

## **ΒΡΑΧΕΙΑ ΟΜΙΛΙΑ**

**Γαστρικό λέμφωμα. Ανάλυση-επεξήγηση της ιστοπαθολογικής έκθεσης: συστάσεις προς τους κλινικούς ιατρούς**

## Γαστρικό λέμφωμα. Ανάλυση-επεξήγηση της ιστοπαθολογικής έκθεσης: συστάσεις προς τους κλινικούς ιατρούς

### Χ. Σπηλιάδη

Παθολογοανατόμος Διευθύντρια Ιατρικού Κέντρου Αθηνών

### Ορισμός

Τα πρωτοπαθή γαστρικά λεμφώματα ορίζονται σαν λεμφώματα αναπτυσσόμενα εξαρχής στον στόμαχο<sup>1</sup>. Οιοσδήποτε ιστολογικός υπότυπος μπορεί να παρουσιασθεί στον στόμαχο αλλά οι δυο κύριοι ιστολογικοί υπότυποι, σε ποσοστό >90% των περιπτώσεων είναι εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από την οριακή ζώνη του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου (MALT λεμφώματα) και διάχυτα Β-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα. Ανάλογα με το κύτταρο προέλευσης τα λεμφώματα του στομάχου διακρίνονται σε Β και Τ λεμφώματα και είναι σχεδόν αποκλειστικά Non-Hodgkin λεμφώματα.

### Επιδημιολογία

#### Επίπτωση

Το γαστρικό λέμφωμα αποτελεί ποσοστό 5%-10% όλων των γαστρικών κακοηθειών και η επίπτωσή του αυξάνεται παγκόσμια, γεγονός οφειλόμενο εν μέρει στην βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Ποσοστό 30%-60% των πρωτοπαθών γαστρικών λεμφωμάτων είναι MALT λεμφώματα και τα λοιπά είναι πρωτοπαθή γαστρικά διάχυτα Β-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στην επίπτωση του γαστρικού MALT λεμφώματος το οποίο εν μέρει μόνο σχετίζεται με τη λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Επ).

#### MALT λέμφωμα στομάχου

Ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος δεν περιέχει λεμφικό ιστό, έτσι ο αντιδραστικός λεμφικός ιστός σε αυτή τη θέση είναι επίκτητος και οφείλεται κατά κύριο λόγο στην μακροχρόνια λοίμωξη από Επ<sup>2</sup>.

Η πυκνότητα και η ανιχνευσιμότητα της λοίμωξης από Επ μειώνεται στη διάρκεια εξέλιξης του λεμφώματος από τη χρόνια γαστρίτιδα. Έχει δειχθεί ότι το Επ είναι παρόν στο 90% των περιπτώσεων MALT λεμφώματος εντοπιζομένου στον βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα και το ποσοστό αυτό πέφτει βαθμιαία στο 76% όταν προσβάλλεται ο εν τω βάθει υποβλεννογόγιος χιτώνας και το Επ είναι παρόν μόνο σε 48% των περιπτώσεων όταν το λέμφωμα επεκτείνεται πέραν του υποβλεννογονίου χιτώνα.

#### Ιστολογική εικόνα του MALT λεμφώματος

Τα κύτταρα του λεμφώματος διηθούν γύρω από τα αντιδραστικά λεμφοζίδια, εξωτερικά της διατηρουμένης ζώνης του μανδύα του λεμφοζιδίου με εικόνα εξάπλωσης της οριακής ζώνης του λεμφοζιδίου. Καθώς η βλάβη επεκτείνεται, τα νεοπλασματικά κύτταρα διαβιβρώσκουν, εποικίζουν και τέλος καταστρέφουν μερικά ή τα περισσότερα από τα λεμφοζίδια και το φαινόμενο αυτό αποκαλείται λεμφοζιδιακός εποικισμός. Τα

χαρακτηριστικά νεοπλασματικά Β-κύτταρα της οριακής ζώνης μοιάζουν με κεντροκύτταρα και ο όρος «κύτταρα τύπου κεντροκυττάρων» είναι ο καταλληλότερος για την περιγραφή του νεοπλασματικού στοιχείου του MALT λεμφώματος. Οι αθροίσεις κυττάρων με περισσότερο και διαυγές κυτταρόπλασμα οδηγούν στην μονοκυτταροειδή εμφάνιση. Τα νεοπλασματικά Β-κύτταρα της οριακής ζώνης μοιάζουν πολύ με μικρά λεμφοκύτταρα. Η πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση είναι συχνή και μπορεί να είναι και προέχουσα με σχηματισμό σωματίων Dutcher.

Συνήθως υπάρχει μικρός αριθμός μεγαλύτερων κυττάρων που μοιάζουν με κεντροβλάστες ή ανοσοβλάστες. Τα λεμφωματικά κύτταρα διηθούν και καταστρέφουν το γαστρικό αδενικό επιθήλιο (βοθρίων - αδενίων) δημιουργώντας έτσι τις λεμφοεπιθηλιακές βλάβες, οι οποίες, όταν είναι τυπικές, αφορούν σε τρία ή περισσότερα νεοπλασματικά κύτταρα που διαταράσσουν ή καταστρέφουν το αδενικό επιθήλιο με συνοδό ηωσινόφιλη εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων.

