
Ασθενείς με MALT λέμφωμα

Καλλιόπη Πετράκη

Τα MALT λεμφώματα μιμούνται τα ιστολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του βασικού Β-κυτταρικού στοιχείου του MALT (βλεννογονοεξαρτώμενου λεμφικού ιστού), δηλαδή της παυέρειας πλάκας.^{25,27} Τα λεμφώματα αυτά ταξινομούνται πλέον ως εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα από Β-κύτταρα της οριακής ζώνης τύπου MALT (marginal zone B-cell lymphomas of MALT-type) και αποτελούν το τρίτο κατά σειρά συχνότητας Non-Hodgkin λέμφωμα.

Ελικοβακτηριακή (*Hp*) λοίμωξη και MALT λέμφωμα

Το γεγονός ότι ο στόμαχος είναι η συχνότερη εντόπιση MALT λεμφώματος¹⁹ είναι παράδοξο, αφού είναι γνωστό ότι ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνο, σε αντίθεση με τον εντερικό βλεννογόνο, στερείται οργανωμένου λεμφικού ιστού. Επίκτητη ανάπτυξη του MALT ιστού λαμβάνει χώρα σε περιοχές φλεγμονώδους ανοσολογικής απαντήσεως, η οποία είναι αποτέλεσμα είτε λοιμώξεως είτε αυτοάνοσης διαδικασίας. Έχει αποδειχθεί πλέον ότι η *Hp* λοίμωξη οδηγεί στην εμφάνιση επίκτητου λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο με χαρακτηριστικά MALT, όπου τα λεμφοζίδια αποτελούν παθογνωμονικό στοιχείο. Η ανοσολογική απάντηση στον επιμένοντα αντιγονικό ερεθισμό του *Hp* (μακροχρόνια αντιδραστική λεμφοκυτταρική υπερπλασία) έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη παθολογικού κλώνου που θα αντικαταστήσει το λεμφοκυτταρικό πληθυσμό. Η συχνότητα *Hp* σε γαστρικούς βλεννογόνους με MALT λέμφωμα ανέρχεται στο 90%.^{40,65} Η φλεγμονή που αναπτύσσεται στο γαστρικό βλεννογόνο

είναι αποτέλεσμα αδυναμίας του ξενιστή να απομακρύνει το *Hp*. Ο επίκτητος αυτός λεμφικός ιστός, που παρουσιάζει χαρακτηριστικά MALT με παθολογικό στοιχείο τα λεμφοζύδια,⁶⁵ αναπτύσσεται ως ανοσιακή απάντηση στον επιμένοντα αντιγονικό ερεθισμό του *Hp* (παρατεινόμενη αντιδραστική λεμφοζυδιακή υπερπλασία). Στο έδαφος της λεμφοκυτταρικής αυτής υπερπλασίας μπορεί να αναπτυχθεί ένας παθολογικός κλώνος, ο οποίος θα αντικαταστήσει τον υπόλοιπο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό. Η συχνότητα του *Hp* σε γαστρικούς βλεννογόνους με MALT λεμφώματα ανέρχεται περίπου στο 90%,^{39,65} ενώ η συχνότητα μειώνεται καθώς η χρόνια γαστρίτιδα εξελίσσεται προς λέμφωμα.⁴⁰ Φαίνεται ότι ο μικροοργανισμός παρέχει τουλάχιστον το αρχικό ερέθισμα για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος, ενώ παράλληλα και άλλοι γενετικοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην τελική διαδικασία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το *Hp* συμμετέχει στην έκπτυξη ενός κλωνικού πληθυσμού θεωρείται το αποτέλεσμα ειδικής ενεργοποίησης αντιδραστικών T λεμφοκυττάρων και κυτοκινών από το *Hp*. In vitro μελέτες έδειξαν τη διέγερση των λεμφωματωδών B κυττάρων από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, χωρίς να έχει διευκρινιστεί κατά πόσο η διέγερση αυτή προϋποθέτει τη συνεχή παρουσία του *Hp* ως αντιγονικού ερεθίσματος ή σχετίζεται με έμμεσο αυτοάνοσο μηχανισμό.^{23,24} Νεότερα δεδομένα απέδειξαν ότι τα λεμφωματώδη B κύτταρα εμφανίζουν συχνά ειδικότητα αντισώματος έναντι αυτοαντιγόνων και για να πολλαπλασιασθούν χρειάζονται βοήθεια από τα T λεμφοκύτταρα του όγκου. Η ανοσολογική αυτή καθοδήγηση από τα T λεμφοκύτταρα εξηγεί τουλάχιστον εν μέρει την ιδιότητα των MALT λεμφωμάτων να παραμένουν εντοπισμένα και να υποστρέφουν μετά από τη θεραπεία εκριζώσεως.^{63,53} Στα MALT λεμφώματα που έχουν εξαπλωθεί πέραν του στομάχου θα πρέπει να έχει συμβεί κάποιο επιπλέον μοριακό γεγονός με αποτέλεσμα τη δυνατότητα να αναπτύσσονται χωρίς να απαιτείται βοήθεια από τα ειδικά για το *Hp* ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα.

