

# ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

---

Ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και γαστρική καρκινογένεση:  
διλήμματα και προκλήσεις

---

---

# MALT Λέμφωμα

Μαρία Φαμέλη-Παυλάκη

Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από το κύτταρο της οριακής ζώνης, τύπου MALT, πρωτοπεριγράφηκαν το 1983 από τους Isaacson και Wright και σχεδόν ταυτόχρονα έγινε η συσχέτιση των γαστρικών MALT λεμφωμάτων με το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού-Hp.<sup>1</sup>

Σήμερα πλέον γνωρίζουμε ότι:

- αποτελούν μια αυτόνομη οντότητα στην Ταξινόμηση WHO 2008, με τον όρο: extranodal marginal zone lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue - MALT lymphoma<sup>2</sup>
- αντιπροσωπεύουν περίπου το 8% όλων των μη Hodgkin λεμφωμάτων και είναι **ο τρίτος συχνότερος υπότυπος Β-λεμφωμάτων**, μετά τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα και τα λεμφοζιδιακά λεμφώματα
- η συχνότητα ανάπτυξης τους στις διάφορες περιοχές ποικίλει σημαντικά, με ιδιαίτερα **συχνή την εντόπιση τον στόμαχο** (πίνακας 1)
- υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένους παθογενετικούς παράγοντες.<sup>3,4</sup> (πίνακας 2).

Είναι γεγονός ότι από τις αρχές της δεκαετίας του '80 έως σήμερα, οι γνώσεις μας στο θέμα έχουν αξιοσημείωτα πολλαπλασιαστεί, ενώ οι νέες μελέτες των διαφόρων επιστημονικών ομάδων παγκοσμίως, συσσωρεύονται εκθετικά.

Τα γαστρικά MALT λεμφώματα, λόγω της αυξημένης συχνότητάς τους υπήρξαν ο «πιλότος» τόσο για τις πολυπληθείς επακόλουθες μελέτες αυτής της κατηγορίας, όσο και για την συνειδητοποίηση της σημασίας του μικροπεριβάλλοντος στις νεοπλασίες.

---

MD, PhD, Διευθύντρια Αιμοπαθολογοανατομικού Εργαστηρίου, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»

**Πίνακας 1.** Συχνότητα ανάπτυξης MALT λεμφώματος ανά εξωλεμφαδενική περιοχή. Στοιχεία που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό, από μελέτη της Α΄ Παθολογικής και Αιματολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, κατά τη χρονική περίοδο 1995-2006

<b>Θέση ανάπτυξης λεμφώματος MALT</b>	<b>συχνότητα</b>
Στόμαχος	56%
Σιελογόνοι αδένες	11%
Δέρμα	8%
Οφθαλμός	8%
Πνεύμονας	7%
Έντερο	5%
Δακτύλιος Waldeyer	3%
Θυρεοειδής αδένας, Ουροδόχος κύστη	1%
Άλλες θέσεις (μαστός, ήπαρ, όρχις, κ.λπ.)	< 1%

**Πίνακας 2.** Αιτιολογικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με MALT λεμφώματα

<b>Εντόπιση λεμφώματος</b>	<b>Συσχετιζόμενος αιτιολογικός παράγων</b>
Στόμαχος	<i>Helicobacter pylori</i>
Λεπτό έντερο	<i>Cambylobacter jejuni</i>
Οφθαλμός	<i>Chlamidia psittaci</i>
Δέρμα	<i>Borellia burgdorferi</i>
Σιελογόνοι αδένες	Σύνδρομο Sjogren
Θυρεοειδής πνεύμονας	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Ταυτόχρονα όμως, νέα ερωτηματικά εξακολουθούν να δημιουργούνται, αλλά και νέες προκλήσεις να διαφαίνονται.

Στο παρόν κείμενο, μέσα από μία χαοτική σύγχρονη βιβλιογραφία του θέματος, θα γίνει προσπάθεια να αναφερθούν επιγραμματικά τα πιο πρόσφατα δεδομένα, αλλά και τα διλήμματα, και οι σημαντικές προσδοκίες που φέρνουν μαζί τους, όλα αυτά τα νέα στοιχεία.

## ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα βασικά δεδομένα από τις ποικίλες, ιδιαίτερα αξιόλογες μελέτες, σχετικά με το H<sub>2</sub> και τα γαστρικά MALT λεμφώματα<sup>5-8</sup> συνοψίζονται σε:

- αντιπροσωπεύουν το 40% περίπου των γαστρικών λεμφωμάτων και το 25% όλων των λεμφωμάτων, ενώ η συχνότητά τους βαίνει αυξανόμενη.

- αφορούν μία ευρεία ηλικιακή ομάδα, με μέσο όρο τα 57 έτη, και με μικρή υπεροχή των ανδρών (άνδρες/γυναίκες ~1.2/1).
- η πλειονότητα αναπτύσσεται επί εδάφους Ηρ-γαστρίτιδας. Είναι ήδη γνωστό ότι η Ηρ λοίμωξη σχετίζεται στενά με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα και σχηματισμό λεμφοζιδιακών σχηματισμών (68.2% και 47% σε Ηρ+ και Ηρ- περιπτώσεις αντίστοιχα).<sup>9</sup>
- **διαφορετικά Ηρ στελέχη έχουν διαφορετική νεοπλασματική δυνατότητα** (π.χ. Cag A+).
- χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα ευνοϊκή πρόγνωση, ακόμα και μόνο μετά θεραπεία Ηρ-εκκρίζωσης (ολική επιβίωση 10ετίας 95%).<sup>10-12</sup>
- ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για την ανταπόκριση στη θεραπεία θεωρούνται:<sup>13</sup>
  - i. η παρουσία ή όχι του Ηρ,
  - ii. η ανίχνευση ή μη χρωμοσωμιακών μεταθέσεων,
  - iii. το βάθος της διήθησης του γαστρικού τοιχώματος.
- συνήθως εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο νόσου ( I ή II), και το ποσοστό διήθησης του μυελού είναι χαμηλό κατά την σταδιοποίηση. Μελέτη Ελληνικού πληθυσμού<sup>14</sup> σημειώνει κατά την σταδιοποίηση: Στάδιο I 68%, II 11%, διήθηση μυελού ~8%. Νεώτερες εν τούτοις μελέτες αποδεικνύουν ότι ιδιαίτερα στην οστεομυελική βιοψία ο ενδεδειγμένος ανοσοιστοχημικός έλεγχος αναδεικνύει συχνά μικρές διηθήσεις και αυξάνει στατιστικά σημαντικά το ποσοστό του σταδίου IV, έως και 19%.
- συχνά είναι πολυεστιακά, είτε κατά την αρχική σταδιοποίηση είτε κατά την πορεία της νόσου, με συχνότερες εντοπίσεις άλλες θέσεις του γαστρεντερικού (~25%) και τους πνεύμονες, έτσι ώστε πολλοί να υποστηρίζουν ότι πρόκειται όντως για μία συστηματική νόσο.<sup>15</sup> Σημειώνεται πάντως ότι τα γαστρικά MALT λεμφώματα, συγκριτικά προς εκείνα άλλων θέσεων του γαστρεντερικού χαρακτηρίζονται από χαμηλότερο ποσοστό διήθησης άλλων οργάνων.<sup>16</sup>
- Μικρό ποσοστό είναι Ηρ-αρνητικά. Τα Ηρ αρνητικά γαστρικά MALT λεμφώματα χαρακτηρίζονται από αυξημένο ποσοστό διήθησης του μυελού, και πολυοργανική προσβολή (στατιστικά σημαντική διαφορά). Εν τούτοις δεν διαφέρουν στα ποσοστά πλήρους ύφεσης.<sup>17</sup>
- το ποσοστό υποτροπής ή εξέλιξης προς διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα είναι ιδιαίτερα χαμηλό (<2%).

## MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Αρκετές γενετικές ανωμαλίες (δομικές ή αριθμητικές) έχουν ανιχνευθεί στα MALT λεμφώματα, με συχνότητα η οποία ποικίλει σημαντικά από περιοχή σε περιοχή και συγκεκριμένες μεταθέσεις πιστεύεται ότι είναι άμεσα συνδεδεμένες με την λεμφωματογένεση (πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Χρωμοσωμιακές διαταραχές επί MALT λεμφωμάτων

<b>Χρωμοσωμιακή διαταραχή</b>	<b>Ογκογενετική δράση</b>	<b>Σχόλια</b>
<b>ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ</b>		
t(11;18)(q21;q21) API2-MALT1		Σημαντικές διαφορές/εντόπιση: <b>στομάχι ~25%</b> , πνεύμονας ~45%, σιελογόνοι ~15%, οφθαλμός ~2%, δέρμα/θυρεοειδής ~0%. <b>Έχει ειδικότητα 100% για κακοήθεια. Δεν έχει ανιχνευθεί σε άλλα λεμφώματα, είτε σε χρόνιες γαστρίτιδες.</b>
t(1;14)(p22;q32) IGH- BCL10	Ενεργοποίηση οδού NF-kB	1-3%
t(14;18)(q32;q21) IGH-MALT1		~10%. Συχνά συνυπάρχει με τρισωμίες Συχνότερα σε οφθαλμό, δέρμα, σιελογόνους
t(3;14)(p14.1;q32) IGH-FOXP1	?	<b>Σπάνια σε MALT γαστρεντερικού.</b> Κυρίως σε λεμφώματα οφθαλμού, θυρεοειδούς, δέρματος. Έχει βρεθεί και σε DLBCL. Πρωτεϊνική υπερέκφραση έχει βρεθεί σε 29% των MALT, ενώ η έντονη έκφραση έχει συσχετισθεί με πτωχό DFS και σε εκτροπή προς DLBCL
t(3;14)(q27;q32) IGH-BCL6		1-2%
<b>ΑΡΙΘΜΗΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ</b>		
6q23 deletion	αδρανοποίηση του A20 αναστολέα του NF-kB	Κυρίως σε MALT1 οφθαλμού
<b>Προσθήκες στη θέση 8q</b>	?	<b>Γαστρικά MALT λεμφώματα</b>
<b>Τρισωμία 3</b>	?	<b>50% - 65% στα λεμφώματα γαστρεντερικού, τόσο στα MALT όσο και στα DLBCL. Συνδέεται με προχωρημένο στάδιο</b>
Τρισωμία 18	?	~40% σε εντερικά και σιελογόνων

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η παρουσία της μετάθεσης t(11;18)/ API2-MALT1, η οποία ανιχνεύεται περίπου στο 25%-30% των γαστρικών MALT λεμφωμάτων, είναι ιδιαίτερα σπάνια σε λεμφώματα εκτός γαστρεντερικού, με μόνη εξαίρεση τα λεμφώματα του πνεύμονα. Τα t(11;18)+ γαστρικά λεμφώματα ενώ ανοσομορφολογικά δεν διαφέρουν από τα υπόλοιπα, χαρακτηρίζονται από ανθεκτικότητα στην θεραπεία

εκκρίζωσης ή και σε άλλες θεραπείες.<sup>18-22</sup> Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι κύρια τα CagA + Hp στελέχη συνδέονται με ένα ποσοστό t(11;18)+ γαστρικών MALT λεμφωμάτων, έχοντας πιθανόν δυνατότητα πρόκλησης της μετάλλαξης.<sup>23</sup>

## ΓΑΣΤΡΙΚΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

**Οι παθογενετικοί μηχανισμοί στα γαστρικά MALT λεμφώματα περιλαμβάνουν αδρά δύο κύριες συνιστώσες, οι οποίες ουσιαστικά και τα διαχωρίζουν:<sup>24</sup>**

- A. **την ανοσολογική αντίδραση στην Hρ-λοίμωξη**
- B. **την παρουσία γενετικών ανωμαλιών**

