



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Διευθυντής: Καθηγητής κ. Μ. ΚΟΥΤΣΙΔΙΕΡΗΣ

**ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ
ΓΕΛΑ ΚΑΙ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ
ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΩΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΟΣ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΜΑΛΤ ΣΤΟΜΑΧΟΥ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΡΟΒΑΤΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολογοανατόμος

ΑΘΗΝΑ 2020

«Η έγκριση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα» (Νόμος 5543/1932, άρθρο 202, παρ. 2)

Θα ήθελα να απευθύνω θερμές ευχαριστίες στην επιβλέπουσα αυτής της εργασίας κυρία Ροντογιάννη Δήμητρα PhD, Συντονίστρια Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Τμήματος του Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» για την άμεση και ουσιαστική βοήθειά της καθώς και την πάντα σωστή καθοδήγηση κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT	
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	8
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	9
1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
1.4 ΕΝΤΟΠΙΣΗ.....	10
1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	11
1.6 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	12
1.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
2. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
2.1 ΓΕΝΙΚΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	14
2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	14
2.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ.....	14
2.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	16
2.5 ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ.....	17
2.5.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	17
2.5.2 ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ.....	18
2.5.3 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ.....	19
2.6 ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΟΣΟΥ.....	20
3. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
3.1 ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	21
3.2 ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	

3.2.1 ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ.....	21
3.2.1. ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ.....	22
3.2.2 ΣΥΝΟΔΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	23
3.2.3 ΚΥΤΤΑΡΟ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ.....	25
3.3 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	25
3.4 ΔΙΑΣΠΟΡΑ.....	26
3.5 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
3.5.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΕΝΑΝΤΙ MALT.....	27
3.5.2. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΕΝΑΝΤΙ ΑΛΛΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ Β-ΜΙΚΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	27
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
4.1. ΕΚΡΙΖΩΣΗ <i>Helicobacter pylori</i>	29
4.2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΕΠΙ ΜΗ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ.....	30
5. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	31
6. ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	
6.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	32
6.2 ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	33
7. Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ GELA	
7.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ.....	34
7.2 ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	34

7.3 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ GELA ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
7.3.1 ΠΛΗΡΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗ (COMPLETE RESPONSE - CR).....	36
7.3.2 ΠΙΘΑΝΗ ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ - (Probable minimal residual disease - pMRD).....	36
7.3.3 ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Responding residual disease – rRD).....	37
7.3.4 ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ (No Change – NC).....	37
7.4 Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ GELA ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ.....	38
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	44
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	49
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	49
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....	50

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα λεμφώματα της οριακής ζώνης αποτελούν ξεχωριστό τύπο μη Hodgkin B-λεμφωμάτων και διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: Τα σπληνικά, τα λεμφαδενικά και τα εξωλεμφαδενικά, τα τελευταία σχετιζόμενα τις περισσότερες φορές με τον λεμφικό ιστό των βλεννογόνων. Πρόκειται για λεμφώματα αποτελούμενα από μικρά B νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα με μορφολογικούς χαρακτήρες λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης, μονοκυτταροειδών λεμφοκυττάρων, μικρών και διάσπαρτων ανοσοβλαστών καθώς και λεμφοκυττάρων δίκην κεντροβλαστών, ενίοτε με στοιχεία πλασματοκυτταροειδούς διαφοροποίησης. Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα της οριακής ζώνης αναπτύσσονται σε θέσεις όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός αλλά δημιουργείται επίκτητα συνέπεια αντιγονικού ερεθισμού – λοίμωξης, ενεργοποίησης αυτοανόσων μηχανισμών είτε ως αποτέλεσμα μοριακών και γενετικών φαινομένων. Τα λεμφώματα της οριακής ζώνης του βλεννογόνου (MALT) του στομάχου αποτελούν τον συνηθέστερο τύπο γαστρικού πρωτοπαθούς λεμφώματος και σχετίζονται σε ένα μεγάλο ποσοστό με λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Καθοριστικοί παράγοντες στην διάγνωση και την θεραπεία τους είναι γαστροσκόπηση και η ιστολογική εξέταση. Η θεραπεία τις περισσότερες φορές περιλαμβάνει την εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, ενώ μετά την ολοκλήρωση αυτής διενεργούνται σε τακτική βάση γαστροσκοπήσεις με λήψη πολλαπλών βιοψιών. Η αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων σε αυτή τη φάση έχει πολύ σημαντικό ρόλο, γεγονός το οποίο καθιστά επιτακτική την ανάγκη ενός εύχρηστου και πρακτικού συστήματος βαθμοποίησης και κατηγοριοποίησης αυτών των ευρημάτων, πάντα με σκοπό την υιοθέτηση της βέλτιστης στρατηγικής παρακολούθησης και περαιτέρω αντιμετώπισης των ασθενών μετά από την λήψη θεραπείας. Ένα τέτοιο σύστημα είναι το Σύστημα GELA βαθμοποίησης της απόκρισης στην θεραπεία για λεμφώματα MALT στομάχου, το οποίο κατηγοριοποιεί τα ιστολογικά ευρήματα σε τέσσερις κατηγορίες (CR, pMRD, rRD, NC), συμβάλλοντας στην άμεση λήψη αποφάσεων κατά το στάδιο παρακολούθησης των ασθενών, αποτελώντας εύχρηστο και πρακτικό εργαλείο για τους κλινικούς και ιδιαίτερα για τους θεράποντες ιατρούς.

