

Ο λεμφικός ιστός του στομάχου και η σημασία του στην ανάπτυξη MALT-λεμφώματος

Καλλιόπη Πετράκη

Εισαγωγή

Από τους Isaacson και Wright (1983)¹ υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά ότι η ιστολογία και η κλινική συμπεριφορά συγκεκριμένων εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων σχετιζόταν με το λεμφικό ιστό των βλεννογόνων (MALT) και όχι με το λεμφικό ιστό των λεμφαδένων. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ομοιότητα ως προς τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ της ανοσοϋπερπλαστικής νόσου του λεπτού εντέρου (IPSID) και του πρωτοπαθούς, χαμηλής κακοήθειας γαστρικού λεμφώματος Β-κυτταρικής προέλευσης. Η τάση των λεμφωμάτων αυτών να παραμένουν εντοπισμένα για μεγάλα χρονικά διαστήματα αποδόθηκε στην επανακυκλοφορία και την παλιννόστηση (homing) των λεμφοκυττάρων, μηχανισμοί που ενέχονται στον ανοσορρυθμιστικό ρόλο του MALT και είναι υπεύθυνοι για τις αντιδραστικές λεμφικές υπερπλασίες των βλεννογόνων, όπως του γαστρικού, όπου δεν ανευρίσκεται φυσιολογικός λεμφικός ιστός. Οι παρατηρήσεις αυτές επεκτάθηκαν και για άλλα εξωλεμφαδενικά Β-λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, όπως των σιελογόνων αδένων, του πνεύμονος και του θυρεοειδούς αδένα.²

Τα λεμφώματα αυτά μιμούνται τα ιστολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του βασικού Β-κυτταρικού στοιχείου του MALT, δηλαδή της παύερειας πλάκας.³ Ο λεμφικός ιστός του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (GALT) αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του ανοσολογικού τμήματος του MALT, το μεγαλύτερο ανοσολογικό όργανο του σώματος και λειτουργεί ως πρώτη γραμμή άμυνας έναντι ξένων αντιγόνων που εισέρχονται δια μέσου του επιθηλίου της επιφανείας. Τα MALT λεμφώματα ταξινομούνται πλέον ως εξωλεμφαδενικά μη-Hodgkin λεμφώματα από Β-κύτταρα της περιφερικής (οριακής) ζώνης τύπου MALT (marginal zone B-cell lymphomas of MALT-type) και σαν οντότητα αποτελούν το τρίτο κατά σειρά συχνότητας μη-Hodgkin λέμφωμα. Ο γαστρικός βλεννογόνος αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση ανάπτυξης MALT λεμφωμάτων.⁴

Ιστολογία-ανοσολογία του MALT του εντερικού σωλήνα

Ο MALT ιστός αποτελείται από τις παύερεις πλάκες, τα διάχυτα κύτταρα στο χόριο και τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα.

Κατά μήκος του λεπτού εντέρου, του παχέος εντέρου, της σκληροειδούς απόφυσης και του ορθού παρατηρούνται οζώδεις οργανωμένες λεμφικές αθροίσεις, οι οποίες στον τελικό ειλεό σχηματίζουν τις παύερεις πλάκες. Η παύερεια πλάκα αποτελείται από Β και Τ περιοχές και από επικουρικά κύτταρα. Τα λεμφοζίδια που αποτελούν τις Β περιοχές περιβάλλονται από την περιλεμφοζιδιακή ζώνη του μανδύα (mantle zone), στα όρια της οποίας υπάρχει η περιφερική ζώνη (marginal zone). Η τελευταία αποτελείται από μικρού και μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα, των οποίων οι πυρήνες ομοιάζουν με αυτούς των κεντροκυττάρων. Η ζώνη αυτή επεκτείνεται προς την επιφάνεια του βλεννογόνου, όπου Β λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο υπερκείμενο (dome) επιθήλιο. Μέσω των Μ κυττάρων γίνεται η μεταφορά των αντιγόνων από τον αυλό προς τα Β και Τ λεμφοκύτταρα. Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων της περιφερικής ζώνης είναι: CD20+, CD19+, CD22+, KiB3+, IgM+, IgA₁+, CD5-, CD10-, IgA₂-, IgD-. Τα διάχυτα κύτταρα που βρίσκονται στο χόριο αποτελούνται από πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και λίγα Β και Τ λεμφοκύτταρα. Η αναλογία των εκκρινόμενων ανοσοσφαιρινών IgA, IgM, IgG, IgE είναι 20:3:3:2. Η IgA συνδέεται με ένα γλυκοπεπτιδίο που παράγεται από τα εντεροκύτταρα, τον εκκριτικό παράγοντα (sc) και δημιουργείται η εκκριτική IgA. Η αναλογία CD4:CD8 στο χόριο είναι 4:1. Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα είναι CD3+, CD4-, CD8+, CD5+ και εκφράζουν το HML-1 (ανθρώπινο βλεννογονικό λεμφοκυτταρικό αντιγόνο). Το 10% των ενδοεπιθηλιακών Τ-λεμφοκυττάρων εκφράζουν τον Τ-κυτταρικό υποδοχέα (TCR) γ/δ και το 90% τον TCR α/β.

