

Βιολογία: Νεώτερα δεδομένα

Μαρία Φαμέλη-Παυλάκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λεμφώματα τύπου MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) εμφανίζονται σε ποικίλες εξωλεμφαδενικές περιοχές και αντιπροσωπεύουν το 7,2% των μη Hodgkin λεμφωμάτων. Το στομάχι αποτελεί τη συχνότερη θέση εντόπισης και ως εκ τούτου αποτελεί το όργανο-πilotο στις διάφορες μελέτες.

Το MALT λέμφωμα του στομάχου, αν και σπάνια οντότητα, αποτελεί αντικείμενο συνεχούς ενδιαφέροντος, λόγω των ιδιαιτεροτήτων που παρουσιάζει τόσο από παθογενετικής/ιστολογικής όσο και κλινικής άποψης.

Στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) το MALT λέμφωμα του στομάχου, εντάσσεται στην ευρύτερη ομάδα των εξωλεμφαδενικών Β-κυτταρικής προέλευσης λεμφωμάτων, από τα κύτταρα της οριακής ζώνης και ειδικότερα από εκείνα τα οποία προέρχονται από το λεμφικό ιστό των βλεννογόνων.

"Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue-MALT lymphoma. ICD-O code: 9699/3."

Ως γνωστόν ο γαστρικός βλεννογόνος στερείται λεμφικού ιστού. Η συσσώρευση λεμφικού ιστού στο στομάχι αποτελεί επίκτητο φαινόμενο και φέρεται στη βιβλιογραφία ως επίκτητος MALT ιστός.

Είναι γνωστά πλέον ότι:

- Η δημιουργία επίκτητου MALT ιστού στο στομάχι είναι στις περισσότερες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* – *Hp*). Εν τούτοις υπάρχουν περιπτώσεις όπου και άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες, εκτός του *Hp* ευθύνονται για την ανάπτυξη επίκτητου MALT ιστού.
- Η παρουσία επίκτητου MALT ιστού αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη δυνητικότητα ανάπτυξης MALT λεμφώματος.
- Εκρίζωση του *Hp* δυνατόν να οδηγήσει σε πλήρη ύφεση του MALT λεμφώματος και
- Ένα MALT λέμφωμα δυνατόν να εξελιχθεί σε υψηλής κακοήθειας διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα.

Οι νεώτερες εξελίξεις στη βιολογία των MALT λεμφωμάτων του στομάχου περιλαμβάνουν πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία που αφορούν τόσο προλεμφοματώδεις παραμέτρους, όσο και τους παθογενετικούς δρόμους ανάπτυξης ή/και εκτροπής του λεμφώματος.

A. ΠΡΟΛΕΜΦΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

1. *Hp* + Λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα

Είναι γνωστό ότι το 90% και πλέον των περιπτώσεων MALT λεμφώματος του στομάχου, συνοδεύεται από *Hp* λοίμωξη, ενώ παράλληλα παρατηρείται μείωση της πυκνότητας και της ανιχνευσιμότητας του *Hp* κατά τη μετάπτωση προς λέμφωμα.

Ο ακριβής μηχανισμός από το χρόνιο αντιγονικό ερεθισμό (*Hp* λοίμωξη στη συγκεκριμένη περίπτωση) μέχρι το MALT λέμφωμα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με *Hp* γαστρίτιδα δεν αναπτύσσουν λέμφωμα υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες (περιβαλλοντικοί, μικροβιακοί, γενετικό υπόβαθρο ξενιστή κ.ά.) διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη λεμφματογένεση.

Εν τούτοις είναι κοινά αποδεκτό, ότι η λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα, αποτελεί μια δυνητικά προλεμφοματώδη κατάσταση. Δύο στοιχεία θεωρούνται ουσιαστικά για τη δυνητικότητα εξέλιξης της προς λέμφωμα: η δυνατότητα σε έδαφος λεμφοζιδιακής γαστρίτιδας i) ανάπτυξης Β-μονοκλωνικών πληθυσμών και ii) πρόκλησης αστάθειας σε επίπεδο DNA.

- i) Β-μονοκλωνικοί πληθυσμοί: Β-μονοκλωνικοί πληθυσμοί σε έδαφος λεμφοζιδιακής γαστρίτιδας ανιχνεύονται σε ποσοστό έως και 30%, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και δυνατόν να υποστρέ-

ψουν μετά από *Hr*-θεραπεία. Ανάλογο ποσοστό έχει ανιχνευθεί και σε Ελληνικό πληθυσμό.