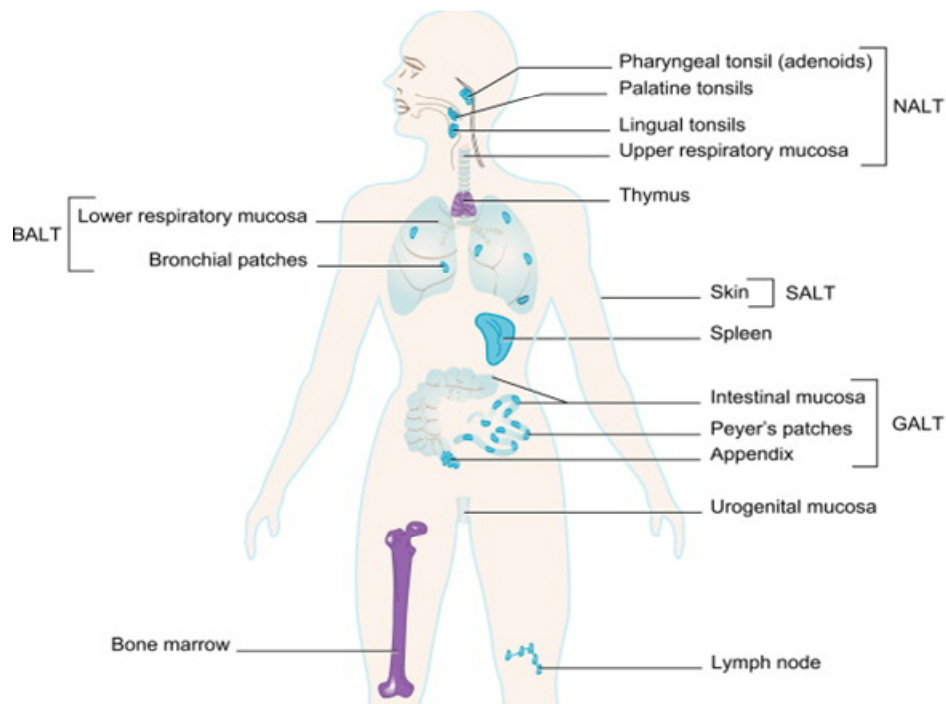
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα λεμφώματα της οριακής ζώνης αποτελούν ξεχωριστό τύπο μη Hodgkin B-λεμφωμάτων και διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: Τα σπληνικά, τα λεμφαδενικά και τα εξωλεμφαδενικά.