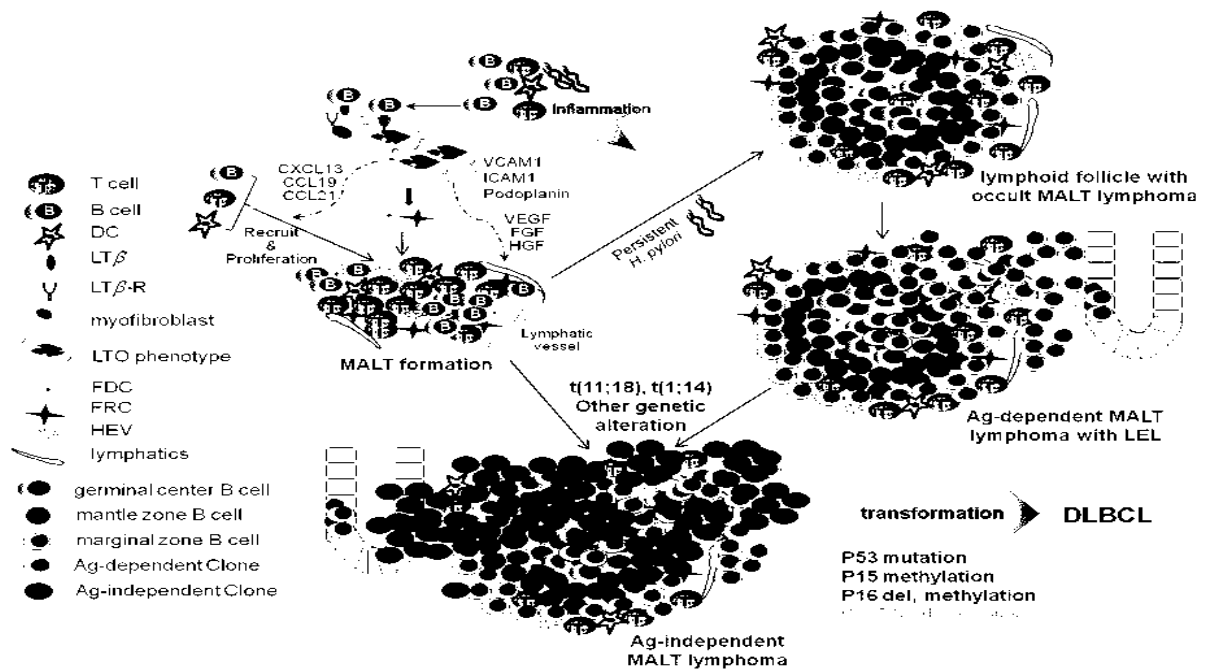
### **Ανοσοϊστοχημεία MALT λεμφώματος**

Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων του γαστρικού MALT λεμφώματος είναι παρόμοιος με εκείνο των Β-κυττάρων της οριακής ζώνης και είναι θετικά (+) για το panel των Β δεικτών (CD20 +, CD79A +, BCL2 +, CD5 -, CD10 -, CD23 -, CD43 +/-, CD11 +/- ασθενώς) και τυπικά εκφράζουν ανοσοσφαιρίνη IgM και λιγότερο συχνά IgA ή IgG και σπάνια IgD. Ο περιορισμός των ελαφρών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών είναι εμφανέστερος σε κύτταρα με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση. Ειδικός δείκτης για το MALT λέμφωμα δεν υπάρχει προς το παρόν. Οι λεμφοεπιθηλιακές βλάβες αναδεικνύονται με ανοσοχρώση έναντι κερατινών, τα δε δένδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων αναδεικνύονται με τα αντισώματα CD21, CD23 ή CD35 τα οποία βοηθούν την ανάδειξη και των βλαστικών κέντρων των λεμφοζιδίων, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που τα λεμφοζίδια έχουν τελείως εποικισθεί και αντικατασταθεί από τα κύτταρα του λεμφώματος.

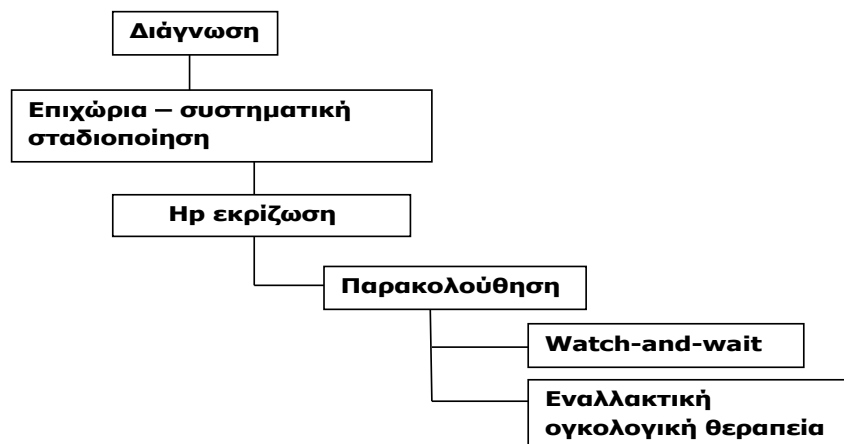
### **Μοριακή βιολογία MALT λεμφώματος**

