جامعة دمشق – كلية الطب

قسم الجراحة

# دراسة مقارنة بين العلاج الجراحي والعلاجات الأخرى (كيماوي – شعاعي) في تدبير لمفوما المعدة في مشافي جامعة دمشق التعليمية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الجراحة العامة

رئاسة

أ.د بسام درويش

إشراف

أ.م.د حمزة الأشقر

إعداد

د.حسين الفنيش

العام الدراسي

٢٠١٢-٢٠١٣م

# كلمة شكر

في بداية هذه الصفحات أتوجه بجزيل الشكر إلى جميع الأساتذة الأكارم وأخص بالذكر الأستاذ المساعد **الدكتور حمزة الأشقر** لتسامحه وسعة صدره ولفضله الكبير علينا خلال سنوات الدراسة .

أرجو من الله أن يتقبل ما بذلت من جهد في سبيل هذا العمل وأن يجعله خالصا لوجهه و أن يسخره في خدمة وطني الغالي

# الإهداء

إلى الحنان والدفء إلى طيبة القلب إلى الحب الكبير الذي لا يضاهى ولا يقدر بثمن _أغلى من في الدنيا _ بارك الله بكما

**أمي وأبي**

إلى من هم من دمي إلى من وقف بجانبي دائما أتمنى لكم أياما سعيدة نقضيها معا إخوة متحابين

**إخوتي وأخواتي**

أعطوني من علمهم ووقتهم ما يمكنني من ممارسة مهنتي بشرف وأمانة _لن أنسى فضلهم علي

**أساتذة شعبة الجراحة العامة**

قضينا من الأيام معا ما يكفي لجعلنا إخوة _ تقاسمنا الهموم وتشاركنا الفرح _ أتمنى لكم دوام التوفيق

**أصدقائي**

## مخطط البحث

**الدراسة النظرية :**

١. المدخل.

٢. لمحة تشريحية عن المعدة.

٣. لمحة عن اللمفوما بشكل عام .

٤. دور جرثومة الحلزونية البوابية.

٥. تصنيف اللمفوما البدئية في المعدة.

٦. تدبير لمفوما المعدة.

**الدراسة العملية :**

١. الهدف من الدراسة.

٢. مواد وطرق الدراسة.

٣. النتائج حسب :

أ- نوع اللمفوما البدئية البائية في المعدة .

ب- مقارنة النتائج حسب:

i- المرحلة.

ii- النمط النسيجي.

٤. مقارنة النتائج العلاجية مع الدراسات العالمية.

٥. المراجع.

## المدخل

تناقص تواتر حدوث الأدينوكارسينوما المعدية خلال العقود الماضية بنسبة ٧٥% وبالتالي تناقص تواتر معدل الوفيات الناجم عنها [١]، في حين ازدادت الإصابة باللمفوما المعدية بنسبة ٣% ، مع ازدياد نسبة الوفيات الناجم عنها، لكن بمعدل أقل من معدلات الوقوع [٢] .

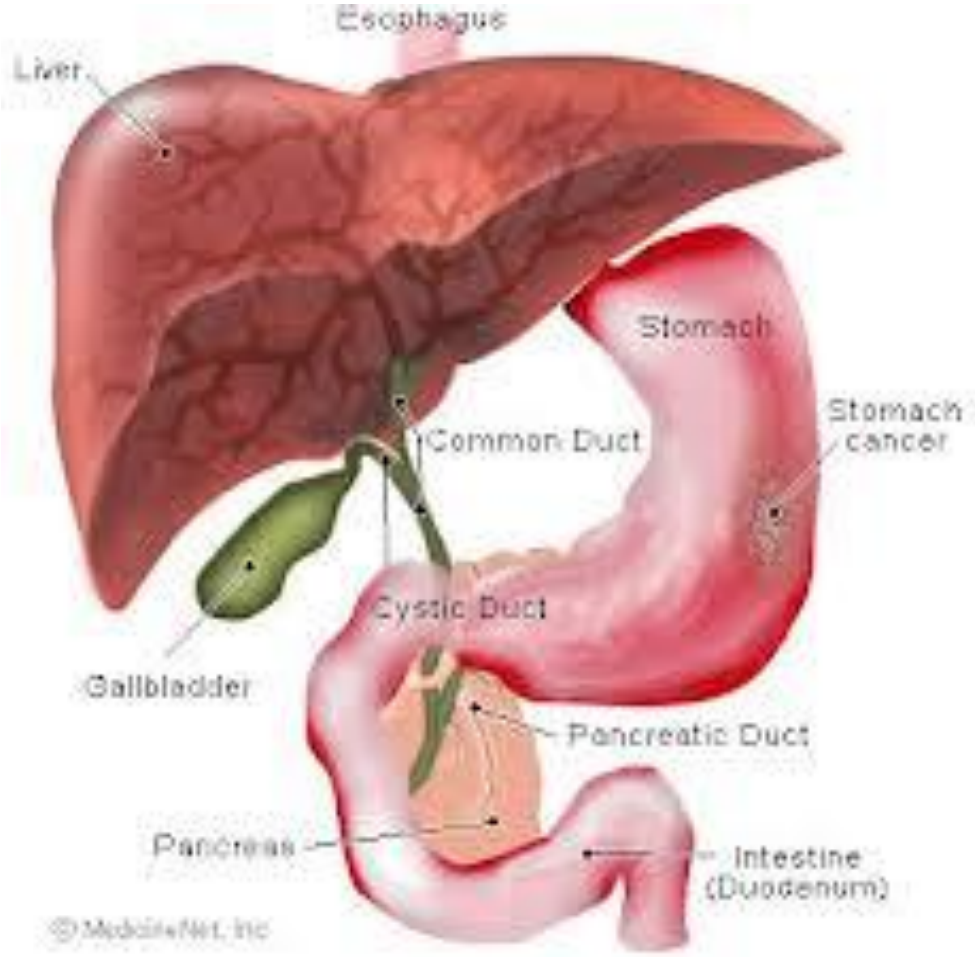
إن نسبة ٩٥% من أورام المعدة هي الأدينوكارسينوما ، أما البقية فهي اللمفوما ٤% ، تشكل أورام اللحمة Stroma والكارسينوئيد وشائك الخلايا نسبة ١% [١].

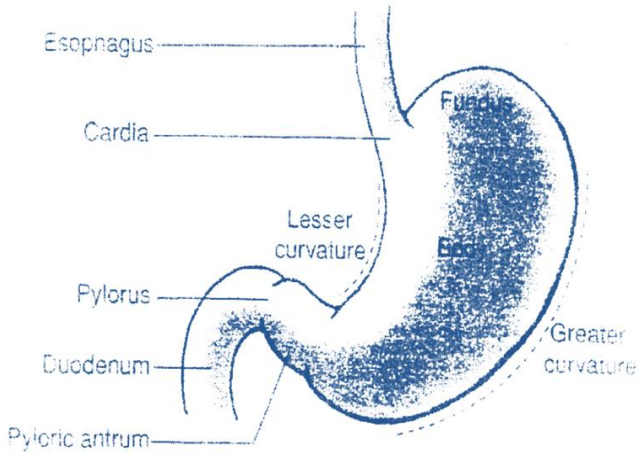
أصبح من الواضح أن أورام المعدة تأخذ توزعاً جغرافياً ، ففي حين أنه يشكل المرتبة العاشرة بين ترتيب السرطانات من حيث نسبة التوارد كما في الولايات المتحدة، إلا أنه يقع في المراتب الأولى في بعض البلدان كما في جنوب شرق آسيا[٣].

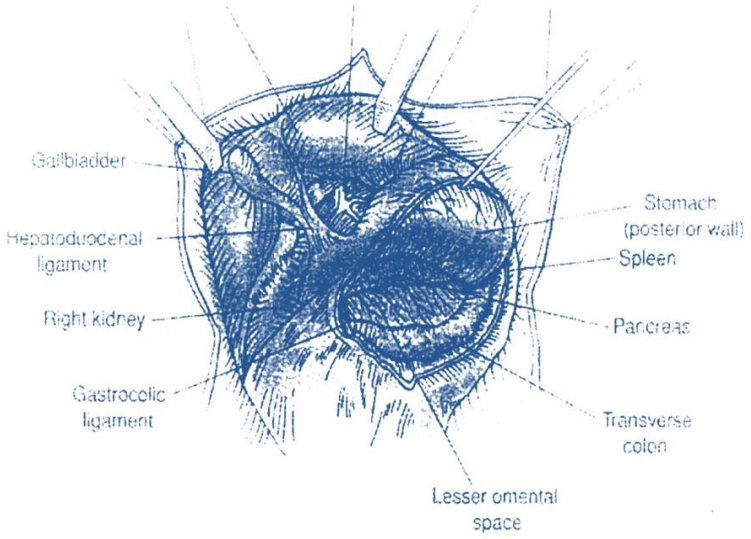
– تزايد حدوث أورام الوصل المعدي المريني وأورام قاع المعدة في أوروبا وأمريكا الشمالية أكثر من أي خباثة أخرى ، وإن تناقص معدلات وقوع أورام المعدة البعيدة Distal ، اقترح وجود إمراضيات مختلفة لأورام المعدة الدانية والقاصية [١].

وأغلب الدراسات تقترح انحسار أورام القسم البعيد للمعدة إلى فهم دور الحلزونية البوابية ( Helicobacter pylori )في أورام المعدة ( سواء اللمفوما أو الأدينوكارسينوما ) ، حيث أن أورام القسم البعيد للمعدة تتعلق بشكل كبير بالخمج بهذه الجرثومة وإن استئصال شأفة الخمج المعدي بها eradication treatment يقال بأن له دوراً في تراجع أورام هذا القسم .

مظهر تشريحي للمعدة


Esophagus
Liver
Stomach
Stomach cancer
Common Duct
Cystic Duct
Gallbladder
Pancreatic Duct
Pancreas
Intestine (Duodenum)




***Anatomic relationship***

النزح اللمفاوي للمعدة



**Lesser curvature group**

1. Paracardiac nodes
2. Lesser curvature nodes
3. Left gastric artery nodes
4. Common hepatic artery nodes
5. Celiac axis nodes
6. Hepatoduodenal ligament nodes

**Greater curvature group**

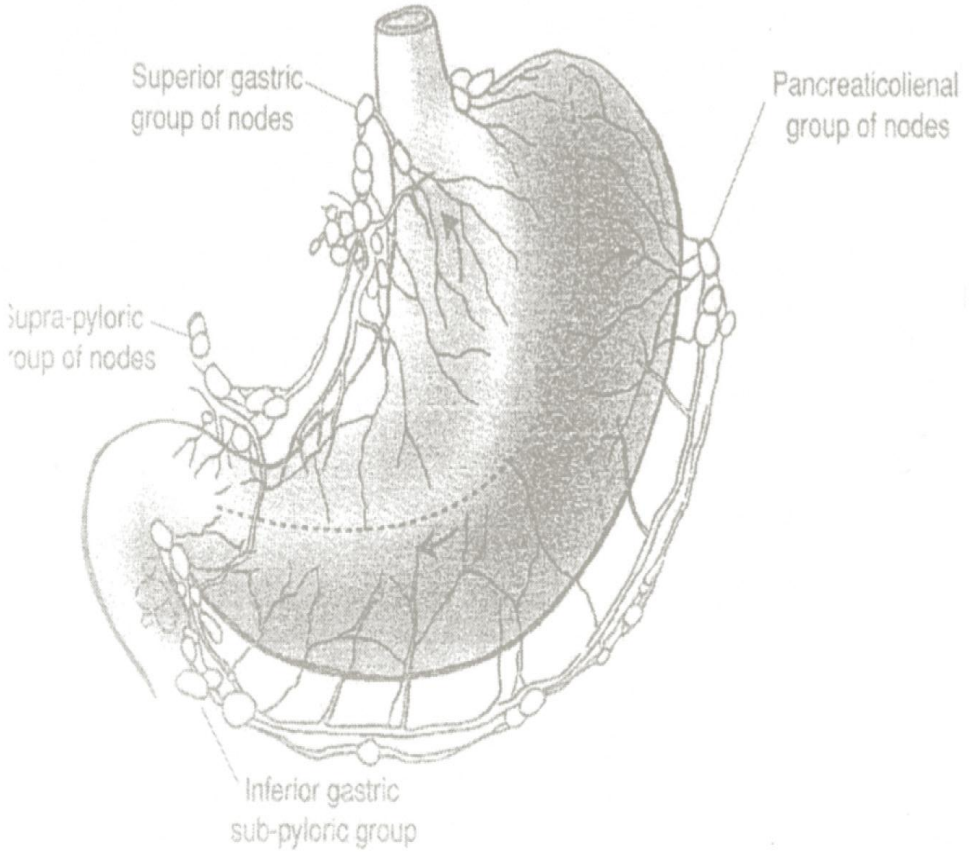
7. Greater curvature nodes
8. Pyloric nodes
9. Gastroduodenal nodes
10. Gastroepiploic nodes
11. Pancreaticoduodenal nodes

**Pancreatic and splenic group**

12. Splenic nodes
13. Pancreaticosplenic nodes

**Regional group**

14. Retropancreatic nodes
15. Para-aortic nodes
16. Mesenteric nodes




*Lymphatic Drainage*

**اللمفومات**

هـي الأورام التـي تنشـأ علـى حسـاب الأنسـجة اللمفاويـة وتقسـم إلـى لمفومـا هـودجكن ولمفوما لادهودجكن.

**١. لمفوما هودجكن (H.L) Hodeghik's lymphoma**

وهـي مجموعـة مـن سـرطانات الخليـة اللمفاويـة التـي تتميـز بوجـود خليـة Reed-strenberg وهي خلية كبيرة ثنائية النوى.

**بعض العوامل المواهبة لها : / نظريات /**

١. تفعيل المورثات الورمية الخلوية.

٢. فقد المورثات المثبطة للورم.

٣. إصابات فيروسية Epstein bar v : ٢٠% من الحالات.

٤. اضطراب عدد من السيتوكينات.

التنميط المناعي هام لتأكيد التشخيص ، ويتميز داء هودكن بوجد CD20-CD15 (وهي مستقبلات على سطح الخلايا الورمية تأخذ ملونات مناعية خاصة لمعرفة اشتقاق الخلية هل هي لمفاوية أم بشروية ) وله أربعة أنماط نسيجية.

نادراً ما يتوضع داء هودجكن في الأنبوب الهضمي ويجوز القول أنه لا يظهر في هذا المكان، وفي حال وجوده فهو غالباً تالي لإصابة جهازية [٤] .

**٢. لمفوما لاهودجكن Non-Hodgkin's lymphoma (N.H.L)**

وهي مجموعة متغايرة من سرطانات الخلية اللمفاوية (Hetrogenous group) يتباين السير السريري فيها من إصابة بطيئة السير إلى شديدة سريعة التطور.

تبدأ لمفوما لاهودجكن بشكل رئيسي في العقد اللمفاوية ، ولكنها تستطيع أن تنطلق من أي مكان يتواجد فيه النسيج اللمفاوي مشكلة بذلك مجموعة مستقلة من اللمفومات خارج العقدية . [٤]

تشكل NHL البدئية خارج العقد ٣٠ – ٤٠ % من إصابات داء هودجكن وهنا تبدأ الإصابة إما في أعضاء لا تحوي نسيجاً لمفاوياً مثل : المعدة – الخصية – الدماغ – الدرق – الغدد اللعابية نتيجة حوادث التهابية.

أو في أعضاء تحوي نسيجاً لمفاوياً مثل الأمعاء الدقيقة.

إن نسبة لمفوما لاهودجكن الناشئة على حساب الخلايا البائية، NHL B-cell : ٨٥- ٩٠% . [٤] من مجمل لمفوما لاهودجكن.

أما نسبة لمفوما لاهودجكن الناشئة على حساب الخلايا التائية:

NHL T-cell فتشكل ١٥% من مجمل الداء.

**بعض العوامل المؤهبة للإصابة بلمفوما لاهودجكن:**

**١- اكتساب نسيج المالت Malt**

**( Mucosa Associated Lymphoid Tissue )**

كما يحدث في أعضاء لا تحوي نسيجاً لمفاوياً نتيجة حوادث التهابية كما في حالات:

داء هاشيموتو في الدرق – داء جوغرن في الغدد اللعابية – التهاب المعدة المزمن الجرابي[٥].

أو في أعضاء تحوي نسيجياً لمفاوياً لكنها تكتسب المالت كما في الأمعاء الدقيقة ( يعتبر المالت المتشكل في الداء الزلاقي عامل خطورة للمفوما المعوية) .

**٢- بعض الإصابات الفيروسية :**

لمفوما بوركيت وعلاقتها مع فيروس E.B.V ولمفوما الخلايا التائية وعلاقتها مع HIV

**٣- اضطرابات صبغية :**

Translocation (14-18) الذي يصيب الخلايا B في اللمفوما الجريبية [٦] وعلاقتها مع اللمفوما الجريبية [٦] .

**٤- الإصابات الجرثومية :**

كما في حالة الخمج المعدي المزمن بالحلزونية البوابية [٧] ، حيث ترافق الحلزونية أكثر من ٩٠% من حالات لمفوما المالت المعدية حيث يعتبر Malt من عقابيل الخمج المعدي بالحلزونية البوابية.

**الحلزونية البوابية :**

جراثيم سلبية الغرام أبعادها ٣ × ٠,٥ ميكرون، وهي مسؤولية عن ٨٠% من التهابات المعدة المزمنة وتؤدي إلى أذية للمخاطية المعدية بتأثيرها على إفراز السيتوكينات.

**اختبارات كشف الحلزونية البوابية [٢] :**

إن إيجابية الاختبار تعني وجود الخمج بالتأكيد أو التعرض له سابقاً أما سلبيته فلا تنفي الإصابة ، وإيجابية أو سلبية أي اختبار عندما يستعمل كاختبار نخل ( Screning test ) ، يعتمد على انتشار الخمج في المجموعة المدروسة.

١- إيجابية الاختبار المصلي تعني وجود خمج فعال في حال كون المريض سابقاً لم يتلقَ علاجاً.

٢- الفحص المعياري الذهبي هو كشف الحلزونية في خزعة من مخاطية الغار باستعمال ملونات خاصة.

٣- يمكن كشف أنزيم اليورياز Ureas الذي تنتجه المخاطية المعدية المخموجة ( اختبار اليورياز السريع يجري على خزعة مخاطية ) .

٤- كشف كربون اليوريا في هواء الزفير أو عينات الدم ( يتم هضم البولة الموسومة بالكربون المشع $c^{14}$ أو غير المشع $c^{13}$ ففي حال وجود الخمج تنقلب اليوريا

بواسطة اليورياز إلى أمونياو Co2 الموسوم شعاعياً الذي يتم كشفه ) ، يطبق هذا الاختبار لإثبات الشفاء من الخمج بعد المعالجة المناسبة.

٥- اختبار كشف المستضد البرازي للحلزونية.

٦- تطبيق PCR.

**دور الحلزونية البوابية في تطور أورام المعدة:**

المرضى الذين لديهم خمج معدي مزمن بـ H.pylori قد زادت الأورام عندهم ٣ أضعاف [٧] .

