnose der Infiltrationstiefe und die Evaluationsmodalität. Die endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) zeigt sich hier der Computertomographie (CT) signifikant überlegen, insbesondere wenn es um die Unterscheidung von Lymphomen der Stadien I_E und II_{I_E} geht. Mittels CT-Untersuchung wurden in dieser Studie nur 9 Patienten mit einem Lymphom im Stadium II_{I_E} identifiziert, wohingegen eine exakte Diagnose des Stadiums II_{I_E} bei 15 Patienten möglich war, die mit EUS untersucht wurden. Diese Möglichkeit der exakten Stadien- bzw. Tiefeninfiltrationsbestimmung hat eine direkte Konsequenz auf die Probabilität des Ansprechens nach erfolgreicher *H.-pylori*-Eradikation. Sackmann et al. [28] untersuchten ein Kollektiv von 22 Patienten mit gastralem MALT-Lymphom. Dabei zeigte sich, dass die Probabilität der kompletten Remission für Lymphome im Stadium I_E nach 6 Monaten bei 60%, nach 12 Monaten bei 79% und nach 14 Monaten bei 100% lag. Im Vergleich hierzu betrug die Probabilität des Ansprechens für Lymphome in einem höheren Stadium 0%, bezogen auf den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Erst kürzlich wurden diese Daten durch eine japanische Studie bestätigt [22].

Genetische Grundlagen

Die genauen genetischen Mechanismen, die der Lymphomgenese zugrunde liegen, sind bis heute noch nicht geklärt. Aufgrund intensiver Forschungen konnten jedoch zwei interessante Translokationen beschrieben werden, die wahrscheinlich funktional assoziiert sind, und die dem gastralen MALT-Lymphom den entscheidenden Proliferationsvorteil vermitteln könnten. Zum einen handelt es sich um die Translokation t(11;18)(q21;q21), die als häufigste chromosomale Aberration bei Marginalzonenlymphomen beschrieben wird [29, 30]. Die kürzlich identifizierten beteiligten Gene sind das *API2*-Gen («apoptosis inhibitor gene 2» auf Chromosom 11) und das *MLT*-Gen («MALT lymphoma translocation gene» auf Chromosom 18). Beide Gene spielen eine wichtige Rolle in der Apoptoseregulation einer Zelle [31–33]. Interessanterweise stellt der Nachweis dieser Translokation einen direkten prädiktiven genetischen Faktor für das klinische Ansprechen dar: Patienten, die auf eine Eradikationstherapie nicht mit einer kompletten Lymphomremission reagierten, hatten in bis zu 75% der Fälle einen positiven Befund einer Translokation t(11;18) [34, 35].

Eine zweite Translokation, die insgesamt jedoch seltener bei Marginalzonenlymphomen detektiert werden kann, ist die t(1;14)(p22;q32), die zu einer Überexpression des *BCL10*-Gens führt [36, 37]. Mutationen im Bereich des *BCL10*-Gens resultieren in einem Verlust der proapoptotischen Aktivität und einer Verstärkung des onkogenen Potentials. Diese Mutationen konnten in 3 von 11 gastralen MALT-Lymphomen (27%), die kein Ansprechen auf eine erfolgreiche *H. pylori*-Eradikation zeigten, nachgewiesen werden [38]. Kürzlich wurde die Vermutung geäußert, dass beide Translokationen sehr wahrscheinlich einen funktionellen Zusammenhang haben. Es wird angenommen, dass beide genetischen Aberra-

tionen gemeinsam zu einer Aktivierung von NFκB (nuclear factor κB) führen und damit die Proliferation und Antigenunabhängigkeit weiter verstärkt wird [39].

