

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και MALT λέμφωμα στομάχου. Νεώτερα δεδομένα

Μαρία Φαμέλη-Παυλάκη

Το MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) λέμφωμα του στομάχου εξακολουθεί να παραμένει κλασικό μοντέλο ανάπτυξης νεοπλασίας σε έδαφος χρόνιας φλεγμονής.

Αν και η σχέση του με το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H_p)* είναι πλέον δεδομένη,¹ το MALT λέμφωμα συνεχίζει να απασχολεί τη διεθνή βιβλιογραφία και φαίνεται ότι κρύβει ακόμα πολλά μυστικά αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια και την κλινική του συμπεριφορά.

Ταξινόμηση

Στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)² το γαστρικό MALT λέμφωμα εντάσσεται στα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από το κύταρο της οριακής ζώνης (marginal zone lymphomas). Τα λεμφώματα αυτά αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα Β-λεμφωμάτων με ήπια βιολογική συμπεριφορά, και η οποία περιλαμβάνει τρεις τύπους: λεμφαδενικό λέμφωμα, πρωτοπαθές σπληνικό λέμφωμα και λέμφωμα τύπου MALT.

Αιμοπαθολογοανατόμος, Επιμελήτρια Α', Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο "Ο Ευαγγελισμός"

Εξ ορισμού τα MALT λεμφώματα είναι εξωλεμφαδενικά λεμφώματα που αναπτύσσονται πάνω σε έδαφος επίκτητου λεμφικού ιστού, παραδόξως σε θέσεις οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν διαθέτουν λεμφικό ιστό. Ο επίκτητος αυτός λεμφικός ιστός είναι το αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής οφειλόμενης είτε σε λοίμωξη (π.χ. *Ηρ* γαστρίτις), είτε σε αυτοάνοσο μηχανισμό (π.χ. σύνδρομο Sjögren).

Τα MALT λεμφώματα αποτελούν το 7,5% των μη-Hodgkin (NHL) λεμφωμάτων και δυνατόν να αναπτυχθούν σε ποικίλες ανατομικές εντοπίσεις (γαστρεντερικό σύστημα-ΓΕΣ, σιελογόνοι αδένες, θυρεοειδής κ.ά.) με συχνότερη εντόπιση στο στομάχι (50% στο ΓΕΣ, εκ των οποίων το 85% στο στομάχι).

Διαγνωστική προσέγγιση – Ιστολογικές και μοριακές τεχνικές

Τα τελευταία χρόνια η διαγνωστική προσέγγιση για την πρόωμη ανίχνευση των MALT λεμφωμάτων έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο. Εκτός από τις κλασικές ιστολογικές τεχνικές, νέες διαγνωστικές μέθοδοι εφαρμόζονται στην καθημερινή πρακτική με αποτέλεσμα ιδιαίτερα αυξημένες διαγνωστικές δυνατότητες.^{3,4} Η ανοσοϊστοχημική μελέτη των βιοψιών με ευρύ φάσμα μονοκλωνικών αντισωμάτων αποτελεί σήμερα πλέον τον κανόνα, ενώ παράλληλα οι μοριακές τεχνικές (PCR, ISH, FISH) αποκτούν όλο και περισσότερο έδαφος, γίνονται προσιτές και εύκολα εφαρμόσιμες και δίνουν πολύτιμες πληροφορίες.

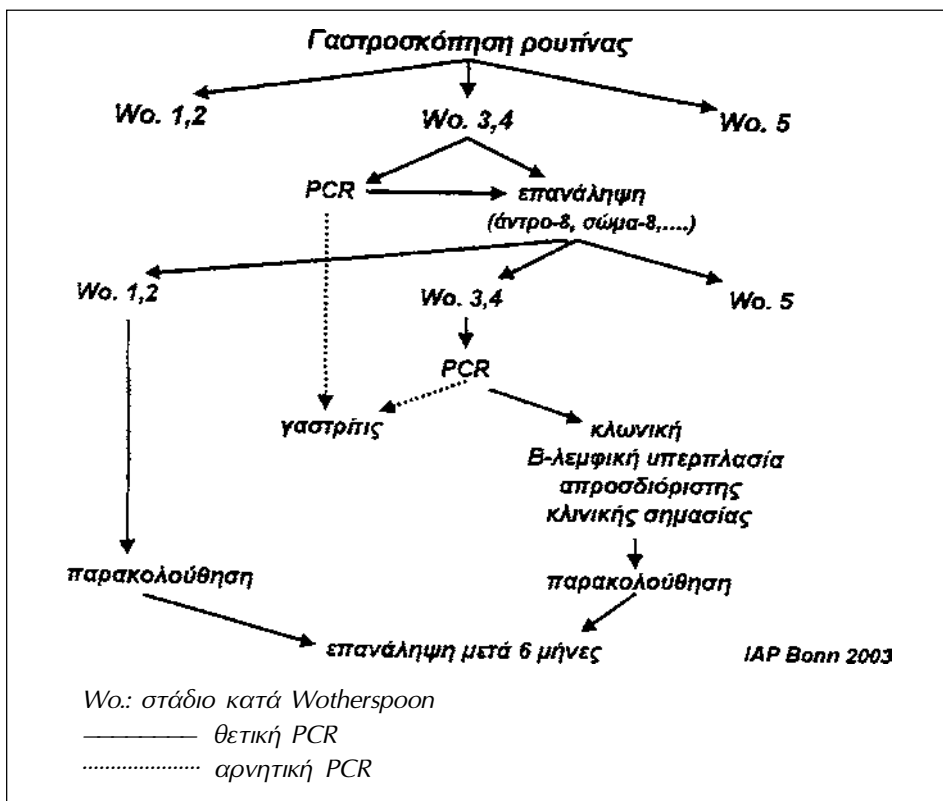
Ειδικότερα για τα MALT λεμφώματα, σημαντικά διαγνωστικά εργαλεία αποτελούν τόσο η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR – ανίχνευση Β-μονοκλωνικότητας), όσο και η μέθοδος του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH – ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών).⁵