Δυο είναι οι κύριες κυτταρογενετικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στο MALT λέμφωμα. Η πρώτη και συχνότερη είναι η χρωμοσωμιακή μετάθεση t (11;18). Η δεύτερη και σπανιότερη είναι η t (1;14), μέσω της οποίας γίνεται μεταφορά του γονιδίου bcl-10 κοντά στον επαγωγέα του γονιδίου των βαρειών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα την υπερέκφραση της bcl-10 πρωτεΐνης στον πυρήνα. Θεωρείται ότι η μεταφορά της πρωτεΐνης bcl-10 στον πυρήνα είναι αυτή που ασκεί την ογκογόνο επίδραση. Η t (11;18) φαίνεται ότι έχει κλινική σημασία και έτσι η παρουσία υπεραριθμών αντιγράφων του MALT1 στην οποία οδηγεί, συνδυάζεται με εξέλιξη ή υποτροπή του λεμφώματος. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν λέμφωμα με την t(11;18) έχουν μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία εκρίζωσης του Επ και στην περίπτωση που αρχικά ανταποκριθούν, τότε το λέμφωμά τους έχει αυξημένη πιθανότητα να υποτροπιάσει. Με βάση τα νεότερα αυτά κυτταρογενετικά δεδομένα προτείνεται το εξής μοντέλο για τη γένεση των λεμφωμάτων του στομάχου. Στο μοντέλο αυτό διακρίνονται δυο ογκογενέσεις: μια αντιγονοεξαρτώμενη και μία αντιγονοανεξάρτητη. Η αντιγονοεξαρτώμενη είναι εκείνη στην οποία πρωτοστατεί το Επ και κατά την οποία η λοίμωξη από Επ προκαλεί ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και στη συνέχεια ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων τα οποία παράγουν ιντερλευκίνη 4, ιντερλευκίνη 10, CD40L και άλλες κυτταροκίνες. Στην αντιγονοανεξάρτητη οδό τον κύριο λόγο παίζει η t (11;18) και κατά δεύτερο λόγο η t (1;14). Φυσικά είναι δυνατή η μετάπτωση της αντιγονοεξαρτώμενης στην αντιγονοανεξάρτητη φάση γένεσης του λεμφώματος οπότε τότε δεν αρκεί η θεραπεία εκρίζωσης για να προκαλέσει υποστροφή του λεμφώματος και χρειάζεται χημειοθεραπεία. Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού είναι το στάδιο του λεμφώματος και η παρουσία της διαμετάθεσης t (11;18). Τα

υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης παρατηρούνται σε αρχικό στάδιο της νόσου και όταν απουσιάζει η t (11;18). (Σχηματική Εικόνα 1)



Πίνακας 1. Χειρισμός του γαστρικού MALT λεμφώματος



**Γαστρικό λέμφωμα: ιστολογική έκθεση – ιστολογική διαγνωστική διεργασία**

Το αρχικό διαγνωστικό δείγμα συνήθως αντιπροσωπεύεται από μικρό αριθμό βιοψιών (2-5), με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η αρχική διάγνωση του γαστρικού λεμφώματος. Επειδή το γαστρικό MALT λέμφωμα τείνει να είναι πολυεστιακό και μπορεί να συνυπάρχει και με μία συνιστώσα διαχύτου Β-κυτταρικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα (DLBCL) πρέπει να γίνεται χαρτογράφηση του στομάχου, μετά την πρώτη διάγνωση και πριν την θεραπεία με πολλαπλές βιοψίες, τόσο από ενδοσκοπικά ύποπτες θέσεις αλλά και από μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο από όλες τις περιοχές του στομάχου. Όποια είναι η δειγματοληψία από τη χαρτογράφηση του στομάχου στην αρχική σταδιοποίηση του

λεμφώματος θα παραμείνει η ίδια και θα ακολουθηθεί το ίδιο πρωτόκολλο στις διαδοχικές ενδοσκοπήσεις παρακολούθησης, ούτως ώστε να επιτραπεί η ιστολογική σύγκριση<sup>3</sup>.

Όταν εξετάζεται μία γαστρική βιοψία με πυκνό λεμφοειδές διήθημα κυρίως αποτελούμενο από μικρού μεγέθους λεμφοκύτταρα το πρώτο βήμα για τον παθολογοανατόμο είναι να κάνει την διαφορική διάγνωση μεταξύ αντιδραστικής και νεοπλασματικής επεξεργασίας. Εφόσον το διήθημα ταυτοποιηθεί σαν νεοπλασματικό είναι απαραίτητο να διακρίνουμε τον υπότυπο του λεμφώματος (MALTvsnonMALT -λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας vs υψηλής κακοήθειας λέμφωμα) και να εκτιμήσουμε την Επ λοίμωξη. Για τη διαφορική διάγνωση μιας βαρείας φλεγμονώδους διήθησης από ένα MALT λέμφωμα, προτάθηκε ένα μορφολογικό σύστημα διαβάθμισης του λεμφικού διηθήματος σε πέντε βαθμίδες από τους Wotherspoon και συνεργάτες το 1993<sup>4</sup>. Αυτό το σύστημα διαβάθμισης αντικατοπτρίζει τις διαγνωστικές δυσκολίες της «γκρι» ζώνης, η οποία αντιπροσωπεύεται από τους βαθμούς 3 (ύποπτο διήθημα, πιθανόν αντιδραστικό) και 4 (ύποπτο διήθημα, πιθανόν νεοπλασματικό). Εντούτοις, ο συνδυασμός της μορφολογίας και του ανοσοφαινότυπου μας βοηθάει να ξεπεράσουμε τις διαγνωστικές δυσκολίες στις περισσότερες περιπτώσεις. Η μοριακή ανάλυση της B-κυτταρικής μονοκλωνικότητας επιτρέπει την ασφαλή επιβεβαίωση της ιστολογικής διάγνωσης μολονότι μονοκλωνικά B-κύτταρα μπορεί να παρατηρηθούν και σε μη-νεοπλασματικές λεμφοϋπερπλασίες που μοιάζουν με MALT λέμφωμα ή/και μονοκλωνικά B-κύτταρα μπορεί να παραμένουν σε MALTλεμφώματα ακόμη και μετά την πλήρη ιστολογική ύφεση<sup>5</sup>.