### A. Παθογένεση

#### **Hρ+ Γαστρικά MALT λεμφώματα**

*Η δυναμική σχέση του Hρ στην παθογένεση του γαστρικού MALT λεμφώματος*

Η Hρ λοίμωξη σχετίζεται στενά με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα και παρουσία λεμφοζιδιακών σχηματισμών, ακόμα και με έκπτυξη Β-κλωνικών πληθυσμών, η οποία δυνατόν να υποστραφεί.<sup>25,26</sup>

Αν και το Hρ αποτελεί χρόνιο ερέθισμα του γαστρικού βλεννογόνου σε πάνω από το ήμισυ του γενικού πληθυσμού, τα περισσότερα άτομα δεν αναπτύσσουν νόσο. Ωστόσο η Hρ-λοίμωξη αυτή καθ'εαυτή διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικής νεοπλασίας (λέμφωμα, καρκίνωμα).<sup>27,28</sup>

Η ανάπτυξη του γαστρικού MALT λεμφώματος εξαρτάται βασικά από δύο παράγοντες i) το Hρ αυτό καθ'εαυτό (η διαφορετική νεοπλασματική ικανότητα των διαφόρων Hρ στελεχών είναι γνωστή), και ii) τον ξενιστή.

Στη διεθνή βιβλιογραφία η όλη διαδικασία χαρακτηρίζεται ως μία: **strain-host-organ specific process.**

Για τον λόγο αυτό το Hρ-συνδεδεμένο γαστρικό MALT λέμφωμα αποτελεί βασικό μοντέλο της αλληλεπίδρασης μεταξύ χρόνιας φλεγμονής, ανοσοαντίδρασης και λεμφωματογένεσης.

Σύγχρονες αναλύσεις γονιδιακού προφίλ σε γαστρικά MALT **λεμφώματα** χωρίς μεταθέσεις, έχουν δείξει αυξημένη έκφραση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-8 και IL-1β καθώς και μορίων σχετικών με τις Β-και Τ- αλληλεπιδράσεις, υποδηλώνοντας έτσι μία ενεργό ανοσοαντίδραση στην Hρ-λοίμωξη. Οντως, το Hρ προκαλεί μία ισχυρή ανοσοαντίδραση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την φλεγμονώδη αντίδραση του γαστρικού επιθηλίου (γαστρίτις), προσελκύνοντας ουδετερόφιλα και άλλα κύτταρα φλεγμονής μέσω έκκρισης χημειοκινών και κυτταροκινών καθώς και τον σχηματισμό επίκτητου λεμφικού ιστού, το έδαφος ουσιαστικά ανάπτυξης ενός λεμφώματος. Το

γεγονός όμως ότι τα περισσότερα γαστρικά MALT λεμφώματα θεραπεύονται μετά θεραπεία εκκρίζωσης, υποδηλώνει σαφώς ότι η επιβίωση των λεμφωματωδών κυττάρων εξαρτάται καίρια από τις ανοσοαντιδράσεις που προκαλούνται από το Ηρ.

Σε *in vitro* μελέτες η ανάπτυξη των λεμφωματωδών Β-κυττάρων εξαρτάται από τα Ηρ-ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα του λεμφώματος. Αυτά τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι πολυκλωνικά και αντιδρούν με ευρύ φάσμα Ηρ-αντιγόνων.

Ταυτόχρονα, άλλα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι ανοσοσφαιρίνες του λεμφώματος είναι κυρίως αυτο-αντιδραστικού τύπου, και λιγότερο ικανές για να αναγνωρίζουν το Ηρ αντιγόνο. Π.χ. α) **τα γαστρικά λεμφώματα παράγουν ανοσοσφαιρίνες που μπορούν να αναγνωρίσουν αυτό-αντιγόνα, β) αντισώματα για γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα συχνά υπάρχουν στον ορό ασθενών με Ηρ-γαστρίτιδα.**<sup>29</sup>

MALT λεμφώματα χωρίς μεταθέσεις και Ηρ+ τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν στατιστικά σημαντικά αυξημένους τίτλους στον ορό αντισωμάτων για Ηρ και CagA πρωτεΐνη.<sup>30</sup>

Δημιουργείται λοιπόν το ερώτημα πώς αυτά τα πολυκλωνικά Τ-λεμφοκύτταρα βοηθούν στην ανάπτυξη ενός Β-κλώνου, ο οποίος αναγνωρίζει ένα τελείως διαφορετικό αντιγόνο?