Εν τούτοις, αξιοσημείωτα είναι τα στοιχεία ότι:

- η *Hr+* λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από αυξημένο ποσοστό Β-μονοκλωνικών πληθυσμών (~ 30%) συγκριτικά προς την *Hr+* μη λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα (~10%) και
- η αυξημένη δυνατότητα ανάπτυξης MALT λεμφώματος σε ασθενείς με *Hr+* λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα και επιμένουσα παρουσία Β-μονοκλωνικών πληθυσμών.

- ii) **Γενετική Αστάθεια:** σε μελέτες του μικροδορυφορικού DNA έχουν παρατηρηθεί σφάλματα κατά τη διαδικασία του αναδιπλασιασμού του DNA σε *Hr+* γαστρίτιδα πριν την εμφάνιση λεμφώματος. Επιπλέον αρχίζουν να συσσωρεύονται στοιχεία που δείχνουν ότι η λεμφοζιδιακή γαστρίτιδα δυνατόν να προκαλέσει γενετικές μεταλλάξεις, γενετικούς αναδιπλασιασμούς, καθώς και ποικίλες διαταραχές στο DNA: σπασίματα, ελλείμματα, μεταθέσεις.

2. Ελικοβακτηρίδιο *Heilmanii*

Είναι γεγονός ότι στο στομάχι η παρουσία του *Hr* αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα ανάπτυξης MALT ιστού, με δυνητικότητα ως εκ τούτου, ανάπτυξης λεμφώματος.

Σε περιπτώσεις λοίμωξης από *Helicobacter heilmanii* (*Hh*), έχει δειχθεί ότι υπάρχουν αρκετοί τύποι οι οποίοι δυνατόν να μεταβιβάζονται με ποικίλα οικιακά ζώα και μπορεί να υπάρχουν σαν μίγμα στο γαστρικό βλεννογόνο. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι στελέχη όπως το *Hh* εμφανίζουν δυνατότητα ανάπτυξης MALT λεμφώματος. Σε αναδρομική μελέτη υλικού μιας δεκαετίας, οι Stolte et al, (*Gut* 2002), σε σύνολο 543 ασθενών με *Hh* γαστρίτιδα, 8 ασθενείς, (ποσοστό δηλ. 1.47%), ανέπτυξαν λέμφωμα. Πιθανολογείται ότι ειδικά αντιγόνα που προέρχονται είτε απευθείας από αυτά τα ήπια παθογόνα είδη Ελικοβακτηριδίου, είτε εμμέσως μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων να έχουν σαν αποτέλεσμα τη δυνατότητα επιλογής νεοπλασματικών κυττάρων.

3. HCV

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ως γνωστόν έχει την ικανότητα να προκαλέσει τη δημιουργία λεμφικού ιστού στο ήπαρ. Οι Turci et al (*Am J Gastroenterol* 2002) μελέτησαν 25 ασθενείς με HCV-ηπατίτιδα, οι οποίοι παράλληλα είχαν και επίκτητο MALT ιστό στο στομάχι. Σε 7 από αυτούς τους ασθενείς ανιχνεύθηκε DNA του ιού μέσα στον γαστρικό MALT ιστό. Το γεγονός ότι οι 4 από

τους 7 ασθενείς ήσαν *Hp* αρνητικοί, υποδηλώνει πιθανόν τη δυνατότητα του HCV να διαδραματίζει ρόλο παρόμοιο με αυτόν του *Hp*, ή τουλάχιστον να δράσει συνεργικά με το *Hp*.

4. B-lymphocyte Stimulator – BlyS

Είναι μία πρωτεΐνη της οικογένειας TNF η οποία έχει τη δυνατότητα ρύθμισης της Β-ανοσοαντίδρασης μέσω ενεργοποίησης του NFκB.

Σήμερα πιστεύεται ότι αυτή η πρωτεΐνη:

- i) παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της Β-ανοσοαντίδρασης
- ii) μπορεί να οδηγήσει τη Β-διαφοροποίηση προς λέμφωμα όταν απορυθμιστεί, και τέλος
- iii) πιθανόν να αντιπροσωπεύει τον αυξητικό παράγοντα που εκκρίνεται από τα φλεγμονώδη κύτταρα και ο οποίος απαιτείται για την ανάπτυξη MALT λεμφώματος σε έναν χρόνια φλεγμώδη ιστό.

B. MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Γενετικές διαταραχές

Στα MALT λεμφώματα θεωρείται ότι ακολουθείται μία σταδιακή συσσώρευση γενετικών ανωμαλιών, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν αδρά σε πρώιμες (*τρισωμία 3*, *t(11;18)*, *t(1;14)*, *p53* μερική *αδρανοποίηση*, *αστάθεια αλληλίων κ.ά.*) και όψιμες (*τρισωμίες 12*, *18 κ.ά.*).