Τα λεμφώματα της οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου (MALT lymphoma), συμπεριλαμβανομένης και της νόσου των άλφα-βαρέων αλύσεων (Μεσογειακό Λέμφωμα / Ανοσοϋπερπλαστική νόσος του λεπτού εντέρου), αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία B-λεμφωμάτων, η αρχική θέση ανάπτυξης των οποίων εντοπίζεται εκτός λεμφαδένων. Είναι λεμφώματα τα οποία αναπτύσσονται σε θέσεις όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός. Κύτταρο προέλευσης θεωρείται το B-λεμφοκύτταρο της οριακής ζώνης μετά το βλαστικό κέντρο.

Τα λεμφώματα MALT αφορούν σε ετερογενή νεοπλασματικό πληθυσμό μικρών B λεμφοκυττάρων με μορφολογικούς χαρακτήρες λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης (δίκην κεντροκυττάρου), μονοκυτταροειδών λεμφοκυττάρων, μικρών και διάσπαρτων ανοσοβλαστών καθώς και λεμφοκυττάρων δίκην κεντροβλαστών, με στοιχεία πλασματοκυτταροειδούς διαφοροποίησης σε κάποιες περιπτώσεις. Τα νεοπλασματικά κύτταρα βρίσκονται συνηθέστερα στην οριακή ζώνη αντιδραστικών λεμφοζιδίων B-λεμφοκυττάρων καθώς και εντός των λεμφοζιδίων (λεμφοζιδιακός αποικισμός). Στους επιθηλιακούς ιστούς τα κύτταρα αυτά διηθούν το επιθήλιο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. [1, 2]



Εικόνα 1. Ανατομικές θέσεις πρωτογενούς και δευτερογενούς λεμφικού ιστού

* Ιώδες χρώμα, πρωτογενής λεμφικός ιστός: Θύμος αδένας, μυελός οστών, ** Μπλε χρώμα, δευτερογενής λεμφικός ιστός: Παρίσθμιες, φαρυγγικές και γλωσσικές αμυγδαλές, βλεννογόνος ανώτερου αναπνευστικού, βλεννογόνος κατώτερου αναπνευστικού βρογχικές πλάκες, δέρμα, σπλήνας, εντερικός βλεννογόνος, παύերειες πλάκες, βλεννογόνοι ουρογεννητικού συστήματος, λεμφαδένες

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα λεμφώματα οριακής ζώνης του λεμφικού ιστού του βλεννογόνου (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue – MALT lymphoma) αφορούν στο 7-8% των περιστατικών Β-λεμφωμάτων. Αν και η γεωγραφική τους κατανομή είναι ποικίλη, εν τούτοις τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης παρατηρούνται στην Βόρεια Ιταλία, ενώ ειδικότερα για την νόσο των άλφα-βαρέων αλύσεων τα περισσότερα περιστατικά καταγράφονται στην Μέση Ανατολή, την περιοχή του Ακρωτηρίου στην Νότια Αφρική καθώς και σε άλλες τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Στην συντριπτική τους πλειοψηφία προσβάλλουν ενήλικες ασθενείς και των δύο φύλων στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους, αν και υπάρχει μία ελαφρά υπεροχή στις γυναίκες για τα λεμφώματα MALT των σιελογόνων αδένων και του θυρεοειδούς. [1]

1.3 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα λεμφώματα MALT σε αρκετές περιπτώσεις αναπτύσσονται σε θέσεις όπου φυσιολογικά δεν υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός αλλά δημιουργείται επίκτητα.