Ιστολογία του γαστρικού MALT λεμφώματος

Η ιστολογία των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων του στομάχου μιμείται τη δομή του φυσιολογικού λεμφικού ιστού των βλεννογόνων και χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιδραστικών λεμφοζιδίων, λεμφωματωδών κυττάρων και λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης. Τα λεμφωματώδη κύτταρα περιβάλλουν τα αντιδραστικά λεμφοζίδια στην περιοχή που αντιστοιχεί στην περιφερική ζώνη της παύερας πλάκας, διηθούν διάχυτα το χόριο και αποικίζουν τα λεμφοζίδια.⁵ Τα νεοπλασματικά αυτά λεμφοκύτταρα είναι μικρού ή μέτριου 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 λεμφωματωδών κυττάρων. Χαρακτηριστική και διαγνωστική είναι η παρουσία των λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, όπου τα αδένια διηθούνται από λεμφωματώδη κύτταρα. 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 κακοήθειας γαστρικού MALT λεμφώματος λαμβάνουν μέρος σε ανοσολογική απάντηση.

Ανοσοφαινότυπος του γαστρικού MALT λεμφώματος

Ο ανοσοφαινότυπος των λεμφωματωδών Β κυττάρων είναι αυτός των λεμφοκυττάρων της περιφερικής ζώνης (CD20+, CD22+, CD19+, KiB3+, CD35+, CD5-, CD10-, CD75-, CD43-, IgM+, IgD-).^{3,6}

Υψηλής κακοήθειας γαστρικό MALT λέμφωμα

Η μετάπτωση σε υψηλής κακοήθειας χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό βλαστικών μορφών (>5-10%).³ Σε αναδρομική μελέτη περιπτώσεων γαστρικών λεμφωμάτων η συχνότητα των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων ήταν 19% και των μικτών χαμηλής και υψηλής κακοήθειας 34%.⁷ Δεν υπάρχει ακόμη σαφής άποψη κατά πόσον τα διάχυτα γαστρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα χωρίς την παρουσία στοιχείου χαμηλής κακοήθειας και λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης ανήκουν στην κατηγορία των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων ή αποτελούν ξεχωριστή οντότητα.^{8,9}

Μοριακή βιολογία και κυτταρογενετική των γαστρικών MALT λεμφωμάτων

Γονοτυπικές αναλύσεις απέδειξαν τη μονοκλωνική αναδιάταξη του γονιδίου της βαρείας αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IgH rearrangement).

Κυτταρογενετικές τεχνικές έδειξαν παρουσία τρισωμίας 3 στο 55% των περιπτώσεων.^{10,11} Σε δυο πρόσφατες μελέτες αμφισβητήθηκε η αυξημένη συχνότητα της τρισωμίας 3 και αποκαλύφθηκε χρωμοσωμιακή μετάθεση t(11;18)(q21;q21) στο 35%.^{12,13} Η χρωμοσωμιακή αυτή μετάθεση ήταν στις περιπτώσεις αυτές η μοναδική ανωμαλία και υποστηρίχθηκε ότι μπορεί να αντιπροσωπεύει πρώιμο συμβάν στη γένεση του MALT λεμφώματος.

Σφάλμα αντιγραφής (replication error - RER) φαινότυπος παρατηρήθηκε στο 52% των MALT λεμφωμάτων με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα (56%) στα υψηλής κακοήθειας από ότι στα χαμηλής κακοήθειας (50%).^{14,15} Ως γνωστό κύτταρα με RER(+) φαινότυπο συσσωρεύουν σωματικές μεταλλάξεις και ως εκ τούτου παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Η γενετική αυτή αστάθεια μπορεί να συμβάλλει στη συσσώρευση γενετικών ανωμαλιών κατά την εξέλιξη του γαστρικού λεμφώματος.