Ειδικότερα:

Μετάθεση 11;18 t(11;18)(q21;q21)

Συχνότητα: αποτελεί τη συνηθέστερη χρωμοσωμιακή διαταραχή και ανιχνεύεται στο 30-50% των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων, ενώ δεν έχει ανιχνευθεί σε υψηλής κακοήθειας λεμφώματα του στομάχου, σπληνικά ή λεμφαδενικά λεμφώματα. Το ποσοστό θετικότητας εμφανίζει διακυμάνσεις στις διάφορες εξωλεμφαδενικές περιοχές, και στο στομάχι υπολογίζεται κατά προσέγγιση στο 34%.

Μηχανισμός: η μετάθεση περιλαμβάνει το API2 γονίδιο που βρίσκεται στη θέση 11q21, και ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων απόπτωσης (αναστέλλει τη δράση των κασπασών 3,7,9) και το MALT1 γονίδιο, στο χρωμόσωμα 18, το οποίο κωδικοποιεί για μία παρακασπάση και έχει άγνωστη έως τώρα δράση.

Αποτέλεσμα της μετάθεσης είναι η δημιουργία ενός "fusion" γονιδίου που κωδικοποιεί για μια χιμαιρική πρωτεΐνη την API2/MALT1, η οποία περιλαμβάνει το N-τελικό άκρο της API2 συνδεδεμένο με το C-τελικό άκρο της MALT1 πρωτεΐνης.

Δράση: Η API2/MALT1 χιμαιρική πρωτεΐνη πιθανόν δρα είτε:

- i) μέσω αυξημένης αντιαποπτωτικής δράσης, δίνοντας έτσι στο κύτταρο πλεονέκτημα επιβίωσης και ικανότητα πολλαπλασιασμού ανεξάρτητη από αντιγόνα.
- ii) προκαλώντας αποδιοργάνωση του NFκB μέσω ενός άγνωστου μηχανισμού. Ο NFκB καθορίζει την έκφραση πολλών γονιδίων συνδεδεμένων με την κυτταρική επιβίωση. Αρα, απορύθμιση της δράσης του NFκB ,πιθανόν συνδέεται με κακοήγη εξαλλαγή ή/και εκτροπή.

Χαρακτηριστικά:

1. δεν συνοδεύεται από άλλες χρωμοσωμιακές ανωμαλίες.
2. δεν ανιχνεύεται σε λεμφώματα υψηλής κακοήθειας, ή άλλα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα.
3. βρίσκεται συνήθως σε MALT λεμφώματα προχωρημένου σταδίου νόσου.
4. χαρακτηρίζει MALT λεμφώματα τα οποία δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη αντι-*Hr* θεραπεία. Τα *Hr*-ανθεκτικά MALT λεμφώματα εμφανίζουν τη μετάθεση σε ποσοστό κατά προσέγγιση 75%, με στοιχεία ότι αυτή η μη ανταπόκριση είναι ανεξάρτητη του σταδίου νόσου.
5. πιστεύεται ότι αποτελεί ξέχωρο παθογενετικό δρόμο ανάπτυξης του MALT λεμφώματος, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από την επίδραση του *Hr*.

Μετάθεση 1;14, t(1;14)(p22;q32)

Συχνότητα: είναι η δεύτερη μετάθεση που παρατηρείται στα MALT λεμφώματα, αν και πολύ πιο σπάνια.

Μηχανισμός: ενώνεται το BCL10 γονίδιο στο χρωμόσωμα 1p22, με τη θέση της βαρείας αλυσού των ανοσοσφαιρινών στο χρωμόσωμα 14q32.

Δράση: Υπό φυσιολογικές συνθήκες το BCL10 γονίδιο είναι προαποπτωτικό και ενεργοποιεί τον NFκB. Στα MALT λεμφώματα φαίνεται ότι δεν έχουμε μεταλλάξεις του BCL10 γονιδίου, αλλά υπέρμετρη ενεργοποίηση του NFκB. Αξίζει να σημειωθεί ότι ανάλογη δράση εμφανίζει και η t(11;18).