Τα στελέχη του *Hp* που εκφράζουν την πρωτεΐνη CagA (cytotoxin-associated gene A) φαίνεται ότι είναι περισσότερο επιθετικά και προκαλούν εντονότερη γαστρίτιδα ή πεπτικά έλκη, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί και για την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η εύρεση αντι-CagA αντισωμάτων σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις με MALT λεμφώματα σε υψηλότερο ποσοστό από ότι στην ενεργό γαστρίτιδα οδήγησε στην υπόθεση ότι τα CagA+ *Hp* στελέχη μπορεί να ενοχοποιούνται για τη λεμφωματογένεση.¹⁵ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα CagA+ *Hp* λοιμώξεων σε υψηλής κακοηθείας από ότι σε χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα ή γαστρίτιδες, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στη μετάπτωση προς υψηλής κακοηθείας λέμφωμα.⁴⁶ Έτσι ο παθογενετικός ρόλος της πρωτεΐνης CagA παραμένει αβέβαιος, όπως και διαφόρων άλλων πρωτεϊνών του *Hp* ή του ξενιστή.⁶

Η ιστολογία των MALT λεμφωμάτων του στομάχου μιμείται τη δομή του φυσιολογικού λεμφικού ιστού των βλεννογόνων και χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιδραστικών λεμφοζυδίων, λεμφωματωδών κυττάρων και λεμφοεπιθηλιακής αλλοιώσεως. Τα λεμφωματώδη κύτταρα περιβάλλουν τα αντιδραστικά λεμφοζύδια

στην περιοχή που αντιστοιχεί στην οριακή ζώνη της παύερειας πλάκας, διηθούν διαχύτως το χόριο και αποικίζουν τα λεμφοζύδια.²⁶ Τα νεοπλασματικά αυτά λεμφοκύτταρα είναι μικρού ή μετρίου μεγέθους, ομοιάζουν με τα κεντροκύτταρα των βλαστικών κέντρων (κεντροκυτταροειδή λεμφοκύτταρα), ή παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μικρών λεμφοκυττάρων και μονοκυτταροειδών Β κυττάρων. Παρατηρούνται διάσπαρτες βλαστικές μορφές σε ποσοστό που δεν υπερβαίνει το 5% του συνόλου των λεμφωματώδων κυττάρων. Χαρακτηριστική και διαγνωστική είναι η παρουσία των λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, όπου τα αδένια διηθούνται από λεμφωματώδη κύτταρα.⁷³ Μερικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως οι διάσπαρτες βλαστικές μορφές, η πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση και ο αποικισμός των λεμφοζιδίων από νεοπλασματικό Β-κυτταρικό πληθυσμό, αποτελούν ένδειξη ότι τα κύτταρα του χαμηλής κακοηθείας γαστρικού MALT λεμφώματος λαμβάνουν μέρος σε ανοσολογική απάντηση. Υπάρχει ένα συνεχές φάσμα αλλοιώσεων κατά τη μετάπτωση από την *Hp* γαστρίτιδα στο MALT λέμφωμα και ενώ η διάγνωση στις γαστρικές βιοψίες συνήθως είναι ευχερής, μερικές φορές αρχόμενα ή ενδιάμεσα στάδια μπορεί να συγχέονται με *Hp* λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα. Για το λόγο αυτό από εξειδικευμένους παθολογοανατόμους προσδιορίστηκαν ελάχιστα ιστολογικά κριτήρια.³⁰ Σε διάχυτα Β-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα (DLCL) μπορεί να προσδιοριστεί σε μικρό ποσοστό στοιχείο MALT λεμφώματος και αντιστρόφως σε MALT λεμφώματα μπορεί να παρατηρηθούν στοιχεία λεμφώματος υψηλής κακοηθείας, γεγονός που υποδηλώνει τη δυνατότητα μεταπτώσεως.⁷³ Η μετάπτωση σε υψηλής κακοηθείας χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό βλαστικών μορφών (>5-10%).²⁷ Παλαιότερα είχε προταθεί η διάκριση στις εξής τέσσερις ομάδες⁸: **α.** αμιγή χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα, στα οποία παρατηρείται άθροιση βλαστικών μορφών σε ποσοστό <5% των λεμφωματώδων κυττάρων χωρίς την παρουσία διάχυτης αναπτύξεως βλαστών, **β.** χαμηλής κακοηθείας MALT λεμφώματα με στοιχείο υψηλής κακοηθείας, στα οποία μπορεί να βρεθεί άθροιση βλαστικών κυττάρων αποτελούμενη από 5-10 κύτταρα (και μερικές φορές μονήρεις μεγάλες αθροίσεις) και με διάχυτη ανάπτυξη βλαστικών κυττάρων σε ποσοστό <10% των νεοπλασματικών κυττάρων, **γ.** υψηλής κακοηθείας MALT λέμφωμα με στοιχείο χαμηλής κακοηθείας αποτελούμενο από μεγάλες αθροίσεις από >20 κύτταρα ή επίσης από διάχυτο βλαστικό στοιχείο σε ποσοστό >10%, με σποραδικές παραμένουσες λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις και **δ.** υψηλής κακοηθείας λέμφωμα χωρίς στοιχείο χαμηλής κακοηθείας αποτελούμενο μόνο από διαχύτως αναπτυσσόμενες βλάστες (μεγάλα κύτταρα). Δεν υπάρχει ακόμη σαφής άποψη κατά πόσον τα διάχυτα γαστρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα χωρίς την παρουσία στοιχείου χαμηλής κακοηθείας και λεμφοεπιθηλιακής αλλοιώσεως ανήκουν στην κατηγορία των υψηλής κακοηθείας MALT λεμφωμάτων ή αποτελούν ξεχωριστή οντότητα.^{21,71} Η προγνωστική αξία της ιστολογικής διαβαθμίσεως δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Βρέθηκε πάντως ότι η περιορισμένη παρουσία στοιχείου