( المرضى مع قرحة معدية مخموجة بالحلزونية خطورة التسرطن ١،٨ )

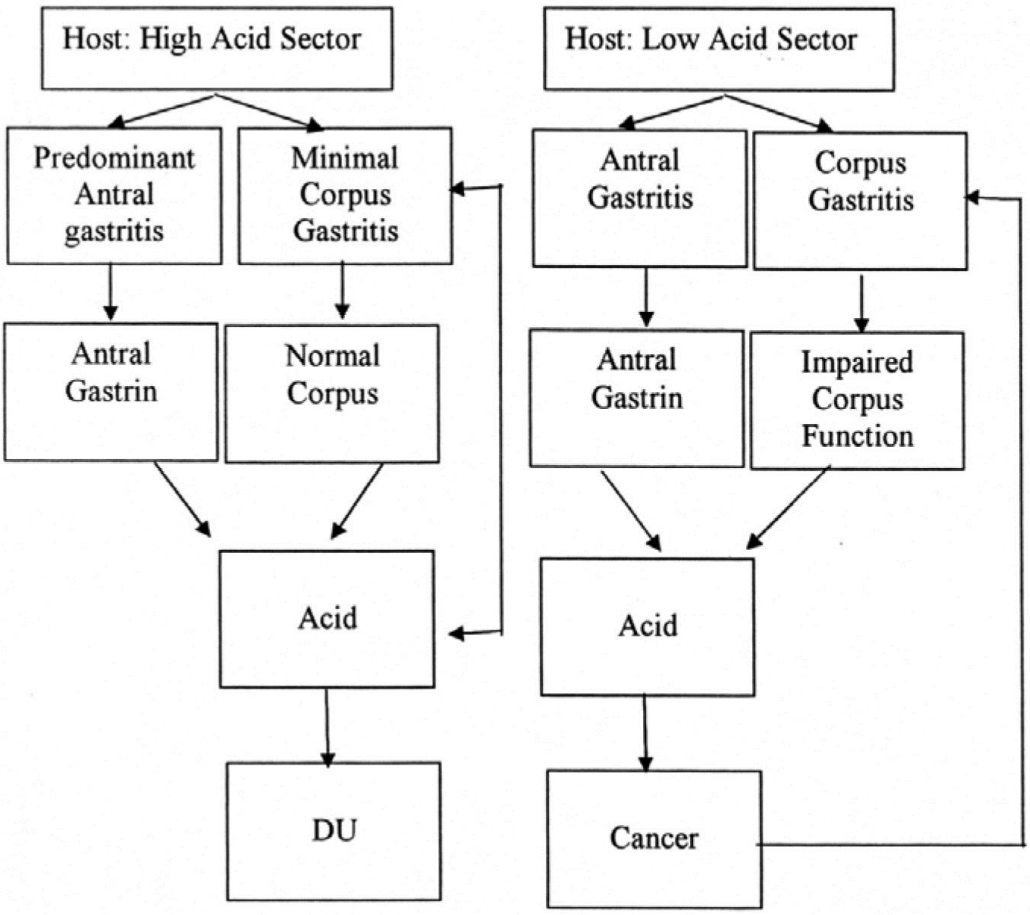
( أما المرضى مع قرحة عفجية مخموجة بها خطورة التسرطن ٠،٦)

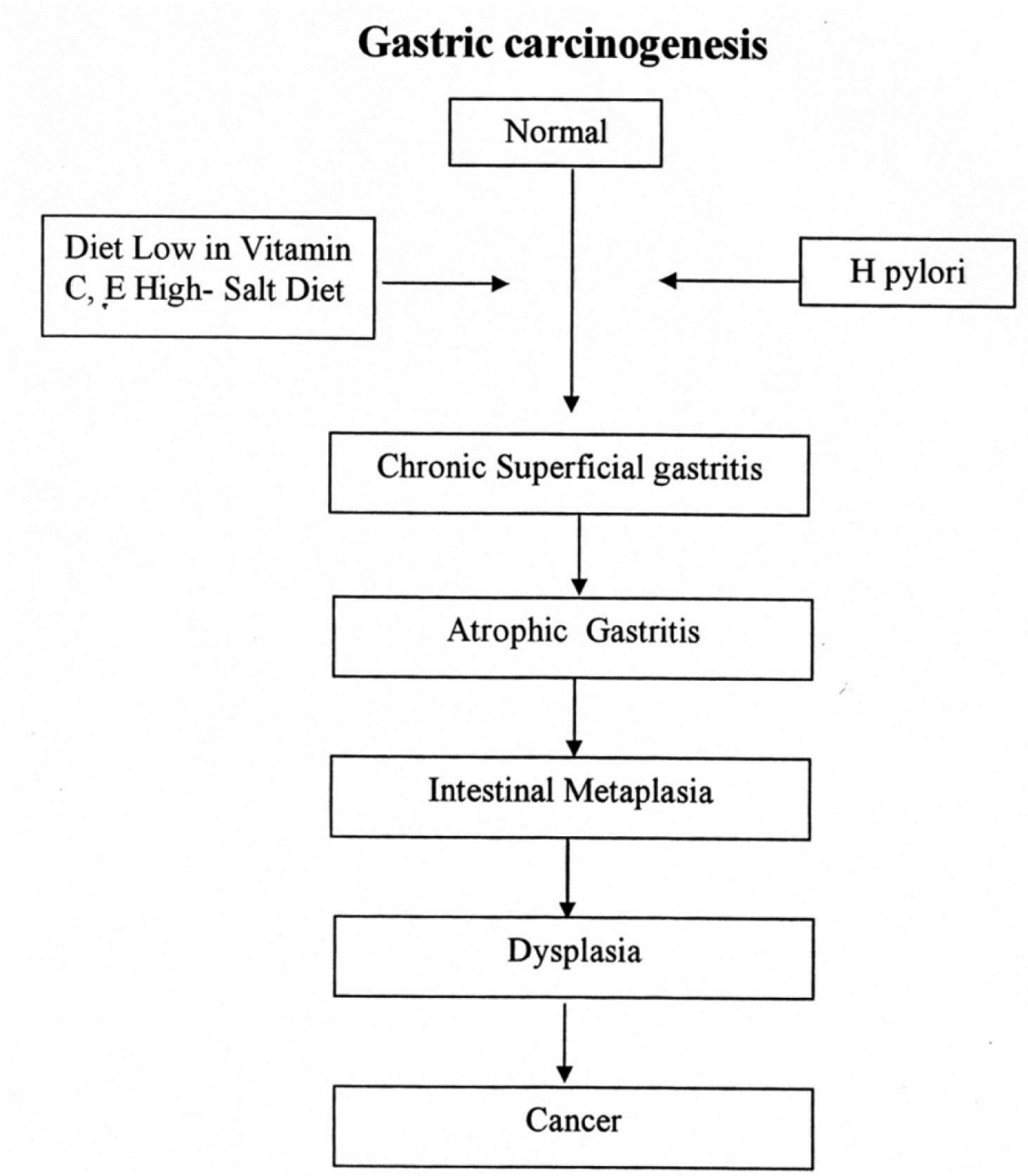
**وسبب الاختلاف هو التالي :**

إن سيطرة التهاب الغار المعدي في حالة الخمج المزمن بالحلزونية يؤهب لتطور قرحة عفجية نتيجة تأثيره على الحمض المعدي أما سيطرة التهاب جسم المعدة في حالة الخمج المزمن بها، فيؤهب لتطور سرطان معدي لأنه يؤدي إلى نقص الكلور والتهاب معدة ضموري المخطط التالي يشرح ذلك :

Helicobacter pylori and gastritis , [Reproduced with permission from Leung WK, Ng EKW, Sung JJY: Tumors of the stomach, in Yamada T et al(eds): Textbok of Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, P 14161.

## CHRONIC H.PYORI INFECTION






**اللمفوما البدئية في المعدة:**

تشكل اللمفوما ٤% من أورام المعدة، ٩٥% منها هي NHL-B cell [١] تبدأ غالبية اللمفوما خارج العقدية في الأنبوب الهضمي وبنسبة ٣٠ – ٤٠ % مشكلة مجموعة لمفومات لاهودجكن الهضمية [٤].

تحتل لمفوما لاهودجكن المعدية المركز الأول في هذه المجموعة بنسبة ٢٣% من مجمل اللمفومات خارج العقدية ثم لمفوما الأمعاء الدقيقة ٧,٥% ثم لمفوما الكولون والمستقيم ٥% [٨].

أما في الدراسات الافريقية [٢٤] فإن لمفوما الأمعاء الدقيقة هي الأكثر إصابة ثم يليها المعدة.

– نالت لمفوما المعدة حصة كبيرة من تطورات العقدين الأخيرين ، فأصبحت تشخص أكثر من السابق خاصة في مراحلها المبكرة.

وحظيت بعدة تصانيف جديدة نسيجية ومرحلية، ولعل التقدم الأهم هو الكشف عن العلاقة بين لمفوما المالت المعدية وجرثومة الحلزونية البوابية.

اللمفوما البدئية في المعدة هي التي تحدث دون إصابة جهازية نتيجة لاكتساب نسيج لمفاوي هو المالت Malt.

**فما هو المالت ؟**

هو نسيج لمفاوي مكتسب مترافق مع ظهارة معينة بشكل يشبه لويحات باير في الدقاق أو حلقة فالداير في البلعوم.

**كيف يتشكل المالت؟**

يتشكل المالت الهضمي نتيجة تولد استجابة مناعية من المخاطية تالية لمستضد داخل اللمعة تبين حديثاً أن هذا المستضد ناتج عن الحلزونية البوابية. [٥]

تنتج الحلزونية مستضد يحرض استجابة التهابية فتقوم الخلايا التائية غير الورمية المنتبهة بهذا المستضد على إنتاج IL2 و سيتوكينات أخرى مؤدية إلى تكاثر الخلايا البائية . ونتيجة لذلك يحدث تكاثر عديد النسائل ثم وحيد النسيلة للخلايا البائية ، ثم

يطرأ تحول خبيث على السلاسل وحيدة النسيلة لتتحول إلى لمفوما مالتوما . والوقت الذي يستغرقه هذا التحول غير واضح ولكن يبدو أنه يأخذ سنوات [٢+٧] .

إن تحول لمفوما المالت من منخضة الدرجة Low grade إلى عالية الدرجة High grade يتظاهر نسيجياً بأعداد متزايدة من Blast cells المتحولة والتي تشكل صفائح أو زوابع Clusters تنمو تدريجياً لتحل مكان أي بقايا ورمية منخفضة الدرجة.

– تعتبر لمفوما المالت منخفضة الدرجة بريئة ،متبلدة ( Indolent ) [٢] . حيث أنها تبقى موضعة لفترات زمنية طويلة بينما عالية الدرجة ( Aggressive ) تتكاثر وتنتشر بسرعة.

إن نسيج المالت البرئ يملك إمكانية التحول الخبيث إلى عالي الدرجة ومن الملاحظ أنه عندما يتم استئصال الحلزونية البوابية ويتراجع التهاب المعدة المرافق فإن اللمفوما منخفضة الدرجة تختفي .

وهكذا فإن اللمفوما المعدية البريئة آفة غير جراحية ولكن المتابعة الحثيثة ضرورية.

– تختلف المراكز العلمية بين بعضها في أن إثبات المالت لمفوما يتطلب وجود مركبات لمفاوية بشروية أو وحيدة النسيلة كمعيار **التشخيص النسيجي** [٢].

**المعقد اللمفاوي الظهاري** Lymph epithelial complex هو رشاحة كثيفة من اللمفاويات البائية المتوضعة في الظهارة و الصفيحة الخاصة ، هذا اللمفاويات صغيرة ومتوسطة الحجم، ويتم استخدام التلوينات المناعية لإثبات أنها من النمط البائي.

**تصنيف Isaacon النسيجي :** [٩] .

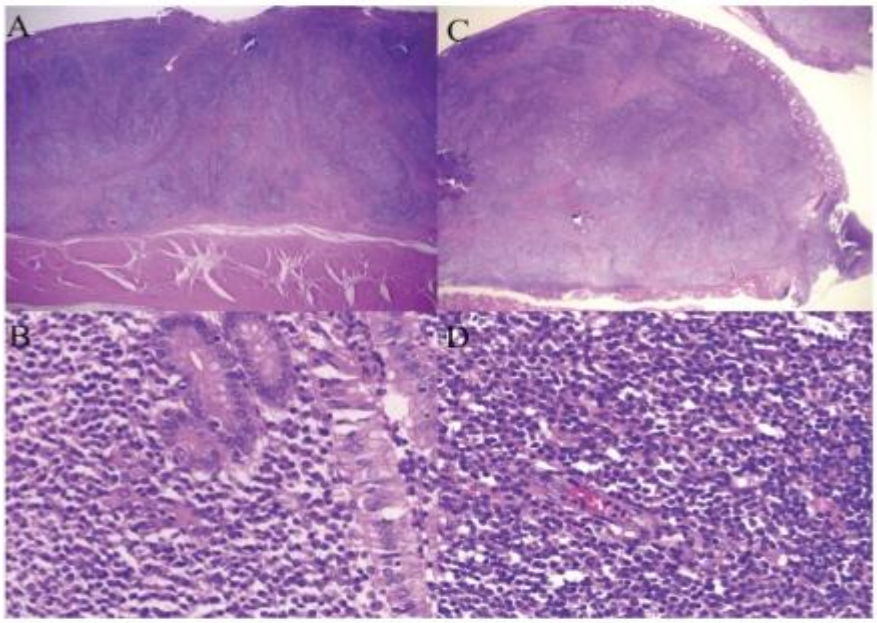
١- استبدال الغدد المعدية بارتشاح وحيد بخلايا متراكمة تحاكي مركز الاجربة النتوجة مع لمفاويات صغيرة ( خلايا B وحيدة Monocytoid ).

٢- تحطم لمفاوي للغدد المعدية بشكل واضح ( Destruction of the gland).

Rare Tumors. 2013 April .

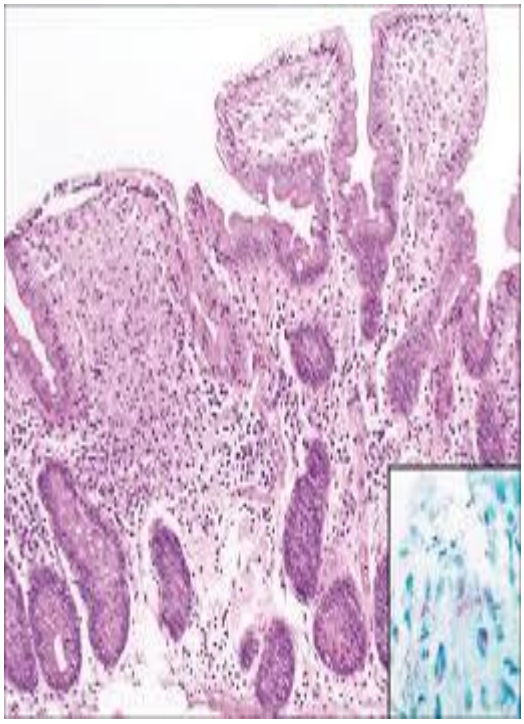
Published online 2013 April 4.

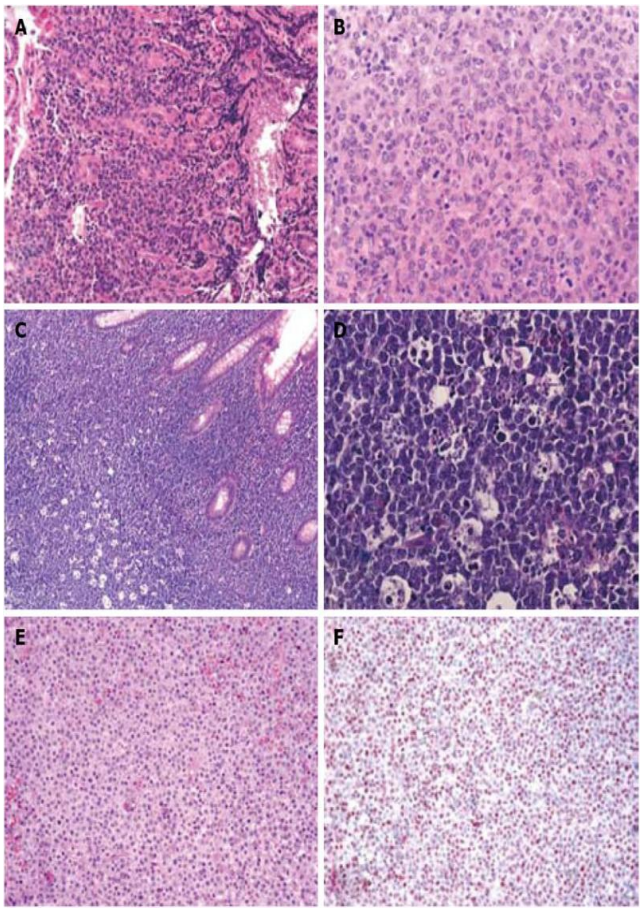
**Figure 3**




(A) A low-power histological picture of the gastric MALT lymphoma lesion resected at the first operation on 21 November 1995 showing distinct, poorly circumscribed lymphoid follicles and the infiltration of lymphoma cells into the muscularis propria of the gastric wall. The lesions were covered with normal mucosa (H & E stain). (B) High-power view showing the diffuse proliferation of many small centrocyte-like cells (H & E stain). (C) The histopathological diagnosis of the rectal submucosal tumors focally resected on 10 June 1999 was MALT lymphoma which was similar to the gastric lesion which had been resected on 21 November 1995. (D) A low-power histological picture of the rectal MALT lymphoma lesion focally resected on 10 June 1999 showing distinct, poorly circumscribed lymphoid follicles and the infiltration of lymphoma cells into the muscularis propria of the gastric wall. The lesions were covered with normal mucosa (H & E stain).

مظاهر تشريحية مرضية لمفوما المعدة





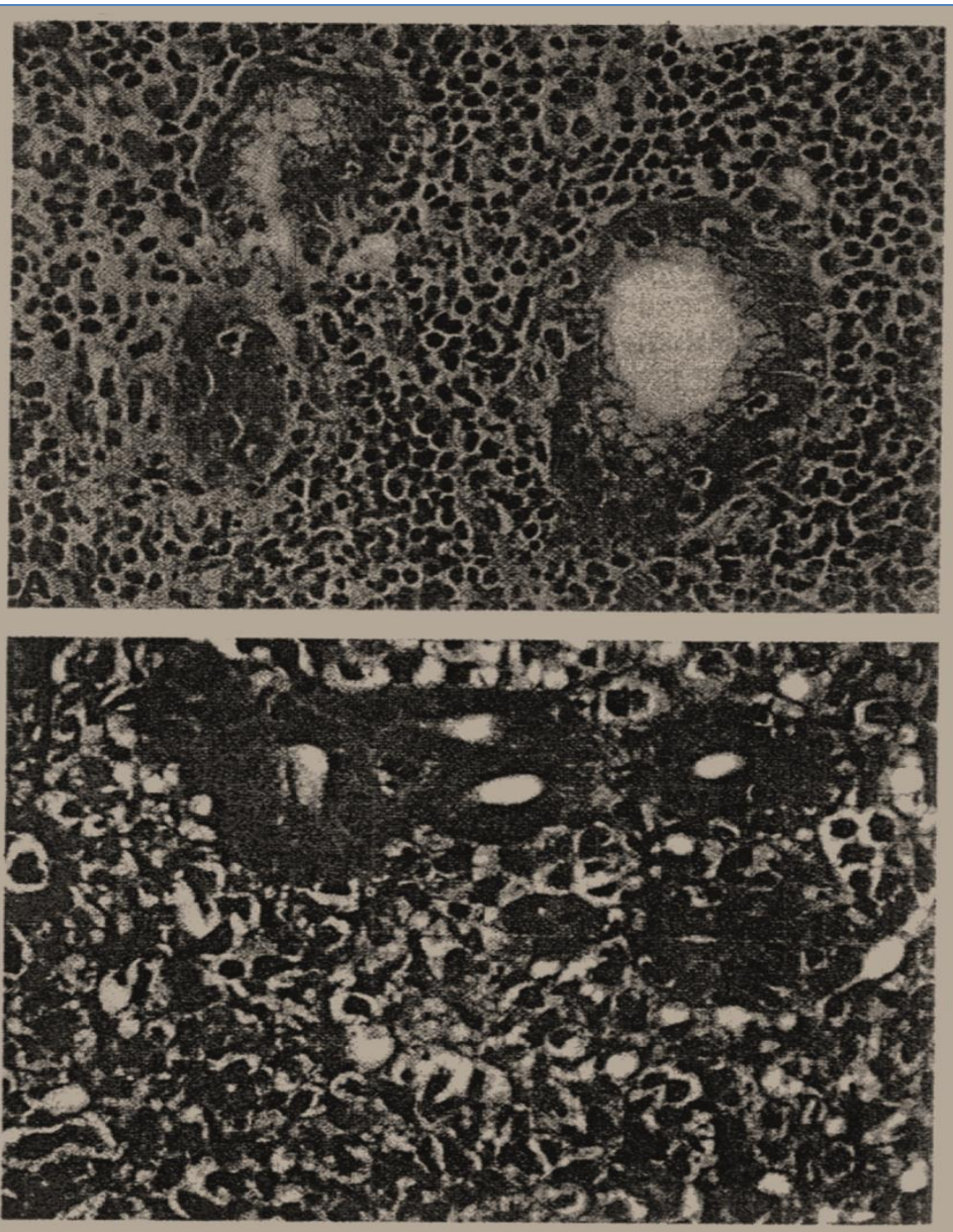


**FIGURE 2.** Histologic slides of gastric lymphoma. (A) Low-grade MALT lymphoma showing infiltration of lymphoid cells and destruction of gastric glands. (B) High-grade lymphoma showing sheets of transformed blast cells.

إذاً يعد الخمج المعدي بالحزونية البوابية شرطاً مسبقاً لنشوء لمفوما مالت معدية ويعد النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية الارتكاسي المكتسب ( والذي يمكن أن يتحول تحولاً خبيثاً ) عاملاً مؤهباً للمفوما المالت المعدية.

وثبت أن استئصال الحلزونية بالصادات كاف لتراجع أغلب حالات لمفوما المالت المعدية المبكرة وبعض الحالات المتقدمة وبعض اللمفومات المتوضعة في أماكن أخرى غير المعدية كالغدد اللعابية والعفج وداء الأمعاء الدقيقة المناعي التكاثري ( IPSID ) ولمفوما المستقيم ، وأدى العلاج نفسه إلى هجوع بعض اللمفومات حتى عندما فشل في استئصال الحلزونية وإلى تراجع بعض اللمفومات غير المترافقة بالحلزونية البوابية أيضاً .

عوامل الخطورة للإصابة باللمفوما المعدية .

١- الخمج المعدي المزمن بالحلزونية البوابية.

٢- المعالجة طويلة الأمد بالأدوية المثبطة للمناعة.

٣- الخمج HIV .

٤- التهاب المعدة الضموري.

**التظاهرات السريرية:**

ذروة حدوث اللمفوما المعدية في العقد السادس ورجحان لإصابة الذكور أكثر أعراض اللمفوما المعدية غير نوعية ويصعب تمييزها عن الأدينوكارسينوما

وقد تتظاهر بأي مما يلي :

- الألم البطني : العرض الأكثر شيوعاً قد يكون قرحي أو شرسوفي.

- نقص وزن ونقص شهية.

- تعب وإعياء.
- غثيان وإقياء.
- فقر دم.
- نزف ، انثقاب ، انسداد مخرج معدة.

-قد تتواجد أعراض اللمفوما B التي هي ( حمى ، تعرق ليلي ، نقص وزن ) وخاصة في اللمفوما عالية الدرجة.

الوقت الوسطي للتشخيص بين بدء الأعراض والتشخيص حوالي ٣ أشهر [٢] .

**التشخيص:**

إن تشخيص لمفوما معدة بدئية يفرض نفي وجود إصابة جهازية معممة وذلك بإجراء C.T صدر وبطن وحوض ، خزعة عظم، تنظير حنجرة غير مباشرة لنفي إصابة حلقة فالداير [١٨].

١- **القصة المفصلة والفحص الفيزيائي :** قد يكون الفحص طبيعياً أو قد يبدي كتلة شرسوفية ضخامات عقدية ، حبن...

٢- **التنظير الهضمي العلوي:**

يعتبر الإجراء التشخيصي البدئي لتقييم الأعراض المعدية المعوية العلوية وهو يسمح برؤية مباشرة للمخاطية المعدية مع أخذ خزعات وإذا لم تشاهد اضطرابات مخاطية واضحة فيمكن لعدة خزعات عشوائية أن تعطي التشخيص.

**الأشكال التنظيرية للمفوما المعدية حسب تصنيف fugino.**

أ- الشكل السطحي Superficial ( تآكلات سطحية مع تبيغ) .

ب- القرحي ulcerative ( قرحة وحيدة أو متعددة حوافها متعرجة وجدار المعدة قابل للتمدد عند نفخ الهواء ) .

ج- التنبت الفطري Fungal ( كتلة أو عقيدة ) .

