

Θεραπεία MALT λεμφώματος - Η άποψη του γαστρεντερολόγου

Ιωάννης Καραγιάννης

Το MALT λέμφωμα του στομάχου αποτελεί σπάνιο νεόπλασμα, η ανάπτυξη του οποίου έχει συσχετισθεί σε ποσοστό περίπου 95% με προηγηθείσα λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ενδεχομένως κύρια από στελέχη που εκφράζουν την πρωτεΐνη FldA) και πολύ σπανιότερα από ελικοβακτηρίδιο *heilmannii*.

Η ανάπτυξη MALT ιστού στον στόμαχο (που φυσιολογικά δεν απαντάται) φαίνεται να οφείλεται σε ισχυρό και μακροχρόνιο αντιγονικό ερεθισμό, για τον οποίο κύρια φαίνεται να είναι υπεύθυνα αντιγόνα της επιφάνειας του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, πιθανώτατα μέσω ενεργοποίησης κατάλληλου κλώνου T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων.

Οι πολλαπλές βιβλιογραφικές αναφορές επιτυχούς θεραπευτικής αντιμετώπισης MALT λεμφωμάτων του στομάχου μετά επιτυχή και σταθερή εκρίζωση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης, έχουν φέρει την ειδικότητα του γαστρεντερολόγου στο μεταίχμιο με αυτή του κλινικού αιματολόγου με ότι μπορεί αυτό να συνεπάγεται. Παρεπιμπτόντως, αναφέρεται και η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση MALT λεμφωμάτων και του παχέος εντέρου, σε ασθενείς θετικούς για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ή ακόμη και αρνητικών!).

Σημειώνεται ότι, προφανώς λόγω της σπανιότητας του συγκεκριμένου νεοπλασματος, δεν υπάρχει δημοσιευμένη συγκριτική τυχαιοποιημένη ελεγχό-

μενη μελέτη (Randomized Controlled Trial-RCT) μεταξύ αντιελικοβακτηριδιακής αγωγής και κλασσικής χημειοθεραπευτικής αντιμετώπισης (καθώς και ούτε έναντι χειρουργικής αγωγής).

Με τα δεδομένα αυτά, η ανάληψη της ευθύνης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ανωτέρω ασθενών θα πρέπει να επιχειρείται από τον γαστρεντερολόγο μόνον όταν πληρούνται οι κατωτέρω προϋποθέσεις:

- MALT λέμφωμα σταδίου I (βλεννογόνος-υποβλεννογόνιος, επιθυμητή η διενέργεια και ενδοσκοπικής υπερηχογραφίας-EUS).
- Αποκλεισμός λεμφώματος υψηλής κακοήθειας (εξέταση βιοπτικού υλικού από έμπειρο παθολογοανατόμο).
- Ασθενής θετικός για ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη (ιστολογικά, ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, δοκιμασία εκπνόης ουρίας ^{13}C -UBT).
- Αποκλεισμός εξωγαστρικής εντόπισης-Σταδιοποίηση της νόσου (με διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας και οστεομελικής βιοψίας).
- Δυνατότητα σχετικά στενής και μακροχρόνιας παρακολούθησης του ασθενούς.

Η θεραπευτική ανταπόκριση ασθενών με MALT λέμφωμα σταδίου II ή, πολύ περισσότερο, με λέμφωμα υψηλής κακοήθειας είναι πολύ πτωχή στην αγωγή εκρίζωσης ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να επιχειρείται, τουλάχιστον ως μονοθεραπεία (άν και υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές για επιτυχή και σχετικά μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου).

Κριτήρια επιτυχούς θεραπευτικής αντιμετώπισης του MALT λεμφώματος του στομάχου αποτελούν:

- Η βελτίωση της ενδοσκοπικής εικόνας.
- Η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας.
- Η εξάλειψη της μονοκλωνικότητας των υπεύθυνων Β-λεμφοκυττάρων (όπως αυτή επιβεβαιώνεται με διενέργεια αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης-PCR), αν και από πολλούς η πλήρης εξάλειψη αυτής δεν θεωρείται απαραίτητη, εφόσον πληρούνται ικανοποιητικά τα δύο πρώτα κριτήρια.

Θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με MALT λέμφωμα στομάχου σταδίου I οδηγεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων σε κλινική, ενδοσκοπική και ιστολογική ύφεση της νόσου, είναι όμως προς το παρόν άγνωστο εάν επηρεάζει τη μακροχρόνια εξέλιξη της, την πλήρη δηλαδή ίαση του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό θεωρείται, προς το παρόν, πειραματική μόνον αγωγή (AGA, 1997).

Όσον αφορά τα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά σχήματα, αυτά δεν διαφέρουν από τα συνήθως εφαρμοζόμενα στις κατά πολύ συνηθέστερες ενδείξεις εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (όπως αυτά αναφέρονται

λεπτομερώς σε προηγούμενα κεφάλαια), φαίνεται όμως ότι η επιτυχής και σταθερή εκρίζωση ίσως να είναι σχετικά δυσχερέστερη απ' ό τι σε αυτές.

Προβλήματα της ανωτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελούν όμως αφ' ενός μεν η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων (μεταξύ των διαφόρων μελετών) αφ' ετέρου δε, όπως προαναφέρθηκε, η μονιμότητα της επιτυχανόμενης ύφεσης.

Όσον αφορά τον χρόνο ανταπόκρισης στην αγωγή αυτός, αν και ποικίλλει σε σημαντικό βαθμό, προσδιορίζεται κατά μέσο όρο στους 5,5 μήνες από της επιτυχούς εκρίζωσης με εύρος ανταπόκρισης μεταξύ 2-18 μηνών.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης (πλήρης ύφεση) στην αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, όπως αυτά αναφέρονται στις μεγαλύτερες, μέχρι του παρόντος, δημοσιευμένες σειρές είναι αυτά που εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Θεραπεία εκρίζωσης *HP* σε MALT λέμφωμα στομάχου (Στάδιο E1).

			n	Πλήρης ύφεση %
Stolte	Lancet	1992	6/10	60
Wotherspoon	Lancet	1993	5/6	80
Bayerdorfer	Lancet	1995	23/33	69
Roggero	Ann. Int.Med.	1995	15/25	60
Fischbach	Gastroenterology (Abst)	1996	14/15	93
Triede	Gastroenterology	1997	68/84	80
Nobre-Leitao	Am. J. Gastroenterol	1998	15/18	88

Αν και η χειρουργική αντιμετώπιση δεν θεωρείται, από τους περισσότερους τουλάχιστον, ως αρχική εναλλακτική θεραπεία εκλογής της νόσου (παρά μόνον μετά ανεπιτυχή ανταπόκριση τόσο σε αντιελικοβακτηριδιακή όσο και σε κλασική χημειοθεραπευτική αγωγή, επιτυχή θεραπευτικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε χειρουργική αντιμετώπιση MALT λεμφωμάτων του στομάχου, με διενέργεια πρακτικά ολικής γαστρεκτομής. Τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης δημοσιευμένης σειράς χειρουργικής αντιμετώπισης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Κυριότερα αίτια αποτυχίας της αντιελικοβακτηριδιακής θεραπευτικής αντιμετώπισης του σπάνιου αυτού νεοπλασματος αποτελούν:

- Αδυναμία φαρμακευτικής εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (σχετικά σπάνιο ενδεχόμενο)

Πίνακας 2. Χειρουργική αντιμετώπιση MALT λεμφώματος στομάχου (Στάδιο E11).

			n	10ετής επιβίωση
Fung	Cancer	1999	14/15	93%
			(15/15)	(100%)

(Αναδρομική μελέτη 1978 – 1995, *Mass. Gen. Hosp.*)

- Αδυναμία μακροχρόνιας διατήρησης του αρχικά επιτυχούς θεραπευτικού αποτελέσματος (λόγω είτε επαναμόλυνσης είτε επαναζωπύρωσης της λοίμωξης)
- Ύπαρξη λεμφώματος υψηλής κακοήθειας (είτε απ' αρχής είτε λόγω εν συνεχεία εξέλιξης MALT λεμφώματος προς λέμφωμα υψηλής κακοήθειας). Σημειώνεται ιδιαίτερα η πιθανότητα λεμφώματος υψηλής κακοήθειας μετά επιτυχή και διατηρούμενη εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, με επιμονή όμως της ενδοσκοπικής ή/και ιστολογικής εικόνας (μετά και τα προαναφερθέντα χρονικά περιθώρια αναμονής)