υψηλής κακοηθείας δεν αλλάζει την πρόγνωση. Αντιθέτως η παρουσία αυξημένου αριθμού βλαστικών μορφών προσδιόριζε μακροπρόθεσμα δυσμενέστερη έκβαση για τα γαστρικά MALT λεμφώματα.⁸

Ανοσοφαινότυπος MALT λεμφώματος

Ο ανοσοφαινότυπος των λεμφωματωδών B κυττάρων είναι αυτός των λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης: CD20+, CD22+, CD19+, CD79a+, KiB3+, CD35+, CD5-, CD10-, CD23-, CD75-, CD43-, IgM+, IgD-.^{1,27}

Γαστρικό MALT λέμφωμα και μοριακή γενετική

Στα MALT λεμφώματα έχουν περιγραφεί γενετικές και επιγενετικές ανωμαλίες, όπως οι μεταθέσεις t (11;18) (q21;q21), t (1;14) (p22;q32) και (14;18) (q32;q21), τρισωμίες 3, 12 και 18, απώλεια του αλληλομόρφου γονιδίου p53, μετάλλαξη ή πλήρης απενεργοποίηση, p15 και p16 promoter methylation και fas gene mutation.^{4,7,11,13,22,43-45,58,64} Οι περιγραφόμενες μεταθέσεις σχετίζονται ειδικώς με το MALT λέμφωμα και η ανάδειξή τους με ειδικές μοριακές τεχνικές συμβάλλει στη διάγνωση και πρόγνωση των λεμφωμάτων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων με μεταθέσεις, η μετάθεση t (11;18) (q21;q21) αποτελεί τη μοναδική χρωμοσωμιακή ανωμαλία (30-40%) και παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με CagA+ *Hp* στελέχη. Το μεταγραφικό προϊόν που προκύπτει από τη χειμερική συγχώνευση των API2 & MALT 1 (MLT) γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NF-κB και την ενεργοποίηση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανεξάρτητη από τον αντιγονικό ερεθισμό των *Hp* ανάπτυξη των λεμφωματωδών κυττάρων. Η αναζήτηση της μετάθεσης t (11;18) (q21;q21) μπορεί να γίνει με RT-PCR ή FISH, μεθόδους ρουτίνας σε νωπό ιστό και ιστό παραφίνης.^{2,11,17,29,31,33,43,58,69} Η μετάθεση (11;18) (q21;q21) αναδεικνύεται με υψηλή συχνότητα σε προχωρημένα στάδια και σε *Hp*(-) γαστρικά MALT λεμφώματα. Τα λεμφώματα με αυτή τη μετάθεση σπανίως ανταποκρίνονται στη θεραπεία εκριζώσεως, συνήθως υποτροπιάζουν μετά από επιτυχή αντιβιοτική θεραπεία, ενώ παρουσιάζουν μειωμένη πιθανότητα αναπτύξεως άλλων χρωμοσωμιακών ανωμαλιών και μεταπτώσεως σε DLCL. Κατά την ανοσοϊστοχημική μελέτη παρατηρείται συχνά ανώμαλη πυρηνική έκφραση της BCL10 πρωτεΐνης –στοιχείο προχωρημένου σταδίου–όχι μετάλλαξη του BCL10 γονιδίου.^{2,11,17,32,33,35,43,58,69}

