

# Διάγνωση και θεραπεία σε MALT λέμφωμα

*Μαρία Φαμέλη-Παυλάκη*

Τα λεμφώματα αντιπροσωπεύουν μια συχνή αιτία θανάτου στις βιομηχανικές δυτικές χώρες και η συχνότητά τους φαίνεται ότι αυξάνεται τις τελευταίες δύο-τρεις δεκαετίες. Σύμφωνα με δεδομένα του SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) η συχνότητά τους έχει αυξηθεί κατά 80% περίπου στις ΗΠΑ από το 1973, με ανάλογα ποσοστά και στις Ευρωπαϊκές χώρες. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι αυτή η αύξηση είναι μεγαλύτερη στα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από ότι στα λεμφαδενικά.

Τα μη Hodgkin λεμφώματα (NHL) τα οποία εντοπίζονται σε εξω-λεμφαδενικές θέσεις διαχωρίζονται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή και αντιπροσωπεύουν το 25-40% του συνόλου των NHL. Αφορούν κυρίως σε λεμφώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, ακολουθούμενα από τα λεμφώματα του στομάχου, του εντέρου και του δέρματος.

Τα λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα αντιπροσωπεύουν το 30%-40% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων και το 4%-20% όλων των περιπτώσεων λεμφωμάτων.

## Ταξινόμηση

Πρώτη η ταξινόμηση REAL, περιέλαβε τα MALT λεμφώματα, σαν ένα περιφερικό νεόπλασμα από κύτταρα Β-κυτταρικής προέλευσης, μέσα στην ευρύτερη ομάδα των

λεμφωμάτων που προέρχονται από το κύτταρο της οριακής ζώνης (marginal zone B-cell lymphomas (MZLs), δεδομένου ότι το κύτταρο της οριακής ζώνης θεωρείται το φυσιολογικό τους αντίστοιχο. Πιο πρόσφατα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization (WHO) στο σύστημα ταξινόμησής του, θεωρεί ότι τα λεμφώματα από το κύτταρο της οριακής ζώνης περιλαμβάνουν τρεις υπότυπους: λεμφαδενικό, εξωλεμφαδενικό (τύπου MALT) και σπληνικό.

Το πρωτοπαθές γαστρικό λέμφωμα είναι δεύτερο σε συχνότητα μετά το αδενοκαρκίνωμα, και εμφανίζει μία σταδιακή αύξηση παγκοσμίως. Το γαστρικό MALT λέμφωμα αποτελεί το δεύτερο συχνότερο λέμφωμα στο στομάχι (38%), μετά το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (59%). Αντίθετα, διήθηση του στομάχου από νόσο Hodgkin (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) είναι ιδιαίτερα σπάνια.

### Ιστολογία

Σε ιστολογικό επίπεδο, τα MALT λεμφώματα χαρακτηρίζονται από διάχυτη ανάπτυξη μικρών, ενίοτε μονοκυτταροειδούς τύπου κυττάρων. Δύο ιστολογικές παράμετροι αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα: ο εποικισμός βλαστικών κέντρων (follicular colonization) και διήθηση ή/και καταστροφή αδενικών σχηματισμών (lymphoepithelial lesion).

### Ανοσοϊστοχημεία

Από ανοσοϊστοχημικής άποψης τα MALT λεμφώματα δεν έχουν ένα ιδιαίτερο αντιγονικό προφίλ. Ο ανοσοφαινότυπος των MALT λεμφωμάτων μιμείται αυτόν των B-κυττάρων της οριακής ζώνης που υπάρχει στον σπλήνα, στις Παύερες πλάκες του εντέρου και στους λεμφαδένες.

### Ανίχνευση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori* – *Hp*)

Δεδομένου ότι η δυνατότητα ανίχνευσης του *Hp* διαφέρει αναλόγως της μεθόδου (π.χ. Giemsa stain 26%, Rapid Urease Test 50%, Anti-CagA IgG 67,5%), για να θεωρήσουμε ότι έχουμε *Hp* θετικότητα, χρησιμοποιούμε όλες τις διαγνωστικές δυνατότητες [Καλλιέργεια, Ιστολογία (H&E και ανοσοϊστοχημεία), Ορολογικά (τίτλος αντισωμάτων), Τεστ ουρεάσης]. Το λέμφωμα θεωρείται *Hp* θετικό εάν ένα ή περισσότερα από τα τεστ είναι θετικά και αρνητικό μόνον εάν είναι όλα τα τεστ αρνητικά.