Resümees

Die Erkenntnis der pathogenetischen Assoziation von *H. pylori*-Infektion und gastralem MALT-Lymphom hat zu einer Revolution in der Therapie dieser Erkrankung geführt. Eine exakte prätherapeutische Stratifizierung der Patienten ist jedoch dringend notwendig. Wir kennen heute klare klinische prädiktive Faktoren, die es uns erleichtern, diejenigen Patienten zu erkennen, die von einer antibiotischen Therapie profitieren. Unser Wissen um die Therapie des gastralen MALT-Lymphoms stützt sich weltweit auf mehr als 650 Patienten. Aus der Vielzahl dieser Daten ist ersichtlich, dass bei einer exakten Stratifizierung der Patienten eine komplette Lymphomremission nach erfolgreicher Eradikationstherapie bei etwa 75–81% der Fälle möglich ist. Zudem scheinen diese Remission stabil und langanhaltend zu sein.

Durch intensive Forschungen zur Pathogenese konnte ein weiterer genetischer Marker evaluiert werden, der zukünftig ein noch besseres therapeutisches Management ermöglichen könnte: die Translokation t(11;18)(q21;q21). Diese Translokation scheint bei 75% der Patienten nachweisbar zu sein, die ein fortgeschrittenes Lymphom aufweisen und sehr wahrscheinlich nicht von einer Eradikationstherapie profitieren. Es bleibt also abzuwarten, ob das Screening auf diese Translokation Eingang in das prätherapeutische Staging und Management des gastralen Marginalzonenlymphoms vom MALT-Typ haben wird.

Literatur

- 1 Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:44–49.
- 2 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, de Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Wranke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994;84:1361–1392.
- 3 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink KH, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835–3849.
- 4 Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909–3918.
- 5 Hyjek E, Isaacson B: Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315–1326.
- 6 Jonsson V, Wiik A, Hou-Jensen K, Christiansen M, Ryder LP, Madsen HO, Geisler C, Hansen MM, Thomsen K, Vorstrup S, Svejgaard A: Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med* 1999;245:277–286.
- 7 Stolte M, Eidt, S: Lymphoid follicles in the antral mucosa: Immune response to *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1989;42:1269–1271.
- 8 Wyatt JI, Rathbone BJ: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(suppl 142):44–49.
- 9 Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazaniga G, Pedrinis E, Biondi A, Cavalli F: 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;338:804–810.
- 10 Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, Suekane H, Matsumoto T, Yao T, Sakai Y, Fuchigami T, Yamamoto I, Tsuneyoshi M, Fujishima M: B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998;152:1271–1279.
- 11 Wotherspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR: *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175–1176.
- 12 Stolte M: *H. pylori* and gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1992;339:745–746.
- 13 Dogliani C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG: High incidence of primary gastric lymphoma in north-eastern Italy. *Lancet* 1992;339:1175–1176.
- 14 Zaki M, Schubert ML: *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1995;108:610–612.
- 15 Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE: The response of cells from low-grade gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342: 571–574.