ء- الشكل الارتشاحي المنتشر Diffuse infiltrative ( ضخامة ثنيات مع قساوة للمخاطية عند أخذ الخزعات وجدار المعدة لا يتمدد عند نفخ الهواء) .

**٣- الخزعات:**

ويتم تأكيد المرض بالخزعة ويجب أن يتم البحث عن الحلزونية البوابية في الخزعات ( كما تم التحدث عن تصنيف Issacon[١] النسيجي كما تقدم).

**٤- اللقمة الباريتية :**

قد تكون طبيعية في المراحل الباكرة أو تدل على آفة ارتشاحية منتشرة وتعتبر ضخامة الثنيات أكثر العلامات الشعاعية مشاهدة.

**تعيين المرحلة staging :**

١. الفحص الفيزيائي والتحاليل المخبرية : CBC وظائف كبد ( LDH قد يقترح اللمفوما [٤٢] ) .

٢. التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض +- المرنان :

يظهر امتداد الورم عبر جدار المعدة ،وجود عقد لمفية ، حبن ، انتقالات .

٣. التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير الباطني EUS :

وهو أكثر قيمة من الطبقي في تحديد عمق الورم ضمن الجدار المعدي وأجزاء المعدة المرتشحة بالورم ووجود عقد لمفية مصابة بجوار المعدة والأنسجة المجاورة.

- له دور في التشخيص ، وضع المرحلة ، العلاج المتابعة.
- حساسيته في تحديد عمق الإصابة تصل إلى ٩٢%.

٤. تنظير البطن : يمكن أن يكون وسيلة مفيدة للحصول على نسيج من أجل التشخيص وقد يجنب فتح بطن غير ضروري.

**Table 8-2.** Gastric cancer staging.

| **T: Primary Tumor** | |
|---|---|
| T1: | Tumor limited to mucosa or submucosa |
| T2: | Tumor invades muscularis propria or subserosa |
| T3: | Tumor invades serosa |
| T4: | Tumor invades adjacent structures |
| Tx: | Primary tumor cannot be assessed |
| **N: Regional Lymph Nodes** | |
| N0: | No regional lymph node metastasis |
| N1: | Metastasis in perigastric lymph nodes within 3 cm of the edge of the tumor |
| N2: | Metastasis in perigastric lymph nodes more than 3 cm from the edge of the primary tumor or in lymph nodes along the left gastric, common hepatic, mesenteric, splenic or celiac arteries |
| Nx: | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| **M: Distant Metastasis** | |
| M0: | No distant metastasis |
| M1: | Distant metastasis present (e.g., hepatic metastases, peritoneal dissemination) |
| Mx: | Distant metastasis cannot be assessed |
| **Stage Grouping** | |
| Stage IA: | T1 N0 M0 |
| Stage IB: | T1 N1 M0, T2 N0 M0 |
| Stage II: | T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0 |
| Stage IIIA: | T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0 |
| Stage IIIB: | T3 N2 M0, T4 N1 M0 |
| Stage IV: | T4 N2 M0, or any T, any N, M1 |

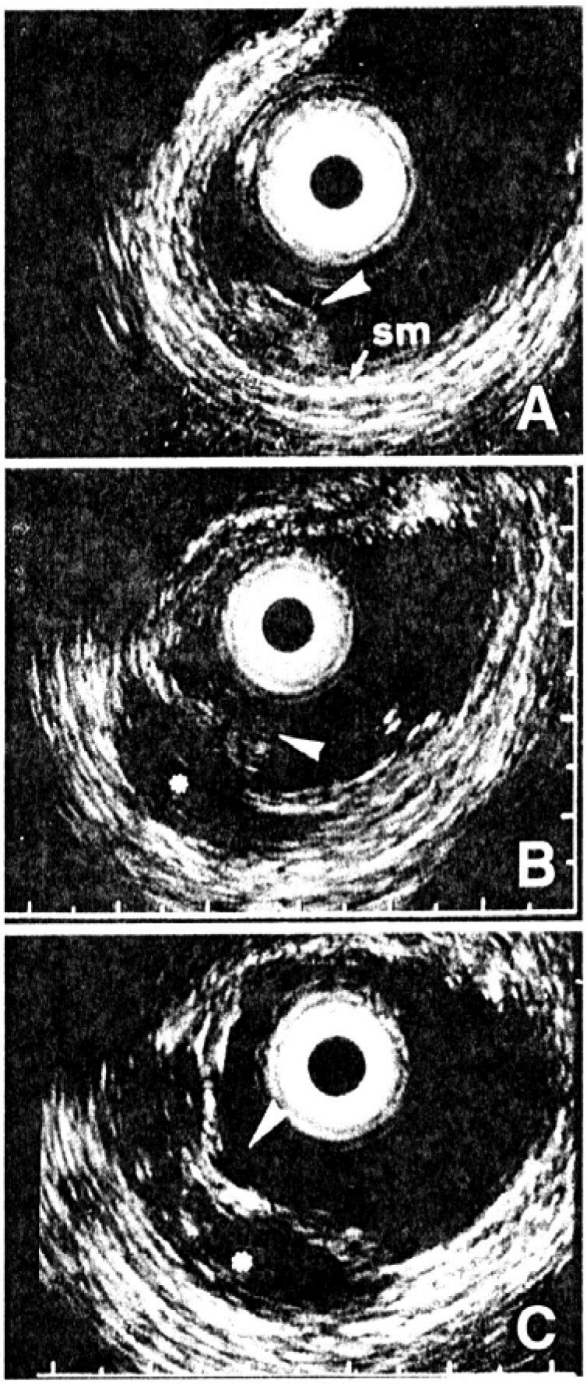



**Figure 4.33** EUS mini-probe images of endoscopic mucosal resection (EMR) for a protruding lesion of carcinoma type IIa, limited to the mucosa. (A) Protruding lesion is seen without any change of thesubmucosal layer (arrowhead). (B) After injecting saline into the submucosal layer, an echo-free area can be detected (*). (C) After mucosectomy, the defect of the wall is detectable at the site of the lesion (arrowhead).

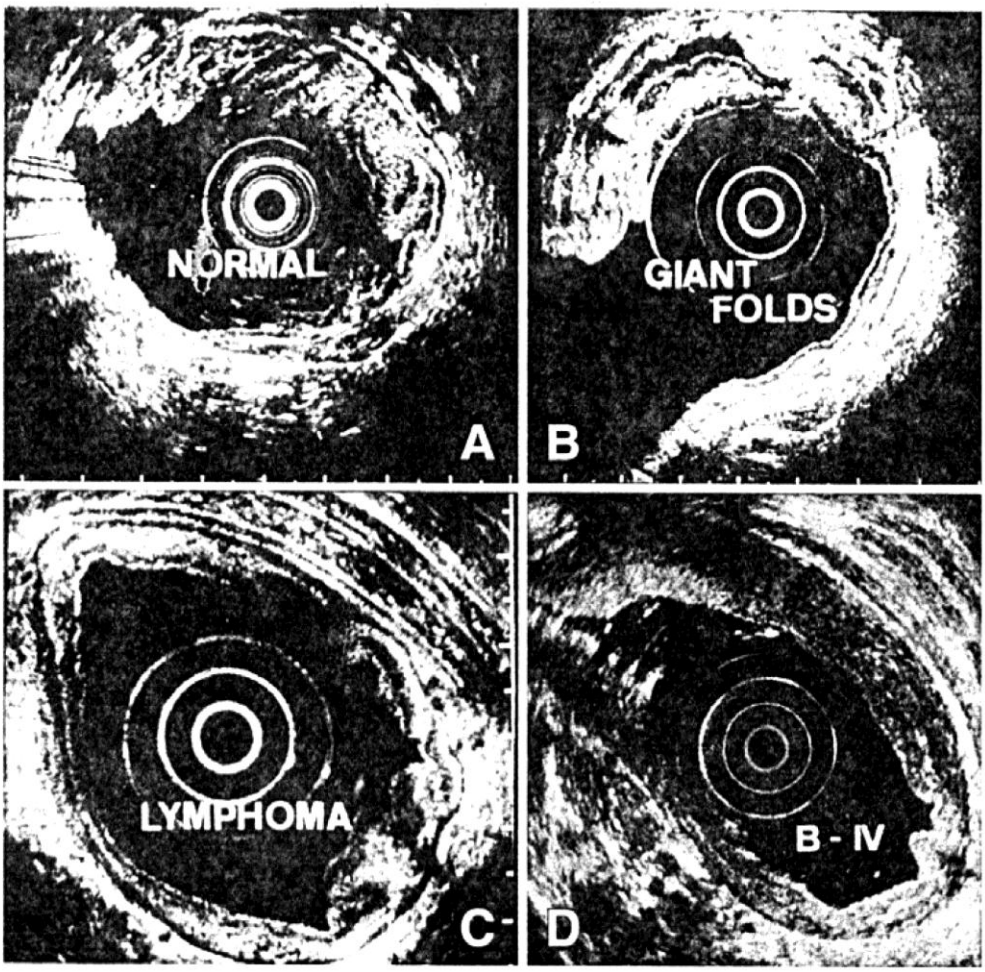
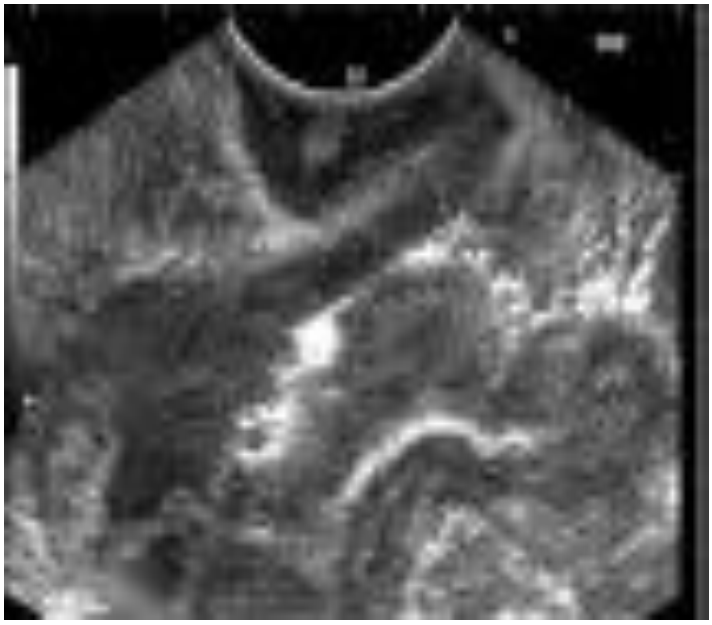
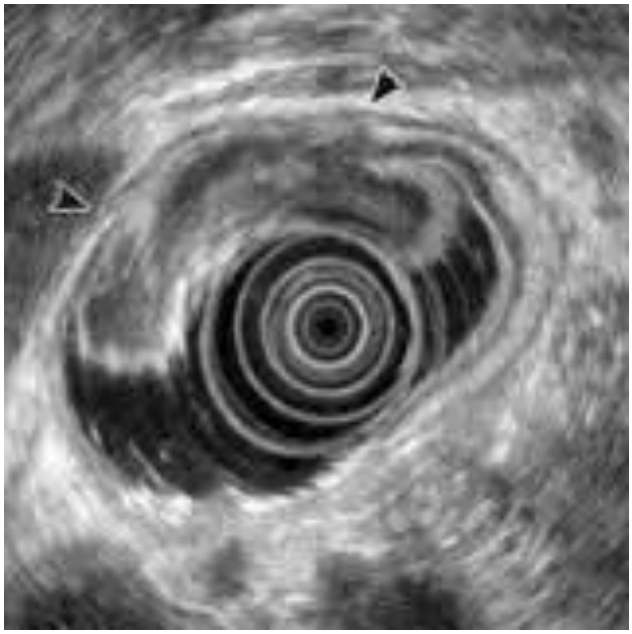



**Figure 4.40** Characteristic EUS images of the gastric fold for the differentiation of the lesions. (A) Normal, (B) giant fold of Menetrie disease, (C) malignant lymphoma, (D) Borrmann type IV.

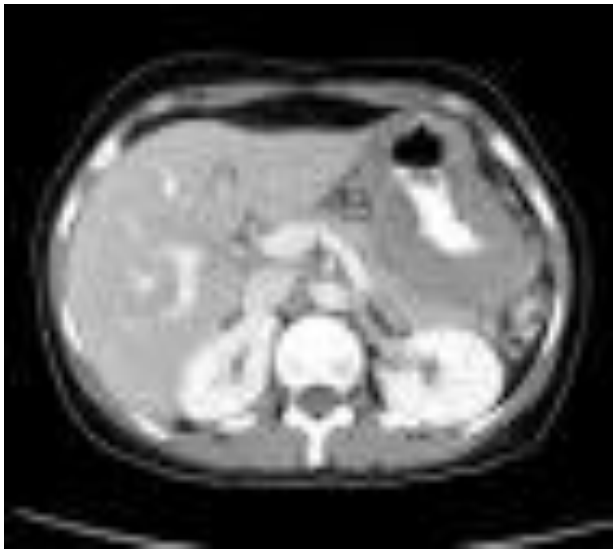
ايكو عبر التنظير لمفوما المعدة



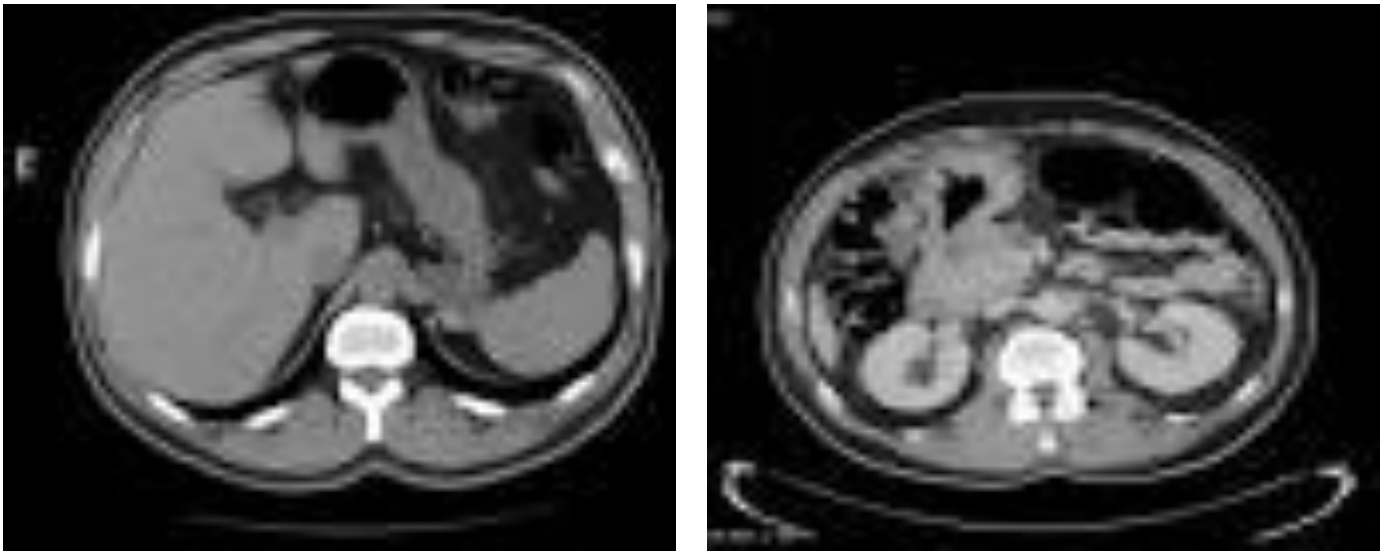


صور طبقي محوري لمفوما المعدة

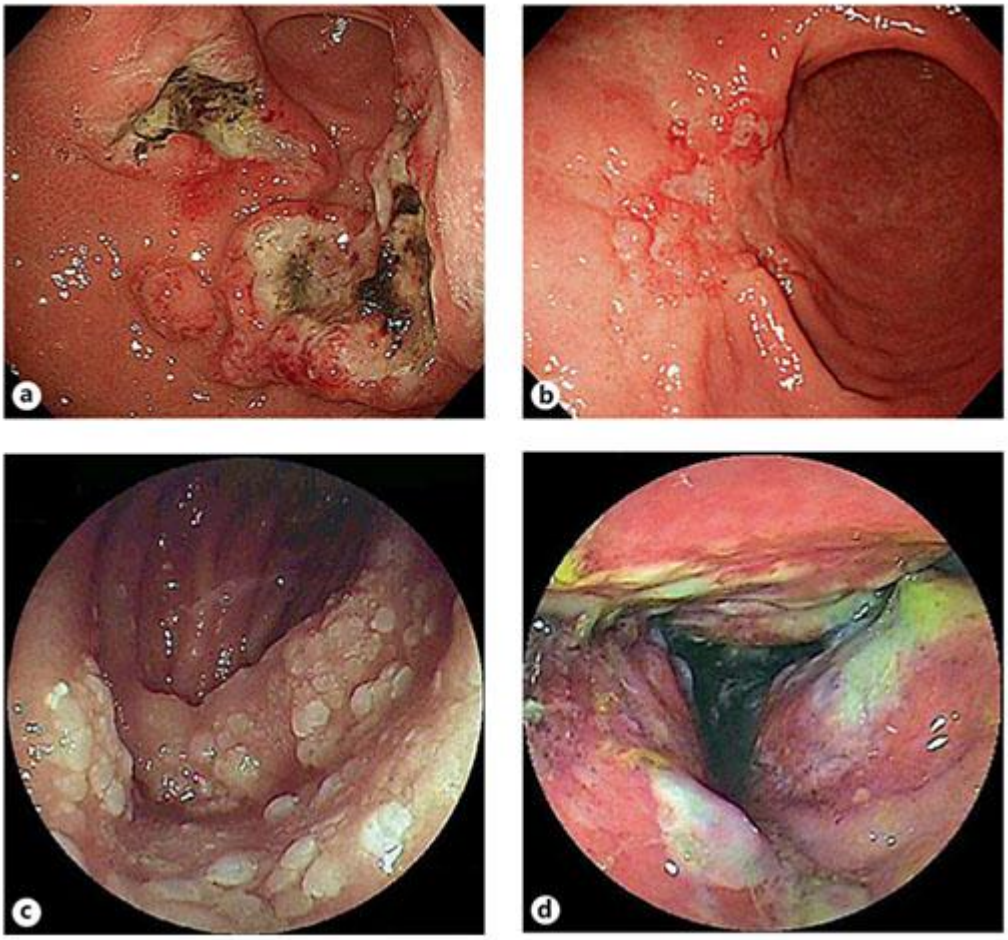




طبقي محوري لمفوما المعدة



لمفوما المعدة بالتنظير الهضمي



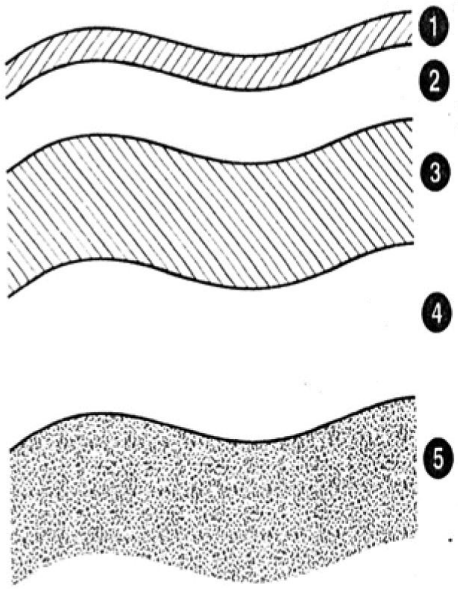



**Figure 2-8.** The five layers of the normal gastrointestinal wall as imaged with most endoscopic ultrasound equipment. From the mucosal surface at the top, layer 1 is produced by the interface between luminal fluid and the mucosal surface. Layer 2 is from the remainder of the mucosa. Layer 3 is from the submucosa and its interface with the muscularis propria. Layer 4 is the remainder of the muscularis propria. Layer 5 is from subserosal fat and connective tissue.

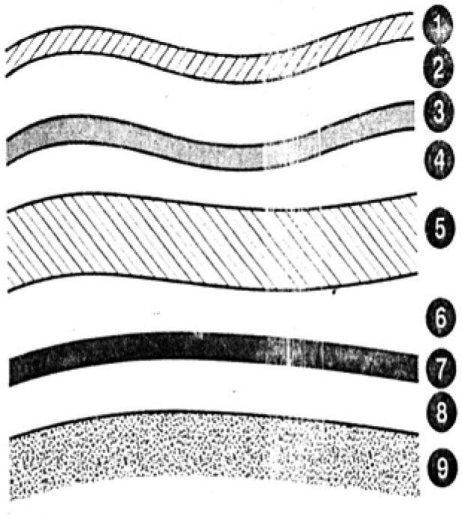



**Figure 2-9.** High-frequency ultrasound transducers may image the gastrointestinal wall as a nine-layered structure. From the mucosal surface at the top, layer 1 is produced by the interface between luminal fluid and the mucosal surface. Layer 2 is from the remainder of the lamina propria. Layer 3 is from the interface of the lamina propria and the muscularis mucosae. The remainder of the muscularis mucosae is visualized as a hypoechoic fourth layer only if the muscularis mucosae is thicker than the pulse length or axial resolution of the US transducer used. Layer 5 is from the submucosa and its interface with the muscularis propria. Layer 6 is the remainder of the inner circular component of the muscularis propria. The intermuscular connective tissue produces a thin echoic layer 7. The outer longitudinal component of the muscularis propria is responsible for layer 8. Layer 9 is from subserosal fat and connective tissue.

**تصنيف اللمفوما البدئية في أنبوب الهضم :**

**١. تصنيف Lugano للمفوما الهضمية.**

**المرحلة I : لمفوما أنبوب هضمي**

$I_1$ إصابة المخاطية وتحت المخاطية.

$I_2$ إصابة العضلية والمصلية.

**المرحلة II : تمتد الإصابة إلى العقد اللمفاوية**

$II_1$ عقد ناحية قريبة .

$II_2$ عقد ناحية بعيدة ( تحت الحجاب )

$II_3$ اختراق المصلية وإصابة الأعضاء المجاورة.