### Κλινικά στοιχεία

Από κλινικής άποψης, τα γαστρικά MALT λεμφώματα εμφανίζονται σε μέση ηλικία 56 – 61 έτη (εύρος 26 – 87), με μικρή υπεροχή των ανδρών (~62%), συνδέονται

με το *Hp* (~76%), κύριο κλινικό τους σύμπτωμα είναι η δυσπεψία (76%), σπανιότερη η αιμορραγία (11%), ενώ χαρακτηρίζονται από κλινικό στάδιο I στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

### Χρωμοσωμιακές αλλοιώσεις

Τα MALT λεμφώματα χαρακτηρίζονται από χρωμοσωμιακές διαταραχές. Αυτές μπορεί να είναι είτε αριθμητικές [π.χ. τρισωμίες, είτε δομικές (π.χ. μεταθέσεις)]. Ειδικότερα:

- 1) Αριθμητικές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες: Συχνές είναι οι τρισωμίες κυρίως στα χρωμοσώματα 3, 12, 18 (Πίνακας 1).
- 2) Χρωμοσωμιακές μεταθέσεις: Μοναδικές για τα MALT λεμφώματα είναι τουλάχιστον τέσσερις μεταθέσεις χρωμοσωμάτων οι οποίες συνολικά εμφανίζονται στο 65% των περιπτώσεων
  - t(11;18)(q21;q21) / API2-MALT1
  - t(1;14)(p22;q32) /IGH-BCL10
  - t(14;18)(q32;q21) / IGH-MALT1
  - t(3;14)(p14;q32) / IGH-FOXP1

Η **μετάθεση t(11;18)(q21;q21)** ανιχνεύεται σε 18%–53% των περιπτώσεων σε όλες τις ανατομικές περιοχές ανάπτυξης MALT λεμφώματος, είναι η πιο συχνή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία στα MALT λεμφώματα, δεν έχει περιγραφεί σε κανένα άλλο είδος λεμφώματος, και δεν συνοδεύεται από άλλες γενετικές αλλοιώσεις. Στα γαστρικά MALT λεμφώματα η μετάθεση απαντά στο 20% των περιπτώσεων. Η μετάθεση 11;18 προκαλεί τη συνένωση δύο γονιδιακών τμημάτων, με αποτέλεσμα τη συγχώνευση του γονιδίου API2 (γονίδιο αναστολής απόπτωσης (apoptosis inhibitor 2 gene) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q21, με το γονίδιο MALT1 (MALT lymphoma associated) στο χρωμόσωμα 18q21. Η επίδραση αυτής της συνένωσης είναι καθοριστική στην ογκογένεση αυτού του τόσο ιδιαίτερου νεοπλασματος, δεδομένου ότι το προϊόν αυ-

**Πίνακας 1.** Ποσοστά τρισωμιών από μελέτη (Bernasconi et al, 2008) 203 περιπτώσεων λεμφωμάτων και 54 περιπτώσεων *Hp*-γαστρίτιδας.

	Αριθμός	Τρισωμία				Gain X
		1	3	12	18	
<i>Hp</i> -γαστρίτιδα	54	0	0	0	0	0
MALT	115	3.3	<b>44.4</b>	12.3	19	36
MALT+DLBL	75	11.1	<b>42.2</b>	<b>26.5</b>	22	34
De novo DLBL	13	<b>42.9</b>	10.0	11.1	36.4	36
	257					

τής της μετάθεσης, είναι μία χιμαιρική πρωτεΐνη η API2-MALT1, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα  $\kappa$ B (nuclear factor (NF)- $\kappa$ B). Ο τελευταίος αυτός με τη σειρά του επιταχύνει τη μεταγραφή ενός αριθμού γονιδίων που ενέχονται στην ανοσία του οργανισμού, στην απάντηση σε φλεγμονές και στην αναστολή της απόπτωσης, η οποία δίνει πλεονέκτημα επιβίωσης στα λεμφωματώδη κύτταρα.