Ανοσοϊστοχημική έκφραση: στα φυσιολογικά B-λεμφοκύτταρα η BCL10 πρωτεΐνη εκφράζεται στο κυτταρόπλασμα. Αντίθετα στα t(1;14)+, αλλά και σε πολλά t(1;14)- λεμφώματα εκφράζεται στον πυρήνα. Επομένως, *πυρηνική έκφραση της πρωτεΐνης πιθανότατα υποδηλώνει ογκογενετική δράση*. Τέλος σε πρόσφατες μελέτες βρήκαν στενή συσχέτιση μεταξύ t(11;18)+ λεμφωμάτων και πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης, γεγονός το οποίο πιθανόν συνδέεται

είτε μέσω της κοινή δράσης τους στον NFκB, είτε με την ανεξάρτητη συσχέτισή τους με προχωρημένο στάδιο νόσου, δεδομένου ότι ιστολογικές διαφορές δεν παρατηρούνται μεταξύ των t(1;14)+ και t(11;18)+ λεμφωμάτων.

Άλλες γενετικές διαταραχές

Τρισωμία 3

Αρχικά αναφέρθηκε στο 60% των περιπτώσεων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερα ποσοστά, ενώ ταυτόχρονα δεν είναι ειδική για τα MALT λεμφώματα, δεδομένου ότι αποτελεί μία από τις συχνότερες χρωμοσωμιακές διαταραχές και σε άλλα είδη λεμφωμάτων.

c-myc ογκογονίδιο

Πιθανόν ενέχεται στην ανάπτυξη των MALT λεμφωμάτων αλλά με τρόπο διαφορετικό από εκείνον που παρατηρείται στα οζώδη λεμφώματα ή στο λέμφωμα Burkitt. Στα MALT λεμφώματα συνήθως δεν ανιχνεύονται αναδιατάξεις, αλλά θρέθηκαν σημειακές μεταλλάξεις (17%) σε συγκεκριμένη ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου.

Αστάθεια αλληλίων (*allelic imbalance*)

Είναι μία μορφή γενετικής αστάθειας που οφείλεται σε χάσιμο ή προσθήκη χρωμοσωμιακού υλικού σε μια δεδομένη περιοχή χρωμοσώματος. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει στην παρουσία ενός ογκογονιδίου ή ενός ογκοκατασταλτικού ογκογονιδίου.

Στα MALT λεμφώματα ανευρίσκεται σε ποσοστό κατά προσέγγιση 60%. Πιθανόν γενετικές αστάθειες να συμβαίνουν σε ένα πρώιμο στάδιο κατά τη λεμφωματογένεση και να είναι σημαντικές για την παρουσία επιγενών μεταλλάξεων που οδηγούν σε πιο προχωρημένες νεοπλασματικές διαδικασίες.

ρ53 γονίδιο

Βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17. Μεταλλάξεις του ρ53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου είναι η συχνότερη χρωμοσωμική ανωμαλία σε ανθρώπινες κακοήθειες, διότι το μετατρέπουν σε ογκογονίδιο.

Σήμερα είναι κοινά αποδεκτό ότι μερική αδρανοποίηση του γονιδίου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων, ενώ πλήρης αδρανοποίηση σχετίζεται με εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις.

P16 γονίδιο

Είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου. Αδρανοποίηση του p16 γονιδίου έχει περιγραφεί σαν ένα πιθανό σημαντικό γεγονός στην εξέλιξη ενός MALT λεμφώματος προς υψηλής κακοήθειας.

Fas/CD95

Είναι ένας υποδοχέας που ενέχεται στο φυσιολογικό μονοπάτι της απόπτωσης. Σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου έχουν ανιχνευθεί, υποδηλώνοντας πιθανό ρόλο στην παθογένεση του λεμφώματος μέσω αδρανοποίησης του. Άλλες μελέτες πιθανολογούν ότι εκτός από την αδρανοποίηση υπεισέρχονται και άλλοι μηχανισμοί στον έλεγχο του όλου μηχανισμού.

Τέλος bcl-1 & bcl-2 αναδιατάξεις απουσιάζουν, παρά την υπερέκφραση bcl-2 πρωτεΐνης. Bcl-6 αναδιατάξεις έχουν βρεθεί σε 3/34 περιπτώσεις λεμφωμάτων από τα κύτταρα της οριακής ζώνης, καμία όμως δεν αφορούσε το γαστρεντερικό σύστημα.

Μοντέλο παθογένεσης

Σήμερα πιστεύεται ότι τα MALT λεμφώματα αναπτύσσονται μέσω δύο διαφορετικών παθογενετικών δρόμων, ανάλογα με την εξάρτησή τους από το *Hr* και την παρουσία ή απουσία της *t(11;18)*.