Σε χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα βρέθηκε απώλεια του p53 αλληλόμορφου γονιδίου στο 6,8% και μετάλλαξη στο 18,8%, ενώ πλήρης απενεργοποίηση μόνο σε μία από έντεκα περιπτώσεις.¹⁶ Φαίνεται δηλαδή ότι η μερική απενεργοποίηση του p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου οδηγεί σε εξέλιξη προς χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα. Αντιθέτως τα υψηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα παρουσίαζαν συχνότερα απώλεια του αλληλόμορφου p53 γονιδίου (28%) και μετάλλαξη (33,3%), ενώ η πλειοψηφία αυτών και τα δύο (πλήρης απενεργοποίηση).

Στο 16% των χαμηλής κακοήθειας και στο 18% των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων παρατηρήθηκε σωματική μετάλλαξη του c-myc ογκογονιδίου στις κανονικές περιοχές, χωρίς να έχει προσδιοριστεί η σημασία των μεταλλάξεων αυτών στη γένεση του MALT λεμφώματος.¹⁷ Μετάθεση του c-myc t(8;14)(q24;q32) βρέθηκε στις 3/24 περιπτώσεις των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων.¹³

Στις 2/14 περιπτώσεις υψηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων βρέθηκε ομόζυγος απώλεια του γονιδίου p16, το οποίο αποτελεί έναν από τους μείζονες αρνητικούς ρυθμιστές στην αρχική G1 φάση του κυτταρικού κύκλου. Η απώλεια αυτή του p16 φαίνεται ότι διαδραματίζει ρόλο στην μετάπτωση από χαμηλής προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.¹⁸

Πειραματικές κυτταροκαλλιέργειες έδειξαν ότι λεμφώματα με t(1;14)(p22;q32) του bcl-10 γονιδίου έχουν την ικανότητα ανεξάρτητης ανάπτυξης σε αντίθεση με άλλα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα που θα αναπτύσσονταν στις καλλιέργειες μόνο υπό την παρουσία αντι-Ig και μιτογό-

νων. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ο wild τύπος του γονιδίου bcl-10 είναι προαποπτωτικός και καταστέλλει τη νεοπλασματική εξαλλαγή, ενώ το μεταλλαγμένο γονίδιο που κλωνοποιήθηκε από γαστρικό λέμφωμα όχι μόνο δεν προκαλούσε απόπτωση αλλά προήγε τη λεμφωματώδη εξαλλαγή με τη συνεργασία άλλων ογκογονιδίων.¹⁹ Σε άλλη μελέτη μεταλλάξεις του bcl-10 γονιδίου βρέθηκαν σε 3 από 11 γαστρικά χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα που δεν ανταποκρίνονταν στην αντιελικοβακτηριδιακή θεραπεία, αλλά σε κανένα από τα 22 που παρουσίασαν πλήρη υποστροφή μετά τη θεραπεία εκρίζωσης.²⁰

Απάντηση του γαστρικού βλεννογόνου στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Eπ)

Το γεγονός ότι ο στόμαχος είναι η συχνότερη εντόπιση MALT λεμφώματος είναι παράδοξο, αφού είναι γνωστό ότι ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος, σε αντίθεση με τον εντερικό βλεννογόνο, στερείται οργανωμένου λεμφικού ιστού. Έχει αποδειχθεί πλέον ότι η λοίμωξη από *Eπ* οδηγεί στην εμφάνιση επίκτητου λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο. Η φλεγμονή που αναπτύσσεται στο γαστρικό βλεννογόνο είναι αποτέλεσμα αδυναμίας του ξενιστή να απομακρύνει το *Eπ*. Ο παθογενετικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Ο επίκτητος αυτός λεμφικός ιστός, που παρουσιάζει χαρακτηριστικά MALT με παθογνωμονικό στοιχείο τα λεμφοζίδια,²¹ αναπτύσσεται ως ανοσιακή απάντηση στον επιμένοντα αντιγονικό ερεθισμό του *Eπ* (παρατεινόμενη αντιδραστική λεμφοζιδιακή υπερπλασία). Στο έδαφος της λεμφοκυτταρικής αυτής υπερπλασίας μπορεί να αναπτυχθεί ένας παθολογικός κλώνος, ο οποίος θα αντικαταστήσει τον υπόλοιπο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό. Η συχνότητα του *Eπ* σε γαστρικούς βλεννογόνους με MALT λεμφώματα ανέρχεται περίπου στο 90%,^{21,22} ενώ η συχνότητα μειώνεται καθώς η χρόνια γαστρίτιδα εξελίσσεται προς λέμφωμα.²³ Φαίνεται ότι ο μικροοργανισμός παρέχει τουλάχιστον το αρχικό ερέθισμα για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος, ενώ παράλληλα και άλλοι γενετικοί μηχανισμοί ενέχονται στην τελική διαδικασία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το *Eπ* συμμετέχει στην έκπτυξη ενός κλωνικού πληθυσμού δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Θεωρείται το αποτέλεσμα ειδικής ενεργοποίησης αντιδραστικών T λεμφοκυττάρων και κυτοκινών από το *Eπ*. 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 *Eπ* ως αντιγονικού ερεθίσματος ή σχετίζεται με έμμεσο αυτοάνοσο μηχανισμό.^{24,25} Νεότερα δεδομένα απέδειξαν ότι τα λεμφωματώδη B κύτταρα εμφανίζουν συχνά ειδικότητα αντισώματος ένα-