- 16 Wotherspoon AC, Dogliani C, de Boni M, Spencer J, Isaacson PG: Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994;343:1503.
- 17 Morgner A, Thiede C, Bayerdörffer E, Alpen B, Wündisch T, Neubauer A, Stolte M. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *H. pylori* eradication. *Current Gastroenterology Reports* 2001;3:516-522
- 18 Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
- 19 Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, Wündisch T, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E: Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-1355.
- 20 Thiede C, Wündisch T, Neubauer B, Alpen B, Morgner A, Ritter M, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E, Neubauer A: Eradication of *Helicobacter pylori* and stability of remissions in low-grade gastric B-cell lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: results of an ongoing multicenter trial. *Recent Results Cancer Res* 2000;156:125-133.
- 21 Stolte M, Morgner A, Meining A, Thiede C, Wündisch T, Bayerdörffer E, Neubauer A: Early and long-term results of *Helicobacter pylori* cure of MALT lymphoma. In: Hunt RH, Tytgat GNJ (ed): *Helicobacter pylori - Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Dordrecht: Kluwer; 2000: 541-548
- 22 Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Takeshita M, Hizawa K, Kawasaki M, Yao T, Tsuneyoshi M, Iida M, Fujishima M: Predictive value of endoscopic ultrasonography for the regression of gastric low-grade and high-grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;48:545-460.
- 23 Ruskoné-Formestaux A, Lavergne A, Aegerter PH, Mégraud F, Palazzo L, de Mascarel A, Molina T, Rambaud JCL: Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
- 24 Boot H, de Jong D, van Heerde P, Taal BG: Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-449.
- 25 Chen LT, Lin JT, Shyu RY, Jan CM, Chen CL, Chiang IP, Liu SM, Su IJ, Cheng AL: Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001;19:4245-4251.
- 26 Ng WW, Lam CP, Chau WK, Fen-Yau LA, Huang CC, Chang FY, Lee SD: Regression of high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with *Helicobacter pylori* after triple antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:93-96.
- 27 Morgner A, Miehke S, Fischbach W, Schmitt W, Müller-Hermelink HK, Greiner A, Thiede C, Schetelig J, Neubauer A, Stolte M, Ehninger G, Bayerdörffer E: Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001;19:2041-2048.
- 28 Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, Krämer W, Börsch G, Rohde P, Seifert E, Stolte M, Bayerdörffer E: Regression of MALT lymphoma following eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997;113:1087-1090.
- 29 Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, Horsman DE: t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-985.
- 30 Ott G, Katzenberger T, Greiner A, Kalla J, Rosenwald A, Heinrich U, Ott MM, Müller-Hermelink HK: The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type. *Cancer Res* 1997;57:3944-3947.
- 31 Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, De Wolf-Peters C, Hagemeijer A, Van den Berghe H, Marynen P: The apoptosis inhibitor gene *API2* and a novel 18q gene, *MLT*, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with MALT lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
- 32 Agaki T, Tamura A, Motegi M, Suzuki R, Hosokawa Y, Nakamura S, Morishima Y, Seto M, Taniwaki M: Molecular cytogenetic delineation of the breakpoint at 18q21.1 in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Genes Chromosom Cancer* 1999;24:315-321.
- 33 Stoffel A, Rao PH, Louie DC, Krauter K, Liebowitz DN, Koeppe H, Le Beau MM, Chaganti RS: Chromosome 18 breakpoint in t(11;18)(q21;q21) translocation associated with MALT lymphoma is proximal to BCL2 and distal to DCC. *Chromosom Cancer* 1999;24:156-159.
- 34 Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, Marynen P, Thiede C, Bayerdörffer E, Stolte M: Translocation t(11;18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Blood* 2000;95:4014-4015.
- 35 Liu H, Ruskoné-Formestaux A, Lavergne-Slove A, Ye H, Molina T, Bouhnik Y, Hamoudi RA, Diss TC, Dogan A, Mégraud F, Rambaud JC, Du MQ, Isaacson PG: Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
- 36 Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, Peng H, Perry AR, Abdul-Rauf M, Price H, Karran L, Majekodunni O, Wlodarska I, Pan L, Crook T, Hamoudi R, Isaacson PG, Dyer MJ: *BCL10* is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999;96:35-45.
- 37 Zhang Q, Siebert R, Yan M, Hinzmann B, Cui X, Xue L, Rakestraw KM, Naeve CW, Beckmann G, Weisenburger DD, Sanger WG, Nowotny H, Vesely M, Callet-Bauchu E, Salles G, Dixit VM, Rosenthal A, Schlegelberger B, Morris SW: Inactivating mutations and overexpression of *BCL10*, a caspase recruitment domain-containing gene, in MALT lymphoma with t(1;14)(p22;q32). *Nature Genet* 1999;22:63-68.
- 38 Du MQ, Peng HZ, Liu H, Hamoudi RA, Diss TC, Willis TG, Ye H, Dogan A, Wotherspoon AC, Dyer MJ, Isaacson PG: *BCL10* mutation in lymphoma. *Blood* 2000;95:3885-3890.
- 39 Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, McAllister-Lucas LM, Abazeed ME, Chen FF, Yamaoka S, Seto M, Nunez G: Bcl10 and MALT1, independent targets of chromosomal translocation in MALT lymphoma, cooperate in a novel NF-kappa B signalling pathway. *J Biol Chem* 2001;276:19012-19019.