Κατά τη διαδικασία της λεμφωματογένεσης το Ηρ κύρια αλληλεπιδρά

- με τα Τ-λεμφοκύτταρα (μη νεοπλασματικά) που συνοδεύουν τον Β-κλώνο του λεμφώματος, και
- με τα ίδια τα λεμφωματώδη Β-κύτταρα.

### **I) Ηρ και συνοδά Τ-κύτταρα<sup>31,32</sup>**

Τα βακτήρια εποικίζουν τον γαστρικό βλεννογόνο και προκαλούν λεμφική διήθηση και δημιουργία επίκτητου MALT ιστού. Η φλεγμονή προάγει την ανάπτυξη ενός ενεργά πολλαπλασιαζόμενου Β-κυτταρικού πληθυσμού. Το Ηρ διεγείρει τα Β-κύτταρα μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων του όγκου, και μέσω των μορίων CD40 και CD40L. Χωρίς να είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένο, οι ιδιότητες των Ηρ-ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων διαφέρουν μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση γαστρίτιδα και εκείνων με MALT λέμφωμα. Στους τελευταίους αυτούς ασθενείς το Ηρ προάγει την ανάπτυξη ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων, [ειδικά T4+ ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs) FOXP3+], με μειωμένες κυτταροτοξικές δυνατότητες, έτσι ώστε να προάγεται ο πολλαπλασιασμός και η επιβίωση των Β-λεμφοκυττάρων. **Η διαδικασία της λεμφωματογένεσης πιστεύεται ότι καθοδηγείται από αυτά τα «ενεργοποιημένα» Τ-λεμφοκύτταρα.**<sup>33</sup>

### **II) άμεση επίδραση Ηρ και Β-λεμφοκυττάρων**

Πρόσφατες έρευνες, αναδεικνύουν για πρώτη φορά, την απ'ευθείας δράση του Ηρ στα λεμφωματώδη Β-κύτταρα. Ειδικότερα, ανιχνεύθηκε η δυνατότητα της

CagA πρωτεΐνης να εισέρχεται όχι μόνο στο γαστρικό επιθήλιο, αλλά και εντός των Β-λεμφοκυττάρων. Μέσω φωσφορυλίωσης και άλλων μηχανισμών η CagA προκαλεί ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεϊνικών κινασών στα Β-λεμφοκύτταρα και απορρυθμίζει την έκφραση Bcl-2 και Bcl-XL, με αποτέλεσμα αναστολή της κυτταρικής απόπτωσης τους, προσδίνοντας τους κατ'αυτόν τον τρόπο, πλεονέκτημα επιβίωσης.<sup>34,35</sup>

Τελικά, αν και αρχικά έχουμε μια ήπια, χαμηλής κακοήθειας υπερπλασία, που κατευθύνεται από αντιγονικό ερεθισμό, προοδευτικά προστίθενται επιπρόσθετα ογκογενετικά συμβάντα (σταθερή ενεργοποίηση οδών σήμανσης μετά από χρωμοσωμιακές μεταθέσεις, ή απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων μέσω υπερμεθυλίωσης ή μεταλλάξεων) και τελικά προκύπτει μια λεμφουπερπλασία ανεξάρτητη από αντιγονική επίδραση.<sup>5,36</sup>