**المرحلة III : انتشار خارج العقد الناحية إلى الأعضاء البعيدة أو إلى عقد فوق الحجاب.**

**التصنيف المرحلي للمفومات خارج العقدية:**

**ANN ARBOR المعدل من قبل MUSSOFF**

المرحلة $I_E$ : إصابة عضو أو نسيج خارج لمفاوي( في حالة المعدة إصابة المخاطية وتحت المخاطية

المرحلة $II_E$ : امتداد الإصابة إلى العقد الناحية.

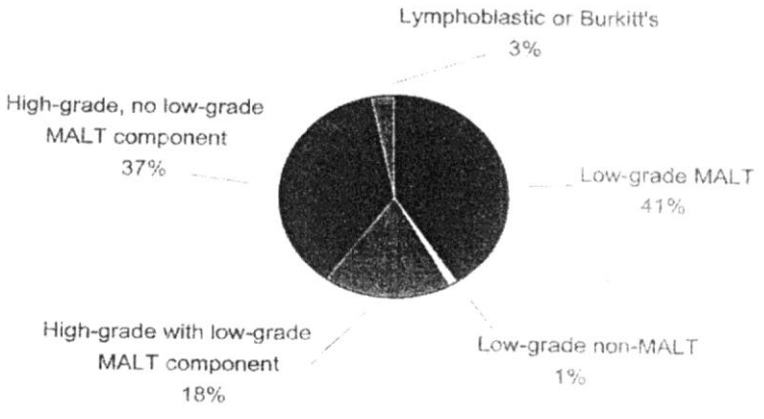
$II_{1E}$ : إصابة العقد اللمفاوية الناحية المتجاورة ( القريبة ) .

$II_{2E}$ : إصابة العقد اللمفاوية غير المتجاروة ( البعيدة )

المرحلة $III_E$ : إصابة هضمية موضعة + إصابة عقد فوق وتحت الحجاب مع أو بون إصابة الطحال.

المرحلة $IV_E$ : داء منتشر خارج الأنبوب الهضمي.

**تصنيف اللمفوما المعدية اعتماداً على الدرجة :**




Ref: Koch P et al

Primary gastric lymphoma according to grade.

١- لمفوما معدية منخفضة الدرجة :

أ- لمفوما معدة نمط مالت منخفضة الدرجة.

ب- آ+ مركبة عالية الدرجة.

٢- لمفوما معدية عالية الدرجة بدون مركبة منخفضة الدرجة.

٣- لمفوما معدية منخفضة الدرجة ليست على حساب نسيج المالت ( نادرة ) .

٤- لمفوما عسر تصنع ( بوركيت ) وهي نادرة أيضاً في المعدة.

**تصنيف اللمفوما المعدية اعتماداً على الدرجة**

اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة ( low grade- maltoma )

تنشأ لمفوما المالت المعدية منخفضة الدرجة نتيجة اكتساب نسيج المالت الذي يطرأ عليه تحولات خبيثة على السلاسل وحيدة النسيلة اللخلايا البائية وقد تم شرح ذلك سابقاً.

اللمفوما المعدية عالية الدرجة ( High grade – lymphoma)

تنشأ لمفوما المالت عالية الدرجة من لمفوما المالت منخفضة الدرجة تحولت إلى لمفوما الخلية B منتشرة وكبيرة الخلية [١٩] ( Diffuse large B cell Lymphoma – DLBCL)

وهذا التحول يرافقه نقص في تمثيل للـ bcl2 و زيادة في البروتينات الناجمة عن زيادة تمثيل P53 .

في ثلث الحالات [٢] هناك مركبة LGL ، وفي الثلثين الباقيين ليس هناك هذه المركبة . وعلى الرغم أنه لا يوجد شيء مميز من ناحية التنميط المناعي يقترح المنشأ من Maltلكن تواجدها المتوافق أو اللاحق لوجود LGMLسمح بالاعتقاد أن DLBCL مشتقة من Malt غير برئ .

حيث وجد نموذج مشترك من التمثيل الجيني الورمي ( Oncogen expression ) بين DLBCL و LGML مقارنة مع تلك الأورام الناجمة عن العقد.

**لها نمطان :**

- **البدئي :** على شكل لمفوما منتشرة .

- **الثانوي :** يتطور من أنماط نسيجية أخرى والشكل الخاص منه المتطور من لمفوما المالت حيث يمكن ملاحظة آفات لمفاوية بشروية ولمفومات منخفضة الدرجة.

الملونات المناعية هي التي تفرق بين اللمفوما عالية الدرجة والكارسينوما غير المتميزة حيث تنفي الطبيعة البشروية للخلايا الورمية وتثبت طبيعتها اللمفاوية.

إنـذارها أفضـل مـن الكارسـينوما فالبقيـا لخمـس سـنوات ٦٠% [٢] كمـا يكـون الإنـذار أفضل

في حال:

١- وجود مركبة LGML

٢- غزو سطحي.

٣- صغيرة الحجم.

٤- عدم إصابة العقد.

٥- عدم توضعها على الانحناء الصغير.

تم تطوير IPI ( International prognostic index ) ليساعد على التعرف على عوامل الخطورة السريرية في DLBCL في المراحل الباكرة II ، I مع تظاهرات خارج عقدية وهي :

- ٦٠ < Age
- Stage II
- ارتفاع LDH
- 5mg ml < Macroglobulin
- انخفاض Performance status

المرضى الذين لديهم أكثر من ٢نقطة يعتبرون High risk.

تحتـاج هذه اللمفومـا لعـلاج ورمـي عنيـف حتـى تشـفى، وقـد تشـاهد أعـراض للمفوما B (حمى ، تعرق ليلي ، نقص وزن ) بنسبة ٥٠% [٢] .

كما قد تتظاهر بكتلة بطنية مجسوسة مع حالة عامة جيدة و بأعراض مشابهة للأدينوكارسينوما.

لمفوما بوركت Burkitt's lymphoma :

نادرة عن البالغين وشائعة عند الأطفال ...

لمفوما بوركت المشاهدة في المعدة مماثلة لها في أي موقع آخر، حيث يشاهد ارتشاح منتشر من صفائح من خلايا متوسطة الحجم مع هيولى قليلة ونوى مدورة إلى بيضاء مع نوية صغيرة بالإضافة إلى البالعات التي تعطي مظهر السماء ذات النجوم.

يكون +CD10 ، ٦٧ – Ki موجودا في ١٠٠% من الحالات.

لها ثلاثة أنماط سريرية :

١- المتوطن ( EBV ) ، شائع في أفريقيا .

٢- الفردي .

٣- المتعلق بعوز المناعة.

تتظاهر غالباً بكتلة بطنية وهو ورم سريع التطور ويجب معالجته بشكل باكر.

أنماط أخرى من اللمفوما التي تصيب المعدة:

اللمفوما التائية : نادرة مع أماكن انتشار الجريبية ، لمفوما هودجكن ، N/K CELL LYMPHOMA , HTLV.

وهذه الأنماط نادرة الحدوث.

**تدبير لمفوما المعدة**

لقد تغير تدبير لمفوما المعدة بشكل ملحوظ خلال العقود الماضية مع انحسار للمعالجة الجراحية ، والعوامل التي سببت هذا التغير هي الفهم الجيد لإمراضية هذا الداء. وهناك دراسات مختلفة حول دور كل من العلاج الشعاعي والكيماوي والجراحي.

أولاً : العلاج الدوائي بالصادات للحلزونية البوابية:

إن أفضل بروتوكول دوائي موجود حالياً للتخلص من H.P [١٢]

هو : Amoxicillin – clarithromycin – PPIs

حيث تبلغ الإستجابة العلاجية لاستئصال الحلزونية ٧٠ – ١٠٠% والمعدل الوسطي للحصول على الاستجابة الكاملة بالنسبة للمفوما المالت الموضعة منخفضة – الدرجة المعدية حوالي ٥ أشهر [٢] ، والمتابعة بعد تراجع هذه اللمفوما تنظيرياً هو بالخزعات كل ٣ أشهر لمدة ١٢ شهر.

في حال لم يتم استئصال الحلزونية البوابية ، يستطب إعطاء كورس علاجي ثاني وبعدها إذا استمر وجود اللمفوما يخضع المريض للعلاج الشعاعي. [٢].

إن غالبية المرضى الذي يحصل لديهم استجابة جزئية يكون لديهم بؤر صغيرة من HgL أو خلل صبغي.

عوامل الخطورة لعدم استجابة المالت لمفوما المعدية المنخفضة للعلاج الدوائي :

**١- مرحلة الورم :**

يعتبر اختراق المخاطية وتحت المخاطية ذو دور كبير في عدم تراجع الورم بالصادات نسبة الاستجابة في المرحلة : I ٧٣% .

وتتناقص في المرحلة II إلى < ٥% .

هنا يمكن استعمال Echo endoscopy لتقدير سماكة الورم وتقرير إصابة العقد حول المعدة.

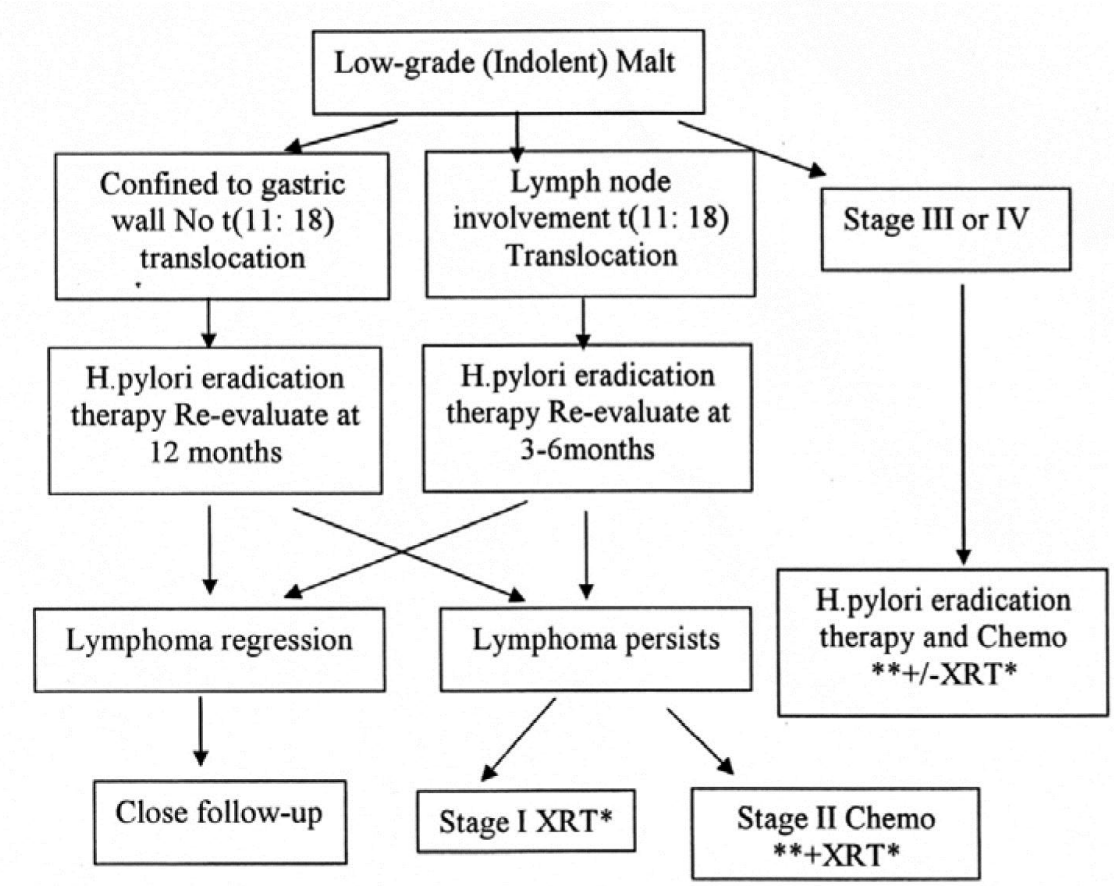
**٢- وجود خلل صبغي Translocation :**

I ١ وليس لديهم خلل صبغي : نسبة الاستجابة ٧٣%.

I ١ مع خلل صبغي : الاستجابة فقط ٤%

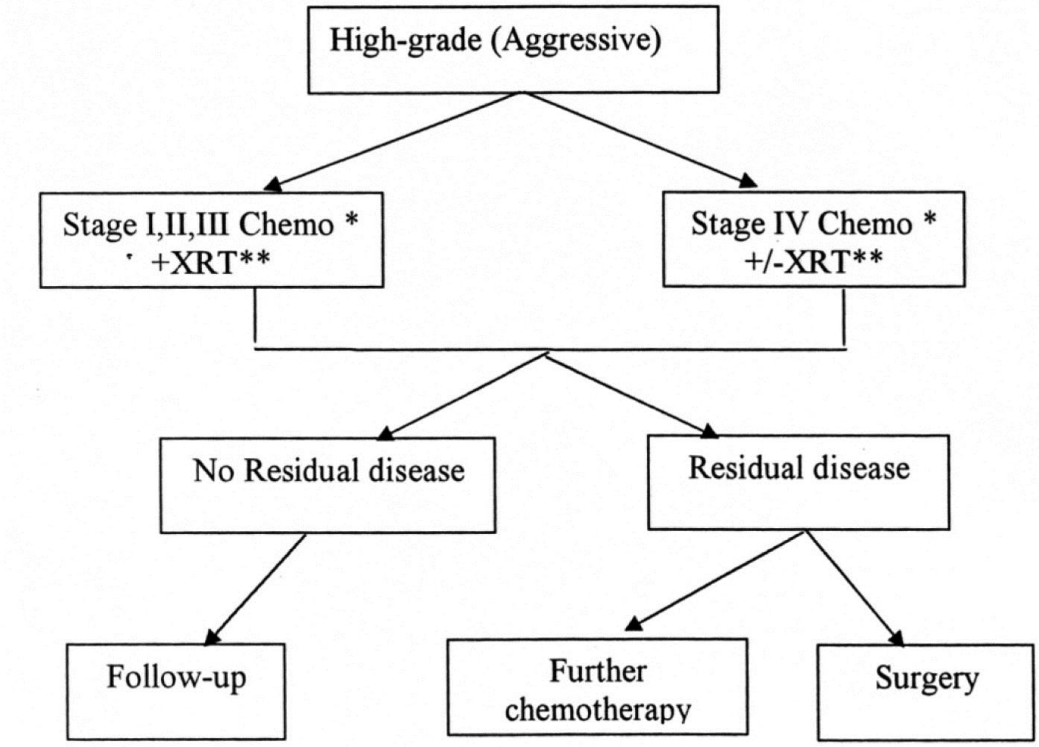
II مع خلل صبغي أو بدون خلل : استجابة كاملة فقط ٥ % .

في حال وجود عامل خطورة فيفضل البدء بالمعالجة الكيماوية منذ البداية مع علاج الحلزونية البوابية الدوائي في اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة.




*XRT: external beam radiation therapy, approximately 30 Gy with 10 Gy boost.

** Chemo: chemotherapy regimens include chlorambucil, fludarabinel, and cyclosphosphamide, vincristine, prednisone (COP)+/- rituximab




*Chemo: chemotherapy regimen usually cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)+/- rituximab.

**XRT: external beam radiation , approximately 30Gy with 10 Gy boost

**ثانياً : العلاج الكيماوي Chemo therapy .**

يتم اللجوء إليه في حالة اللمفوما المعدية المالت منخفضة الدرجة في [٢] :

١- المرحلة I : التي يكون فيها أحد عوامل الخطورة عندما لا تستجيب على الأشعة والصادات.

٢- المرحلة II : مع علاج شعاعي مرافق وصادات.

٣- المرحلة III ، IV : مع الصادات ، مع أو بدون أشعة

الاســتجابة والتراجــع غالبــاً تتطلــب مركبــاً كيماويــاً واحــداً Clorambucil أو Fludrarabine

أو يتم اشراك : Prednison + vinceristine + cyclo phosphamide

كما يتم اللجوء للعلاج الكيماوي في حالة اللمفوما المعدية عالية الدرجة في [٢] :

١- المراحل I , II , III مع علاج شعاعي.

٢- المرحلة IV مع أبو بدون علاج شعاعي.

المـرض المتبقـي يمكـن أن يعـالج بجرعـات كيماويـة إضـافية ويحـتفظ بالجراحـة للاختلاطات.

تشكل المعالجة الكيماوية أساس علاج اللمفومات السريعة النمو مثل DLBCL (٤١) بسـبب ميلهـا للانتشـار أبعـد مـن الأمـاكن التـي يمكـن للجراحـة أو العـلاج الشعاعي تدبيرها.

والأنماط من اللمفومات بطيئة السير و المعدلة مثل Mantle , Follicular فعادة اقل استجابة ، أو مقاومة للعلاج الكيماوي .

في حال تم استخدام العلاج الكيماوي بعد الجراحة يتم استعمال بروتوكول Chop بالنسبة للـ DLBCL بجرعات كل ٣ أسابيع ( ٦ جرعات ) .

**اختلاطات العلاج الكيماوي:**

١- تساقط الأشعار.

٢- الغثيان والإفياء .

٣- فقر الدم.

٤- تثبيط الجهاز المناعي مع زيادة احتمالية الإصابة بالخمج.

٥- تنشؤات ثانوية.

٦- سمية قلبية ، كلوية وأذنية.

٧- متلازمة انحلال الورم.

**ثالثاً : العلاج الشعاعي Radio therapy :**

اقترحت بعض الدراسات [٣٦] دور للمعالجة الشعاعية كعلاج وحيد في المرحلة $I_E$ مع فترة بقيا بدون مرض لأكثر من ٥ سنوات.

ووجد أنه لا يوجد فرق في معدل البقيا عند المرضى المعالجين شعاعياً فقط مقارنة مع المرضى المعالجين جراحياً ثم شعاعياً بشكل لاحق في المرحلة $I_E$ ، في نفس الدراسة [٣٦] .

وبالمقابل فإن دور العلاج الشعاعي محدود في حال إجراء عمل جراحي شافي، لكن يجب تطبيق الأشعة في حال بقاء ورم بعد الاستئصال ( حواف مصابة ) [٣٧].

وبشكل عام عند وجود إصابة موضَّعة وبغض النظر عن موقعها فإن الآفة التي تقيس <٣ سم سوف تحقق بالعلاج الشعاعي سيطرة موضعية تقدر بـ ١٠٠% عند إعطاء ٣٠ – ٥٠ Gy ، أما الآفات الأكبر حجماً فسيتم تحقيق سيطرة بنسبة ٧٠% [٣٨] بسب نقص الحساسية الداخلية للأورام الكبيرة.

في حال تم استخدام الأشعة بعد الجراحة يتم إعطاء ٢٠ Gy بعد شهر من الجراحة على البطن ثم ٢٠ Gy إلى سرير المعدة [٢].

**يتم تطبيق العلاج الشعاعي :**

١- في حالة اللمفوما منخفضة الدرجة [٢] :

أ. بعد فشل الاستجابة للصادات في المرحلة I ( غالباً هناك خلل صبغي)

ب. المرحلة II مشركاً مع علاج كيماوي.

ج. المرحلة III و IV قد يتم اشراكها مع العلاج الكيماوي .

٢- في حالة اللمفوما مرتفعة الدرجة [٢] :

أ. المراحل I , II , III يتم اشراكها مع علاج كيماوي.

ب. المرحلة IV قد يتم اشركها مع علاج كيماوي.

**اختلاطات العلاج الشعاعي** [٤١] :

١- تليف الأنسجة.

٢- انثقاب حشا أجوف.

٣- العقم.

٤- احتمال نشوء أورام ثانوية.

**رابعاً : العلاج المناعي Immuno therapy:**

تلعب الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibody دوراً مشابهاً لدور جهاز المناعة الطبيعي ، حيث تكون موجهة ضد مستضد معين.

تم استخدام Rituximab ( وهو مستضد وحيد النسيلة ) يؤثر مباشرةً على CD20 المتواجد على سطح الخلايا البائية.

وتم إضافته إلى الكورس الكيماوي CHOP (R-CHOP)

وقد أدت مثل هذه المشاركة إلى تحقيق معدل استجابة ١٠٠% في اللمفوما منخفضة الدرجة، كما تحسن معدل الاستجابة في NHL الأكثر عدوانية .

تم اختبار أضداد أخرى مثل Anti CD 22 - Campath I _H

لكن لا يزال هناك جدل كبير حول دور مثل هذه العلاجات و تأثيراتها الجانبية وهل سيتم استعمالها مفردة او مع علاجات مساعدة.

**خامساً : العلاج الجراحي Surgial therapy :**

– تراجع دور الجراحة في علاج اللمفوما المعدية بعد كشف دور الحلزونية البوابية، حيث كان الاستئصال الجراحي الواسع أساس المعالجة وكان يعتبر الوسيلة الأدق لتحديد الدرجة ومرحلة الإصابة ، إضافة إلى تحقيق نسبة عالية من الشفاء.

سابقاً في حال الإصابة بلمفوما معدية كان يجري استئصال جذري للمعدة مع استئصال الطحال والعقد اللمفية الناحية ، لكن حالياً وبعد الفهم الجيد لطبيعة الورم وإمراضياته وظهور العلاج المساعد فإن الإجراءات الأقل غزواً Minimally invasive أصبحت مقبولة أكثر . [٣٧] .

– تصل قابلية الآفات للاستئصال الجرحي ٦٠ – ٨٨% [٣٧] ونسبة البقيا لمدة ٥ سنوات بعد الجراحة الشافية ٥٠ – ٨٥% . أما نسبة البقيا في الآفات غير القابلة للجراحة لنفس المدة ٦ – ٤٠%.

– الاستئصال الجراحي مع حواف قطع مصابة لم يخفض البقيا عند تطبيق علاج مساعد لاحق ( شعاعي و / أو كيماوي ) .

– قبل الجراحة يجب الأخذ بعين الاعتبار عدة عوامل منها : حجم ومرحلة الإصابة ، العمر ، حالة المريض العامة حتى لو كان الورم قابلاً أو غير قابل للاستئصال.