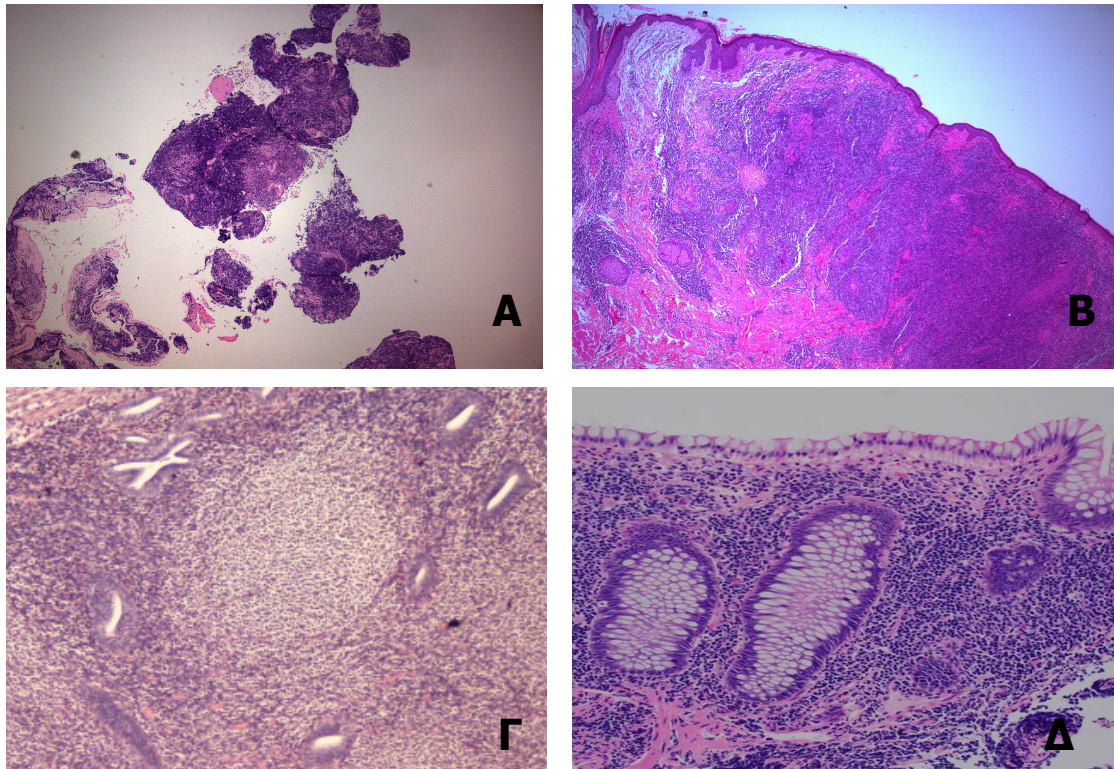
Σε αρκετές περιπτώσεις λεμφωμάτων MALT υπάρχει ιστορικό χρόνιας φλεγμονής ως συνέπεια λοίμωξης, αυτοανοσίας ή άλλων παραγόντων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση εξωλεμφοαδενικού λεμφικού ιστού (επίκτητος εξωλεμφοαδενικός λεμφικός ιστός).

Ειδικότερα, στα λεμφώματα MALT στομάχου υπάρχει σαφής συσχέτιση με την λοίμωξη από *Helicobacter pylori* [2], ενώ για τα αντίστοιχα MALT λεμφώματα των οφθαλμών και των οφθαλμικών εξαρτημάτων θεωρείται ότι υπάρχει σύνδεση με την αντιγονική διέγερση, η οποία προκαλείται σε λοιμώξεις από *Chlamydia psittaci* και *Borrelia burgdorferi*. Ο ιός της ηπατίτιδας C φαίνεται να ενέχεται στα λεμφώματα MALT των σιελογόνων αδένων. [3]

Σε άλλες περιπτώσεις, όπως τα MALT λεμφώματα των σιελογόνων και του θυρεοειδούς, φαίνεται ότι προηγούνται οι αυτοάνοσοι μηχανισμοί ανάπτυξης χρόνιας φλεγμονής.

1.4 ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Τα πρωτοπαθή εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα MALT μπορούν να προσβάλλουν οποιαδήποτε ανατομική περιοχή και εμφανίζουν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά ασχέτως της θέσης ανάπτυξης, παρόλα αυτά παρατηρούνται διαφορές σχετιζόμενες με την αιτιολογία, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τις κυτταρογενετικές μοριακές ανωμαλίες και την κλινική εικόνα και πορεία. Η συνηθέστερη θέση εμφάνισης είναι ο στόμαχος, αν και αρκετά συχνά μπορεί να εμφανισθούν στους οφθαλμούς και τα οφθαλμικά εξαρτήματα, το δέρμα (SALT), το έντερο, τους πνεύμονες – βρόγχους (BALT), τους σιελογόνους αδένες, τους μαστούς, τον δακτύλιο Waldyer (NALT), τον θυρεοειδή αδένα και την ουροδόχο κύστη. Εξωλεμφοαδενικά λεμφώματα της οριακής ζώνης έχουν επίσης περιγραφεί επίσης στον επισκληρίδιο χώρο, τις κοιλίες του εγκεφάλου και το ενδομήτριο. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Διάφορες εντοπίσεις πρωτοπαθούς εξωλεμφαδενικής ανάπτυξης λεμφώματος οριακής ζώνης. Α: Λέμφωμα BALT, HEx40. Β: Λέμφωμα SALT, HEx40, Γ: Λέμφωμα MALT ενδομητρίου, HEx100, Δ: Λέμφωμα GALT παχέος εντέρου