Στη μετάθεση t (1;14) (p22;q32) η μεταφορά ολόκληρου του BCL10 στην περιοχή ενισχύσεως του IGH οδηγεί στην απορύθμιση της εκφράσεώς του - ενεργοποίηση του NF-κB και στην υπερέκφραση της BCL10 πρωτεΐνης στον πυρήνα.^{17,29,62,70} Η μετάθεση t (1;14) (p22;q32) απαντάται αποκλειστικά στα MALT λεμφώματα, στο 1-2% αυτών (στόμαχος, πνεύμονας, δέρμα) και συσχετίζεται με προχωρημένο στάδιο και απουσία ανταποκρίσεως στη θεραπεία εκριζώσεως.^{17,49,62,68,70}

Η μετάθεση t (14;18) (q32;q21) κατά την οποία απορρυθμίζεται η έκφραση του MALT 1 γονιδίου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του NF- κB αναδεικνύεται στο 15-20% των MALT συχνότερα μη γαστρεντερικών λεμφωμάτων (ήπαρ, πνεύμονες, οφθαλμός). Συχνές είναι οι επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες, όπως τρισωμίες 3 και/ή 12 και 18. Ανοσοϊστοχημικώς παρατηρείται κυτταροπλασματική υπερέκφραση των MALT 1 και BCL10.^{17,48,52}

Παθογένεση

Με βάση όλες τις πληροφορίες της μοριακής γενετικής διαμορφώνεται υπόθεση της παθογενέσεως του γαστρικού MALT λεμφώματος. Η λεμφωματογένεση στο γαστρικό βλεννογόνο αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία, που συνίσταται στην εξελίξη της χρόνιας ενεργού *Hp* γαστρίτιδας προς λέμφωμα. Κατά τη μετάβαση από την *Hp* γαστρίτιδα στο χαμηλής κακοηθείας MALT λέμφωμα λαμβάνει χώρα συνεχόμενο φάσμα μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών αλλαγών.²⁷ Τα λεμφωματούδη κύτταρα βαθμιαίως συσσωρεύουν γενετικές ανωμαλίες, αποκτούν την ικανότητα αυτόνομης αναπύξης, ενώ χάνουν την εξάρτηση από την ανοσολογική διέγερση. Ως αποτέλεσμα της *Hp* λοιμώξεως B και T λεμφοκύτταρα μαζί με ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα πρωταρχικά δραστικά κύτταρα στην άμυνα του ξενιστή, στρατολογούνται στο γαστρικό βλεννογόνο και δημιουργούν τον MALT λεμφικό ιστό. Η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή στο *Hp* προκαλεί και διατηρεί τον ενεργό πολλαπλασιασμό (υπερπλασία) των B λεμφοκυττάρων. Σε σπάνιες περιπτώσεις κατά την πορεία της χρόνιας φλεγμονής στα B λεμφοκύτταρα μπορεί να εμφανιστούν γενετικές ανωμαλίες ιδίως στα λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνο και ως εκ τούτου βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση ως προς την αυξητική τους δυνατότητα. Τα συμβάντα αυτά μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ενός παθολογικού B κυτταρικού κλώνου (transformed clone). Υπό την παρουσία των ειδικών για το *Hp* ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων, που διεγείρουν την ανάπτυξη των B λεμφοκυττάρων, ο παθολογικός αυτός B κυτταρικός κλώνος μπορεί να εξελιχτεί σε MALT λέμφωμα.⁹ Στο στάδιο αυτό το λέμφωμα ως επί το πλείστον περιορίζεται στο στόμαχο και μπορεί να υποστρέψει μετά από χορήγηση θεραπείας εκριζώσεως. Τα λεμφώματα που υποστρέφουν με αυτόν τον τρόπο υποστηρίζεται ότι εισέρχονται σε λανθάνουσα φάση με παραμονή του νεοπλασματικού κλώνου, ο οποίος μπορεί να επανενεργοποιηθεί μετά από επαναλοίμωξη από *Hp* ή μέσω άλλων μη γνωστών μηχανισμών. Επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες μπορεί να καταλήξουν στην απώλεια εξαρτήσεως από την επίδραση των T λεμφοκυττάρων και την εμφάνιση επιθετικής συμπεριφοράς, που εκδηλώνεται με διθητική ανάπτυξη και συστηματική διασπορά.^{14,62} Τελικώς επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες, όπως η πλήρης απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και p16⁴¹ και πιθανώς η ενεργοποίηση με μετάθεση του c-myc ογκογονιδίου, οδηγούν στη μετάπτωση προς DLCL. Τα λεμφώματα