#### **Διαφορική διάγνωση αντιδραστικού-νεοπλασματικού λεμφοειδούς διηθήματος**

Το συχνότερο διαφοροδιαγνωστικό δίλημα είναι μεταξύ Επ λεμφοζιδιακής γαστρίτιδας και γαστρικού MALT λεμφώματος. Τα μορφολογικά κριτήρια τα οποία πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν είναι: η ποσότητα και η μορφολογική σύνθεση του λεμφοειδούς διηθήματος καθώς και η παρουσία και τα χαρακτηριστικά των λεμφοεπιθηλιακών βλαβών και των λεμφοζιδίων.

#### **ΠΟΣΟΤΗΤΑ:**

Το κύριο κριτήριο που ενισχύει την διάγνωση του λεμφώματος είναι ποσοτικό. Το λεμφοειδές διήθημα πρέπει να είναι πυκνό, με αντικατάσταση του μέσολεμφοζιδιακού χώρου από λεμφοκύτταρα, όταν υπάρχουν λεμφοζίδια.

#### **ΛΕΜΦΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ:**

Οι λεμφοεπιθηλιακές βλάβες πρέπει να είναι κλασικές και να αντιπροσωπεύονται από διήθηση και μερική καταστροφή των αδενικών δομών από αθροίσεις >4-5 νεοπλασματικών κυττάρων και να μην πρόκειται για ψευδοεπιθηλιακές βλάβες.

#### **ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑ:**

Για να πρόκειται για MALT λέμφωμα τα νεοπλασματικά κύτταρα του λεμφώματος πρέπει να εποικίζουν τα βλαστικά κέντρα των αντιδραστικών λεμφοζιδίων, μολονότι αυτό το χαρακτηριστικό είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στη βιοψία και σε περιπτώσεις διαγνωστικής αβεβαιότητας, είναι αναγκαία δεύτερη γαστροσκόπηση με εκτεταμένο βιοψιακό δειγματισμό.

#### **Η ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ Επ**

Η προσεκτική εκτίμηση της Επ λοίμωξης είναι σημαντική για την θεραπεία και η ιστολογική έκθεση ενός γαστρικού MALT λεμφώματος πρέπει να περικλείει το Επstatus. Η goldstandard διαγνωστική δοκιμασία είναι η ιστολογία. Το Επstatus πρέπει να ελεγχθεί και σε περιπτώσεις υψηλής κακοήθειας λεμφωμάτων, ανεξάρτητα της παρουσίας ή όχι

χαμηλής κακοήθειας MALT συνιστώσας, διότι έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες περιπτώσεις DLBCL μπορεί επίσης να υποστρέψουν μετά την εκρίζωση του Επ.

### **Σταδιοποίηση MALT λεμφώματος**

Πρόσφατα αναθεωρημένες ESMO κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική σταδιοποίηση του γαστρικού MALT λεμφώματος ακολουθούν τη συνήθη εκτίμηση που αφορά όλα τα λεμφώματα με βιοχημικές και απεικονιστικές εξετάσεις<sup>6</sup>.

Το EGILS σύμφωνο (EuropeanGastro-IntestinalLymphomaStudyGroup) υποδεικνύει να μην γίνεται οστεομυελική βιοψία διότι η διήθηση του μυελού είναι σπάνια και αποδεικνύεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου εκτός αν αποτελεί στάδιο της νόσου. Η οστεομυελική βιοψία ενδείκνυται σαν μέρος της επανεκτίμησης του σταδίου πριν τη χημειοθεραπεία σε ανθεκτικές περιπτώσεις στην Ηρ εκρίζωση<sup>7</sup>. Ο παράδοξος τρόπος διασποράς του γαστρικού MALT λεμφώματος είναι ο λόγος του γιατί η Ann-Arbor σταδιοποίηση για τα λεμφώματα δεν είναι η κατάλληλη για τη χορήγηση θεραπείας και για τις επιλογές παρακολούθησης. Καλύτερα το στάδιο εκτιμάται με την σταδιοποίηση του Παρισιού η οποία προτάθηκε από το EGILS και η οποία αποτελεί τροποποιημένη TNM σταδιοποίηση που λαμβάνει υπ'όψιν της:

- 1) το βάθος του όγκου στο εντερικό τοίχωμα
- 2) την έκταση των λεμφαδενικών μεταστάσεων και
- 3) τον ειδικό τρόπο διασποράς<sup>8</sup>.

### **Στρατηγική παρακολούθησης**

Η ιστολογική εκτίμηση της απάντησης στην Επ εκρίζωση γίνεται μετά 6-8 εβδομάδες με επαναληπτική ενδοσκόπηση μετά την αντιβακτηριδιακή θεραπεία. Εφόσον επιτευχθεί εκρίζωση παρακολουθούμε το MALT λέμφωμα ανά 6μηνο με χαρτογράφηση του στομάχου με πολλαπλά βιοψιακά δείγματα μέχρι πλήρους ύφεσής του σε δυο διαδοχικές ενδοσκοπήσεις και μετά από αυτό, το διάστημα της ετήσιας παρακολούθησης θεωρείται επαρκές<sup>9</sup>.