• Τα *t(11;18)*- MALT λεμφώματα

- i) εξαρτώνται σε πρώτη φάση από την παρουσία του *Hr* μέσω της βοήθειας των T-λεμφοκυττάρων,
- ii) συσσωρεύουν σταδιακά γενετικές ανωμαλίες (με κύριο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών μηχανισμών), οι οποίες φθάνουν σε ένα κριτικό σημείο όπου η περαιτέρω ανάπτυξη του λεμφώματος είναι ανεξάρτητη από το *Hr* και
- iii) συνεχίζεται συσσώρευση γενετικών αλλοιώσεων με αποτέλεσμα υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.

Ειδικότερα, γενετικά δεδομένα δείχνουν ότι οι κλώνοι του *t(11;18)*- MALT λεμφώματος προέρχονται από μία διαδικασία επιλογής ελεγχόμενη από αντίγona. Ανάλυση των γονιδίων της βαρειάς αλυσού των ανοσοσφαιρινών που εκφράζονται στα γαστρικά MALT λεμφώματα δείχνουν σωματικές υπερμεταλλάξεις και έναν τέτοιο τρόπο κατανομής, ο οποίος είναι ενδεικτικός του ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά επιλεγμένα μέσω του αντιγονικού τους

υποδοχέα μέσα στα βλαστικά κέντρα. Πιστεύεται ότι αυτά τα νεοπλασματικά κύτταρα αφήνουν το βλαστικό κέντρο και δίνουν γένεση στο λέμφωμα.

Επιπρόσθετα, συνεχιζόμενες μεταλλάξεις (ongoing mutations) των IgH γονιδίων έχουν βρεθεί σε ορισμένες περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι ακόμα και η κλωνική έκπτυξη των κυττάρων του λεμφώματος συνεχίζει να είναι αντιγονο-εξαρτώμενη.

Αυτή η πιθανότητα, ότι δηλαδή ένα αντιγόνο μπορεί απευθείας να διεγείρει την ανάπτυξη του λεμφώματος είναι σε συμφωνία με το γεγονός ότι αυτά τα λεμφώματα αναπτύσσονται σε έδαφος φλεγμονής ή αυτοανόσου μηχανισμού και πιθανόν εξηγεί την τάση τους να παραμένουν εντοπισμένα.

Η μακροχρόνια αντιγονική επίδραση δίνει στους B-κλώνους με αυξημένη ικανότητα δέσμευσης του αντιγόνου, ένα πλεονέκτημα επιβίωσης συγκριτικά με εκείνους που δεν μπορούν να αντιδράσουν ή αντιδρούν λιγότερο στο αντιγόνο.

Έτσι, λόγω της “αντιγονικής επιλογής” και της κλωνικής έκπτυξης, τέτοιοι B-κλώνοι γίνονται κυρίαρχοι.

Παράλληλα όμως, λόγω του παρατεταμένου αντιγονικού ερεθισμού αυτοί οι κλώνοι γίνονται πιο ευαίσθητοι σε γενετικές διαταραχές που μπορούν να έχουν σαν αποτέλεσμα νεοπλασματική εκτροπή και άρα ογκογένεση.

Τέλος όμως, η συσσώρευση επιπλέον σωματικών υπερμεταλλάξεων ακόμα και μετά *Hr*-εκρίζωση, υποδηλώνει ότι και άλλα αντιγόνα εμπλέκονται στη νόσο.

MALT λέμφωμα – Πολυεστιακή ανάπτυξη

Είναι γνωστό ότι τα MALT λεμφώματα συχνά χαρακτηρίζονται από πολυεστιακή ανάπτυξη, τόσο στο ίδιο όργανο, όσο και σε άλλα εξωλεμφαδενικά όργανα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το MALT λέμφωμα ξεκινάει ως πολυκλωνική ή ολιγοκλωνική αύξηση κυττάρων. Καθώς η νόσος προχωράει, εμφανίζονται “κυρίαρχοι” κλώνοι, σε ορισμένες αλλοιώσεις, οι οποίες και διασπείρονται και στις άλλες βλάβες μέσω των ιδιοτήτων εγκατάστασης (homing properties) των αναπτυσσόμενων B-λεμφοκυττάρων.

Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της πολλαπλής κλωνικής αρχής (multiple clonal beginning) είναι άγνωστος.

• Τα *t(11;18)+ MALT λεμφώματα*

Η εμφάνιση της μετάθεσης 11;18 στον επίκτητο MALT ιστό, οδηγεί σε ανάπτυξη MALT λεμφώματος, μέσω ενός ξεχωριστού δρόμου, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από το *Hr* και χαρακτηρίζεται από απουσία ή ύπαρξη ελάχιστων άλλων χρωμοσωμιακών διαταραχών.