Η **μετάθεση t(1;14)(p22;q32)** είναι πολύ λιγότερο συχνή (λιγότερο από 5% των λεμφωμάτων), αλλά πιο ειδική και ανιχνεύεται στα λεμφώματα του στομάχου και του πνεύμονα.

Η **μετάθεση t(14;18)(q32;q21)** έχει ανιχνευθεί σχετικά πρόσφατα και ανιχνεύεται στο 2-18% των MALT λεμφωμάτων, στις διάφορες μελέτες.

Η **μετάθεση t(3;14)(p14;q32)** είναι η πιο πρόσφατη μετάθεση που έχει ανιχνευθεί και έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκφραση του "forkhead box (FOX)P1 mRNA και της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Μελέτες βρήκαν την πρωτεΐνη FOXP1, η οποία είναι το αποτέλεσμα της ως άνω μετάθεσης και σε γαστρικό λέμφωμα και σε διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα B-κύτταρα.

### **Παθογενετικός μηχανισμός των μεταθέσεων**

Είναι αξιοσημείωτο, ότι τα γονίδια που σχηματίζονται από 3 τουλάχιστον από αυτές τις μεταθέσεις συμμετέχουν παθογενετικά σε ένα και μόνο, κοινό ογκογενετικό μονοπάτι, με αποτέλεσμα την συνεχή ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), προσδίδοντας έτσι στο κύτταρο σαφή αντι-αποπτωτική δυνατότητα.

### **Προγνωστικοί παράγοντες**

Ο κριτικός παθογενετικός ρόλος του *Hp*, για τα γαστρικά MALT λεμφώματα, είναι δεδομένος και το *Hp* αποτελεί το μοντέλο της ογκογενετικής ικανότητας ενός βακτηριδίου. Ξέρουμε ότι περίπου το 75% των ασθενών με γαστρικό MALT λέμφωμα μπαίνει σε πλήρη ύφεση με αντι-*Hp* αντιβιοτική αγωγή και ότι η εκρίζωση του *Hp* αποτελεί θεραπεία επιλογής για ασθενείς με εντοπισμένη νόσο. Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου, ή *Hp*-αρνητικούς, ή ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά, χρησιμοποιούνται άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Εκτός όμως από την παρουσία του *Hp*, νεώτερα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η ανταπόκριση ενός λεμφώματος στην αντιβιοτική αγωγή είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο. Οι επί μέρους παράγοντες οι οποίοι δυνατόν να σχετίζονται με την ανταπόκριση ενός γαστρικού MALT λεμφώματος στην αντιβιοτική αγωγή, συνοπτικά είναι:

## Ανοσολογικό υπόστρωμα ξενιστή

Η σχέση του MALT λεμφώματος με ανοσολογικούς μηχανισμούς διαφαίνεται σημαντική. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το 39% των ασθενών με MALT λέμφωμα έχουν υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα. Οι ασθενείς αυτοί είναι κυρίως γυναίκες, νεώτερης ηλικίας από το μέσο όρο, και εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση σε *Hp*-θεραπεία. Ασθενείς με αυτοάνοσο νόσημα και MALT λέμφωμα έχουν συχνά μεταλλαγμένο το γονίδιο *fas*, το οποίο είναι γνωστό ότι συνδέεται με ανοχή στην θεραπεία. Εξάλλου, βρέθηκε ότι ανοσοσφαιρίνες προερχόμενες από τα νεοπλασματικά κύτταρα, δεν αναγνωρίζουν το *Hp*, ενώ ταυτόχρονα αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα. Τέλος, έχει ανακοινωθεί ότι, μεταξύ των Β-λεμφωμάτων, τα MALT λεμφώματα διαθέτουν ένα μοναδικό προφίλ αντισωμάτων: το 18% των γαστρικών και το 41% των λεμφωμάτων των σιελογόνων αδένων εκφράζουν Β-κυτταρικούς αντιγονικούς υποδοχείς με έντονη ομολογία προς ρευματοειδείς παράγοντες.

## Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού - *Hp* αρνητικά MALT λεμφώματα

Παρά το γεγονός ότι οι πληροφορίες για τα *Hp*-αρνητικά MALT λεμφώματα του στομάχου είναι περιορισμένες, αρχίζουν να εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία αξιόλογες σειρές. Τα *Hp*-αρνητικά MALT λεμφώματα του στομάχου αντιπροσωπεύουν το 12%-28% των περιπτώσεων, δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στη μέση ηλικία και στο φύλο, και έχουν: συχνότερη εντόπιση στον εγγύς στόμαχο (70%), συχνά διηθούσ υποβλεννογόνο και ορογόνο (70%), ενώ σε μοριακό επίπεδο, η συχνότητα της *t*(11;18) εγγίζει το 100%. Ένα ποσοστό 9%-29% φαίνεται ότι ανταποκρίνεται στην αντιβιοτική θεραπεία, ενώ το σύνολο σχεδόν (92%) ανταποκρίνεται στην ακτινοβολία. Όταν όμως υπάρχει και στοιχείο υψηλής κακοήθειας δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ *Hp*+ και *Hp*- λεμφωμάτων. Σε ευρωπαϊκό πληθυσμό τα δημοσιευμένα περιστατικά είναι πολύ λίγα. Πάντως πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι όταν οι *Hp*-αρνητικοί ασθενείς είναι σε αρχικό στάδιο, η αντιβίωση έχει αποτέλεσμα.

## Στάδιο νόσου

Το βάθος της διήθησης του τοιχώματος του στομάχου συνδέεται στενά με μειωμένη ανταπόκριση σε αντι-*Hp*-θεραπεία. Παράλληλα, διήθηση των λεμφαδένων της περιοχής (που συμβαίνει περίπου στο 15-30% των γαστρικών MALT λεμφωμάτων) σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη ανταπόκριση τόσο στην αντιβιοτική θεραπεία όσο και στις άλλες θεραπείες. Έτσι γαστρικά λεμφώματα σταδίου 2E και πάνω δεν αναμένεται να ανταποκριθούν σε αντι-*Hp*-θεραπεία, ενώ τα σταδίου 1E και ιδιαίτερα όσα περιορίζονται στο βλεννογόνο, αναμένεται να ανταποκριθούν στο 80% των περιπτώσεων. Παρά το γεγονός ότι τα MALT λεμφώματα παραμένουν εντοπισμένα στην

πλειονότητα των περιπτώσεων, πρέπει να έχουμε υπ' όψιν ότι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι 25-35% αυτών των λεμφωμάτων (πιο συχνά τα μη-γαστρικά από τα αντίστοιχα γαστρικά) μπορεί να εμφανίζονται με διεσπαρμένη νόσο και σε πολλές περιπτώσεις, παρατηρείται συμμετοχή πολλαπλών εξωλεμφαδενικών περιοχών. Ο μυελός των οστών είναι διηθημένος περίπου στο 15% των περιπτώσεων, ενώ λιγότερο από 10% των ασθενών έχουν διήθηση απομακρυσμένων λεμφαδένων.

### **Ιστολογικά χαρακτηριστικά**

Όταν το χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα έχει και στοιχείο υψηλής κακοήθειας, τότε συνοδεύεται με χειρότερη πρόγνωση, δηλαδή, μειωμένη ανταπόκριση σε θεραπεία, μικρότερο διάστημα ελεύθερο νόσου και μειωμένη επιβίωση, από ότι οι ασθενείς με μόνο χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα. Η προγνωστική σημασία της παρουσίας διάσπαρτων μεγάλων Β-κυττάρων μέσα στον χαμηλής κακοήθειας λεμφικό πληθυσμό, χωρίς όμως σαφή στοιχεία λεμφώματος υψηλής κακοήθειας (Diffuse Large B-cell Lymphoma – DLBL), δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Κάποιοι ερευνητές βρήκαν ότι τα γαστρικά MALT λεμφώματα που περιέχουν >1%-5% διάσπαρτα μεγάλα Β-κύτταρα, χωρίς σαφές στοιχείο υψηλής κακοήθειας, είχαν χειρότερη επιβίωση μετά ακτινοβολία ή αντέδρασαν λιγότερο σε αντι-*Hp* θεραπεία. Άλλες ωστόσο έρευνες απέτυχαν να δείξουν ανάλογα ευρήματα. Παραδόξως πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι ασθενείς με αρχόμενο στάδιο διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα έδειξαν ανταπόκριση στα αντιβιοτικά.