Η παρακολούθηση και η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επιτυχή (και διατηρούμενη) εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού διενεργείται με εκτίμηση των:

- Ενδοσκοπική εικόνα
- Ιστολογική εικόνα
- Ενδοσκοπική υπερηχογραφία (ιδιαίτερα επιθυμητή μέθοδος εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος εφ' όσον είναι διαθέσιμη, αν και επί αδυναμίας διενέργειάς της ορισμένοι αρκούνται στα δύο ανωτέρω κριτήρια. Ενδεχόμενη προγνωστική αξία για μακροχρόνιο θεραπευτικό αποτέλεσμα)
- Εξάλειψη της μονοκλωνικότητας των B-λεμφοκυττάρων (αν και αυτή φαίνεται ότι επιμένει στην πλειονότητα των περιπτώσεων και για το λόγο αυτό δεν θεωρείται από τους περισσότερους απαραίτητη προϋπόθεση επιτυχούς θεραπευτικού αποτελέσματος εφ' όσον πληρούνται τα ανωτέρω δύο, πολύ δε περισσότερο, τρία κριτήρια). Τα αίτια επιμονής της μονοκλωνικότητας αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών προβλέπει τη διενέργεια ενδοσκόπησης με ταυτόχρονη λήψη πολλαπλών βιοψιών (και επιβεβαίωση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε χρονικά διαστήματα 3-6 μηνών, ενώ η διενέργεια ενδοσκοπικής υπερηχογραφίας και ο

Πίνακας 3. Επιμονή μονοκλωνικότητας Β-λεμφοκυττάρων μετά επιτυχή εκρίζωση *HP*.

- Πιθανότατα οφείλεται στην παρουσία καλοήθων Β-μνημονικών λεμφοκυττάρων τα οποία όμως δυνητικά αποτελούν πρόδρομες μορφές κακοήθους κλώνου Β-λεμφοκυττάρων
- Είναι άγνωστο εάν η παρουσία μονοκλωνικότητας (PCP) υποδηλώνει υψηλό κίνδυνο για υποτροπή της νόσου
- Δυνατόν να υπάρχει και χωρίς ιστολογικές αλλοιώσεις

έλεγχος μονοκλωνικότητας (με PCR), εφ' όσον είναι διαθέσιμα, κατά αραιώτερα χρονικά διαστήματα (ενός έτους περίπου).

Η μονιμότης του επιτυχανόμενου θεραπευτικού αποτελέσματος, σύμφωνα με τις σημαντικότερες δημοσιευμένες κλινικές μελέτες, αναφέρεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Θεραπεία εκρίζωσης *HP* σε MALT λέμφωμα στομάχου. Μονιμότης θεραπευτικού αποτελέσματος.

			n	Παρακολούθηση (μήνες)	Πλήρης ύφεση %
Neubauer	JNCI	1997	40/50 * (4 υποτροπές)	24	80%
Isaacson	Gastroenterology	1999	5/6	6	83%
»	»	»	5/6 ** (1 υποτροπή)	12	83%
»	»	»	4/6 ** (2 υποτροπές)	24	66%
»	»	»	6/6	72	100%

* Περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση

** Παρακολούθηση μόνον, όλοι *HP* (-)

Αναστρέψιμες ακόμη και ιστολογικές αλλοιώσεις

Ο νεοπλασματικός κλώνος δυνατόν να επανεκπτυχθεί αλλά, απουσία *HP* λοίμωξης, μάλλον αποτελεί αυτοπεριοριζόμενη εξέλιξη

Σε συνάρτηση με τα προαναφερθέντα προβάλλουν δύο στρατηγικές προσέγγισης της θεραπευτικής αντιμετώπισης MALT λεμφώματος στομάχου με αντιελικοβακτηριδιακή αγωγή:

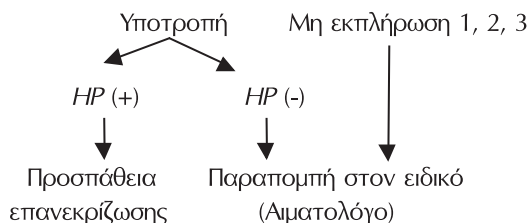
- Συντηρητική: Αναμονή (Isaacson και Wotherspoon)
(υπό την προϋπόθεση διατήρησης των ασθενών *HP*-)