– إن امتداد الاستئصال الجراحي يعتمد على موقع وحجم الورم وحواف الاستئصال ويجب إرسال خزعات من الثرب وقد يتم اسئصال الطحال ويمكن أن يكون العمل الجراحي تام أو غير تام.

**دور الجراحة في اللمفوما المعدية ذات المراحل المبكرة:**

– أجريت دراسة يابانية (*Kodera*) على ٦٠ مريض في المراحل I , II باستئصال معدة مع تجريف D2وحققت مستويات شفاء لمدة ٥ سنوات بنسبة ٩٠% .

– دراسة ألمانية على ١٨٥ مريضاً في المراحل I , II *بين عامي* ٢٠٠٧ – ٢٠١٢ حيث تم إجراء الجراحة لـ ١٠٦ مريض بينما ٧٩ مريض دون جراحة ( علاج كيماوي).

ولم يكن هناك اختلاف شاسع في معدل البقيا بين المجموعتين : الجراحية ٨٢% ،أما غير الجراحية ٨٤% .

في المرضى الذين لديهم لمفوما معدية بدئية مع نمط نسيجي عنيف (DEBCL) في المراحل الباكرة اعطت الجراحة المتبوعة بعلاج كيماوي نتائج جيدة، ولكن بسبب الاختلاطات الجراحية فإن العلاج الكيماوي هو العلاج المختار لهؤلاء المرضى.

**استطباب العلاج الجراحي:**

١– في حال بقاء ورمي موضّع بعد العلاج الكيماوي و / أو الشعاعي وذلك في اللمفوما عالية الدرجة [٢] .

٢– وجود كتلة بوليبية ، إذ لا يعقل اللجوء للعلاج الكيماوي أو الشعاعي في حال وجود انسداد مخرج المعدة مثلاً بالكتلة.

٣– في حال الاختلاطات : نزف – انثقاب ( سواء الورم نفسه أو بشكل تالي للعلاج الشعاعي – انسداد ) .

٤- بعض الدراسات اقترحت الجراحة كخيار أول في اللمفوما المعدية ذات المراحل الباكرة I , II مع نتائج مشجعة ( دراسات يابانية ).

٥- يتم اللجوء للجراحة في حالة اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة نمط مالت بعد عدم استجابتها للعلاج بالصادات والعلاج الكيماوي بعده.

**اختلاطات استئصال المعدة:**

آ- باكرة : ١- النزف : من خط المفاغرة أو نتيجة قرحة هامشية.

٢- التسريب: من المفاغرة أو من جذمور العفج.

٣- الانسداد : فتق داخلي أو انسداد العروة الصادرة أو الواردة.

ب- متأخرة : ١- متلازمة الإغراق.

٢- اضطرابات الإفراغ المعدي.

٣- التهاب المعدة القلسي القلوي.

٤- وهن المعدة المزمن.

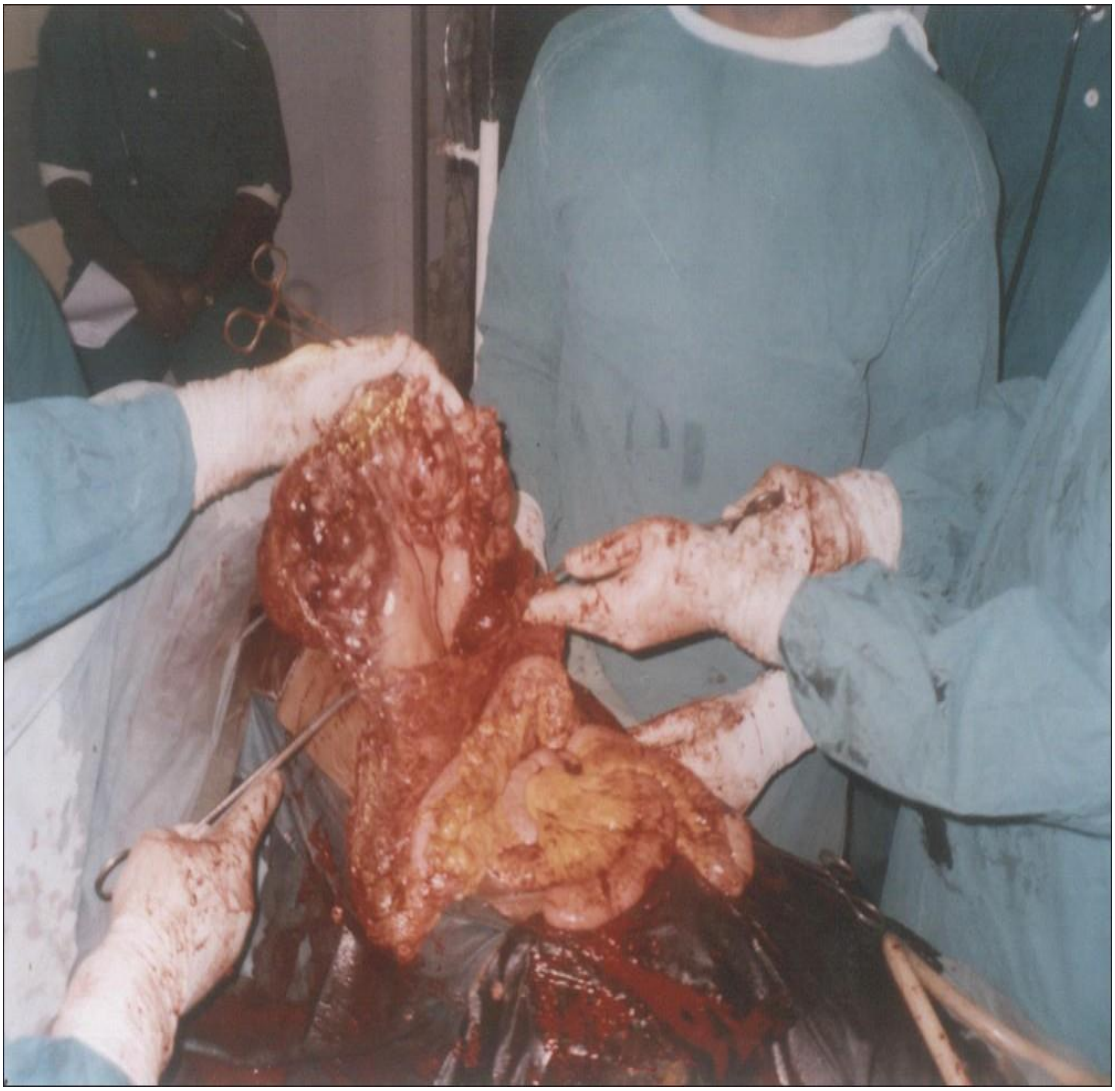
٥- الإسهال التالي لقطع المبهمين.

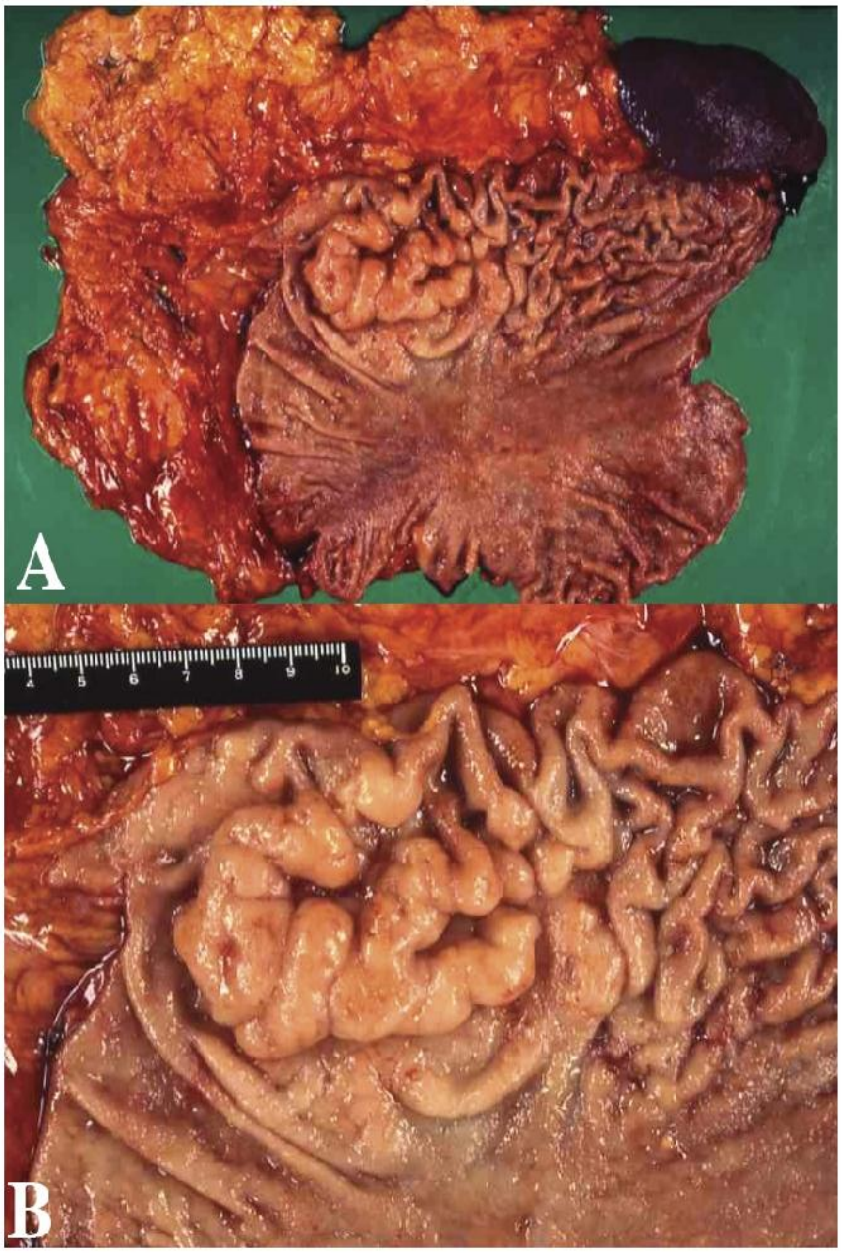
٦- متلازمة جذمور المعدة الصغير.

٧- متلازمة الركودة في الطرف ROUX .

٨- اضطرابات استقلابية ( عوز فيتامين $B_{12}$, عوز الحديد والكالسيوم ).

مظهر لمفوما معدة بالفتح الجراحي






(A) Gross appearance of the entire resected stomach, greater omentum and spleen.

(B) Gross appearance of the resected gastric lesion of MALT lymphoma. Swollefolds, so-called *giant folds* with erosions were observed on the greater curvature of the gastric body.

**المرض المتقدم Advanced Disease**

في بعض الحالات الغير شائعة قد يأتي المرضى بانسداد أو نزف وهؤلاء بحاجة لتنظير إسعافي وقد يحتاجون للجراحة.

يتم أولاً إتباع الطرق غير الجراحية لهم ، فالمرضى مع انسداد تام أو شبه تام يتم البدء بجرعات عالية من الستيروئيدات ( ١٠ ملغ Dexameta zoneوريدي كل ٦ ساعات ) والذي قد يفرج الانسداد وفي حال تم ذلك يتبع بعلاج شعاعي أو كيماوي ، وفي الحالات النادرة التي لا يتم فيها الاستجابة يتم إجراء الجراحة [٢].

المرضى الذين لديهم انتشار اللمفوما إلى الأعضاء والأنسجة المجاورة IIIأو مرض منتشر IVيجب معالجتهم جهازياً بالأدوية الكيماوية مع أو بدون أشعة.

إن خطورة النزف والانثقاب بدون جراحة منخفضة هنا أيضاً ، ويمكن أن يكون للجراحة دور في حال بقاء ورمي موضّع في المعدة دون شفاء وذلك بعد تطبيق العلاج الكيماوي و / أو الشعاعي.

**الاستجابة :**

يتم تعريف الاستجابة الكاملة باختفاء مواقع الإصابة الأولية جميعها وعودة القيم المخبرية والموجودات الشعاعية غير الطبيعية إلى الطبيعي.

ويعرّف فشل العلاج بوجود مواقع جديدة للمفوما ( موضّعة أو منتشرة أو بطنية ) خلال فترة المعالجة أو بقاء > ٢٥% من الورم الأصلي [٢] .

# الدراسة العملية

**١- الهدف من الدراسة :**

الحصول على معلومات عن نسبة توارد لمفوما المعدة البدئية البائية الواردة إلى أقسام الجراحة والهضمية والدم في مشفى المواساة والأسد الجامعي بدمشق ومشفى البيروني الجامعي وعن الأعراض السريرية والأنماط النسيجية لها وتحديد شكل العلاج المتبع سواء أكان دوائياً أو كيماوياً أو جراحياً أو شعاعياً ومقارنة معدلات الاستجابة مع الدراسات المنشورة.

**٢- المواد وطريقة الدراسة:**

شملت الدراسة ٣٩ مريضاً من الجنسين بين أعوام ٢٠٠٧ – ٢٠١٢ حيث تمت دراستهم بشكل راجع بين أعوام ٢٠٠٧ – ٢٠٠٩ ومتابعة مستقبلية بين أعوام ٢٠١٠ –٢٠١٢ وذلك بالاعتماد على مايلي :

- الرجوع إلى قسم الأرشيف في مشفى الأسد الجامعي وأضابير المرضى في مشفى المواساة / قسم الهضمية والدم / .

- الرجوع إلى قسم التشريح المرضي لدراسة التقارير النسيجية .

الرجوع إلى أرشيف مشفى البيروني بقسيمة الشعاعي والكيماوي.

**العوامل التي تم أخذها بعين الاعتبار:**

١- السريريات : العمر ، الجنس ، الأعراض.

٢- الموجودات التنظيرية ، مكان الإصابة تشريحياً.

- المنظر العياني للآفة حسب تصنيف fugino.

٣- الدراسة الشعاعية:

بشكل أساسي موجودات الطبقي المحوري.

٤- البحث عن الحلزونية البوابية في الخزعات المأخوة عند التشخيص وطيلة فترة المتابعة كما أن عدم وجودها ليس شرطاً لرفض المريض في الدراسة.

٥- الفحوص النسيجية : نوع اللمفوما البائية البدئية اعتماداً على الدرجة وإجراء التلوينات المناعية في الحالات المشكوك فيها ( جميع الحالات هي لمفوما لاهودجكن ).

٦- النتائج : حيث قسم العلاج حسب المرحلة والنمط النسيجي وتمت مقارنة النتائج مع الدراسات المنشورة المحلية والعالمية.

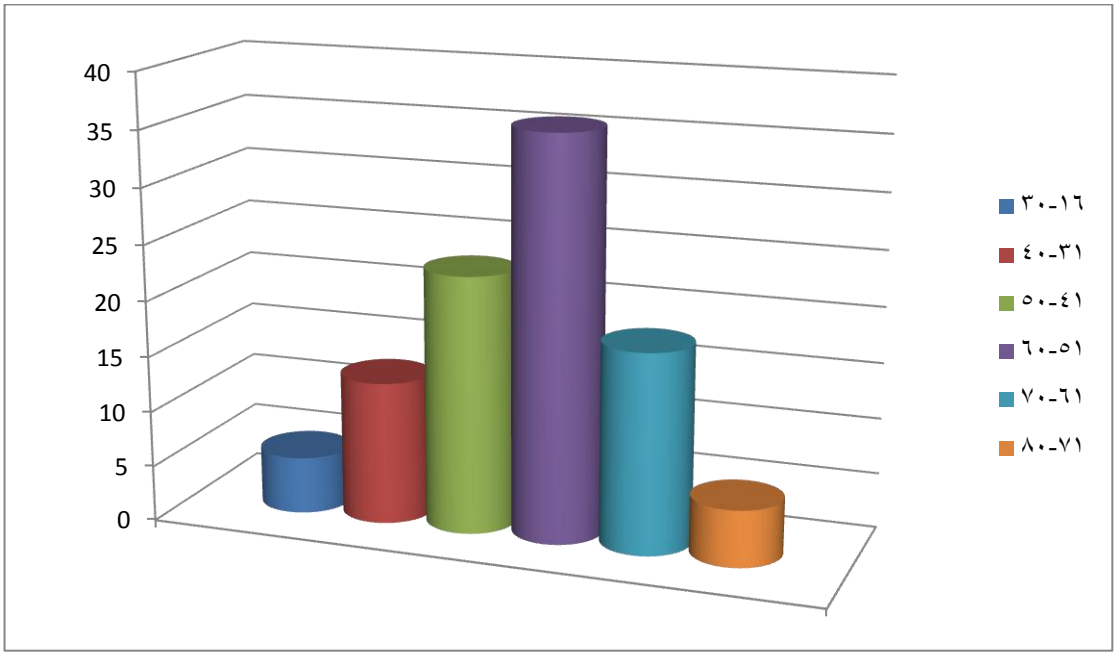
تم إجراء التحليل الإحصائي للمتغيرات المدروسة باستخدام البرنامج الإحصائي SPSSI8 لدراسة التكرارات وإيجاد معامل الإرتباط بين الصفات المدروسة وذلك على مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 .

## عرض النتائج والمعطيات

### ١- دراسة الحالات حسب العمر والجنس :

تم تقسيم المرضى إلى ٦ مجموعات عمرية وتم استثناء الأعمار الأقل من ١٥ سنة لأنها عادة تراجع مشفى الأطفال ( كان عمر أصغر إصابة ١٦ سنة ) .

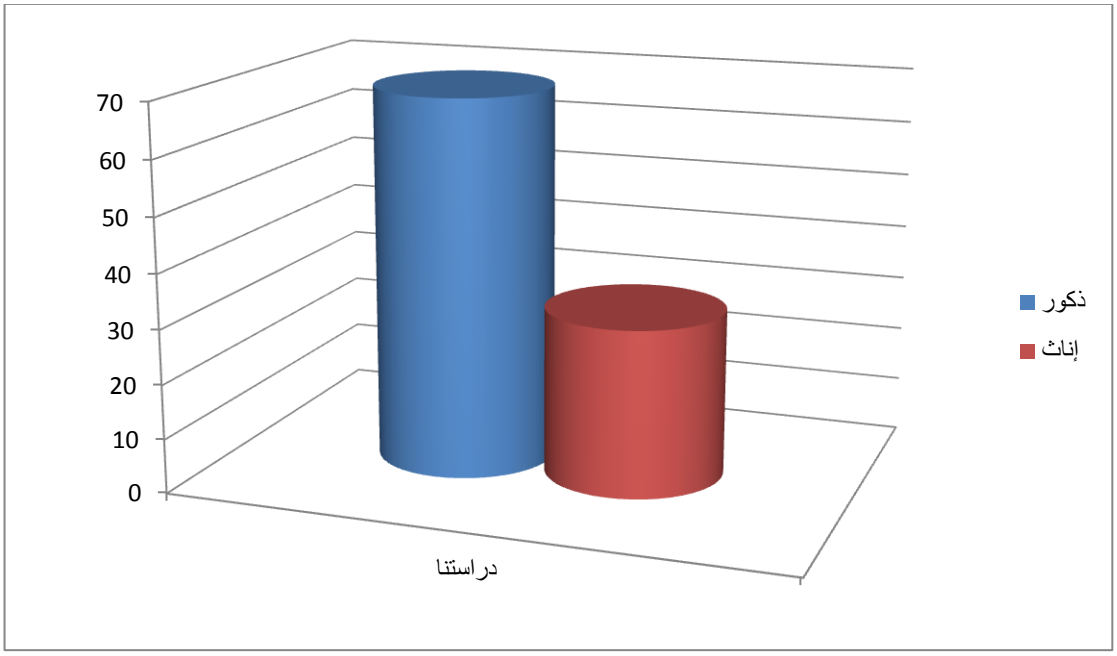
| الفئة العمرية | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| ٣٠-١٦ | ٣٩/٢ | %٥,١٢ |
| ٤٠-٣١ | ٥ | %١٢,٨٢ |
| ٥٠-٤١ | ٩ | %٢٣,٠٧ |
| ٦٠-٥١ | ١٤ | %٣٥,٨٩ |
| ٧٠-٦١ | ٧ | %١٧,٩٤ |
| ٨١-٧١ | ٢ | %٥,١٢ |



- **حسب الجنس:**

| | | ذكور | إناث | العقد الخامس | العقد السادس | العمر الوسطي |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا | العدد | ٢٧ | ١٢ | | + | ٤٨ |
| | النسبة | %٦٩,٢٣ | %٣٠,٧٦ | | | |

نلاحظ أنه في دراستنا العمر الوسطي للإصابة ٤٨ سنة مع مدى عمري (١٦-٨٠سنة) وذروة الحدوث في العقد السادس كما أن الإصابة أشيع عند الذكور (٦٩%) .



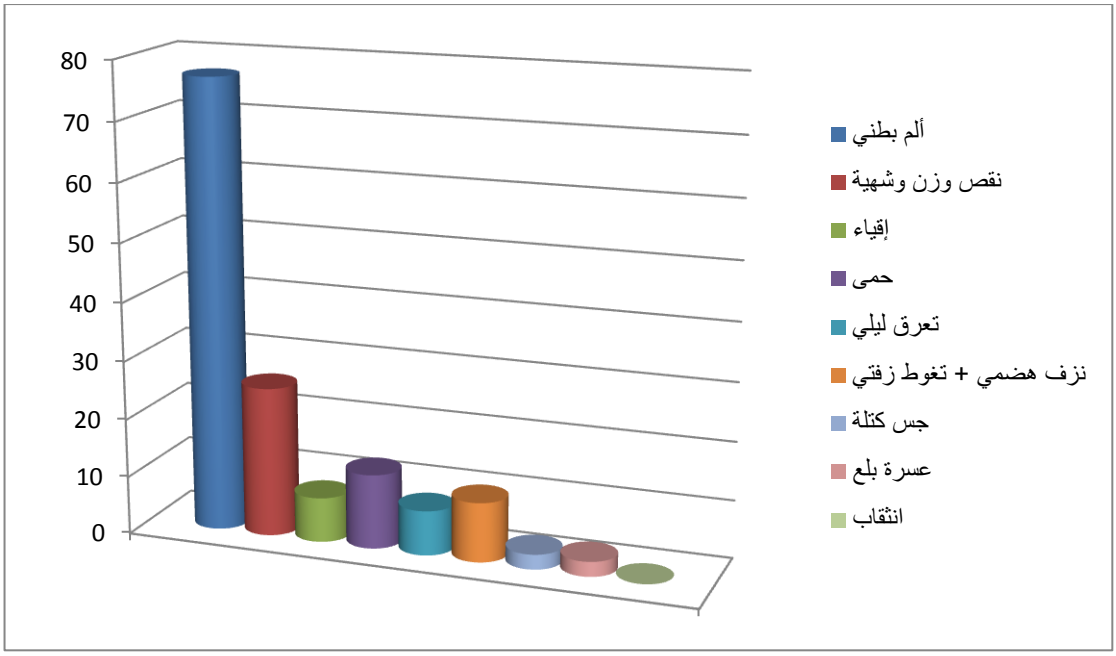
**- دراسة الحالات حسب الأعراض السريرية :**

بالرجوع إلى القصة المرضية كانت الشكوى الأساسية هي الألم البطني (٧٦%).