Η σημασία της μοριακής ανίχνευσης Β-μονοκλωνικότητας

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μοριακή ανίχνευση Β-μονοκλωνικότητας, (κύρια με τη μέθοδο PCR) σε βιοψίες στομάχου ασθενών με *Ηρ* γαστρίτιδα πιθανόν να αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη δυνητικότητας εξέλιξης προς MALT λέμφωμα,⁶⁻⁸ παρά το γεγονός ότι άλλοι συγγραφείς δεν υποστηρίζουν ένα τέτοιο σκεπτικό.^{9,10}

Εν τούτοις το 2003, στο Συνέδριο της Διεθνούς Ακαδημίας Παθολογοανατόμων στη Βόννη προτάθηκε ένας αλγόριθμος, βασιζόμενος στη μοριακή ανίχνευση Β-μονοκλωνικότητας (Σχήμα 1) με το σκεπτικό της στενής παρακολούθησης αυτών των ασθενών.

Η θέση αυτή θεωρείται πλέον ευρέως αποδεκτή⁹ και αιτιολογείται από την πιθανότητα ανίχνευσης ασθενών αυξημένου κινδύνου.



Σχήμα 1. Πρόταση της Διεθνούς Ακαδημίας Παθολογοανατόμων (Βόννη 2003).

Χρωμοσωμιακές αλλοιώσεις – Μετάφραση στην κλινική πράξη

Τα γαστρικά MALT λεμφώματα εμφανίζουν συγκεκριμένες δομικές κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως π.χ. μεταθέσεις [t(11;18), t(1;14)], τρισωμία 3, μερική αδρανοποίηση του p53, σημειακές μεταλλάξεις του c-myc ογκογονιδίου κ.ά.^{11,12}

Οι δύο ειδικές χρωμοσωμιακές μεταθέσεις t(11;18) και t(1;14), έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της οδού του NF-κB, προσδίδοντας έτσι αντιπροποπτικές ικανότητες στα νεοπλασματικά κύτταρα (και άρα πλεονέκτημα επιβίωσης).¹³⁻¹⁵

Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η παρουσία της μετάθεσης t(11;18)(q21;q21) η οποία ανιχνεύεται στο 30-40% των γαστρικών MALT λεμφωμάτων, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της χιμαιρικής πρωτεΐνης API2-MALT1 και σχετί-

ζεται με συγκεκριμένες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους.¹⁶⁻¹⁸ Ειδικότερα, ανιχνεύεται σε μεγάλο ποσοστό (~53%) στα *Hp* αρνητικά MALT λεμφώματα, ενώ τα MALT λεμφώματα που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάθεση χαρακτηρίζονται από:

1. Ιδιαίτερα μειωμένη ανταπόκριση σε θεραπεία εκρίζωσης.
2. Προχωρημένο στάδιο νόσου.
3. Χαμηλή πιθανότητα εκτροπής προς υψηλής κακοήθειας λέμφωμα.
4. Συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με CagA+ στελέχη.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η t(11;18)(q21;q21) ανιχνεύεται σε διαφορετική συχνότητα στα MALT λεμφώματα διαφορετικών ανατομικών περιοχών^{16,19}: Στομάχι ~30%, σιελογόνοι-θυρεοειδής ~1%, πνεύμονας ~38%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η ύπαρξη της μετάθεσης επηρεάζεται από τις διαφορετικές προϋπάρχουσες αλλοιώσεις που σχετίζονται με το MALT λέμφωμα (π.χ. στομάχι/*Hp* λοίμωξη, σιελογόνοι-θυρεοειδής/αυτοάνοσο υπόστρωμα) και πιθανώτατα να συνδέεται με έκκριση κυτταροκινών και ποικίλες βλάβες του DNA.¹⁴

Αποδεικνύεται λοιπόν ότι η ύπαρξη της μετάθεσης 11;18 αποτελεί κριτική διαγνωστική παράμετρο στα γαστρικά MALT λεμφώματα, και σύγχρονοι ερευνητές²⁰ κατηγοριοποιούν πλέον τα γαστρικά MALT λεμφώματα σε 3 κατηγορίες, βάσει της ανταπόκρισης ή μη στη θεραπεία εκρίζωσης και στην ανίχνευση της μετάθεσης 11;18 (Πίνακας 1).