Τα t(11;18)+ MALT λεμφώματα χαρακτηρίζονται i) ανθεκτικότητα στην αντι-*Ηρ* θεραπεία, ii) συνδέονται με προχωρημένο στάδιο νόσου και iii) δεν εξελίσσονται προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.

Γ. ΕΞΕΛΙΞΗ ΠΡΟΣ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΛΕΜΦΩΜΑ

Η εξέλιξη ενός MALT λεμφώματος προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα είναι μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία. Οι αλλαγές που γίνονται αφορούν

- i) την κυτταρική μορφολογία: με την έννοια της παρουσίας αθροίσεων από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα.
- ii) τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις: ανεξαρτητοποίηση από τον έλεγχο του *Ηρ* και των Τ-λεμφοκυττάρων
- iii) τον κυτταρικό φαινότυπο: με μείωση ή και χάσιμο της έκφρασης συγκεκριμένων υποδοχέων επικοινωνίας. Τα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα εκφράζουν α4β7 integrin και L-selectin, δύο σημαντικά μόρια προσκόλλησης. Στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα μειώνεται σημαντικά ή/ και αρνητικοποιείται αυτή η έκφραση.
- iv) τον κυτταρικό γονότυπο: με δύο σημαντικές συνιστώσες α) την αύξηση του ποσοστού των μονοκλωνικών Β-πληθυσμών και β) την εμφάνιση νέων χρωμοσωμιακών αλλοιώσεων ή την διαφοροποίηση ήδη υπαρχόντων.

1. Β-μονοκλωνικοί πληθυσμοί

Το MALT λέμφωμα δυνατόν να ξεκινά ως μονο/ολιγο/πολύ-κλωνική εξεργασία. Κατά τη διαδικασία εξέλιξης προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα, μειώνονται σταδιακά οι πολυκλωνικοί και ολιγοκλωνικοί πληθυσμοί, με παράλληλη επικράτηση των μονοκλωνικών πληθυσμών σε μία βλάβη, οι οποίοι έχουν και τη δυνατότητα επέκτασης προς άλλες βλάβες.

2. Χρωμοσωμιακές αλλαγές

- Μελέτες με μεθόδους μικροδορυφορικού DNA, βρήκαν υψηλότερο ποσοστό γενετικής αστάθειας στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα, συγκριτικά προς τα χαμηλής κακοήθειας (4% και 0.6% αντίστοιχα).
- Η εξέλιξη προς υψηλής κακοήθειας, συνίσταται σε μια σταδιακή συσσώρευση ποικίλων χρωμοσωμιακών ανωμαλιών, οι οποίες βασικά αφορούν περιοχές ογκοκατασταλτικών γονιδίων και έχουν σαν αποτέλεσμα την αδρανοποίησή τους. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι:
 - *βq ανωμαλίες*: έχουν ανιχνευθεί στο 42% των υψηλής κακοήθειας λεμ-

φωμάτων. Ειδικότερα η 6q έλλειψη συμβαίνει πριν από την αδρανικοποίηση του ρ53 και θεωρείται βασικής σημασίας στην όλη εξελικτική διαδικασία.

- *3q ανωμαλίες*: έχουν ανιχνευθεί στο 16% των υψηλής κακοήθειας λεμφωμάτων.
- *Πλήρης αδρανικοποίηση του ρ53*: ανιχνεύεται στο 29% των περιπτώσεων.
- *LOH 5q21* (APC ογκοκατασταλτικό γονίδιο).
- *LOH 9q21* (INK4A γονίδιο: αρνητικός ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου).
- *Τρισωμίες*: έχουν ταυτοποιηθεί τρισωμίες 1,3,7,11,12,18 και 21 με ποικίλες συχνότητες. Οι περισσότερες από αυτές ανιχνεύονται και στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα, αλλά με πολύ μικρότερη συχνότητα.
- *Απουσία μετάθεσης 11;18*: η απουσία αυτής της μετάθεσης στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα, θα μπορούσε να ερμηνευθεί με δύο τρόπους: είτε ότι η συγκεκριμένη μετάθεση χάνεται κατά τη διαδικασία εκτροπής, είτε ότι τα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα προέρχονται μόνο από τα t(11;18) αρνητικά λεμφώματα. Πιθανότερη θεωρείται η δεύτερη εκδοχή, δεδομένου ότι φαίνεται απίθανο μια τόσο σημαντική μετάθεση να χάνεται κατά τη διαδικασία εκτροπής.

Υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα ή/και διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα

Ένα σημαντικό ποσοστό των γαστρικών λεμφωμάτων από μεγάλα κύτταρα, αποτελούν την εξέλιξη ενός χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματος (υψηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα- HG MALT). Παράλληλα υπάρχει και η δυνατότητα de novo ανάπτυξης στο στομάχι, ενός υψηλής κακοήθειας λεμφώματος από μεγάλα Β-λεμφοκύτταρα (Diffuse Large B-cell Lymphoma-DLBL).

Στην ταξινόμηση WHO δεν υπάρχει διαχωρισμός μεταξύ των ως άνω υποομάδων. Τα προερχόμενα από ένα χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα εντάσσονται στην ευρύτερη υποομάδα των DLBL με ή χωρίς περιοχές MALT λεμφώματος, ενώ ο όρος MALT λέμφωμα δίνεται μόνο στις χαμηλής κακοήθειας εξεργασίες. Περιοχές με μεγάλα κύτταρα σε ένα MALT λέμφωμα σημειώνεται ότι θα πρέπει να διαγιγνώσκονται ξεχωριστά ως DLBL και δυνατόν να έχουν ίδιο ή διαφορετικό κλώνο από το χαμηλής κακοήθειας στοιχείο.

Στη διεθνή βιβλιογραφία όμως, η υποομαδοποίηση ή όχι, εξακολουθεί να αποτελεί το αντικείμενο ποικίλων αντιπαραθέσεων, χωρίς να είναι πλήρως διευκρινισμένη η κλινική σημασία ενός τέτοιου διαχωρισμού. Παρατίθενται τα δεδομένα και από τις δύο πλευρές:

Στοιχεία κατά της διαίρεσης

- A. Σε αναδρομική αξιολόγηση 152 ασθενών χειρουργηθέντων για πρωτοπαθές λέμφωμα στομάχου, τα λεμφώματα από μεγάλα λεμφοκύτταρα ταξινομήθηκαν ως αμιγώς DLBL (53) και με στοιχείο χαμηλής κακοήθειας (70). Ελάχιστες μόνο διαφορές βρέθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων, κυρίως αναφορικά με το ποσοστό διήθησης του ορογόνου (83% και 50% αντίστοιχα), χωρίς ωστόσο διαφορές επιβίωσης.
- B. Οι ποικίλες τρισωμίες που παρατηρούνται βρέθηκε ότι σχετίζονται μάλλον με το στάδιο της νόσου, παρά με συγκεκριμένο υπότυπο.

Στοιχεία υπέρ της διαίρεσης

- A. Το 1998 οι Hsi et al (Am J Surg Pathol) βρήκαν οριακά καλύτερη επιβίωση στα HG-MALT από τα DLBL.
- B. Το 2001 οι Chang et al (Diagn Mol Pathol) έδειξαν ότι τα HG-MALT δεν εμφανίζουν EBV θετικότητα, έχουν στενή σχέση με την ύπαρξη *Hp* και εμφανίζουν ίδιες ανωμαλίες του $p53$ με τα MALT λεμφώματα. Αντίθετα τα DLBL έχουν στενή συσχέτιση με τον EBV, μικρή σχέση με το *Hp* (~20%) και διαφορετικές μεταλλάξεις του $p53$.
- Γ. Το 2002 οι Starostik et al (Blood) παρατήρησαν διαφορές σε επίπεδο χρωμοσωμιακών αλλοιώσεων. Τα HG-MALT εμφανίζουν -5q21, -13q14, -17p13, ενώ τα DLBL -5q21, -13q14, -17p13 αλλά και -6q, -9p21. Σημειώνεται η απουσία t(11;18) θετικότητας στα DLBL.

Δ. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ

Τα ερωτήματα που εγείρονται στον παθολογοανατόμο είναι:

- Μπορούμε να προβλέψουμε ποιοι ασθενείς με MALT λέμφωμα θα ανταποκριθούν σε θεραπεία εκρίζωσης του *Hp*, σαν τη μόνη θεραπεία;
- Μπορούμε να προβλέψουμε την πιθανή επιθετικότητα της νόσου;

Είναι γεγονός ότι μέχρι πρόσφατα, κυρίως κλινικές και λιγότερο μορφολογικές παράμετροι ήταν δυνατόν να απαντήσουν στα ως άνω ερωτήματα.