ντι αυτοαντιγόνων και για να πολλαπλασιασθούν χρειάζονται βοήθεια από τα T λεμφοκύτταρα του όγκου, που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις με το CD40 και τον CD40 σύνδεσμο. Η ανοσολογική αυτή καθοδήγηση από τα T λεμφοκύτταρα εξηγεί τουλάχιστον εν μέρει την ιδιότητα των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων να παραμένουν εντοπισμένα και να υποστρέφουν μετά από τη θεραπεία εκρίζωσης.^{26,27} Στα χαμηλής κακοήθειας 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 *Επ* ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα.

Υποστροφή των χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων μετά από εκρίζωση του *Επ*

Οι ενδείξεις ότι η ανάπτυξη των χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων εξαρτάται από το συνεχή αντιγονικό ερεθισμό του *Επ*, οδήγησαν στις προσπάθειες να αξιολογηθεί η επίδραση των θεραπειών εκρίζωσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων. Έτσι μετά από θεραπεία εκρίζωσης παρατηρήθηκε υποστροφή περιπτώσεων χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων σε ποσοστό 70-80% τόσο κατά την ενδοσκόπηση και την ιστολογική εξέταση όσο και σε μοριακό επίπεδο,²⁶ ενώ σε αρκετές περιπτώσεις παρέμενε κατά την εξέταση με PCR, παρά την ιστολογική υποστροφή, μονοκλωνικός B κυτταρικός πληθυσμός.²⁷⁻²⁹ Το χρονικό διάστημα μεταξύ της εκρίζωσης του *Επ* και της υποστροφής του λεμφώματος ποικίλει μεταξύ τεσσάρων εβδομάδων και δεκατεσσάρων μηνών.^{3,30} Για να προσδιοριστεί κατά πόσον οι υποστροφές των χαμηλής κακοήθειας γαστρικών MALT λεμφωμάτων δηλώνουν και τη θεραπεία του απαιτείται μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης.

Η διάγνωση ατελούς υποστροφής στις βιοψίες και υπό την προϋπόθεση ότι όλοι οι άλλοι δείκτες είναι ευνοϊκοί επιτρέπει τη συνέχιση της παρακολούθησης.³

Σε προοπτική μελέτη υποστηρίζεται ότι τάση υποστροφής μετά από θεραπεία εκρίζωσης του *Επ* παρουσιάζουν τα *Επ*-θετικά χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα, με διήθηση βλεννογόνου ή και υποβλεννογονίου χιτώνα, Bcl-2(+), p53(-) ή θετική σε διάσπαρτα κύτταρα και PCNA(-) ή θετικό σε διάσπαρτα κύτταρα.³¹

Μετά την εκρίζωση η *Επ* 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.^{32,33}

Η σημασία ανάδειξης με PCR της μονοκλωνικής αναδιάταξης του γονιδίου της βαρείας αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης

Κατά την εκτίμηση των γαστρικών βιοψιών πριν και μετά την εκρίζωση του *Επ*, σε περιπτώσεις γαστρικού MALT λεμφώματος, διαγνωστική βοήθεια προσφέρει η μοριακή ανίχνευση κλωνικού πληθυσμού με τη μέθοδο της PCR. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προέκυψαν με τη μέθοδο αυτή στο 30% περιπτώσεων εμφανών λεμφωμάτων.³⁴ Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα ανίχνευσης ψευδούς μονοκλωνικότητας σε βιοψίες ασθενών με χρόνια *Επ* γαστρίτιδα.³⁵