Παράλληλα, τα έως τώρα δεδομένα²⁰ υποδηλώνουν ότι 4 παράγοντες αποτελούν πιθανώτατα ανεξάρτητες παραμέτρους αναφορικά με την ανταπόκριση ενός MALT λεμφώματος στη θεραπεία εκρίζωσης: i) απουσία της μετάθεσης 11;18, ii) παρουσία *H* λοίμωξης, iii) στάδιο νόσου I και iv) επιπολής διήθηση του γαστρικού τοιχώματος.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Το γεγονός ότι η πλειονότητα των γαστρικών MALT λεμφωμάτων υποστρέφει μετά θεραπεία εκρίζωσης, τα καθιστά ένα μοναδικό μοντέλο νεοπλασίας, άμεσα σχετιζόμενο με συγκεκριμένους λοιμογόνους παράγοντες και έχει οδηγήσει σύγχρονους μελετητές στην υπόθεση ότι πιθανόν παθογενετικά, (ειδικότερα η ομάδα A), να αποτελούν μια οριακή ζώνη μεταξύ όγκου και φλεγμονής.²¹

Παραμένει πάντως κοινή πεποίθηση ότι τα MALT λεμφώματα εξακολουθούν να κρύβουν μυστικά και εκπλήξεις.

Πίνακας 1. Κατηγορίες MALT λεμφωμάτων.²⁰

Ομάδα	Συχνότητα	Παράμετροι • Ανταπόκριση στη θεραπεία • Ανίχνευση t(11;18)	Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα	Ανίχνευση Hr
A	63%	θετική ανταπόκριση, απουσία t (11;18)	↓ κλινικό στάδιο, επιπολής διήθηση γαστρικού τοιχώματος	95%
B	19%	μη ανταπόκριση, απουσία t (11;18)	Λεμφαδενική συμμετοχή, εν τω βάθει διήθηση γαστρικού τοιχώματος, ↑ στάδιο νόσου, ↑ % μεγάλων κυττάρων (23%)	95%
Γ	18%	μη ανταπόκριση, παρουσία t (11;18)	Αποκλειστικά χαμηλός βαθμός κακοήθειας ↑ στάδιο νόσου, πυρηνική έκφραση BCL10	48%

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blaser JM. An endangered species in the stomach. Scientific American: February 2005: 24-31.
2. Isaacson P, Muller-Hermelink H, Piris M, et al. Eds. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Jaffe E, Harris N, Stein H et al., eds. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001:160.
3. Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. Nat Rev Cancer 2004;4: 644-653.
4. Jaffe ES. Common trends of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma pathogenesis: from infection to translocation. J Natl Cancer Inst 2004;96:571-573.
5. Nomura K, Yoshino T, Nakamura S, et al. Detection of t(11;18)(q21;q21) in marginal zone lymphoma of MALT type on paraffin-embedded tissue sections by using fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet 2003;140:49-54.
6. Georgopoulos SD, Triantafyllou K, Fameli M, et al. Molecular analysis of B-cell clonality in *Helicobacter pylori* gastritis. Dig Dis Sci 2005;50:1616-1620.
7. Kusic B, Gasparov S, Katicic M, et al. Monoclonality in *Helicobacter pylori*-positive gastric biopsies: an early detection of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Exp Mol Pathol 2003;74:61-67.

8. Nakamura S, Aoyagi k, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Hp*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998;152:1271-1279.
9. Wündisch T, Neubauer A, Stolte M, et al. B-cell monoclonality is associated with lymphoid follicles in gastritis. *Am J Surg Pathol* 2003;27:882-887.
10. Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, et al: Distinct B-cell clonal bands in *Hp*-gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000;190:47-54.
11. Niv E, Bomstein Y, Bernheim J, Lishner M. Microsatellite instability in gastric MALT lymphoma. *Mod Pathol* 2004;17:1407-1413.
12. Starostik P, Patzner J, Greiner A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood* 2002;99:3-9.
13. Kuo S-H, Chen L-T, Yeh K-H, et al. Nuclear expression of BCL10 or Nuclear Factor Kappa B predicts *Helicobacter pylori*-independent status of early-stage, high grade gastric MALT lymphomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3491-3497.
14. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-2550.
15. Nakamura S, Matsumoto T, Nakamura S, et al. Chromosomal translocation t(11;18)(q21;q21) in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Pathol* 2003;56:36-42.
16. 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.
17. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestaux 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;122:1286-1294.
18. 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;98:1182-1187.
19. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004;18:1722-1726.
20. Inagaki H, Nakamura T, Li Ch, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1560-1567.
21. Seto M. Genetic and epigenetic factors involved in B-cell lymphomagenesis. *Cancer Sci* 2004;95:704-710.