- Επιθετική: Περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση (Λοιποί)
(όπως αυτή αναφέρεται στο επόμενο κεφάλαιο)

Συμπερασματικά, και σε πλήρη συνάρτηση με τα μέχρι τούδε αναφερθέντα, η θεραπευτική αντιμετώπιση του MALT λεμφώματος του στομάχου θα μπορούσε να συνοψισθεί όπως στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Θεραπευτική αντιμετώπιση MALT λεμφώματος στομάχου. Η άποψη του Γαστρεντερολόγου.

1. Μόνο σταδίου I (βλεννογόνος/υποβλεννογόνιος)
2. Θεραπεία εκρίζωσης *HP* (εφόσον *HP+*)
3. Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος (μέχρι 6μηνο)
(ενδοσκόπηση, ιστολογική, PCR?, EUS?)
4. Παρακολούθηση μακροχρόνια (ανά 6μηνο)
εφ' όσον πληρούνται 1, 2 και 3
(ενδοσκόπηση, ιστολογική, PCR?, EUS?)



Σημειώνεται τέλος ότι η διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση της νοσολογικής αυτής οντότητας αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα της απαιτούμενης στενής συνεργασίας μεταξύ γαστρεντερολόγου, παθολογοανατόμου, ακτινολόγου, κλινικού αιματολόγου, ενδεχομένως δε και χειρουργού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and B-cell lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-6.
2. Parsonnet J, Hanen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
3. Isaacson PG. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1994;330:1310-1.

4. Chang C, Chen L, Yang J, Lin J, Chang K, Wang J. Isolation of a *Helicobacter pylori* protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *Gastroenterology* 1999;117:82-8.
5. Morgner A, Lehn N, Leif PA, Thiede C, Bennedsen M, Trebesius K, Neubauer B, Neubauer A, Stolte M, Bayerdorffer E. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-8.
6. Raderer M, Pfeffel F, Pohl G, Mannhalter C, Valencak J, Chott A. Regression of colonic low grade B cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2000;46:133-5.
7. Inoue F, Chiba T. Regression of MALT lymphoma of the rectum after anti-*Helicobacter pylori* therapy in a patient negative for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;117:514-5.
8. Rudolph B, Bayerdorffer E, Ritter M, Muller S, Thiede C, Neubauer B, Lehn N, Seifert E, Otto P, Hatz R, Stolte M, Neubauer A. Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J Clin Oncol* 1997;15:1104-9.
9. Thiede C, Alpen B, Morgner A et al. Ongoing somatic mutations and clonal expansions after cure of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3822-31.
10. Zucca E, Bertoni F, Roggero E et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804-10.
11. Sackman M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, Kraemer W, Boersch G, Rohde P, Seifert E, Stolte M, Bayerdorffer B. Regression of MALT lymphoma following eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997;113:1087-90.
12. Boot H, de Jong D, van Heerde P, Taal B. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-9.
13. Stolte M. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Lancet* 1992;339:745-7.
14. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de-Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
15. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
16. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, Pedrinis E, Paterlini A, Venco A, Cavalli F. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-9.

17. Fischbach W, Kolve ME, Engemann R, Greiner A, Stolte M. Unexpected success of *Helicobacter pylori* eradication in low-grade lymphoma. *Gastroenterology* 1996;110:A152.
18. Thiede C, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Herrmann J, Ritter M, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E, Neubauer A. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 1997;113:S61-S64.
19. Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, Cabecadas J, Chaves P, Alberto-Santos A, Correia J, Soares J, Costa-Mira F. Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1998;93:732-6.
20. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, Younger J, Flieder A, Harris NL, Graeme-Cook F. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: Long term outcome after local treatment. *Cancer* 1999;85:9-17.
21. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, Zaraboni G, Negrini R, Buffoli F et al. Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996;87:1255-60.
22. 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;92:1849-52.
23. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, Wundisch T, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric-mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-5.
24. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Barbazza R, Doglioni C. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma treated by eradication of *H. pylori* with antibiotics. *Gastroenterology* 1999;117:750-1.