Τα Β λεμφώματα εμφανίζουν κλωνικό ανασυνδυασμό των γονιδίων των βαρειών και ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών. Με τη μέθοδο της PCR αποκαλύπτεται η κλωνικότητα ανασυνδυασμένου γονιδίου βαρειών αλυσίδων ανοσοσφαιρινών.³⁶ Η ανάδειξη Β κλωνικού πληθυσμού έχει ουσιαστική σημασία στην εκτίμηση ύποπτων λεμφοκυτταρικών διηθήσεων. Οι μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες προκύπτουν κατά τη διαβάθμιση της λεμφοκυτταρικής διήθησης στο στάδιο 3 (ύποπτη, πιθανόν αντιδραστική) και στο στάδιο 4 (ύποπτη, πιθανόν λέμφωμα).²⁶

Η σταθερή και διαχρονική ανίχνευση Β κλωνικών πληθυσμών σε χρόνιες ελικοβακτηριακές γαστρίτιδες μπορεί να προηγείται της ιστολογικής παρουσίας MALT λεμφώματος για αρκετά χρόνια.^{23,37} Επιπλέον στην χρόνια *Επ* γαστρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί και παροδική μονοκλωνικότητα.³⁷

Η παραμονή κλωνικού πληθυσμού σε βιοψίες με γαστρικό MALT λέμφωμα μετά τη θεραπεία εκρίζωσης του *Επ* και την ιστολογική υποστρόφη του λεμφώματος συμβαδίζει με τη θεωρία ότι η εκρίζωση του *Επ* καταστέλλει αλλά δεν εκρίζώνει απαραίτητα το νεοπλασματικό κλώνο σε όλες τις περιπτώσεις. Δεν είναι ακόμη σαφή τα αποτελέσματα ως προς τη διάρκεια και τη μονιμότητα της υποστρόφης του MALT λεμφώματος μετά τη θεραπεία εκρίζωσης και ως εκ τούτου απαραίτητη θεωρείται η προσεκτική παρακολούθηση.³

Πρέπει να τονιστεί ότι η μονοκλωνικότητα δεν ταυτίζεται με κακοήθεια,³⁸ 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.

Υψηλού βαθμού κακοήθεια και διηθητικό γαστρικό MALT λέμφωμα

Γαστρεκτομές που έγιναν σε περιπτώσεις γαστρικών MALT λεμφωμάτων που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκρίζωσης έδειξαν ιστολογική παρουσία εστιακής μετάπτωσης σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.²⁸ In vitro μελέτες έδειξαν την απουσία εξάρτησης των κυττάρων των υψηλής κακοήθειας

MALT λεμφωμάτων από το *Επ*.³ Με την εφαρμογή ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος φάνηκε ότι ανταποκρίνονταν στη θεραπεία εκρίζωσης μόνο περιπτώσεις γαστρικών λεμφωμάτων που διηθούσαν το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώννα.³⁰ Η κατά βάθος διήθηση του γαστρικού τοιχώματος και η εξωγαστρική εξάπλωση δείχνουν ότι το λέμφωμα έχει ξεφύγει από την εξάρτηση των Τ λεμφοκυττάρων.³

Από τα προαναφερόμενα φαίνεται ότι προϋπόθεση χορήγησης αντι-*Επ* θεραπειάς σε γαστρικά MALT λεμφώματα αποτελεί αφενός μεν η επιβεβαίωση της παρουσίας του (μειοψηφία *Επ*-αρνητικών γαστρικών MALT λεμφωμάτων), αφετέρου η σωστή εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας και του σταδίου του λεμφώματος.³ Αν και η εκρίζωση του *Επ* συνιστάται για όλες τις περιπτώσεις, πλήρης υποστροφή με χορήγηση μόνο θεραπείας εκρίζωσης αναμένεται μόνο σε περιπτώσεις αρχόμενων γαστρικών MALT λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας.

Παθογένεση του γαστρικού MALT λεμφώματος

Η λεμφωματογένεση στο γαστρικό βλεννογόνο αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία, που συνίσταται στην εξέλιξη της χρόνιας ενεργού *Επ* γαστρίτιδας προς χαμηλής κακοήθειας και προς υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα. Κατά τη μετάβαση από την ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα στο χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα λαμβάνει χώρα συνεχόμενο φάσμα μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών αλλαγών.³ Τα λεμφωματώδη κύτταρα βαθμιαία συσσωρεύουν γενετικές ανωμαλίες, αποκτούν την ικανότητα αυτόνομης ανάπτυξης, ενώ βαθμιαία χάνουν την εξάρτηση από την ανοσολογική διέγερση.

