

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
лимфомы маргинальной зоны**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молоствова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Поспелова Г.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

| | |
|--|----|
| 1. Методология | 5 |
| 2. Характеристика, заболеваемость лимфомой маргинальной зоны | 7 |
| 3. Диагностика | 8 |
| 3.1. Критерии установления диагноза | 8 |
| 3.2. Обследование | 9 |
| 3.3. Стадирование | 10 |
| 4. Лечение | |
| 4.1. Лечение MALT-лимфомы желудка | 11 |
| 4.2. Лечение внегастральной MALT-лимфомы | 13 |
| 4.3. Лечение нодальной лимфомы маргинальной зоны | 15 |
| 4.4. Лечение лимфомы маргинальной зоны селезенки | 15 |
| 5. Литература | 16 |

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в

2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

| Уровень доказательности | Тип доказательности |
|-------------------------|--|
| I | Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| II | Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| III | Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д. |
| IV | Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев. |

| | |
|---|--|
| V | Доказательства основаны на клинических случаях и примерах. |
|---|--|

| Степень | Градация |
|---------|--|
| A | Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности |
| B | Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными |
| C | Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые |
| D | Слабые или несистематические эмпирические доказательства |

Лимфома маргинальной зоны

1. Характеристика, заболеваемость

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфатических тканей. Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% НХЛ
- Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) – 8% НХЛ
- Селезенки – 1% НХЛ

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (около 50%). Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи.

Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛЗМ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydomphila psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки и негастральными MALT-лимфомами.

2. Диагностика

2.1. Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, моноцитоподобные В-клетки, клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). При В-клеточной лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений.

При большом количестве крупных клеток без формирования кластеров, с учетом соответствующей морфологической и иммуногистохимической картины, характеризующей лимфому маргинальной зоны, диагностируется «В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с большим количеством бластов» (blast-rich).

2.2. Обследование

После постановки диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

При *MALT-лимфоме желудка* необходимо выполнение гастроскопии и при возможности ЭХО-гастроскопии с множественной биопсией пораженных и визуально неизмененных участков слизистой, исследование *Helicobacter Pylori* гистопатологически, при негативном результате – неинвазивная диагностика данного возбудителя: антиген в стуле, уреазный дыхательный тест, антитела в крови. Кроме того, желательна цитогенетическое исследование для исключения t(11;18), которая является неблагоприятным фактором прогноза ответа на антибактериальную терапию и требует выбора иного метода лечения.

При некоторых вариантах *негастральных MALT-лимфом* необходимо определение ассоциированного с данным вариантом инфекционного агента (исследование *Borrelia burgdorferi* при ЛМЗ кожи, исследование *Chlamydomphila psittaci* при ЛМЗ орбиты).

При обследовании больных нодальными ЛМЗ необходимо тщательное исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения распространения экстранодальных ЛМЗ на лимфоузлы:

- л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа.
- подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа.
- медиастинальные л/у – легкие
- л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ
- паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа
- все отделы пищеварительной трубки при поражении желудка

2.3. Стадирование

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (см. табл. 1).

Другие лимфомы маргинальной зоны стадируют согласно классификации Ann Arbor.

Таблица 1

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

| Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.) | Стадия по Ann-Arbor | Стадия по TNM | Распространение опухоли |
|---|------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| IE1 | Поражение ограничено ЖКТ | | |
| IE1 слизистая, подслизистая | 1E | T1 N0 M0 | слизистая, подслизистая |
| IE2 мышечный слой, сероза | 1E | T2 N0 M0 | мышечный слой, |
| | 1E | T3 N0 M0 | Серозная оболочка |
| IE2 | Распространение на брюшную полость | | |
| IE2 вовлечение ближайших локальных л/у | IE | T1-3 N1 M0 | Перигастральные л/у |
| IE2 вовлечение отдаленных регионарных узлов | IE | T1-3 N2 M0 | Отдаленные л/у |
| IE2 | IE | T4 N0 M0 | Инвазия прилежащих структур |
| IE2 | IE | T4 N0 M0 | Инвазия прилежащих структур |

| | | | | |
|--------|---|------|--------------|---|
| III-IV | Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у | IIIЕ | T1-4 N3 M0 | Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги) |
| | | IV | T1-4 N0-3 M1 | |

3. Лечение

3.1. Лечение больных MALT-лимфомой желудка

Выбор тактики лечения больных MALT-лимфомой желудка зависит от стадии заболевания и от инфицированности *H. pylori*

а. Ранние стадии, инфицированность *Helicobacter pylori*

При выявлении инфицированности *H. pylori* больным IEI стадии (кроме больных с транслокацией 11;18) рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии [II, A].