### **Σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης σε MALT λέμφωμα μετά εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου (Ομάδα GELA 2003)<sup>10</sup>**

Σε σύγκριση με τα περισσότερα εξωλεμφαδενικά και λεμφαδενικά λεμφώματα, το γαστρικό MALT λέμφωμα διαθέτει την μοναδικότητα να παρακολουθείται με την ιστοπαθολογική εξέταση. Η εκτίμηση της απάντησης του MALT λεμφώματος στην εκρίζωση του Επ βασίζεται στη σύγκριση της ιστολογικής εικόνας των αρχικών βιοψιών με τις βιοψίες μετά θεραπεία. Ειδικό σύστημα διαβάθμισης μετά θεραπεία έχει προταθεί από την ομάδα GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) με σκοπό να υπάρχει κοινή γλώσσα μεταξύ Παθολογοανατόμου και Κλινικών επιτρέποντας τη σύγκριση των δεδομένων σε κλινικές μελέτες. Το ανωτέρω σύστημα διαβάθμισης, στην ιστολογική εξέταση με τη χρώση Αιματοξυλίνης-Ηωσίνης, λαμβάνει υπ'όψιν τρεις παραμέτρους: Το κυτταρικό διήθημα, τις λεμφοεπιθηλιακές βλάβες και τις στρωματικές αλλοιώσεις. Το σύστημα διαβάθμισης GELA διακρίνει τις μορφολογικές εικόνες του MALT λεμφώματος μετά εκρίζωση σε τέσσερις κατηγορίες. (= Πίνακας 2).

### **GELA Σύστημα διαβάθμισης**

#### **Πλήρης ιστολογική απάντηση:**

Αμφότερα το νεοπλασματικό λεμφοειδές διήθημα και οι λεμφοεπιθηλιακές βλάβες έχουν πλήρως εξαφανισθεί. Παρατηρούνται περιοχές «κενού χορίου» με συνοδές υπόστροφες στρωματικές αλλοιώσεις.

### Πιθανή ελάχιστη υπολειμματική νόσος:

Μικρές οζοειδείς αθροίσεις λεμφοειδών κυττάρων παρατηρούνται στο εν τω βάθει χόριο σε επαφή με την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και συνοδεύονται από υποστρόφες στρωματικές αλλοιώσεις. Η βιολογική σημασία του ελαχίστου αυτού λεμφοειδούς πληθυσμού είναι αβέβαιη, αλλά πιθανότερα είναι χωρίς κλινική σημασία. Η ανωτέρω μορφολογική εικόνα των βιοψιών μετά την εκρίζωση του Επ στις περισσότερες περιπτώσεις οδηγείται σε πλήρη ύφεση και δεν έχει αποδειχθεί να αποτελεί κακό προγνωστικό στοιχείο. Αυτή η κατηγορία πιθανότερα συνδυάζεται και με κλινική πλήρη ύφεση και δεν χρειάζεται περαιτέρω θεραπεία. Η μοριακή βιολογία σε αυτήν την κατηγορία δεν έχει πρακτικό αποτέλεσμα.

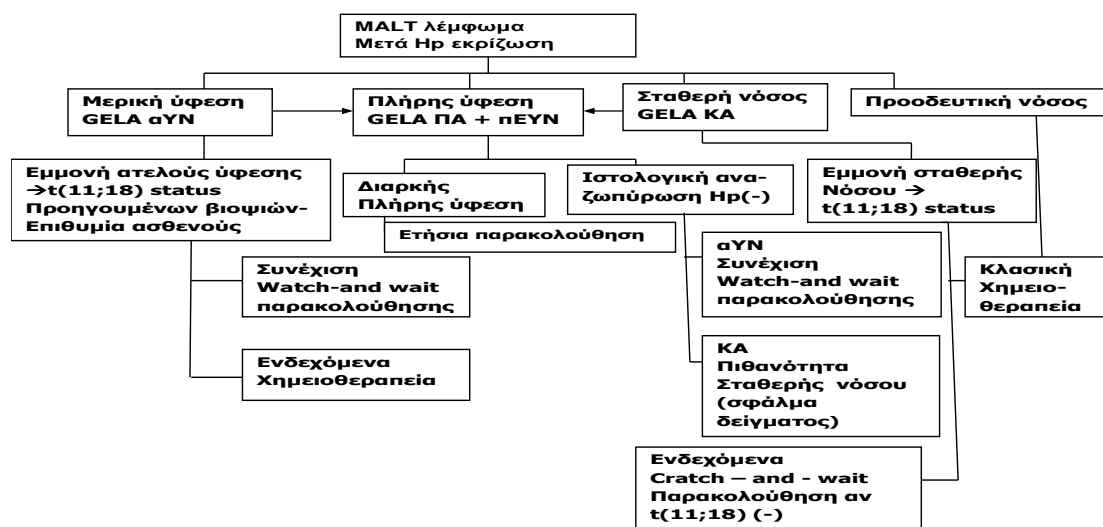
### Ανταποκρινόμενη υπολειμματική νόσος

Παραμένει υπολειμματικό διάχυτο οζοειδές λέμφωμα με συνοδό όμως παρουσία υποστρόφων στρωματικών αλλοιώσεων. Σε αυτήν την κατηγορία η αξιολόγηση γίνεται σε σύγκριση με την ιστολογική εικόνα της αρχικής βιοψίας. Η κατηγορία αυτή θεωρείται ότι αποτελεί έκφραση μερικής εξελισσομένης απάντησης και επιτρέπει την αναβολή της απόφασης για δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία.