με t (11;18) αποκτούν αυτόνομη δυνατότητα αναπτύξεως και δεν απαντούν στη θεραπεία εκριζώσεως, όμως σπανίως μεταπίπτουν σε DLCL. Λεμφώματα με t (1;14) είναι επίσης ανεξάρτητα από τον αντιγονικό ερεθισμό των *Hp* και επιπροσθέτως μπορούν να μεταπέσουν σε DLCL.

Ανάδειξη της μονοκλωνικής αναδιατάξεως του γονιδίου της βαρείας αλύσου των ανοσοσφαιρινών (IgH rearrangement) με PCR στα γαστρικά λεμφώματα

Κατά την εκτίμηση των γαστρικών βιοψιών, πριν και μετά από την εκρίζωση του *Hp*, σε περιπτώσεις γαστρικού MALT λεμφώματος, διαγνωστική βοήθεια προσφέρει η μοριακή ανίχνευση κλωνικού πληθυσμού με τη μέθοδο της PCR, η οποία συμβάλει στην εκτίμηση ύποπτων λεμφοκυτταρικών διηθήσεων (σύστημα διαβαθμίσεως γαστρίτιδας - δυσκολίες κυρίως στα στάδια 3 & 4 – Wotherspoon et al 1991).^{12,22,34,62} Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα ανιχνεύσεως ψευδούς μονοκλωνικότητας σε βιοψίες ασθενών με χρόνια *Hp* γαστρίτιδα.^{8,10,16,20,36,53,55,56,66,72} Σταθερή-διαχρονική ανίχνευση B κλωνικών πληθυσμών σε χρόνιες *Hp* γαστρίτιδες μπορεί να προηγείται της ιστολογικής παρουσίας MALT λεμφώματος για αρκετά χρόνια.^{22,34,40,72} Μονοκλωνικότητα σε λεμφοκυτταρικές διηθήσεις grade 3 και 4 κατά Wotherspoon θα πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται ως λέμφωμα.²²

Πρέπει να τονιστεί ότι η μονοκλωνικότητα δεν ταυτίζεται με κακοήθεια,⁵ ότι πρέπει να υπάρξουν και άλλες γενετικές βλάβες για την τελική ανάπτυξη του λεμφώματος, και ως εκ τούτου δεν πρέπει να τίθεται η διάγνωση MALT λεμφώματος χωρίς την ιστολογική του παρουσία.^{22,34}

MALT λέμφωμα - Αγωγή εκριζώσεως των *Hp*

Οι ενδείξεις ότι η ανάπτυξη των χαμηλής κακοηθείας γαστρικών MALT λεμφωμάτων εξαρτάται από το συνεχή αντιγονικό ερεθισμό του *Hp* οδήγησαν στις προσπάθειες αξιολογήσεως των θεραπειών εκριζώσεως. Οι ενδείξεις ότι η ανάπτυξη των χαμηλής κακοηθείας γαστρικών MALT λεμφωμάτων εξαρτάται από το συνεχή αντιγονικό ερεθισμό του *Hp*, οδήγησαν στις προσπάθειες να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών εκριζώσεως της ελικοβακτηριακής λοιμώξεως σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η αντι-*Hp* αγωγή αποδεικνύεται ως το πρώτο βήμα θεραπευτικής αντιμετώπισεως ασθενών με σταδίου I MALT λεμφώματα αφού παρατηρήθηκε ιστολογική υποστροφή τους σε ποσοστό 75% (50-100%) (ενδοσκόπηση-ιστολογία). Σε περίπτωση ατελούς ιστολογικής υποστροφής (υπολειμματική νόσος) συνιστάται η συνέχιση της παρακολουθήσεως.^{37,50,57,67}

Γαστρεκτομές που έγιναν σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκριζώσεως έδειξαν ιστολογική παρουσία εστιακής μεταπτώσεως σε υψηλής κακοηθείας λέμφωμα.³ In vitro μελέτες έδειξαν την απουσία