### **Ανοσοϊστοχημικές παράμετροι**

Εκτός από τους κλασσικούς προγνωστικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες (ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού, έκφραση p53 κ.ά.) συνεχώς νέοι δείκτες εμφανίζονται με σκοπό να βοηθήσουν ουσιαστικά στην καλύτερη πρόγνωση των λεμφωμάτων. Ειδικά για τα MALT λεμφώματα του στομάχου, εν συντομία αναφέρουμε ορισμένους από τους πιο πρόσφατα μελετηθέντες ανοσοϊστοχημικούς δείκτες.

- Η ανοσοϊστοχημική μελέτη της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης BCL10 έχει στενή σχέση με την ύπαρξη μεταθέσεων και την ανταπόκριση ή μη στην αντι-*Hp* θεραπεία.
- Έντονη έκφραση της πρωτεΐνης FoxP1 στα MALT λεμφώματα, φαίνεται να συνδέεται με κυτταρική πολυμορφία, τρισωμίες 3/18 και κακή πρόγνωση, συνοδευόμενη από εκτροπή προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.
- Το p27 υπάρχει μόνο στα γαστρικά MALT λεμφώματα και απώλεια του p27 σημαίνει *Hp*-ανεξαρτησία και δυνητική εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.
- Υπερέκφραση των κινασών CARD και CARMA σχετίζεται με ανάπτυξη ή εξέλιξη προς DLBL, ιδίως σε *Hp*-αρνητικούς ασθενείς.

### **Προγνωστική αξία των τρισωμιών**

Η παρουσία τρισωμιών, ειδικότερα δε της τρισωμίας 18, ι) σχετίζεται με αυξημένο στάδιο νόσου και ιι) αποτελεί δείκτη πτωχής πρόγνωσης ακόμα και για ασθενείς με χειρουργηθέν γαστρικό MALT λέμφωμα.

### **Προγνωστικός ρόλος των μεταθέσεων**

Ο ρόλος της μετάθεσης (11;18) θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός. Τα MALT λεμφώματα που φέρουν τη μετάθεση (11;18):

- Δεν ανταποκρίνονται στα αντιβιοτικά και
- Συχνά εμφανίζονται με προχωρημένο στάδιο νόσου.
- Έχουν χαμηλό κίνδυνο να υποστούν και άλλες γενετικές αλλοιώσεις και άρα χαμηλό κίνδυνο εκτροπής.
- Συνδέονται συχνά με λοίμωξη από CagA –θετικά στελέχη του *Hp*.

### **Η σημασία της ελάχιστης ιστολογικής νόσου**

Σε μεγάλες σειρές ασθενών με ελάχιστη ιστολογική νόσο και με μακρό χρόνο παρακολούθησης, βρέθηκε ότι ουσιαστικά το 1/3 αυτών των ασθενών μπαίνει σε πλήρη ύφεση μετά τον ένα χρόνο, το 1/3 έχει σταθερή ιστολογική νόσο και μόνο το 6% υποτροπιάζει ή εξελίσσεται. Δηλαδή συνολικά το 94% των ασθενών έχουν πολύ καλή πορεία.

### **Η σημασία της παρουσίας β-μονοκλωνικότητας σε γαστρικές βιοψίες μετά θεραπεία**

Με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction-PCR), οι επιστήμονες άρχισαν να παρακολουθούν ασθενείς για την παρουσία στοιχείων «μοριακής ύφεσης». Από πολλές ομάδες (German MALT Lymphoma Study Group, International Extranodal Lymphoma Study Group, United Kingdom Lymphoma Group) με μακρόχρονη παρακολούθηση ασθενών με γαστρικό λέμφωμα τύπου MALT, αναφέρεται ότι το 45% - 80% των ασθενών δυνατόν να εμφανίζει παραμονή της Β-μονοκλωνικότητας, παρά την απουσία ιστολογικών στοιχείων λεμφώματος για διάστημα από 33 μήνες έως και 10 έτη. Το εύρημα αυτό δεν φαίνεται να αποτελεί στοιχείο υποτροπής, ή αυξημένου κινδύνου υποτροπής. Το γεγονός ότι η Β-μονοκλωνικότητα που ανιχνεύεται με την PCR μπορεί να παραμένει ακόμα και μετά την εξαφάνιση των ιστολογικών ευρημάτων του MALT λεμφώματος, υποδηλώνει ότι η αντι-*Hp*-θεραπεία μπορεί να καταστέλλει, αλλά να μην εξαλείφει τους λεμφωματικούς κλώνους. Μία πρόσφατη μελέτη των IgVh αλληλουχιών σε ασθενείς με MALT λέμ-