### Καμμία αλλαγή

Το λέμφωμα παραμένει, παρόμοιο με αυτό που διαγνώσθηκε στην αρχική βιοψία χωρίς συνοδές στρωματικές αλλοιώσεις ενδεικτικές ανταπόκρισης του λεμφώματος στην εκρίζωση του Επ. Η εμφάνιση των σημείων υποστρόφης του λεμφώματος μπορεί να επιβραδυνθεί σε μερικές περιπτώσεις για μερικούς μήνες μετά την εκρίζωση του Επ. Εντούτοις, η απουσία υποστρόφης σε πολλαπλές επαναληπτικές βιοψίες είναι ένδειξη αναγκαιότητας δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας. Στην περίπτωση της μη αλλαγής της νόσου, εφόσον παραμένουν οι μακροσκοπικές αλλοιώσεις, είναι αναγκαία η χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση όμως που μόνο μικροσκοπική νόσος αποδεικνύεται, η χημειοθεραπεία θα μπορούσε να αναβληθεί για 24 μήνες μετά την εκρίζωση του Επ.

Πίνακας 2. Στρατηγική παρακολούθησης MALT λεμφώματος μετά την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου



### Χειρισμός αναζωπύρωσης του λεμφώματος

Αν μετά την ιστολογική πλήρη ύφεση διαγνωσθεί αναζωπύρωση του λεμφώματος στις επαναληπτικές βιοψίες παρακολούθησης με Επ (+), αποτυχημένη εκρίζωση θεωρείται πιθανότερη παρά πραγματική επαναλοίμωξη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, η

πιθανότητα σφάλματος δείγματος σε μία εμμένουσα νόσο μετά εκρίζωση, ειδικότερα αν στην βιοψία παρακολούθησης δεν διαγνωσθεί καμία αλλαγή στην εικόνα του λεμφώματος. Εντούτοις, όλες οι μελέτες δείχνουν μία τάση των περιπτώσεων αυτών με ιστολογική αναζωπύρωση να υφίστανται περαιτέρω ύφεση χωρίς συμπληρωματική θεραπεία, γεγονός το οποίο δικαιολογεί την συνέχιση της στρατηγικής «Watch-and-Wait», εφόσον δεν αποδεικνύεται προοδευτική νόσος.

### **Παρακολούθηση ασθενών με συνεχή πλήρη ύφεση**

Προκειμένου να παύσει κάποια στιγμή η ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών σε ύφεση μετά αντιβιοτική θεραπεία παραμένει θέμα ανοικτό για συζήτηση. Προς το παρόν υποστηρίζεται η συνέχιση της ετήσιας ενδοσκοπικής παρακολούθησης μετά την πλήρη ύφεση και αυτό γιατί εκτός από την πιθανότητα ενός λεμφώματος να υποτροπιάσει ή και να εκτραπεί προς DLBCL υπάρχει και ο 6πλάσια αυξημένος κίνδυνος ασθενείς με MALT λέμφωμα να αναπτύξουν γαστρικό αδενοκαρκίνωμα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

### **Διάχυτο Β-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (DLBCL)**

Η λοίμωξη από Επ είναι λιγότερο συχνή στα DLBCL με ή χωρίς συνοδό συνιστώσα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματος και το ποσοστό της λοίμωξης, εφόσον δεν συνυπάρχει συνιστώσα MALT λεμφώματος, κυμαίνεται από 25%-38% ενώ είναι μεγαλύτερο αν υπάρχει αυτή η συνιστώσα. Αυτό υποδηλώνει ότι μερικά DLBCL μπορεί να προέλθουν μετά από χρόνιο Επ (+)MALT λέμφωμα.

### **Ιστολογική εικόνα**

Τα νεοπλάσματα αποτελούνται από διάχυτες αθροίσεις μεγάλων λεμφοειδών κυττάρων με βλαστική μετατροπή, 2 με 4 φορές μεγαλύτερων από τα φυσιολογικά λεμφοκύτταρα που συχνά διηθούν και καταστρέφουν τις γαστρικές αδενικές δομές. Ποσοστό 30%-50% περίπου των πρωτοπαθών γαστρικών DLBCL συνδυάζονται με χαμηλής κακοήθειας συνιστώσα τύπου MALT. Η διαφοροποίηση μεταξύ εκτραπέντος MALT λεμφώματος και εξαρχής πρωτοπαθούς γαστρικού διαχύτου Β-κυτταρικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα δεν έχει κλινική σημασία διότι και οι δυο οντότητες συμπεριφέρονται παρόμοια. Τα διάχυτα Β-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα τα οποία έχουν προέλθει από εκτροπή MALT λεμφωμάτων είναι χαρακτηριστικά Bcl-2 (-) και CD10 (-) αλλά, σε αντίθεση με το MALT λέμφωμα συνήθως εκφράζουν Bcl-6.