Εν τούτοις, οι πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο της βιολογίας του MALT λεμφώματος φαίνεται να δίνουν νέους δείκτες με σημαντική κλινικοπρογνωστική αξία. Ειδικότερα:

1. Ο προγνωστικός ρόλος της t(11;18) αποκτά ιδιαίτερη αξία.

i) τα t(11;18)+ MALT λεμφώματα:

- φαίνεται απίθανο να εξελίσσονται προς υψηλής κακοήθειας, αν και δυνατόν κλινικά να εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο ή με πρώιμη διασπορά.
- συνήθως είναι περιπτώσεις οι οποίες δεν ανταποκρίνονται σε *Ηρ*-θεραπεία, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει αυτόματα ότι θα έχουν και επιθετική πορεία.

ii) τα t(11;18)- MALT λεμφώματα:

- απαιτούν αυξημένη προσοχή, δεδομένου ότι πιθανή μη ανταπόκρισή τους σε αντι-*Ηρ* θεραπεία, θα μπορούσε να αποτελεί πρώιμο στοιχείο εκτροπής προς υψηλής κακοήθειας.

2. Η έκφραση της BCL10 πρωτεΐνης:

Η πυρηνική έκφραση της BCL10 πρωτεΐνης τόσο σε λεμφώματα που φέρουν τη μετάθεση t(1;14), όσο και στο 50% των λεμφωμάτων χωρίς την ως άνω μετάθεση, παρατηρείται συχνότερα σε λεμφώματα που έχουν ήδη διηθήσει επικώριους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες θέσεις, παρά σε όσα εντοπίζονται στο γαστρικό τοίχωμα. Το γεγονός ότι πυρηνική έκφραση της BCL10 πρωτεΐνης παρατηρείται και σε t(11;18)+ MALT λεμφώματα, αναδεικνύει την ανοσοϊστοχημική μελέτη της BCL10 πρωτεΐνης σε σημαντικό προγνωστικό δείκτη.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Achutnan R, Bell S, Carr I, et al. BCL10 in malignant lymphomas- an evaluation using fluorescence in situ hybridization. *J Pathol* 2002;196:59-66.
2. Boot H, de Jong D. Diagnosis, treatment decisions and follow up in gastric lymphoma. *Gut* 2002;51:621-2.
3. Chan W-Y, Chan E K-L, Chow J H-S. Epstein-Barr Virus-associated gastric lymphomas are distinct from mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: genetic abnormalities of p53 gene. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:153-60.
4. De Jong D. Gastric lymphoma: from models to practical approaches to guide treatment choice. IAP Congress, Amsterdam, Long Course 2 "B cell lymphomas" 2002. p: 37-9.
5. Isaacson P, Berger F, Muller-Hermelink H, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In World Health Organization Classification of tumours: tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Pathology

- and Genetics. Edit: Jaffe E, Harris N, Stein H and Vardiman J. IARC Press, Lyon 2001, p:157-60.
6. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma. IAP Congress, Amsterdam, Long Course 2 "B cell lymphomas" 2002. p: 32-6.
 7. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. Gastroenterology 2002;122:1286-94.
 8. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. t(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood 2001;98:1182-7.
 9. Liu Y-X, Yoshino T, Ohara N, et al: Loss of expression of $\alpha 4\beta 7$ integrin and L-selectin is associated with high-grade progression of low-grade MALT lymphoma. Mod Pathol 2001;14:798-805.
 10. Maes B, De Wolf-Peeters C: Marginal zone cell lymphoma-an update on recent advances. Histopathology 2002;40:117-26.
 11. 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. Virch Arch 2002;440:376-80.
 12. Nardini E, Rizzi S, Menard S, Balsari A. Molecular phenotype distinguishes two subsets of gastric low-grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphomas. Lab Invest 2002;82:535-41.
 13. Ranaldi R, Goteri G, Baccarini M, et al. A clinicopathological study of 152 surgically treated primary gastric lymphomas with survival analysis of 109 high grade tumours. J Clin Pathol 2002;55:346-51.
 14. Remstein E, Kurtin P, James D, et al. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphomas with t(11;18)(q21;q21) and Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphomas with aneuploidy develop along different pathogenetic pathways. Am J Pathol 2002;161:63-71.
 15. Skacel M, Paris P, Pettay J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: assessment of microsatellite instability, allelic imbalance and trisomy of chromosomes 3, 12, and 18. Diagn Mol Pathol 2002;11:75-82.
 16. Starostik P, Patzner J, Greiner S, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood 2002;99:3-9.
 17. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. Gut 2002;50(Suppl. III): iii19-24.
 18. Tursi A, Brandimante G, Chiarelli F, et al. Detection of HCV RNA in gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue by in situ hybridization: Evidence of a new extrahepatic localization of HCV with increased risk of gastric MALT lymphoma. Am J Gastroenterol 2002;97:1802-6.
 19. Yamauchi A, Tomita Y, Miwa H, et al. Clonal evolution of gastric lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue type. Mod Pathol 2001;14:957-62.
 20. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 2000;96:410-9.