## **B. Παθογένεση**

### ***Γαστρικά MALT λεμφώματα με χρωμοσωμιακές μεταθέσεις***

Στις περιπτώσεις των γαστρικών MALT λεμφωμάτων που φέρουν χρωμοσωμιακές μεταθέσεις, τα ογκογενετικά προϊόντα των μεταθέσεων, ενεργοποιούν την οδό **ενεργοποίησης του NF-kB**, που θεωρείται σήμερα από τα πλέον καθοριστικά σημεία στην λεμφματογένεση των MALT λεμφωμάτων. Ο NF-kB είναι ο μεταγραφικός παράγων πλήθους γονιδίων (πάνω από 200) των Β-λεμφοκυττάρων, άμεσα εμπλεκόμενων στον κυτταρικό κύκλο, καθώς και στην ενεργοποίηση, την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Ταυτόχρονα η ενεργοποίηση και η αλληλεπίδραση μεταξύ NF-Kb και άλλων παραγόντων (π.χ. του STAT3) όχι μόνο έχει επίδραση στο λεμφωματώδες κύτταρο, (αντι-αποπτωτική, αυξητική, ανοσοαντιδραστική), αλλά κατευθύνει και τον διάλογο μεταξύ του νεοπλασματικού κυττάρου και του μικροπεριβάλλοντός του.<sup>24,37</sup>

### **III) Ηρ και IOI**

Τελευταίες μελέτες με την μέθοδο των γονιδιακών αλληλουχιών, επισημαίνουν την ενδεχόμενη συμμετοχή και ιών, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη νεοπλασματική δυνατότητα των διαφόρων στελεχών, είτε εισερχόμενοι μέσα στο γονιδίωμα τους, είτε δρώντας συνεργικά με το Ηρ.<sup>38</sup>

#### ***Το μικροπεριβάλλον του λεμφώματος***

Το νεοπλασματικό μικροπεριβάλλον έχει ιδιαίτερη σημασία στην δυναμική της λεμφματογένεσης.<sup>39,40</sup>

**Το μικροπεριβάλλον των Β-λεμφωμάτων** είναι πιο σύμπλοκο από αυτό των λοιπών νεοπλασιών.

Αφενός έχει ιδιότητες ανάλογες με το καρκινικό μικροπεριβάλλον, με την παρουσία:



- πολλών και διαφορετικών πληθυσμών **στρωματικών κυττάρων**, απαραίτητων για την επιβίωση του νεοπλασματικού κλώνου: μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, δικτυοκύτταρα, ινοβλάστες.
- ποικίλων υποτύπων **T-λεμφοκυττάρων**, για την υποστήριξη της εξέλιξης της νόσου με το να υπερνικούν τα αντι-νεοπλασματικά αποτελέσματα άλλων T-υποομάδων.
- **ενδοθηλιακών κυττάρων** (οργάνωση νεο-αγγειογένεσης). Αφετέρου όμως, στα B-λεμφώματα σημαντικό ρόλο έχουν
- ο αντιγονικός ερεθισμός: χρόνιος ερεθισμός από λοιμογόνο ή ανοσολογική αιτία που πυροδοτεί την ανάπτυξη και έκπτυξη B-κλώνων (Hr ανοσοαντίδραση) και
- **τα μόρια προσκόλλησης, υποδοχείς χημειοκινών, και συστατικά εξωκυττάρου στρώματος**, που σχετίζονται με την κυκλοφορία και την επανεγκατάσταση των λεμφοκυττάρων (Lymphocyte traffic).

Παράλληλα τα λεμφώματα σε αντιδιαστολή με τα καρκινικά κύτταρα συνδέονται εξ ορισμού με δύο μικροπεριβάλλοντα: του μυελού των οστών και των δευτερογενών ή τριτογενών λεμφικών δομών.