### **Σπανιότερα πρωτοπαθή γαστρικά λεμφώματα**

**Λέμφωμα μανδύα.** Πρωτοπαθώς ανάπτυξης του στο στόμαχο είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως ο στόμαχος προσβάλλεται σε ασθενείς με εκτεταμένο λεμφαδενικό λέμφωμα μανδύα ή με πολλαπλή λεμφωματώδη πολυποδίαση του εντερικού σωλήνα. Μικροσκοπικά ο λεμφωματώδης πληθυσμός μιμείται το MALT λέμφωμα με κύρια διαφορά την απουσία μεγάλων κυττάρων. Πρόκειται δηλαδή για ένα μονόμορφο νεοπλασματικό λεμφωματώδη πληθυσμό. Ο κύριος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας του λεμφώματος του μανδύα είναι η υπερэкφραση της Κυκλίνης D1 λόγω της χαρακτηριστικής χρωμοσωμιακής διαμετάθεσης (11;14). Υπάρχει δυνατότητα ανίχνευσης της πρωτεΐνης αυτής σε ιστολογικό επίπεδο στον πυρήνα των νεοπλασματικών κυττάρων και το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία προκειμένου να διακρίνουμε το λέμφωμα του μανδύα από το πολύ ηπιότερο βιολογικά MALT λέμφωμα.

**Λέμφωμα Burkitt.** Παρατηρείται ισχυρή ιστολογική συσχέτιση με τον ιό Epstein-Barr κυρίως στην ενδημική μορφή της νόσου. Πρόκειται για ένα εξαιρετικά επιθετικό τύπο λεμφώματος. Μικροσκοπικά παρατηρείται ένας μονόμορφος βλαστικός νεοπλασματικός πληθυσμός



μέσου μεγέθους ο οποίος χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά υψηλό βαθμό πολλαπλασιασμού και, αναμενόμενα, εξαιρετικά υψηλό αριθμό απόπτωσης. Ο τελευταίος ευθύνεται για την εικόνα του έναστρου ουρανού (“starrysky”) που παρατηρείται στον τύπο αυτό του λεμφώματος λόγω εισροής μεγάλου αριθμού μακροφάγων. Τα μακροφάγα εμφανίζονται προκειμένου να απομακρύνουν τα αποπτωτικά υπολείμματα των ταχέως πολλαπλασιαζομένων νεοπλασματικών κυττάρων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν τα αντιγόνα CD10, CD20 και Bcl-6 αλλά όχι το Bcl-2. Σχεδόν 100% ποσοστό των πυρήνων είναι θετικό (+) για το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67.

**T-κυτταρικό λέμφωμα.** Τα πρωτοπαθή γαστρικά T-κυτταρικά λεμφώματα είναι σπάνια και ετερογενή. Η T-κυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων απαντάται σε περιοχές με ενδημική λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης T-κυτταρικής λευχαιμίας ιός 1 (HTLV-1). Τα λεμφωματικά κύτταρα εκφράζουν το ραπέτων T-κυτταρικών δεικτών. Το συνηθέστερο από τα T-λεμφώματα είναι εκείνο που σχετίζεται με εντεροπάθεια (EnteropathyAssociatedTCellLymphoma-EATL). Αυτά τα λεμφώματα μπορεί να συμβούν και σποραδικά εκτός κοιλιοκάκης. Τα T-εξωλεμφαδενικά naturalkiller/T-λεμφώματα (NK/Tcell) ρινικού τύπου (EBV+) μαζί με τα T-κυτταρικά λεμφώματα που συνδυάζονται με την εντεροπάθεια εκφράζουν από κοινού το αντιγόνο CD56 (NCAM1) και κυτοτοξικά μόρια, όπως GranzymeB, TIA-1 και περφορίνη εκτός από τους T-κυτταρικούς δείκτες. Άρα, η παρουσία ή η απουσία του ιού του Epstein-Barrείναι αναγκαία για τη διάκρισή τους. Μερικά από τα υπόλοιπα λεμφώματα είναι παρόμοια με τα περιφερικά T-κυτταρικά λεμφώματα που βρίσκουμε στους λεμφαδένες και σε αυτά συμπεριλαμβάνεται και το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα που εκφράζει την αναπλαστική λεμφωματική Κίνηση (ALK+). Τα ALK(+) λεμφώματα εκφράζουν επιπλέον το αντιγόνο ενεργοποίησης CD30. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η ALK ουσιαστικά δεν εκφράζεται σε κανένα άλλο τύπο λεμφώματος, με τη σπάνια εξαίρεση ορισμένων μεγαλοκυτταρικών B-λεμφωμάτων με αναπλαστική μορφολογία και του πλασμαβλαστικού λεμφώματος.

### Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες

Το Ann-Arborσύστημα σταδιοποίησης δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμο στα γαστρεντερικά λεμφώματα, γι’αυτό έχουν προταθεί εναλλακτικά συστήματα σταδιοποίησης. Το σύστημα “Lugano” του 1994<sup>12</sup>, είναι τροποποιημένο Ann-Arborσύστημα σταδιοποίησης ενώ το “Paris” σύστημα σταδιοποίησης του 2003 είναι τροποποίηση του TNMσυστήματος σταδιοποίησης<sup>13</sup>. Το Paris-TNMσύστημα σταδιοποίησης λαμβάνει υπόψιν: 1) το βάθος διήθησης του όγκου, 2) τον αριθμό των λεμφαδένων και 3) την έκταση της διήθησης των επιχωρίων ιστών από το λέμφωμα.