εξαρτήσεως των κυττάρων των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων από το *Hp*.²⁷ Με την εφαρμογή ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος φάνηκε ότι ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκριζώσεως μόνο περιπτώσεις γαστρικών λεμφωμάτων που διηθούσαν το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα.⁵¹ Από τα προαναφερόμενα φαίνεται ότι προϋπόθεση χορηγήσεως αντι-*Hp* θεραπείας σε γαστρικά MALT λεμφώματα αποτελεί αφενός μεν η επιβεβαίωση της παρουσίας του (μειοψηφία *Hp*-αρνητικών γαστρικών MALT λεμφωμάτων), αφετέρου η σωστή εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας και του σταδίου του λεμφώματος.²⁷ Αν και η εκρίζωση του *Hp* συνιστάται για όλες τις περιπτώσεις, πλήρης υποστροφή με χορήγηση μόνο θεραπείας εκριζώσεως αναμένεται μόνο σε περιπτώσεις αρχόμενων γαστρικών MALT λεμφωμάτων. Σε πρόσφατες μελέτες ανακοινώθηκαν περιπτώσεις πολύ περιορισμένου αριθμού ασθενών, που παρουσίασαν πλήρη υποστροφή υψηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων σταδίων I(E) και II(E1) μετά από χορήγηση αντι-*Hp* θεραπείας.^{20,38}

Κατά πόσο το MALT λέμφωμα θεραπεύεται πλήρως μετά από αγωγή εκριζώσεως των *Hp*

Στις περισσότερες μελέτες επετεύχθη στους περισσότερους ασθενείς πλήρης ιστολογική υποστροφή των αρχικών σταδίων MALT λεμφωμάτων και παρέμεινε σταθερή και για >6 χρόνια. Δεν είναι ακόμη σαφή τα αποτελέσματα ως προς τη διάρκεια και τη μονιμότητα της υποστροφής του MALT λεμφώματος μετά από τη θεραπεία εκριζώσεως και ως εκ τούτου απαραίτητο θεωρείται το μεγάλο χρονικό διάστημα παρακολούθησεως.^{27,37,54,57,63,67,73}

Πότε αναμένεται η ιστολογική υποστροφή του MALT λεμφώματος μετά από την αγωγή εκριζώσεως των *Hp*

Στους περισσότερους ασθενείς μετά από τους πρώτους 2-6 μήνες επιτυγχάνεται ιστολογική υποστροφή.³⁷ Σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε καθυστέρηση ανταποκρίσεως μέχρι και 24-27 μήνες.³⁴ Συνετή αναμονή θεωρούνται οι 12 μήνες.^{27,50,51,57}

Αποτυχία πλήρους και μακράς υποστροφής του MALT λεμφώματος μετά από την αντι-*Hp* αγωγή

Συσχετίζεται με απουσία *Hp* λοιμώξεως,^{50,57} παρουσία προϋπάρχοντος αλλά όχι αποκαλυφθέντος υψηλόβαθμου στοιχείου,⁶⁷ διήθηση βαθύτερων στιβάδων του γαστρικού τοιχώματος, λεμφαδενική συμμετοχή (ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα)^{50,57} και έκφραση κυτταρογενετικών διαταραχών.

Η μετάθεση t(11;18) (q21;q21) απουσίαζε σε MALT λεμφώματα που υπέστρεψαν και ήταν παρούσα στο 75% αυτών που δεν υπέστρεψαν.^{2,11,17,32,43,50,58,67,69} Η μετάθεση

t (1;14) (p22;q32) παρατηρήθηκε στο 27% αυτών που δεν υπέστρεψαν και σε κανένα από αυτά που υπέστρεψαν.^{17,49,62,70}

Μετά από την εκρίζωση η *Hp* λοίμωξη μπορεί να υποτροπιάσει σε ποσοστό 1,5%, η υποτροπή δε αυτή μπορεί να συνοδεύεται και από υποτροπή του λεμφώματος, γεγονός που δείχνει την κατασταλτική μάλλον παρά την εκριζωτική επίδραση της αντιβιοτικής θεραπείας στο νεοπλασματικό κλώνο.^{47,61}