При доказанной морфологически регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца рекомендуется динамическое наблюдение. При сохранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции. При отсутствии регрессии лимфомы наряду с антихеликобактерной антибиотикотерапией показана лучевая терапия (в зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные лимфатические узлы, РОД 2 Гр., СОД 30-40 Гр.; следует помнить о том, что при каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объёма) [III, B]. При эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без клинических симптомов

рекомендуется выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца); возможно дополнительное наблюдение для решения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом через 3 месяца.

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа (R- лейкеран, R-CVP, RB, кладрибин, и т.д.) [III, B-C].

Аналогичная тактика показана больным с *1E2, 2E стадиями* при наличии *H. pylori*. Однако в связи с меньшей эффективностью антибиотиков в данной группе больных рекомендуется более раннее начало лучевой терапии.

b. Ранние стадии, отсутствие *Helicobacter pylori* или наличие t(11;14)

Если *H. pylori* не обнаружен и антитела к нему негативны, больным ранними стадиями MALT-лимфомы желудка показана лучевая терапия (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии) [III, B]. Больным с транслокацией 11;14 необходимо увеличивать дозу лучевой терапии. В таких ситуациях после подведения СОД 30 Гр. целесообразно сделать 2-3 недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, C].

Через 3-6 месяцев после завершения лучевой терапии необходимо проведение рестадирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При ПР рекомендуется обследование каждые 3-6 мес. и затем

ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

с. Стадия IIIЕ, IV

Показаниями к началу лечения больных распространенными стадиями MALT-лимфомы желудка являются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ 1-2 цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр., СОД 20-40 Гр., в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ 1-2 цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

3.2. Лечение больных внегастральной (не желудочной) MALT лимфомой

Установление диагноза внежелудочной MALT-лимфомы не является показанием к немедленному началу лечения. Показаниями к лечению являются нарушение функции органа, болевой синдром, массивное опухолевое поражение. При отсутствии показаний рассматривается вопрос о динамическом наблюдении при возможности его полноценного осуществления.

Терапией выбора при ранних стадиях не желудочных MALT-лимфом является лучевая терапия на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30-36 Гр [IV, С].

В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка у полностью обследованных больных может быть использован хирургический подход. Обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной лучевой терапии.

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит, макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа [IV, C].

После завершения терапии в случае ее эффективности показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекомендациями для диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

3.3. Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны

Больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

3.4. Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки

Показаниями к началу лечения больных ЛМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения. Больным без этих симптомов может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С.

При наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется проведение терапии вирусного гепатита (интерферон альфа, рибавирин) [IV, С].

При негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии с ритуксимабом или выполнение спленэктомии. При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

4. Литература

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2-4
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5-6
3. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:359-64
4. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:307-13
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008
6. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1999;17(8):2486-92
7. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. J Clin Oncol. 1997;15(4):1624-30
8. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., и соавт. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;9:33-37
9. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood. 2003;101(7):2489-95
10. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. Blood. 2003;101(7):2547-50
11. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5(5):397-400
12. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol. 2009;20(6):1086-93
13. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. Dig Liver Dis. 2009;41(7):467-73
14. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer. 2005;104(3):532-40
15. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. Radiother Oncol. 2008;87(3):405-11

16. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):v175-6.
17. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3815-24.
18. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1979-83
19. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist.* 2006;11(3):285-91
20. Kelaidi C, Rollet F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia.* 2004;18(10):1711-6
21. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):468-73
22. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2011;22 (Supp 4): Abstract 138
23. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006;107(1):125-35
24. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol.* 2010;21(4):851-4.
25. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(32):4009-4015