Όλα τα ανωτέρω, ισχύουν και για τα γαστρικά MALT λεμφώματα. Επιλεκτικά σημειώνονται:

- Hr-ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν APRIL, (μόρια άμεσα σχετιζόμενα με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>41</sup>
- Στα γαστρικά MALT λεμφώματα, όπως και σε άλλες τριτογενείς λεμφικές δομές (π.χ. BALT), συνυπάρχουν και ώριμα δενδριτικά κύτταρα, καθώς και δενδριτικά κύτταρα βλαστικών κέντρων,. Επίσης σε «φωλιές» όγκων μέσα στο εξωκυττάριο στρώμα έχουν βρεθεί κύτταρα Langerhans και διαπλεκόμενα δενδριτικά κύτταρα. Οι πυκνότητες αυτών των υποπληθυσμών των δενδριτικών κυττάρων είναι άμεσα σχετιζόμενες με την επιβίωση του B-κλώνου.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι εκπληκτικός ο αριθμός των νέων δεδομένων σχετικά με τα γαστρικά MALT λεμφώματα, δημιουργώντας ταυτόχρονα καινούργιες προοπτικές και προκλήσεις. Οι σημαντικότερες από αυτές αφορούν τόσο τα ίδια τα Hr στελέχη όσο και το λεμφωματικό μικροπεριβάλλον. Τα δύο αυτά στοιχεία βρίσκονται σε μία συνεχή και έντονα δυναμική αλληλεπίδραση, τις συνιστώσες της οποίας εν μέρει μόνον γνωρίζουμε.

Ο ρόλος του Hr, αν και έχει μελετηθεί σημαντικά, εμφανίζεται ιδιαίτερα πολύπλοκος και εξακολουθεί να κρύβει μυστικά.

Παράλληλα το μικροπεριβάλλον φαίνεται να αποτελεί μια πρόκληση για την ανάπτυξη θεραπευτικών στόχων και πλέον γίνεται μια επανατοποθέτηση, έτσι ώστε αυτά τα μη νεοπλασματικά κύτταρα να συμπεριλαμβάνονται πλέον στις μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές.

Ακόμα βρισκόμαστε στην αρχή της κατανόησης ποια μονοπάτια παρέχουν κρι-

τικά μηνύματα για την επιβίωση του λεμφωματικού κλώνου και την ανθεκτικότητα στη θεραπεία.

Είναι όμως κοινά αποδεκτό ότι η μεγαλύτερη κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των MALT λεμφωμάτων κάνει να διαφαίνονται νέες προοπτικές για την καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών που συνοψίζονται χαρακτηριστικά στον τίτλο πρόσφατης δημοσίευσης<sup>42</sup> «MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment».

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marshall BJ, Warren JR. Undetected curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* 1984;1:1311-1314.
2. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> edition, IARC, 2008, 214-217.
3. Guidoboni M, Ferreri AJ, Ponzoni M et al. Infectious agents in MALT –type lymphomas: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006.
4. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lécuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation.
5. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:181-186.
6. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol* 2010 ;44:340-344.
7. Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 ;24:3-12.
8. Burke JS. Lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: a review and pragmatic guide to diagnosis. *Arch pathol lab Med* 2011; 135:1283-1297.
9. Yakoob MY & Hussainy AS. Chronic gastritis and Hp: a histopathological study of gastric mucosal biopsies. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20: 773-775.
10. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1932-1937.
11. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105-110.
12. Fischbach W. Long-term follow-up of gastric lymphoma after stomach conserving treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:71-77.
13. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al (for the JAPAN GAST Study Group). Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multi-centre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2011 Sep 2. [Epub ahead of print].
14. Papaxoinis G, Fountzilias G, Rontogianni D, et al. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 97 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) *Annals of Oncology* 2008;19:780–786.