عمر أصغر إصابة كان ١٦ سنة والشكوى الأساسية عسرة بلع ( المريض كان لديه قرحة في أعلى الانحناء الصغير للمعدة ) .

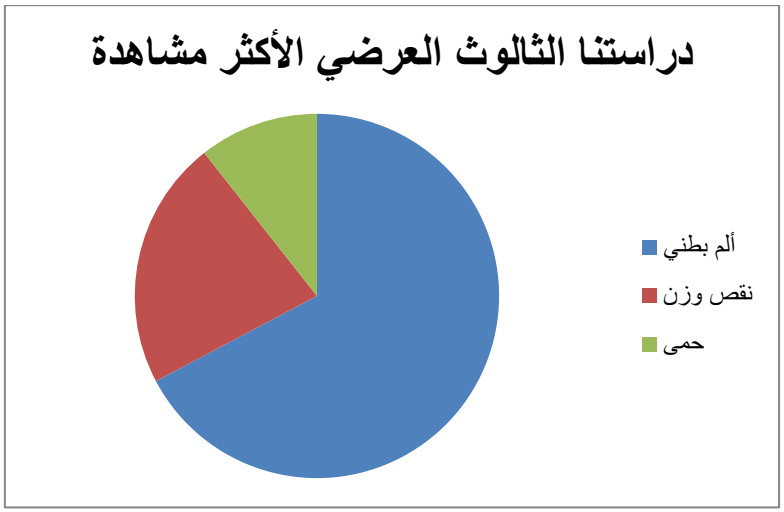
هناك مريضة ( ٣٦ سنة ) كانت شكواها جس كتلة قاسية في الشرسوف والمراق الأيسر لاحظتها منذ أربعة أشهر دون أعراض مرافقة وبالفتح الجراحي وجد ورم مرتشح يشمل كامل المعدة غير قابل للاستئصال.

| الأعراض | دراستنا | |
|---|---|---|
| | العدد | النسبة |
| أم بطني | ٣٩/٣٠ | %٧٦,٩٣ |
| نقص وزن وشهية | ١٠ | %٢٥,٦٤ |
| إقياء | ٣ | %٧,٦٩ |
| حمى | ٥ | %١٢,٨٢ |
| تعرق ليلي | ٣ | %٧,٦٩ |
| نزف هضمي + تغوط زفتي | ٤ | %١٠,٢٤ |
| جس كتلة | ١ | %٢,٥٦ |
| عسرة بلع | ١ | %٢,٥٦ |
| انثقاب | – | – |




في دراستنا العرضان الأكثر مشاهدة ( ألم بطني ٧٦% – نقص الوزن ٢٥% )

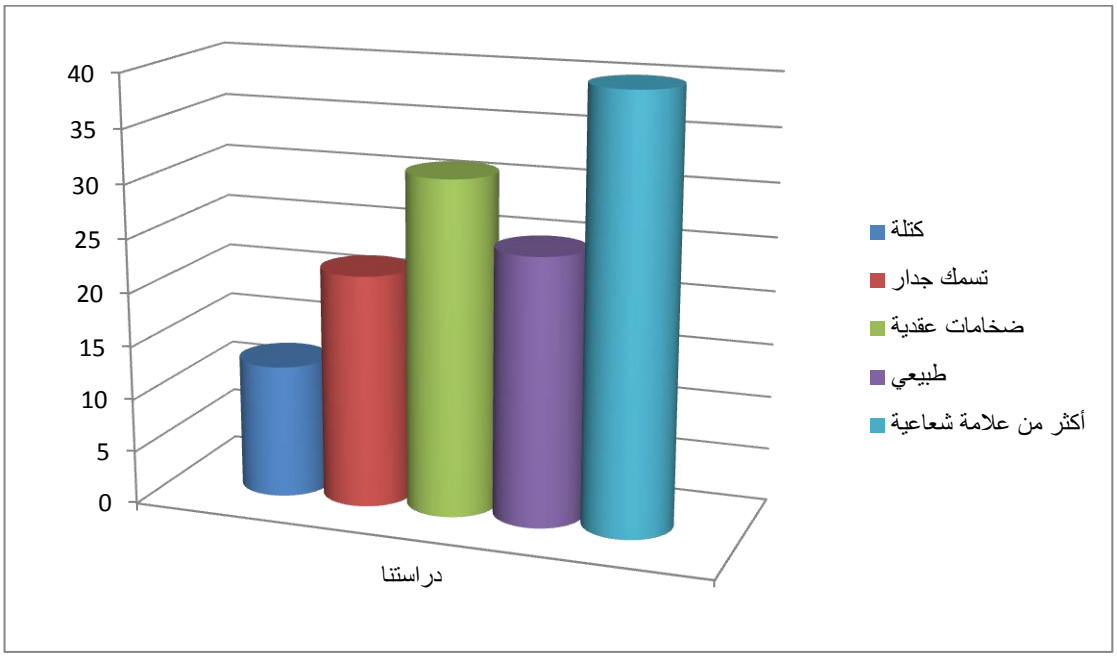
أما العرض الثالث في دراستنا الأكثر مشاهدة فهو الحمى ١٢% .



### ٣- دراسة الحالات حسب موجودات الطبقي المحوري :

تم الحصول على موجودات الطبقي لدى ٣٢ مريضاً فقط (٨٢%) لأن هناك بعض حالات اللمفوما منخفضة الدرجة لم يتم إجراء طبقي محوري لها حيث تمت متابعتهم كمرضى خارجيين (يراجعون قسم التنظير الهضمي العلوي لأخذ الخزعات فقط).

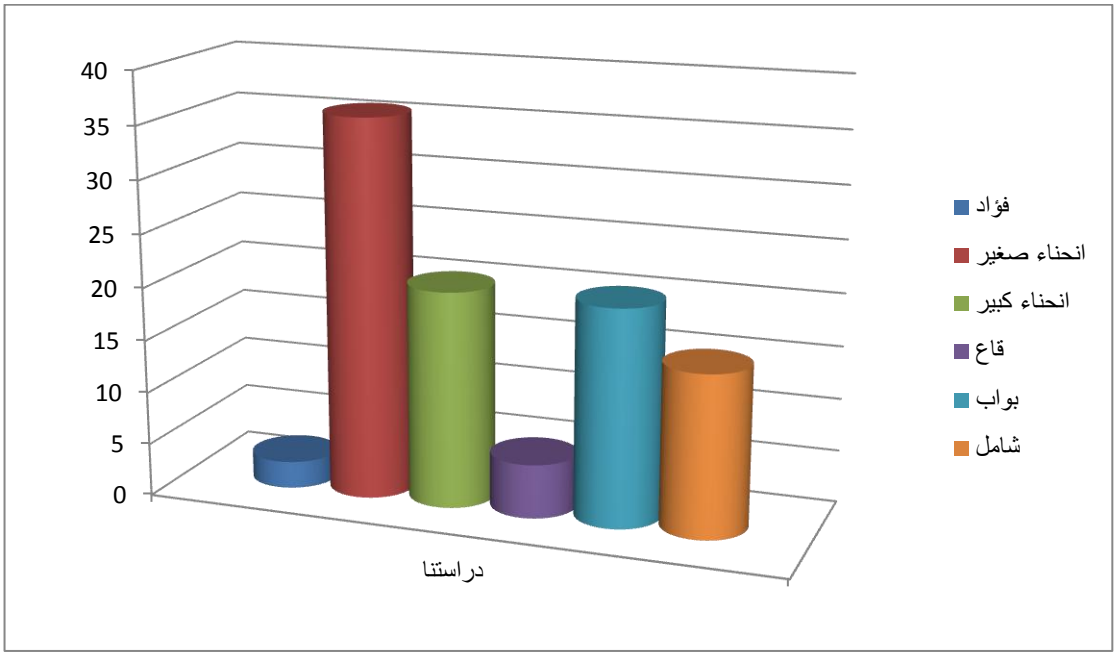
| العدد | الموجودات | كتلة | تسمك جدار | ضخامات عقدية | طبيعي | أكثر من علامة شعاعية |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=32 | العدد | ٢٢/٤ | ٧ | ١٠ | ٨ | ١٣ |
| | النسبة | %١٢,٥ | %٢١,٨ | %٣١,٢٥ | %٢٥ | %٤٠ |




### ٤- دراسة الحالات حسب مكان الإصابة تشريحياً:

| مكان الإصابة | فؤاد | انحناء صغير | انحناء كبير | قاع | بواب | شامل (متعدد البؤر) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| العدد | ١ | ١٤ | ٨ | ٢ | ٨ | ٦ |
| النسبة | ٢,٥٦ | ٢٥,٨٩ | ٢٠,٥١ | ٥,١٢ | ٢٠,٥١ | ١٥,٣٧ |

وفي دراستنا أكثر أماكن الإصابة التشريحية هو الانحناء الصغير ٣٥% ويمكن أن يكون شاملاً بنسبة ١٥%.




**٥- دراسة النتائج حسب موجودات التنظير:**

العوامل التنظيرية التي تم أخذها بعين الاعتبار:

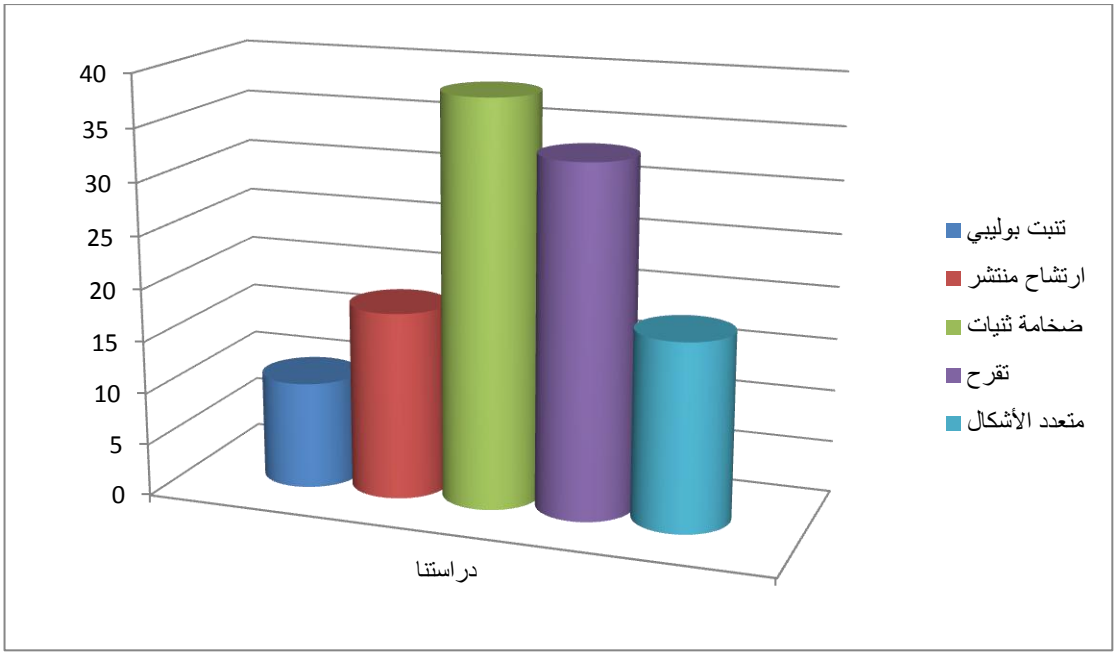
١- التنظير الأولي: كان للتشخيص وأخذ الخزعات.

٢- التنظير الثاني: عند الانتهاء من العلاج أو عند عدم التحسن أو نكس الأعراض.

٣- تناظير المتابعة.

| | | تنبت بوليبي | ارتشاح منتشر | ضخامة ثنيات | تقرح | متعدد الأشكال |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=39 | العدد | ٤ | ٧ | ١٥ | ١٣ | ٧ |
| | النسبة | ١٠,٢٥ | ١٧,٩٤ | ٣٨,٤٦ | ٣٣,٣ | ١٧,٩٤ |

نلاحظ أن أكثر الأشكال التنظيرية مشاهدة هي الشكل السطحي (ضخامة الثنيات) وهذا يتوافق أيضاً مع Fugino[٣٩].

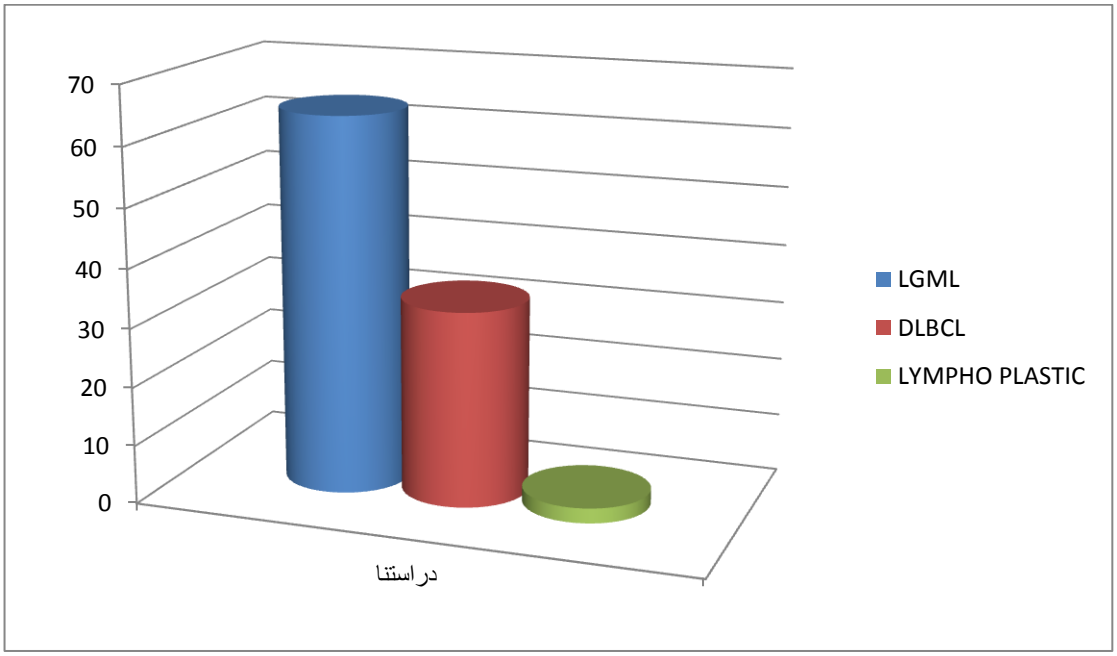



**٦- دراسة الحالات حسب النمط النسيجي:**

في الخزعات المأخوذة كان يتم البحث عن الحلزونية البوابية وعن نمط اللمفوما وكانت الملونات المناعية في حالة الشك وأكثر ما كانت تستخدم لتمييز DLBCL عن الكارسينوما غير المتميزة.

| النمط النسيجي | | LGML | DLBCL | Lympho plastic |
|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=39 | العدد | ٢٥ | ١٣ | ١ |
| | النسبة | %٦٤,١ | %٣٣,٣٣ | %٢,٥٦ |

نلاحظ في دراستنا أن أشيع الأنماط هي المالتوما منخفضة الدرجة ٦٤% وربما يعود هذا إلى شيوع الخمج بالحلزونية في مجتمعنا وعلاقة الحلزونية بتطور المالتوما.




**٧- دراسة حالات اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة:**

Low-grade maltoma

**آ- حسب الجنس والعمر:**

| LGML | | ذكور | إناث |
|---|---|---|---|
| دراستنا | العدد | ١٩ | ٦ |
| | النسبة | %٧٦ | %٢٤ |

| LGML | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| العقد الثاني | ٢٥/١ | %٤ |
| العقد الثالث | ٤ | %١٦ |
| العقد الرابع | ٧ | %٢٨ |
| العقد الخامس | ١٠ | %٤٠ |
| العقد السادس | ٣ | %١٢ |
| العقد السابع | – | – |

نلاحظ أن أكثر إصابات LGML شوهدت في العقدين الرابع والخامس مع رجحان إصابة الذكور.

**ب- حالات LGML حسب الخمج بالحلزونية:**

تم اعتبار الخمج إيجابي عند كشف الحلزونية في الخزعات فقط لعدم توافر بقية اختبارات الكشف الأخرى:

| LGML | | إيجابي الخمج | سلبي الخمج |
|---|---|---|---|
| دراستنا N=25 | العدد | ١٩ | ٦ |
| | النسبة | %٧٦ | %٢٤ |

نلاحظ أن أغلب حالات المالتوما منخفضة الدرجة تترافق مع الخمج بالحلزونية وهذا يتوافق مع الأدب الطبي العالمي.

**ج- حالات LGML حسب المرحلة:**

تم اعتماد تصنيف MUSSOFF

| | المرحلة | $I_E$ | $II_E$ | $III_E$ | IV |
|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=25 | العدد | ١٤ | ٧ | ٤ | - |
| | النسبة | %٥٦ | %٢٨ | %١٦ | - |

**د- إيجابية الخمج LGML حسب المرحلة:**

| | المرحلة | $I_E$ | $II_E$ | $III_E$ | IV |
|---|---|---|---|---|---|
| + | العدد | ١٤/١٣ | ٧/٥ | ٤/١ | - |
| | النسبة | %٩١,٨ | %٧٤,٤ | %٢٥ | - |
| - | العدد | ١٤/١ | ٧/٢ | ٤/٣ | - |
| | النسبة | %٧,١٤ | %٢٨,٥ | %٧٥ | |

نلاحظ أنه كلما كانت درجة اللمفوما منخفضة لدرجة أقل زادت نسبة الخمج بالحلزونية وهذا يتوافق مع الأدبيات.

**هـ – علاج المالت لمفوما منخفضة الدرجة اعتماداً على الدرجة:**

**العلاج الدوائي المتبع :**

Clarithromycin ٥٠٠ ملغ × ٢ لمدة عشرة أيام.

Amoxicillin ١٠٠٠ ملغ × ٢ لمدة عشرة أيام.

Lansoprazol ٣٠ ملغ × ١ لمدة ٤٥ يوم.

$I_E$: استجاب للعلاج الدوائي بالصادات ١٢ مريضاً من أصل ١٤ في هذه المرحلة ( ٨٥,٧% ) تراجعت عندهم الآفات العيانية جزئياً أو كلياً في التنظير الثاني وكان التنظير الثالث طبيعياً وبدأت العلامات المجهرية بالتراجع عند فحص الخزعات المأخوذة في التنظير الثاني وزالت تماماً عند خمس مرضى بفحص خزعات التنظير الثالث وزالت تماماً عند الحالات السبع المتبقية بفحص خزعات التنظير الرابع أي أن الآفات المجهرية تراجعت خلال ( ٣ – ٦ أشهر ) .

المريضان الأخران تم البدء بكورس علاجي ثاني لمدة شهر ونصف حيث تراجعت اللمفوما عند المريض إيجابي الخمج بشكل جزئي واستمرت عند المريض سلبي الخمج لذلك تم تحويلهما للعلاج الكيماوي مباشرة بعد فحص خزعات التنظير الثالث مع استجابة كاملة.

| IE | دوائي | | كيماوي | | جراحي | | شعاعي | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=25 | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع |
| | ١٤/١٢ | ٨٥% | ١٤/٢ | ١٠٠% | | | | |

**: (LGML) $II_E$**

٧ مرضى ٥ إيجابيون للخمج – ٢ سلبيان

تم إعطاء علاج دوائي ثلاثي للمرضى جميعهم مع علاج كيماوي لخمسة منهم فحدث:

٤ مرضى من أصل الخمسة : تراجع اللمفوما + هوادة ( ٥٧% ) .

أما المرضى الثلاثة الآخرين فقد خضعوا للجراحة اثنان تم تحويلهما للجراحة منذ البداية بسبب وجود كتلة بوليبية في منطقة الغار ( استئصال معدة تحت تام ) والمريض الثالث هو الذي لم يستجيب على العلاج الكيماوي.

**(LGML) $III_E$**

لدينا أربعة مرضى ثلاثة منهم سلبيون للخمج وواحد إيجابي تم اللجوء للجراحة عند مريضين (٥٠%) بسبب انسداد مخرج المعدة بكتلة وبعد الجراحة تم إعطاء علاج كيماوي مع استجابة جزئية لأحدهما.

المريض الإيجابي للخمج الوحيد في هذه المجموعة أعطي علاج دوائي + كيماوي منذ البداية مع استجابة كاملة ونكس بعد ٣ أشهر.

المريض الرابع أعطي علاجاً كيماوياً مع استجابة سيئة ونكس.

**٨- دراسة حالات اللمفوما عالية الدرجة:**

Diffuse large – Bcell Iymphoma (DLBCL)

لدينا ١٣ مريضاً تم دراستهم كالتالي:

آ- حسب الجنس والعمر:

| DLBCL | ذكور | إناث |
|---|---|---|
| العدد n=13 | ١٣/٨ | ١٣/٥ |
| النسبة | %٦١,٥ | %٣٨,٥ |

| | العدد | النسبة |
|---|---|---|
| العقد الثاني | – | |
| العقد الثالث | ٢ | ١٥,٣٨ |
| العقد الرابع | ١ | ٧,٦٩ |
| العقد الخامس | ٤ | ٣٠,٧٦ |
| العقد السادس | ٤ | ٣٠,٧٦ |
| العقد السابع | ٢ | ١٥,٣٨ |

نلاحظ أن الإصابة أكثر عند الذكور وفي العقدين الخامس والسادس وهذا يتوافق مع الأدبيات.