Τα MALTλεμφώματα έχουν καλή φυσική πορεία και η εκκρίωση του Ep οδηγεί σε πλήρη ύφεση σε ποσοστό 60%-100% των ασθενών η οποία ποικίλλει από 4-6 εβδομάδες έως 18 μήνες. Περιπτώσεις με τη διαμετάθεση t(11;18)/BIRC3MALT1 συνδυάζονται με αντίσταση στην Ep εκκρίωση. Τα πρωτοπαθή γαστρικά διάχυτα B-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα αντιμετωπίζονται χειρουργικά, με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία σε διάφορους συνδυασμούς. Πρόσφατα προτάθηκε ο διεθνής διαγνωστικός δείκτης (IPI) που φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο κλινικό προγνωστικό σύστημα για ασθενείς με λέμφωμα. Αυτό το κλινικό σύστημα αποτελείται από πέντε ξεχωριστούς παράγοντες που περιλαμβάνουν ηλικία μεγαλύτερη από 60 έτη, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής δεϋδρογενάσης ορού, χαμηλό PerformanceStatusκατά WHOσυμπεριλαμβανομένης και της B-συμπτωματολογίας του ασθενούς, προχωρημένο στάδιο της νόσου και προσβολή πολλαπλών εξωλεμφαδενικών θέσεων (λοιπός πεπτικός σωλήνας, μυελός των οστών). Το τροποποιημένο IPIσύστημα περιλαμβάνει όλους τους ανωτέρους παράγοντες εκτός από τον τελευταίο (την προσβολή πολλαπλών εξωλεμφαδενικών θέσεων) και το scoreτων ασθενών

ποικίλλει από 0-4. Με την ανάλυση ασθενών με βάση το IPIσύστημα παρατηρήθηκε σημαντικός συνδυασμός μεταξύ του τροποποιημένου IPIσυστήματος και του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών<sup>14</sup>.

## **Συμπεράσματα**

### **Ιστολογική έκθεση - συστάσεις**

- 1) Αναγκαία η ανίχνευση της Επ λοίμωξης του στομάχου με διαβάθμιση του Επ φορτίου. Πρέπει να αναφέρεται η τοπογραφία προσβολής του στομάχου, καθώς και αν πρόκειται για αρχικό ή προχωρημένο στάδιο της νόσου σε χειρουργικά παρασκευάσματα.
- 2) Αναφορά ιστολογικού τύπου λεμφώματος με την αναμενόμενη για τον τύπο ανοσοϊστοχημεία.
- 3) Αναφορά βαθμού κακοηθείας του λεμφώματος για την υποβοήθηση των κλινικών-ενδοσκοπών.
- 4) Αναγκαιότητα μοριακής ανάλυσης υπάρχει σε ορισμένες περιπτώσεις π.χ. στο εμμένον ανθεκτικό στην εκρίζωση του Επ MALTλέμφωμα για να καθορισθεί η πρόγνωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και το ενδεχόμενο συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.
- 5) Ο έλεγχος του ιού Epstein-Barr έχει προγνωστική σημασία στους διαφόρους τύπους λεμφωμάτων.
- 6) Η παραμονή Β-μονοκλωνικότητας μοριακά δεν επιβάλλει περαιτέρω θεραπεία πάντοτε. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να γίνεται συνδυασμός με την ιστολογική εικόνα, αναμονή και παρακολούθηση.
- 7) Οι βαθμίδες 3 και 4 στο πενταβάθμιο σύστημα διαβάθμισης των Wotherspoon και συν. 1993 συνοδεύονται από περιγραφική έκθεση με το σημείο προσβολής του στομάχου, τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας και ενδεχόμενα με συμπληρωματική τη μοριακή βιολογία καθώς και με την υπόδειξη για νέα ενδοσκόπηση με εκτεταμένη δειγματοληψία.
- 8) Στις βιοψίες μετά εκρίζωση του Επ και στη διάρκεια παρακολούθησής τους ακολουθούνται οι κατηγορίες GELA 2003 και αναφέρονται το *statustou* Επ, τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας καθώς και τα αποτελέσματα σύγκρισης με την αρχική βιοψία.
- 9) Στην πορεία παρακολούθησης των λεμφωμάτων είναι απαραίτητη η συσχέτιση και ο συνδυασμός ενδοσκοπικής-ιστολογικής εικόνας και κλινικών δεδομένων.

## **Βιβλιογραφία**

1. WHO Classification of Tumours of the Digestive System Lyon 2010; pp 69-73.
2. Feller A, Diebold J. Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas ed. Springer –Verlag Berlin Heidelberg 2004; Pp186-213.
3. Doglioni C, Ponzoni M, Ferreri A, etal. Gastric lymphoma: The history report, Digestive and Liver Disease 2011; 435: S310-S318
4. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss Tetal. 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
5. Georgopoulos S, Triantafyllor K, Fameli Metal Molecular Analysis of B-cell Clonality in Helicobacter Pylori Gastritis Dig Dis Sci 2005; 50 (9): 1616-1620.
6. 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 2009; 20 Suppl 4: 113-114.
7. Ruskone –Fourmestaux A, Fischbach W, Aleman B, on behalf of the EGILS Group EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut 2011; 60: 6: 747-758.

8. Ruskoné- Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Cut* 2003; 59: 912-913.
9. Janssen J. The impact of EUS in primary gastric lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 671-678.
10. Copie –Bergman C, Gaulard P, Larergne –Store A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Cut* 2003; 52: 1656.
11. de Jong D, Vyth- Dreese E, Dellelijn Tetal Histological and immunological parameters to predict treatment outcome of Helicobacter pylori eradication in low-grade gastric MALT Lymphoma. *Pathol* 2001; 193: 318-324.
12. Rohatines A, d' Amore F, Coiffier B et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma *Ann Oncol* 1994; 5: 397-400.
13. Hosseini S, Dehgham P. Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the stomach: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Factorsin Iranian Patients *Iran J Canser Prev* 2014; 7 (4): 219-224