φωμα στομάχου ανακάλυψε αστάθεια των κλώνων (clonal instability), συνεχιζόμενες σωματικές υπερμεταλλάξεις (ongoing somatic hypermutation) και αντιγονική επιλογή (antigen selection) μετά την εκρίζωση του *Hp*.

### **Προγνωστικοί παράγοντες για υποτροπή λεμφώματος μετά θεραπεία εκρίζωσης**

Αυτοί είναι:

1. Ύπαρξη της μετάθεσης 11;18
2. Επαναμόλυνση από *Hp*
3. Διήθηση λεμφαδένων
4. Κλινικό στάδιο: βάθος διήθησης γαστρικού τοιχώματος
5. Πυρηνική έκφραση της BCL10 πρωτεΐνης.

### **Νέα ομαδοποίηση**

Κυρίως από κέντρα της Ασίας (ενδημικές περιοχές), με μεγάλες σειρές ασθενών, αρχίζει να διαφαίνεται η τάση διαίρεσης των γαστρικών MALT λεμφωμάτων σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τη θετικότητα τους στο *Hp* και την ύπαρξη της μετάθεσης 11;18. Βρέθηκε ότι η *Hp* θετικότητα είναι ανεξάρτητη από i) την *Hp* ανταπόκριση και ii) την παρουσία της μετάθεσης.

Ειδικότερα, μελέτησαν 115 γαστρικά MALT λεμφώματα και τα χώρισαν σε 3 ομάδες, με σαφείς προγνωστικές διαφορές (Πίνακες 2 & 3)

### **Ομάδα Α**

Αντιπροσωπεύει το 63% των περιπτώσεων, με ισόποση σχεδόν αναλογία ανδρών/γυναικών, χαμηλή λεμφαδενική συμμετοχή (7%), χαμηλό στάδιο (I) νόσου (89%),

**Πίνακας 2.** Παρουσία *Hp* ανά ομάδα (Inagaki H, 2004).

<b>Ομάδα</b>	<b>Αριθμός Ασθενών</b>	<b><i>Hp</i>+</b>	<b><i>Hp</i>-</b>
A	72 (63%)	72	0
B	22(19%)	17	5
Γ	21 (18%)	10	11

<b>Ομάδα</b>	<b>Σύνολο</b>	<b><i>Hp</i>+</b>	<b><i>Hp</i>-</b>
A+B	94	89 (95%) στ. σημ.	5
Γ	21	10 (48%)	11

**Πίνακας 3.** Μελέτη σε 87 γαστρικά MALT λεμφώματα (Nakamura T, 2008).

Ομάδα	Ανταπόκριση σε <i>Hp</i>	t(11;18)	Αριθμός	%	Παρατηρήσεις
A	+	-	56	65	Οι περισσότεροι ασθενείς σε πλήρη ύφεση μέσα σε 2-3 μήνες και κράτησε 3-134 μήνες (μ.ο. 51). Υποτροπή: 1
B	-	-	16	19	Πλήρης ύφεση με: • Ακτινοβολία: 13 • ΧΜΘ: 5 • Γαστρεκτομή: 2
Γ	-	+	14	16	1 ασθενής Ca πνεύμονα, 1 ασθενής αδеноCa στομάχου

διήθηση γαστρικού τοιχώματος κυρίως επιφανειακή (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος 97%), πυρηνική έκφραση BCL10 χαμηλή (7%) και πολύ καλή κλινική πορεία: 100% των ασθενών παρέμειναν σε πλήρη ύφεση μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 33 μήνες. Η θεραπεία εκρίζωσης αναμένεται στο 83% των περιπτώσεων.