**ب- حسب الخمج بالحلزونية (DLBCL)**

| DLBCL | إيجابي الخمج | سلبي الخمج |
|---|---|---|
| العدد | ١٣/١ | ١٣/١٢ |
| النسبة | ٧,٩٦ | ٩٢,٣ |

نلاحظ أنه لا توجد علاقة واضحة بين الخمج بالحلزونية واللمفوما المعدية عالية الدرجة.

**ج-حسب المرحلة DLBCL**

| | **DLBCL** | **IE** | **IIE** | **III E** | **IV** |
|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا n=١٣ | العدد | ٢ | ٥ | ٤ | ٢ |
| | النسبة | ١٥,٣٨ | ٣٨,٤٦ | ٣٠,٧٦ | ١٥,٣٨ |

نلاحظ أن أغلب الإصابات وقعت في المرحلتين $II_E$ ، $III_E$ .

**ء- العلاج حسب المرحلة (DLBCL)**

**: $I_E$**

لدينا مريضان ( من أصل ١٣ ) أحدهما إيجابي والأخر سلبي للخمج وتم تحويلهما للعلاج الكيماوي مع استجابة كاملة ١٠٠%.

**: $II_E$**

لدينا ٥ مرضى ٣ منهم خضعوا لعلاج كيماوي مع استجابة كاملة وهوادة (٦٠%).

المريضان الآخران تم إعطاؤهم كورس علاجي ثاني فحدث استجابة قصيرة الأمد (نكس بعد ٦ أشهر ) لذلك تم تحويلهما للجراحة ( استئصال معدة تحت تام ) مع علاج كيماوي لأحدهما بعد الجراحة وهوادة تامة ووفاة للآخر بسبب اختلاط جراحي.

| $II_E,I_E$ | جراحة | | كيماوي | | ج + ك | | ج + شعاعي | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | العدد | الهجوم | العدد | الهجوم | العدد | الهجوم | العدد | الهجوم |
| دراستنا n=13 | – | – | ٣ | %٦٠ | ٢ | %٥٠ | | |

**DLBCL : $III_E$**

أربعة مرضى خضعوا جميعهم لعلاج كيماوي

استجابة كاملة وهوادة في مريضين ٥٠%

عدم استجابة في مريضين ٥٠% مع وفاة لأحدهما خلال فترة المتابعة.

**DLBCL IV**

لدينا مريضان خضعا لعلاج كيماوي

استجابة جزئية > ٧٠% في مريض وعدم استجابة في الآخر

| IV – III | هجوع | عدم استجابة | استجابة جزئية |
|---|---|---|---|
| العدد (n=6) | ٦/٢ | ٦/٣ | ٦/١ |
| النسبة | %٣٣ | %٥٠ | %١٦ |

**دراسة حالة Lympho plastic الوحيدة :**

مريضة – انثى – ٤٢ سنة

ألم بطني – إقياء – تعرق ليلي – علاج كيماوي مع نكس متكرر.

# الدراسات المقارنة

قمنا بمقارنة النتائج الإحصائية في دراستنا مع دراسات إحصائية عدة منها عربية ومنها عالمية وذلك من خلال اختبار المقارنة كاي مربعX2 ومعنويته باستخدام البرنامج الاحصائي SPSS18 على مستوى الدلالة الإحصائية0.05

**الدراسة الأردنية**/دراسة دعبول / دراسة كلية الدراسات العليا في الجامعة الأردنية قسم جراحة الاورام 2011 .

**Brook study :Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterolgy 2010;.**

**Hussell study :Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. Blood 2012;.**

**الدراسة اليابانية :**

**Suzuki H, Saito Y, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis. *Gut Liver* 2009**

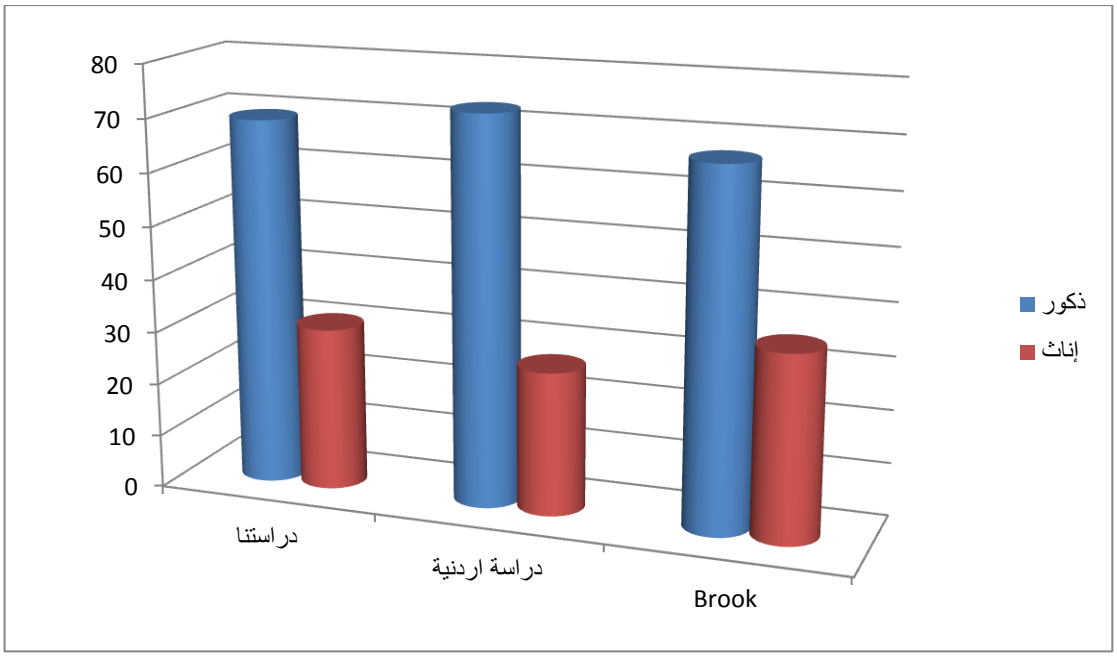
**الدراسة الألمانية :**

**- Ebstein W.uber gastro lymphoma , deutsch Arch Klin Med , 2010**

**حسب العمر و الجنس:**

| | | ذكور | إناث | العقد الخامس | العقد السادس | العمر الوسطي |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا | العدد | ٢٧ | ١٢ | + | | ٤٨ |
| | النسبة | %٦٩,٢٣ | %٣٠,٧٦ | | | |
| دراسة أردنية [٢٠] | | %٧٣ | %٢٧ | + | | ٤٥ |
| دراسة Brook | | %٦٧ | %٣٥ | | + | ٤٣ |
| دراسة Hussell | | | | | + | ٤٨ |

نلاحظ أنه في دراستنا العمر الوسطي للإصابة ٤٨ سنة وذروة الحدوث في العقد الخامس وفي الدراسة الأردنية في العقد السادس' كما أن الإصابة أشيع عند الذكور (٦٩%) وهي نسبة مقاربة للدراسات الأردنية والعالمية.بينت نتائج التليل الإحصائي وجود علاقة ارتباط معنوي مع إصابة الذكور سواء في دراستنا(P=0.010<0.05 ) الاردنيةP=0.015 (P=0.012 Brook ) (P=0.020 Hussell )



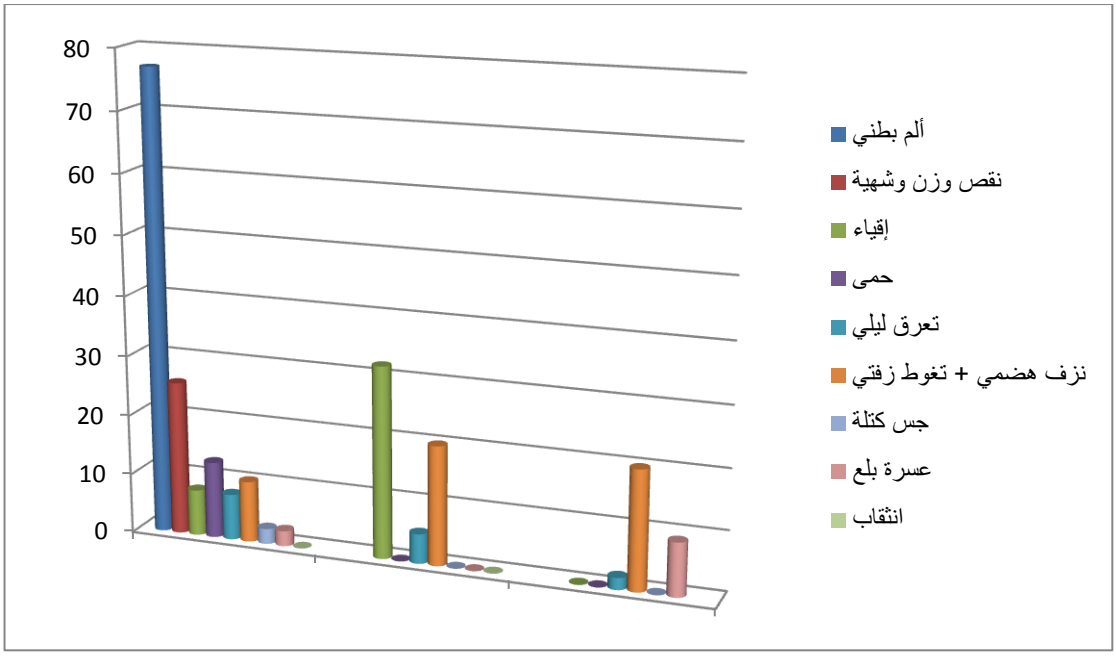
**- دراسة الحالات حسب الأعراض السريرية :**

في دراستنا كانت الشكوى الأساسية هي الألم البطني (٧٦%).

ثم نقص الوزن والشهية(٢٥%)

في الدراسات المقارنة كانت النتائج كما يلي:

| الأعراض | الدراسة الاردنية | دراستنا | | دراسة [٢٢] Brook (n-56) | دراسة [٢٣] Hussell (n=33) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | العدد | النسبة | | |
| أم بطني | %٧٠ | ٣٩/٣٠ | %٧٦,٩٣ | %٧٨ | %٦٧ |
| نقص وزن وشهية | %٣٥ | ١٠ | %٢٥,٦٤ | %٤٠ | %٣٩ |
| إقياء | %٢٠ | ٣ | %٧,٦٩ | %٣٢ | – |
| حمى | %٥ | ٥ | %١٢,٨٢ | – | – |
| تعرق ليلي | %١٠ | ٣ | %٧,٦٩ | %٢ | – |
| نزف هضمي + تغوط زفتي | %٣ | ٤ | %١٠,٢٤ | %٢٠ | %٢٤ |
| جس كتلة | | ١ | %٢,٥٦ | – | – |
| عسرة بلع | | ١ | %٢,٥٦ | – | %٩ |
| انثقاب | | – | – | – | %٣ |



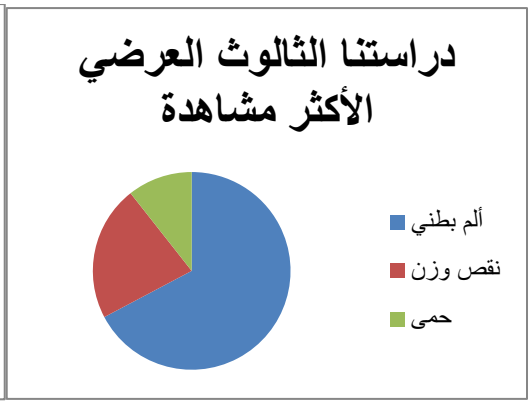

في دراستنا العرضان الأكثر مشاهدة ( ألم بطني ٧٦% – نقص الوزن ٢٥% ) وهذا يتماشى مع دراستي Brook[٢٢] و *Hussell*[٢٣] .

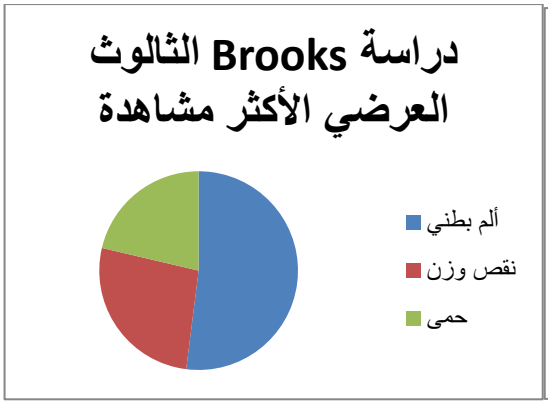
أما العرض الثالث في دراستنا الأكثر مشاهدة فهو الحمى ١٢% .

بينما في دراسة Brookالإقياء.

وفي دراسة Hussellالنزف

بينت الاحصائيات وجود ارتباط معنوي(قيمة المعنوية P=0.022 )في دراستنا وذلك بالنسبة للالم البطني وكذلك في دراسة Brook P=0.260 ولم يشاهد ذلك في باقي الاعراض



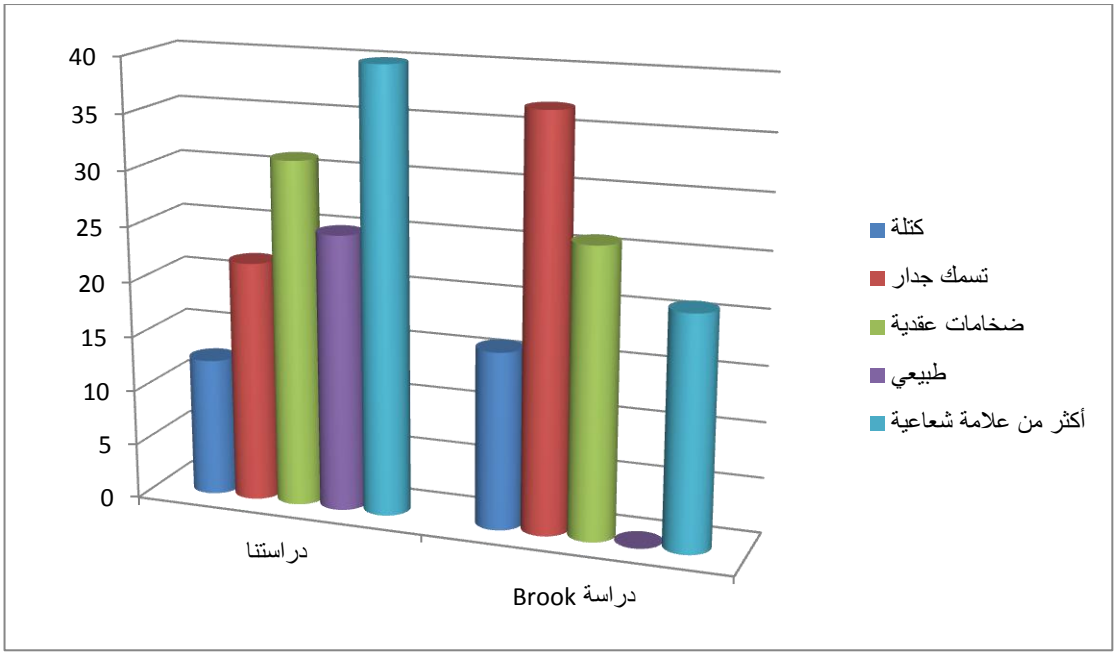




### ٣- دراسة الحالات حسب موجودات الطبقي المحوري :

تم الحصول على موجودات الطبقي لدى ٣٢ مريضاً فقط (٨٢%) لأن هناك بعض حالات اللمفوما منخفضة الدرجة لم يتم إجراء طبقي محوري لها حيث تمت متابعتهم كمرضى خارجيين (يراجعون قسم التنظير الهضمي العلوي لأخذ الخزعات فقط).

| العدد | الموجودات | كتلة | تسمك جدار | ضخامات عقدية | طبيعي | أكثر من علامة شعاعية |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=32 | العدد | ٢٢/٤ | ٧ | ١٠ | ٨ | ١٣ |
| | النسبة | %١٢,٥ | %٢١,٨ | %٣١,٢٥ | %٢٥ | %٤٠ |
| دراسة | العدد | ٣ | ٧ | ٥ | – | ٤ |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Brook(n=56(٤٣) | النسبة | ١٦% | ٣٧% | ٢٦% | – | ٢١% |

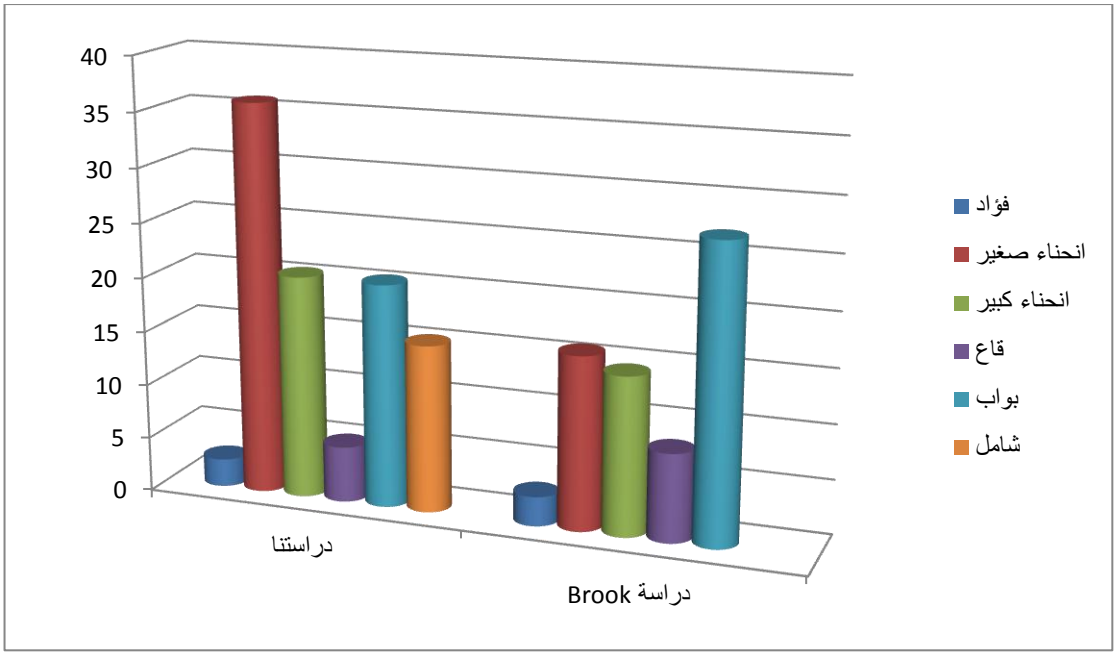



**٤- دراسة الحالات حسب مكان الإصابة تشريحياً:**

| مكان الإصابة | فؤاد | انحناء صغير | انحناء كبير | قاع | بواب | شامل (متعدد البؤر) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| العدد | ١ | ١٤ | ٨ | ٢ | ٨ | ٦ |
| النسبة | ٢,٥٦ | ٢٥,٨٩ | ٢٠,٥١ | ٥,١٢ | ٢٠,٥١ | ١٥,٣٧ |

في دراسة Brook فإن قسم المعدة البعيدة Distal هو الجزء الأكثر الإصابة بنسبة٢٧% ويكون شاملاً بنسبة ٥-٢٣%.

وفي دراستنا أكثر أماكن الإصابة التشريحية هو الانحناء الصغير ٣٥% ويمكن أن يكون شاملاً بنسبة ١٥%.على الرغم انه لا يوجد علاقة معنوية$P=0.057$




**٥- دراسة النتائج حسب موجودات التنظير:**

العوامل التنظيرية التي تم أخذها بعين الاعتبار:

١- التنظير الأولي: كان للتشخيص وأخذ الخزعات.

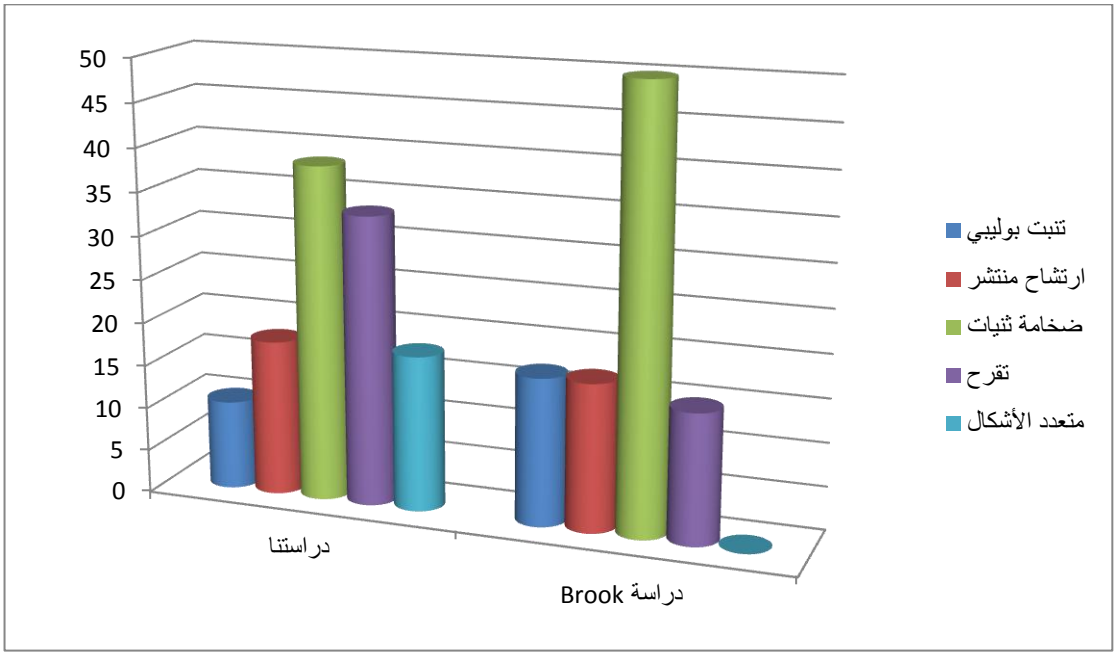
٢- التنظير الثاني: عند الانتهاء من العلاج أو عند عدم التحسن أو نكس الأعراض.