Παραμονή μονοκλωνικότητας σε ιστολογική υποτροπή γαστρικών MALT λεμφωμάτων

Παραμονή κλωνικού πληθυσμού σε βιοψίες μετά από τη θεραπεία εκριζώσεως και την ιστολογική υποτροπή του MALT λεμφώματος αναφέρεται στο 33-71% και υποδηλώνει παραμονή λανθάνοντος λεμφωματώδους πληθυσμού και καταστολή όχι απαραίτητως εξαφάνιση του νεοπλασματικού κλώνου σε όλες τις περιπτώσεις.^{3,28,37,53,54,57,60,73} Η τελική έκβαση ασθενών με επιμένουσα μονοκλωνικότητα και πιθανόν λανθάνοντα υποκλινικό λεμφωματώδη πληθυσμό είναι αβέβαιη, η ιστολογική υποτροπή είναι συχνότερη και για το λόγο αυτό συνιστάται μακροχρόνια παρακολούθηση χωρίς λήψη άλλης θεραπείας.^{54,67}

Συμπεράσματα

Οι γενετικές ανωμαλίες στο MALT λέμφωμα είναι ειδικές, αναδεικνύονται και σε υλικό παραφίνης (RT-PCR, FISH) και η γνώση τους είναι χρήσιμη στη διάγνωση και πρόγνωση.

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των BCL10 και MALT1 έχει περιορισμένη εφαρμογή στην κλινική πράξη και δεν είναι ειδική ούτε για κάθε μετάθεση ούτε για το MALT λέμφωμα.

Οι ανθεκτικές στην αντι-*Hp* αγωγή περιπτώσεις σχεδόν πάντοτε παρουσιάζουν τη μετάθεση t(11;18).

Η ανάδειξη της μονοκλωνικότητας με PCR συμβάλλει στη διάγνωση και την παρακολούθηση μετά από τη θεραπεία.

Οι μοριακές μεταβολές στα MALT λεμφώματα αποτελούν στόχους για νέες θεραπείες (επέμβαση στο μονοπάτι BCL10-MALT1 ή στην ενεργοποίηση του NFκB).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arends JE, Bot FJ, Gisbertz IAM, Schouten HC. Expression of CD10, CD75 and CD43 in MALT lymphoma and their usefulness in discriminating MALT lymphoma from follicular lymphoma and chronic gastritis. *Histopathology* 1999;35:209-215.

2. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11 ;18)(q21 ;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1999; 8:979-985.
3. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-1594.
4. Blanco R, Lyda M, Davis B, Kraus M, Fenoglio-Preiser C. Trisomy 3 in gastric lymphomas of extranodal marginal zone B-cell (mucosa-associated lymphoid tissue). Origin demonstrated by Fish in intact paraffin tissue sections. *Hum Pathol* 1999;30:706-711.
5. Burke JS. Extranodal hematopoietic/lymphoid disorders. An introduction. *Am J Clin Path* 1999;111(Suppl.1):S40-S45.
6. Chang CS, Chen LT, Yang JC, et al. Isolation of a *Helicobacter pylori* protein, FidA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117:82-88.
7. Chong JM, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in gastric lymphoma. *Lab Invest* 1997;77 :639-645.
8. de Jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1666-1474.
9. D'Elis MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117:1105-1112.
10. de Mascarel A, Dubus P, Belleanne G, et al. Low prevalence of monoclonal B cells in *Helicobacter pylori* gastritis patients with duodenal ulcer. *Hum Pathol* 1998;29:784-790.
11. Dierlamm J, Baens M, Wodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene AP12 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93:3601-3609.
12. Diss TC, Pan L. Polymerase chain reaction in the assessment of lymphomas. *Cancer Surv* 1997;30:21-44.
13. Du M, Peng H, Singh N, et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1995;86:4587-4593.
14. Dyer MJ. Bcl10 mutations in malignancy. *Br J Cancer* 1999;80:1491.
15. Eck M, Schmauser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997;112:1482-1486.
16. El-Zimaity HM, El-Zaatari FA, Dore AMP, et al. The differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphoma: polymerase chain reaction and paraffin section immunophenotyping. *Mod Pathol* 1999;12:885-893.
17. Farinha P and Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6370-6378.
18. Georgopoulos SD, Triantafyllou K, Farneli M, et al. Molecular analysis of B-cell clonality in *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1616-1620.
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.

20. Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of the stomach with analysis of p53 and K-ras alteration and microsatellite instability. *Int J Oncol* 2001;18:1207-1212.
21. Hoshida Y, Aoozasa K. Lymphoepithelial lesion in MALT lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:130-132.
22. Hummel M, Oeschger S, Barth TF, et al. Wotherspoon criteria combined with B-cell clonality analysis by advanced PCR technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006;55:782-787.
23. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-574.
24. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-127.
25. Isaacson PG and Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
26. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T et al. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15:819-828.
27. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: From concept to cure. *Annals of Oncology* 1999;10:637-645.
28. Isaacson PG, Diss TC, Wotherspoon AC, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibiotics. *Gastroenterology* 1999;117:750-751.
29. Isaacson PG and Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005;205:255-274.
30. Kurtin PJ. How do you distinguish benign from malignant extranodal small B-cell proliferations. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S119-S125.
31. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5061-5066.
32. Liu H, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11 ;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:39-40.
33. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. T(11 ;18)(q21 ;q21) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294.
34. Lo WY, Li JY, Chan YK, et al. Instability of clonality in gastric lymphoid infiltrates: a study with emphasis on serial biopsies. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1582-1592.
35. Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, et al. Bcl10 and MALT1 independent targets of chromosomal translocation in MALT lymphoma cooperate in a novel NF-kappa B signalling pathway. *J Biol Chem* 2001;276:19012-19019.
36. Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T, et al. High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis; a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. *Virchows Arch* 2002;440:376-380.

37. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long term results after sequential histologic and molecular follow up. *Haematologica* 2001;86:609-617.
38. Morgner A, Sutton P, O'Rourke JL, et al. *Helicobacter*-induced expression of Bcl-X(L) in B lymphocytes in the mouse model: a possible step in the development of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Int J Cancer* 2001;92:634-640.
39. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997;79:3-11.
40. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998;152:1271-1279.
41. Neumeister P, Hoefler G, Schmid C, et al. Deletion analysis of the p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology* 1997;112:1871-1875.
42. Ohashi S, Segawa K, Okamura S, et al. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2000;88:2210-2219.
43. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-type). *Cancer Res* 1997;57:3944-3948.
44. Peng H, Chen G, Du M, et al. Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1996;148:643-648.
45. Peng H, Diss T, Isaacson PG, et al. C-myc gene abnormalities in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *J Pathol* 1997;181:381-386.
46. Peng H, Ranaldi R, Diss TC, et al. High frequency of CagA+ *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol* 1998;185:409-412.
47. Pinotti G, Chini C, Capella C. Most gastric low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue persist after *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Int Med* 2000;132:846.
48. Remstein ED, Kurtin PJ, Einerson RR, et al. Primary pulmonary MALT lymphomas show frequent and heterogenous cytogenetic abnormalities, including aneuploidy and translocations involving API2 and MALT1 and IGH and MALT1. *Leukemia* 2004;18:156-160.
49. Ruland J, Duncan GS, Elia A, et al. Bcl10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF-kappaB and neural tube closure. *Cell* 2001;104:33-42.
50. Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
51. Sackman M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT lymphoma study group. *Gastroenterology* 1997;113:1087-1090.
52. Sanchez-Izquierdo D, Buchonnet G, Siebert R, et al. MALT1 is deregulated by both chromosomal translocation and amplification in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;101:4539-4546.

53. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: Histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996;87:1255-1260.
54. Savio A, Zamboni G, Capelli P, et al. Relapse of low grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication: true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocols adequacy. *Rec Res Cancer Res* 2000;156:116-124.
55. Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, et al. Distinct B-cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000;190:47-54.
56. Sorrentino D, Ferraccili G, DeVita S, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996;38:837-840.
57. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
58. Stoffel A, Rao PH, Louie DC, et al. Chromosome 18 breakpoint in t(11;18)(q21;q21) translocation associated with MALT lymphoma is proximal to BCL2 and distal to DCC Genes Chromosomes. *Cancer* 1999;24:156-159.
59. Streubel B, Huber D, Wohrer S, et al. Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *Clin Cancer Res* 2004;10:476-480.
60. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113:S61-64.
61. Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. Long-term follow-up of disappearance of gastric mucosa associated lymphoid tissue after anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1849-1852.
62. Willis TG, Jaydayel DM, Du MQ, et al. Bcl-10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B-cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999;96:35-45.
63. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.
64. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-2004.
65. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1999;338:1175-1176.
66. Wundisch T, Neubauer A, Stolte M, et al. B-cell monoclonality is associated with lymphoid follicles in gastritis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:82-887.
67. Wundisch TH, Thiede CH, Mogner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024.
68. Ye H, Dogan A, Karran L, et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue: nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000;157:1147-1154.
69. Ye H, Liu H, Atlygalle A, et al. Variable frequencies of t(11:18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102:1012-1013.

70. Ye H, Gong L, Liu H, et al. Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H. pylori* eradication. *Gut* 2006;55:137-138.
71. Yoshino T, Omonishi K, Kobayashi K, et al. Clinicopathological features of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B cell lymphomas without MALT lymphoma features. *J Clin Pathol* 2000;53:187-190.
72. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid –tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804-810.
73. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Review article. *Blood* 2000;96:410-419.