Σε αυτήν την ομάδα ανεξάρτητες παράμετροι για ανταπόκριση σε θεραπεία είναι:

- i) Η απουσία της 11;18 (παρουσία της δηλώνει αυτόματα αντίσταση στη θεραπεία).
- ii) Η παρουσία του *Hp*, και
- iii) Κλινικό στάδιο και επιπολής διήθηση του τοιχώματος (παράμετροι που δηλώνουν ανταπόκριση).

Από τους 4 ανωτέρω παράγοντες, βασικότερος θεωρείται η παρουσία της 11;18.

### Ομάδα Β

Αντιπροσωπεύει το 19%, λεμφαδενική συμμετοχή στο 27%, κλινικό στάδιο:  $\geq$  II 41%.

Η διήθηση του γαστρικού τοιχώματος είναι συχνά εν τω βάθει (33%), ενώ με ακτινοθεραπεία ή/και ΧΜΘ μπήκαν σε πλήρη ύφεση το 54%. Εμφανίζει χαρακτηριστικά ανάλογα με την ομάδα Γ (συχνή λεμφαδενική συμμετοχή, αυξημένο βάθος διήθησης τοιχώματος, αυξημένο κλινικό στάδιο). Αλλά έχει αυξημένο ποσοστό (23%) παρουσίας συνιστώσας από μεγάλα κύτταρα, εύρημα που δεν υπάρχει στην ομάδα Γ. Δεδομένου ότι το στοιχείο υψηλής κακοήθειας θεωρείται ότι έχει χειρότερη πρόγνωση, πιθανόν τότε αυτή η ομάδα (Β) να περιλαμβάνει και MALT λεμφώματα, με

άλλες γενετικές αλλοιώσεις.

Μεταξύ των ομάδων Α και Β δεν παρατηρούνται ειδικές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες και έτσι είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν πριν την *Hp*-θεραπεία.

Αν και βιβλιογραφικά υπάρχουν αναφορές για την παρουσία γονιδιακών βλαβών σε 11;18 αρνητικά MALT λεμφώματα, αυτές οι αναφορές δεν διαφοροποιούν μεταξύ ομάδων Α ή Β. Άλλες εν τούτοις μελέτες έχουν δείξει ότι πολλές γονιδιακές αλλοιώσεις εμφανίζονται στην ομάδα Β, πολλές από αυτές παρόμοιες με των DLBL με τρισωμία 3. Πιθανότατα λοιπόν αυτές οι αλλοιώσεις έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανθεκτικότητα της ομάδας Β στην *Hp*-θεραπεία.

### **Ομάδα Γ**

Αντιπροσωπεύει το 18% των περιπτώσεων, με σαφή υπεροχή των ανδρών (άνδρες/γυναίκες: 16/5), προχωρημένο στάδιο νόσου (>=II 38%) και IV 29%), σχετικά συχνή εν τω βάθει διήθηση του γαστρικού τοιχώματος (25%) και χαρακτηρίζεται από χαμηλό ποσοστό *Hp*-λοίμωξης, ενώ η πυρηνική έκφραση της πρωτεΐνης BCL10 είναι περίπου 43%. Ιστολογικά δεν υπήρξε καμία περίπτωση με μεγάλα κύτταρα.

**Πρόγνωση της ομάδας Γ:** Η ομάδα Γ θεωρείται ότι έχει καλή πρόγνωση. Αναφορικά με την εξέλιξη της, υπάρχουν μελέτες όπου αναφέρεται αυξημένη πιθανότητα άπω μεταστάσεων του γαστρικού MALT λεμφώματος, χωρίς αυτό να αποτελεί απαραίτητα κακό προγνωστικό δείκτη, εκτός αν υπάρξει εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα. Εν τούτοις γαστρικό καρκίνωμα μπορεί να αναπτυχθεί σε μακροχρόνια παρακολούθηση. Ειδικότερα, μακρά ενδοσκοπική παρακολούθηση ανίχνευσε αρχόμενο καρκίνωμα στομάχου, στην ίδια εντόπιση με αυτήν του λεμφώματος, σε αυτούς τους ασθενείς, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 9,5 χρόνια (2.5 – 17 χρόνια) μετά την διάγνωση του λεμφώματος και στο παρασκεύασμα της γαστρεκτομής υπήρχε υπολειμματικό γαστρικό MALT λέμφωμα σε όλες τις περιπτώσεις.