15. Siakantaris MP, Pangalis GA, Dimitriadou F, et al. "early-stage" gastric MALT lymphoma: is it a truly localized disease? *The Oncologist* 2009;14:148-154.
16. Park SH, Chi HS, Park SJ, et al. Prognostic impact of Hp infection and eradication therapy in gastric MALT lymphoma. *Korean J Lab Med* 2010;30: 547-553.
17. Shinagare AB, Ramaiya NH, O'Regan K, et al. Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:e297-300.
18. Inagaki H. MALT lymphoma: molecular pathogenesis and clinicopathological significance. *Pathol Int* 2007; 57:474-484.
19. Nakamura S, Ye H, Bacon CM, et al. Clinical impact of genetic aberrations in gastric MALT lymphoma: a comprehensive analysis using interphase fluorescence in situ hybridization. *Gut* 2007;56:1358-1363.
20. Wang G, Auerbach A, Wei M, et al. t(11;18)(q21;q21) in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in stomach: a study of 48 cases. *Mod Pathol* 2009;22:79-86.
21. Kuo SH, Cheng AL, Lin CW, et al t(11;18)(q21;q21) translocation as predictive marker for non-responsiveness to salvage thalidomide therapy in patients with marginal zone B-cell lymphoma with gastric involvement. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1387-1395.
22. Kwee I, Rancoita PM, Rinaldi A, et al. Genomic profiles of MALT lymphomas: variability across anatomical sites. *Haematologica* 2011;96: 1064-1066.
23. Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of H pylori in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102:1012-1018.
24. Du M-Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor-kB activation (review). *Histopathology* 2011;58:26-38.
25. Georgopoulos SD, Triantafyllou K, Farneli M, et al. Molecular analysis of B-cell clonality in Hp-gastritis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1616-1620.
26. Hummel M, Oeschger S, Barth TFE, et al. Wotherspoon criteria combined with B-cell clonality analysis by advanced PCR technology, discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut* 2006;55:782-787.
27. Owens SR and Smith LB. Molecular aspects of H. pylori-related MALT lymphoma. *Pathol Res Intern* 2011, article ID 103149.
28. Sinkovics JG. Molecular biology of oncogenic inflammatory processes. I. Non-oncogenic and oncogenic pathogens, intrinsic inflammatory reactions without pathogens, and microRNA/DNA interactions (Review). *Int J Oncol* 2012;40:305-349.
29. van de Schans SA, van Spronsen DJ, Hooijkaas H, et al. Excess of autoimmune and chronic inflammatory disorders in patients with lymphoma compared with all cancer patients: a cancer registry-based analysis in the south of Netherlands. *Autoimmun Rev* 2011;10:228-234.
30. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, et al. Antibodies to Hp and CagA protein are associated with the response to antibacterial therapy in patients with Hp-positive, API2-MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 1075-1081.
31. Bergman MP1 & D'Elis MM. Review Article: Cytotoxic T Cells in H. pylori -Related Gastric Autoimmunity and Gastric Lymphoma. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volume 2010, Article ID 104918, 10 pages.

32. Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, et al. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T-cell help cooperate in Helicobacter-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia* 2010;24:1186-1196.
33. de Boer JP, Raderer M, van Tinteren H, et al. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with fludarabine: effect on tumor microenvironment. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2262-2269.
34. Lin W-C, Tsai H-F, Kuo S-H, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B Lymphocytes, the Origin of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:5740–5748.
35. Matsumoto A, Isomoto H, Nakayama M, et al. Helicobacter pylori VacA reduces the cellular expression of STAT3 and pro-survival Bcl-2 family proteins, Bcl-2 and Bcl-XL, leading to apoptosis in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2011;56:999-1006.
36. Oka T, Sato H, Ouchida M, et al. Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia (review). *Cancer* 2011;3:568-581.
37. Hamoudi RA, Appert A, Ye H, et al. Differential expression of NF-kappa B target genes in MALT lymphoma with and without chromosome translocation: insights into molecular mechanism. *Leukemia* 2010;24:1487-1497.
38. Lehours P, Vale FF, Magnus K, et al. Genome Sequencing reveals a phage in helicobacter pylori. *MBio* 2011;2: e00239-11.
39. Coupland SE. The challenge of the microenvironment in B-cell lymphomas. *Histopathology* 2011;58:69-80.
40. Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, et al. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. *Int J Hematol* 2011.
41. Munari F, Lonardi S, Castella MA, et al. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2011;117:6612-6616.
42. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology (Williston Park)*, 2011;25:1134-1142.