٣- تناظير المتابعة.

| | | تنبت بوليبي | ارتشاح منتشر | ضخامة ثنيات | تقرح | متعدد الأشكال |
|---|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=39 | العدد | ٤ | ٧ | ١٥ | ١٣ | ٧ |
| | النسبة | ١٠,٢٥ | ١٧,٩٤ | ٣٨,٤٦ | ٣٣,٣ | ١٧,٩٤ |
| دراسة | | %١٧ | %١٧ | %٥٥ | %١٥ | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Brook (n=56 | | | | | | |

نلاحظ أن أكثر الأشكال التنظيرية مشاهدة هي الشكل السطحي (ضخامة الثنيات) وهذا يتوافق أيضاً مع Fugino[٣٩].قيمة المعنوية في دراستنا P=0.031



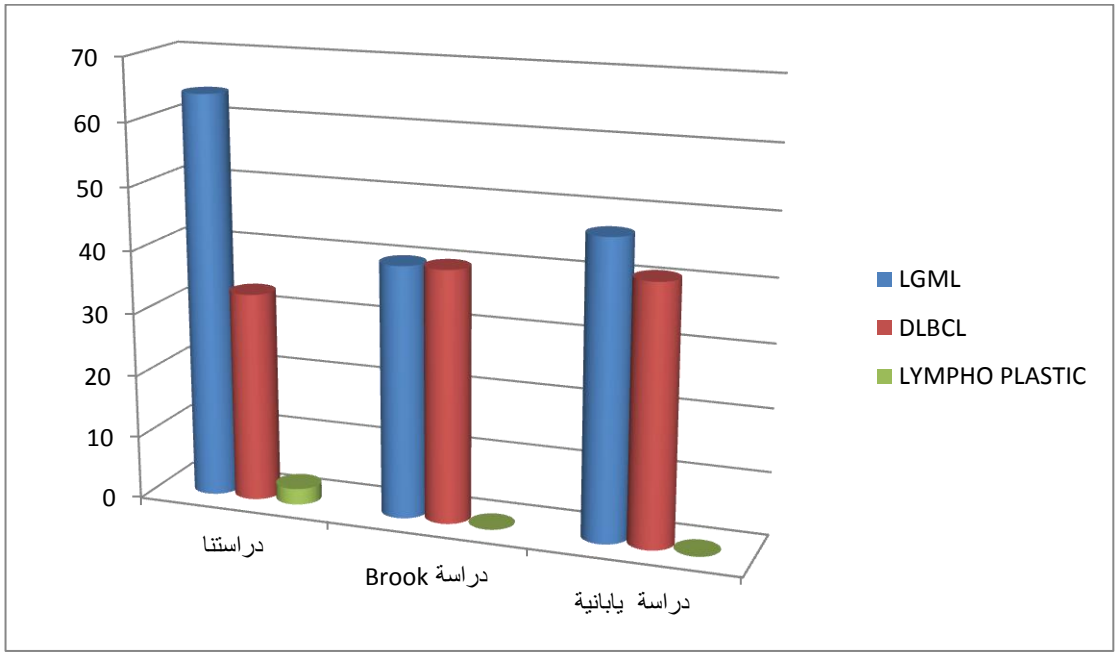

**٦- دراسة الحالات حسب النمط النسيجي:**

في الخزعات المأخوذة كان يتم البحث عن الحلزونية البوابية وعن نمط اللمفوما وكانت الملونات المناعية في حالة الشك وأكثر ما كانت تستخدم لتمييز DLBCL عن الكارسينوما غير المتميزة.

| النمط النسيجي | | LGML | DLBCL | Lympho |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | plastic |
| دراستنا N=39 | العدد | ٢٥ | ١٣ | ١ |
| | النسبة | %٦٤,١ | %٣٣,٣٣ | %٢,٥٦ |
| دراسةBrook | | %٤٠ | %٦٠ | – |
| دراسة يابانية | | %٤٧ | %٤١ | – |

نلاحظ في دراستنا والدراسة اليابانية أن أشيع الأنماط هي المالتوما منخفضة الدرجة دراستنا ٦٤% الدراسة اليابانية ٤٧% وهذا يختلف عن دراسة Brook حيث الأشيع هي DLBCL في دراستنا P=0.015 وهذا ما يبين ارتباط الاصابة باللمفوما المنخفضة الدرجة ووجود الخمج.




**٧- دراسة حالات اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة:**

Low-grade maltoma

**آ- حسب الجنس والعمر:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| LGML | | ذكور | إناث |

| | | | |
|---|---|---|---|
| دراستنا | العدد | ١٩ | ٦ |
| | النسبة | %٧٦ | %٢٤ |

| LGML | العدد | النسبة | دراسة دعبول (n=20) |
|---|---|---|---|
| العقد الثاني | ١/٢٥ | %٤ | – |
| العقد الثالث | ٤ | %١٦ | %١٠ |
| العقد الرابع | ٧ | %٢٨ | %٤٠ |
| العقد الخامس | ١٠ | %٤٠ | %٢٥ |
| العقد السادس | ٣ | %١٢ | %١٥ |
| العقد السابع | – | – | %٥ |

نلاحظ أن أكثر إصابات LGML شوهدت في العقدين الرابع والخامس مع رجحان إصابة الذكور وهذا يتماشى مع دراسة Brook.

**ب- حالات LGML حسب الخمج بالحلزونية:**

تم اعتبار الخمج إيجابي عند كشف الحلزونية في الخزعات فقط لعدم توافر بقية اختبارات الكشف الأخرى:

| LGML | | إيجابي الخمج | سلبي الخمج |
|---|---|---|---|
| دراستنا N=25 | العدد | ١٩ | ٦ |
| | النسبة | %٧٦ | %٢٤ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| دراسة (n=56)Brook | | %٧٥ | %٢٥ |

نلاحظ أن أغلب حالات المالتوما منخفضة الدرجة تترافق مع الخمج بالحلزونية وهذا يتوافق مع الأدب الطبي العالمي ودراسةBrook.

**ج- حالات LGML حسب المرحلة:**

تم اعتماد تصنيف MUSSOFF

| | المرحلة | $I_E$ | $II_E$ | $III_E$ | IV |
|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا N=25 | العدد | ١٤ | ٧ | ٤ | – |
| | النسبة | %٥٦ | %٢٨ | %١٦ | – |
| دراسةBrook | | %٥٠ | %١٩ | – | – |

**د – علاج المالت لمفوما منخفضة الدرجة اعتماداً على الدرجة:**

**العلاج الدوائي المتبع عالميا :**

Clarithromycin ٥٠٠ ملغ × ٢ لمدة عشرة أيام.

Amoxicillin ١٠٠٠ ملغ × ٢ لمدة عشرة أيام.

Lansoprazol ٣٠ ملغ × ١ لمدة ٤٥ يوم.

| IE | دوائي | | كيماوي | | جراحي | | شعاعي | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع | العدد | الهجوع |
| دراستنا N=25 | ١٤/١٢ | ٨٥% | ١٤/٢ | ١٠٠% | | | | |
| دراسة[٣٠] Anatany | | | | | ٣ | ١٠٠% | | |
| Mare[29] et al | | | ٢٨ | ١٠٠% | ١٧ | ١٠٠% | | |
| husrell[45] (n=6) | ٦/٥ | ٨٣% | | | | | | |

في دراستنا تلقى بعض المرضى علاج كيماوي مع نسبة هوادة ١٠٠% بينما لم يحول اي مريض للعلاج الجراحي أما في الدراسة الاردنية فتلقى ١٣ مريض علاج جراحي وبنسبة هجوع ١٠٠% P=0.020 هناك ارتباط معنوي بين استخدام العلاج الدوائي والمرحلةIE.

في دراسة Brook تشارك العلاجين عند ١٧ مريض حقق نسبة هجوع ١٠٠%

في دراسة Hussell تم تطبيق العلاج الدوائي التالي ( بزموت – أمبسلين – مترونيدازول ) لـ ٦ مرضى لديهم مالتوما وتم استئصال الحلزونية عند جميع المرضى الستة مع تراجع تام للمفوما عند خمسة منهم. P=0.015بشكل مماثل لدراستنا.

**: $II_E$ (LGML)**

في دراستنا ٧ مرضى ٥ إيجابيون للخمج – ٢ سلبيان

تم إعطاء علاج دوائي ثلاثي للمرضى جميعهم مع علاج كيماوي لخمسة منهم فحدث:

٤ مرضى من أصل الخمسة : تراجع اللمفوما + هوادة ( ٥٧% ) .

أما المرضى الثلاثة الآخرين فقد خضعوا للجراحة اثنان تم تحويلهما للجراحة منذ البداية بسبب وجود كتلة بوليبية في منطقة الغار ( استئصال معدة تحت تام ) والمريض الثالث هو الذي لم يستجيب على العلاج الكيماوي.بينت النتائج الاحصائية وجود علاقة ارتباط معنوي بين تشارك العلاجين الجراحي والكيماوي في هذه المرحلة وزيادة نسب الاستجابةP=0.020.

حققت الدراسة اليابانية باتباع العلاج الجراحي معدلات استجابة عالية في المرحلتين $I_E$ : ٩٤% – $II_E$ ٧٩%.

بينما حققت الدراسة الألمانية التي أجريت على اللمفوما المعدية الباكرة : باستعمال الجراحة هجوع ٨٢% وبتشارك العلاج الجراحي والكيماوي ٩٠%.

**$III_E$ (LGML)**

في جميع الدراسات السابقة تم مشاركة العلاج الجراحي والكيماوي مع نسب استجابة عالية

**٨-توزع الحالات حسب المرحلة DLBCL**

| | DLBCL | IE | IIE | III E | IV |
|---|---|---|---|---|---|
| دراستنا n=١٣ | العدد | ٢ | ٥ | ٤ | ٢ |
| | النسبة | ١٥,٣٨ | ٣٨,٤٦ | ٣٠,٧٦ | ١٥,٣٨ |
| دراسة Brook | | %٧ | %٥٥ | – | %٣٨ |

نلاحظ أن أغلب الإصابات وقعت في المرحلتين $II_E$ ، $III_E$ أما في دراسة Brook $II_E$ , IV.

**ء- العلاج حسب المرحلة (DLBCL)**

**: $I_E$**

لدينا مريضان ( من أصل ١٣ ) أحدهما إيجابي والأخر سلبي للخمج وتم تحويلهما للعلاج الكيماوي مع استجابة كاملة ١٠٠%.

جميع مرضى هذه المرحلة في دراسة Brook حولو للعلاج الكيماوي مع نسب استجابة ١٠٠%

**: $II_E$**

لدينا ٥ مرضى ٣ منهم خضعوا لعلاج كيماوي مع استجابة كاملة وهوادة (٦٠%).

المريضان الآخران تم إعطاؤهم كورس علاجي ثاني فحدث استجابة قصيرة الأمد (نكس بعد ٦ أشهر ) لذلك تم تحويلهما للجراحة ( استئصال معدة تحت تام ) .

بينما مرضى دراسة Brook فقد تلقو علاج جراحي منذ البدء ثم علاج كيماوي مع نسب استجابة ٧٠%

**DLBCL : $III_E$**

دراستنا أربعة مرضى خضعوا جميعهم لعلاج كيماوي

استجابة كاملة وهو أداة في مريضين ٥٠%

عدم استجابة في مريضين ٥٠% مع وفاة لأحدهما خلال فترة المتابعة.

**DLBCL IV**

لدينا مريضان خضعا لعلاج كيماوي

استجابة جزئية > ٧٠% في مريض وعدم استجابة في الآخر

مرضى المرحلتين IIIE IV في دراسة Brook تلقو جميعهم علاج كيماوي مع نسب استجابة لم تتجاوز ٦٠%

# المناقشة

* بيّنت الدراسة المجراة أن لمفوما المعدة هي لمفوما بائية الخلايا نمط لاهودجكن بشكل أساسي مع ذورة حدوث في العقدين الخامس والسادس ورجحان لإصابة الذكور وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية .

* أعراض اللمفوما المعدية غير نوعية فلا يمكن تمييزها عن الأدينوكارسينوما لذلك فإنه لا يجوز إهمال أي شكوى هضمية خاصة عند الأشخاص في منتصف العمر وضرورة دراستها تنظيريا.

* تأخذ اللمفوما المعدية أشكالاً تنظيرية مختلفة لكن ضخامة الثنيات (الشكل السطحي) كانت أكثرها مشاهدة في هذه الدراسة.

* تظهر الدراسة أن لمفوما المالت منخفضة الدرجة الناجمة عن الحلزونية البوابية هي الأشيع في مجتمعنا بينما تقول الدراسات العالمية بشيوع DLBCL .

* **أظهرت الدراسة أن العلاج الاستئصالي للحلزونية له دور كبير في تراجع** اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة نمط مالت إيجابية الخمج في مراحلها المبكرة وبالتالي فإن العلاج الدوائي بالصادات هو الخيار الأول . وقد حققت الدراسة نسب استجابة تقارب النسب العالمية.

* المتابعة التنظيرية لمرضى اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة نمط مالت ضرورية جداً بعد تراجع اللمفوما للعلاج بالصادات ولمدة سنة كاملة وذلك باجراء تنظير وأخذ خزعات جديدة كل ٣ أشهر.

* يتم اللجوء للعلاج الكيماوي بعد فشل استجابة اللمفوما نمط مالت في مراحلها المبكرة للعلاج الدوائي بالصادات مع نسبة استجابة كاملة كما أظهرت الدراسات العالمية .

* لم يتم تحويل أي مريض للعلاج الشعاعي في هذه الدراسة على الرغم من أنّ الدراسات أظهرت نسبة عالية من الاستجابة خاصةً في اللمفوما (البريئة).

* تم اللجوء في دراستنا للعلاج الكيماوي للمفوما منخفضة الدرجة في مراحلها المتقدمة واللمفوما عالية الدرجة منذ البداية وهذا ما أتفق عليه عالمياً .

* إن نسبة هجوع اللمفوما عالية الدرجة كانت أقل من النسب العالمية سواءً لدى تطبيق العلاج الكيماوي لوحده أو بعد الجراحة.

* اللجوء للجراحة في دراستنا في المراحل IIE وبعض حالات IIIE وفي المراحل المتقدمة كان فقط في حالة الاختلاطات أو وجود كتلة.

* يمكن اللجوء للجراحة في المراحل الباكرة للمفوما المعدية مع معدلات هجوع عالية وذلك حسب الدراسات العالمية . وهذا ما نسعى لتطبيقه في الدراسات المحلية لتحقيق مبدأ استئصال الورم البدئي للنظافة الذي يحقق استجابة أفضل عند تطبيق العلاج الكيماوي.

* لم يتم تطبيق الإيكواندوسكوبي سواءً في التشخيص أو المعالجة على الرغم من دوره في علاج الأفات الباكرة ( إصابة المخاطية وتحت المخاطية ) إلا في حالات قليلة بسبب عدم توافره أثناء فترة الدراسة.

## التوصيات

١- عدم التأخر في إجراء الاستقصاءات التنظيرية أمام أي شكوى هضمية خاصة عند الأشخاص في منتصف العمر بغية الكشف المبكر عند الإصابة بمراحلها الأولى.

٢- إجراء تقييم مرحلي دقيق لمرضى اللمفوما المعدية وعدم القول بوجود اللمفوما الهضمية دون إجراء التلوينات المناعية إلا في الحالات الوصفية.

٣- وجوب تحري الحزونية البوابية في حالات lowgrade malt lymphoma بسبب تواترها الكبير واستجابتها للعلاج الدوائي وضرورة تطبيق الاستقصاءات المخبرية الأخرى في التحري عنها في مخابرنا.

٤- ضرورة أتمتة المشافي لحل المشكلة الدائمة في عدم توفر الأرشيف المنظم.

٥- ضرورة التعاون الوثيق بين أطباء الدم والهضمية والجراحة وأطباء الأورام لوضع خطة العلاج الأنسب لكل مريض على حدة وعدم التفرد في آخذ القرار.

## Lymphoma of the Stomach References

## /Up Todate/www.pubmed.com/


1. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? British Journal of Haematology 2006; 136
2. Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterolgy 2010;24.
3. Ruskone-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. Gut 2005; 52.
4. Montalban C, Santon A, Boixeda D, Bellas C. Regression of gastric high grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after Helicobacter pylori eradication. Gut 2006; 49.
5. Morgner A, Miehlke S, Fischbach W, Schmitt W, Muller-Hermelink H, Greiner A, Thiede C, Schetelig J, Neubauer A, Stolte M, Ehninger G, Bayerdorffer E Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. Journal of Clinical Oncology 2010; 19.
6. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS, Wang HP, Kuo SH, Sheu BS, Jan CM, Wang WM, Wang TE, Wu CW, Chen CL, Su IJ, Whang-Peng J, Cheng AL. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. Journal of the National Cancer Institute 2005; 97.

7. Raderer M, de Boer J P. Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas. Best Practice & Research Clinical Gastroenterolgy 2010; 24.

8. Raderer M, Chott A, Drach J, Montalban C, Dragosics B, Jager U, et al. Chemotherapy for management of localised highgrade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? Ann Oncol 2009; 13.

9. Aleman BMP, Haas RLM, van der Maazen RWM. Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterolgy 2010; 24.

10. DeJong D, Boot H, van Heerde P, Hart GAM, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. Gastroenterology 2007; 112.

11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds (2011) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, France.

12. Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. World J Gastroenterol 2006; 10.

13. National Health & Medical Research Council. Clinical practice guidelines, Chapter 17, Gastric Lymphoma. Available from URL: http://nrv.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp107/chapter17cp107.pdf [9th May 2010].

14. Zullo A, Hassan C, Andriani A, *et al.* Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric

MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104.

15. 15.Coyle WJ. Clinical Trial Report: eradication of *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12.

16. Choi JY, Lee GH, Ahn JY, *et al.* The role of abdominal CT scan as follow-up after complete remission with successful *Helicobacter pylori* eradication in patients with *H. pylori*-positive stage I (E1) gastric MALT lymphoma. *Helicobacter* 2011; 16.

17. Wundisch T, Mosch C, Neubauer A, Stolte M. *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: results of a 196-patient series. *Leuk Lymphoma* 2006; 47..

18. Santon A, Garcia-Cosio M, Bellosillo B, *et al.* Persistent monoclonality after histological remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with chemotherapy and/or surgery: influence of t(11;18)(q21;q21). *Leuk Lymphoma* 2008; 49.

19. Suzuki H, Saito Y, Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis. *Gut Liver* 2009; 31.

20. Nomura E, Uchimi K, Abue M, *et al.* Regression of MALT lymphoma of the stomach after *Helicobacter pylori* eradication therapy in a patient negative for *Helicobacter pylori*. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2010; 107

21. 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.

22. Park HS, Kim YJ, Yang WI, Suh CO, Lee YC. Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16.

23. Lee SY. Concerns about the predictive factors for tumor regression, definition, and management of nonresponders, and relapse of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma related to *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* 2009; 3.

24. Al Furaikh SS. Remission of high-grade B-cell lymphoma in a pediatric patient following *Helicobacter pylori* eradication. *Pediatr Int* 2011; 53.

25. Zullo A, Hassan C, Andriani A, *et al.* Treatment of low-grade gastric MALTlymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol* 2010; 27.

26. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cli Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56.

27. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102.

28. Fujioka T, Yoshiiwa A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K. Guidelines for the management of

*Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007; 42.

29. Caselli M, Zullo A, Maconi G, *et al.* 'Cervia II Working Group Report 2006': guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39.

30. Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Munoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97.

31. Pervez S, Ali N, Aaqil H, Mumtaz K, Siddiq Ullah S, Akhtar N. Gastric MALT lymphoma: a rarity. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21.

32. Gisbert JP, Aguado B, Luna M, *et al.* Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98.

33. Xu W, Zhou C, Zhang G, Wang H, Wang L, Guo J. Repeating gastric biopsy for accuracy of gastric lymphoma diagnosis. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33.

34. Ono S, Kato M, Ono Y, *et al.* Target biopsy using magnifying endoscopy in clinical management of gastric mucos-aassociated lymphoid tissue lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26.

35. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett* 2011; 305.

36. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18.

37. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and gastric malignancy. *Helicobacter* 2005; 10.

38. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, Stolte M, Miehlke S. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13.

39. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Perri F, Morini S. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 21.

40. Morris GJ, Dotan E, Smith MR, Hagemeister FB Jr, Brereton HD. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Oncol* 2010; 37.

41. Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7.

42. Siddiqui ST, Naz E, Danish F, Mirza T, Aziz S, Ali A. Frequency of *Helicobacter pylori* in biopsy proven gastritis and its association with lymphoid follicle formation. *J Pak Med Assoc* 2011; 61.

43. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. 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.

44. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. Br J Haematol 2009; 144.

45. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment

biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013; 160.

46. Shiozawa E, Norose T, Kaneko K, et al. Clinicopathological comparison of the World Health Organization/Wotherspoon score to the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult grade for the post-treatment evaluation of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24.

47. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. Br J Haematol 2009; 144.

48. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: Helicobacter pylori and beyond. World J Gastrointest Oncol 2010; 2:.

49. Zucca E, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19.

50. Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, et al. Favorable outcomes of radiotherapy for early-stage mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Radiother Oncol 2009; 90.

51. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre,

International Extranodal Lymphoma Study Group study. Ann Oncol 2013; 24.

52. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. Ann Oncol 2013; 24.

53. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. Cancer 2009; 115.

54. Brown JR, Friedberg JW, Feng Y, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. Br J Haematol 2009; 145.

55. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. 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.

56. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011; 22.

57. kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. Helicobacter pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. Blood 2012; 119.

59. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study GrConconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011; 22.

60. .. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. Ann Oncol 2013; 24.

61. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011; 22.

62. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011; 22.

63. Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. Blood 2012; 120.