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι i) η μακροχρόνια πορεία των μη θεραπευμένων 11;18+ γαστρικών MALT λεμφωμάτων είναι καλή και ii) ότι παρατεινόμενο υπολειμματικό λέμφωμα συνιστά επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Σημειώνεται ότι δεν βρέθηκαν περιπτώσεις με στοιχείο υψηλής κακοήθειας. Επίσης, αν και ανθεκτικοί στη θεραπεία και σε προχωρημένο στάδιο, δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι από τη νόσο, ή υποτροπές.

Επομένως πιθανότατα υπάρχουν δύο γενετικές διαδικασίες στις οποίες ενέχεται η μετάθεση 11;18.

1. Στην εξέλιξη από όγκο εξαρτώμενο από φλεγμονή (inflammation-dependent tumor) σε ανεξάρτητο όγκο (inflammation-independent tumor) και
2. *de novo* ανάπτυξη όγκου ανεξάρτητου από φλεγμονή (inflammation-independent tumor).

Εξάλλου η χαμηλή συχνότητα *Hp*-λοίμωξης (48%) συνηγορεί υπέρ ανάπτυξης τους χωρίς τη βοήθεια υποκείμενης φλεγμονής.

Συμπερασματικά: Από τις μη ανταποκρινόμενες περιπτώσεις, προσοχή χρειάζεται για ανάπτυξη δεύτερης νεοπλασίας χρειάζεται η τρίτη ομάδα.

### **Πού βρισκόμαστε σήμερα;**

Εν τούτοις, παραμένουν αναπάντητα ακόμα, τα εξής ερωτήματα:

- Υπάρχουν άγνωστα μέχρι στιγμής αντιγόνα τα οποία κατευθύνουν την ανάπτυξη του γαστρικού MALT λεμφώματος;
- Μπορούν τα γαστρικά MALT λεμφώματα να θεραπευθούν μόνο με εκρίζωση του *Hp*;
- Κατά πόσον οι μακροχρόνιες μοριακές υφέσεις μπορούν να μεταφραστούν σε πλήρη ίαση;

Από κλινικής άποψης, προτείνεται:

1. Η στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση των θεραπευμένων με αντιβιοτικά ασθενών.
2. Τεκμηρίωση της εκρίζωσης του *Hp*.
3. Λήψη πολλαπλών ενδοσκοπικών βιοψιών 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.
4. Εάν υπάρχει ιστολογικά πλήρης ύφεση επανάληψη των ενδοσκοπήσεων κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια και μετά ανά έτος.
5. Εάν υπάρχει μερική ανταπόκριση, η ενδοσκόπηση πρέπει να γίνεται κάθε 3 μήνες, για έλεγχο της ιστολογικής ύφεσης του λεμφώματος.
6. Εάν δεν υπάρχει ιστολογική ύφεση μετά 3 μήνες ή μόνον μερική ύφεση μετά 6 μήνες, ο ασθενής θα πρέπει να θεραπεύεται με άλλα μέσα: π.χ. χημειοθεραπεία, θεραπεία με αντισώματα, ακτινοβολίες, ή χειρουργική αντιμετώπιση.

### **ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Bacon CM, Du MQ, Dodan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol* 2007;60:361-372.
- Bernasconi B, Karamitopoulou-Diamantis E, Tornillo L, et al. Chromosomal instability in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a fluorescent in situ hybridization study using a tissue microarray approach. *Hum Pathol* 2008;39:536-542.
- Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Oncologist* 2006;11:1100-1117.
- Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2006;136:521-538.

- Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1560-1567.
- Kuo SH, Chen LT, Wu MS, et al. Long term follow-up of gastrectomized patients with MALT lymphoma: need for a revisit of surgical treatment. *Ann Surg* 2008;247:265-269.
- Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma. *Gut* 2007;56:1358-1363.
- Nakamura T, Seto M, Tajika M, et al. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2008;103:62-70.
- Sagaert X, De Wolf-Peeters C, Noels H, Baens M. The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? *Leukemia* 2007;21:389-396.
- Terai S, Iijima K, Kato K, et al: Long-term outcomes of gastric MALT lymphomas after *Hp*-eradication therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:79-87.