Ως αποτέλεσμα της *Επ* λοίμωξης Β και Τ 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 *Επ* προκαλεί και διατηρεί τον ενεργό πολλαπλασιασμό (υπερπλασία) των Β λεμφοκυττάρων. Σε σπάνιες περιπτώσεις κατά την πορεία της χρόνιας φλεγμονής στα Β λεμφοκύτταρα μπορεί να εμφανιστούν RER(+) φαινότυπος και γενετικές ανωμαλίες, όπως t (11;18), τρισωμία 3 και μεταλλάξεις των p53 και c-myc, 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 Β κυτταρικού κλώνου (transformed clone). Υπό την παρουσία των ειδικών για το *Επ* ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων, που διεγείρουν την ανάπτυξη των Β λεμφοκυττάρων, ο παθολογικός αυτός Β κυτταρικός κλώνος μπορεί να εξελιχτεί σε χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα.³⁹ Στο στάδιο

αυτό το λέμφωμα ως επί το πλείστον περιορίζεται στο στόμαχο και μπορεί να υποστρέψει μετά από χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης. 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 *Επ* ή μέσω άλλων μη γνωστών μηχανισμών. Επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες μπορεί να καταλήξουν στην απώλεια εξάρτησης από την επίδραση των T λεμφοκυττάρων και την εμφάνιση επιθετικής συμπεριφοράς, που εκδηλώνεται με διηθητική ανάπτυξη και συστηματική διασπορά. Στη φάση αυτή πιθανολογείται η μετάλλαξη του γονιδίου *bcl-10*. Τελικά επιπρόσθετες γενετικές ανωμαλίες, όπως η πλήρης απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων *p53* και *p16* και πιθανόν η ενεργοποίηση με μετάθεση του *c-myc* ογκογονιδίου, οδηγούν στη μετάπτωση προς υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
2. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
3. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: From concept to cure. *Annals of Oncology* 1999;10:637-45.
4. 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;84:1361-92.
5. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, et al. Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15:819-28.
6. 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;35:209-15.
7. Hoshida Y, Kusakabe H, Furukawa H, et al. Reassessment of gastric lymphoma mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Analysis of 53 patients. *Cancer* 1997;80:1157-65.
8. Hoshida Y, Aozasa K. Lymphoepithelial lesion in MALT lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:130-2.
9. 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;53:187-90.

10. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-4.
11. 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;30:706-11.
12. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1999;8:979-85.
13. 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;57:3944-8.
14. 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;148:643-8.
15. Chong JM, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in gastric lymphoma. *Lab Invest* 1997;77:639-45.
16. 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;86:4587-93.
17. Peng H, Diss T, Isaacson PG, et al. C-myc gene abnormalities in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas. *J Pathol* 1997;181:381-6.
18. 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;112:1871-5.
19. 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.
20. Du M-Q, Peng H, Liu H et al. Bcl10 gene mutation in lymphoma. *Blood* 2000 ;95 :3885-90.
21. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1999;338:1175-6.
22. 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.
23. 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;152:1271-9.
24. Hussel T, Isaacson PG, Grabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-4.
25. 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;178:122-7.

26. Wotherspoon AC, Dogliani 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;342:575-7.
27. 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;87:1255-60.
28. 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;345:1591-4.
29. 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-S64.
30. 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;113:1087-90.
31. Ohashi S, Segawa K, Okamura S, et al. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer 2000;88:2210-9.
32. 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.
33. 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.
34. Diss TC, Pan L. Polymerase chain reaction in the assessment of lymphomas. Cancer Surv 1997;30:21-44.
35. Sorrentino D, Ferracili G, DeVita S, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. Gut 1996;38:837-40.
36. Aiello A, Giardini R, Tondini C, et al. PCR-based clonality analysis: a reliable method for the diagnosis and follow-up monitoring of conservatively treated gastric B-cell MALT lymphoma? Histopathology 1999;34:326-30.
37. 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;338:804-10.
38. Burke JS. Extranodal hematopoietic/lymphoid disorders. An introduction. Am J Clin Path 1999;111(Suppl.1):S40-S45.
39. 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: 1105-12.