1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται με νόσο σταδίου I ή II, εν τούτοις περί το 23-40% εμφανίζουν νόσο σε πολλαπλές εξωλεμφαδενικές θέσεις, γεγονός το οποίο καθιστά την σταδιοποίηση δύσκολη, λόγω της ύπαρξης διαφορετικών νεοπλασματικών μη σχετιζόμενων μεταξύ τους κλώνων σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις. Επιπλέον, ένας μικρό ποσοστό ασθενών (2-20%) εμφανίζει διηθήσεις στον μυελό των οστών και σπανίως (σε ποσοστό μικρότερο του 10%) παρατηρείται γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Σημειώνεται ότι η παρουσία πολλαπλών εξωλεμφαδενικών θέσεων και / ή διήθησης του μυελού των οστών είναι συχνότερη στα μη γαστρικά λεμφώματα MALT. Άξια αναφοράς είναι επίσης η παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό, στο ένα τρίτο των ασθενών στους οποίους παρατηρείται πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση του λεμφοκυτταρικού πληθυσμού του MALT λεμφώματος.

1.6 ΓΕΝΕΤΙΚΑ – ΜΟΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα γονίδια των βαρέων και ελαφρών αλύσεων των ανοσοσφαιρινών αναδιατάσσονται και εμφανίζουν σωματική υπερμετάλλαξη σε διάφορες θέσεις. Υπάρχει τάση για χρήση συγκεκριμένων οικογενειών γονιδίων βαρέων αλύσεων των ανοσοσφαιρινών σε διαφορετικές ανατομικές θέσεις, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ανάπτυξη κλώνου οφειλόμενη σε αντιγονικό ερεθισμό κατά το στάδιο ανάπτυξης του λεμφώματος. Οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις οι οποίες σχετίζονται με τα λεμφώματα MALT περιλαμβάνουν τις διαμεταθέσεις $t(11;8)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, $t(14;18)(q32;q21)$ και $t(3;14)(p14.1;q32)$, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή της χμαιοειδούς πρωτεΐνης (BIRC3-MALT1) και την μεταγραφική απορρύθμιση των BCL-10, MALT 1 και FOXP1. Αρκετά συχνή, αν και όχι ειδική, είναι και η τρισωμία 3 ή 18 ή, λιγότερο συχνά, άλλου χρωμοσώματος. Στα λεμφώματα MALT του στομάχου και του πνεύμονα συχνότερη είναι η διαμετάθεση $t(11;8)(q21;q21)$. Αντιστοίχως, η διαμετάθεση $t(14;18)(q32;q21)$ εντοπίζεται στα λεμφώματα MALT των οφθαλμών, των οφθαλμικών εξαρτημάτων και των σιελογόνων αδένων, ενώ η $t(1;14)(p22;q32)$ στα λεμφώματα MALT του θυρεοειδούς, των οφθαλμικών εξαρτημάτων, του οφθαλμικού βολβού και του δέρματος. [Πίνακας 1]

Πλην των ανωτέρω περιγραφόμενων διαμεταθέσεων, σε ένα ποσοστό 15-30% των περιπτώσεων και ειδικότερα σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαμεταθέσεις, εμφανίζονται ανωμαλίες της πρωτεΐνης TNFAIP3 στο χρωμόσωμα 6q23, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν διαγραφές, μεταλλάξεις και μεθυλίωση του εκκινητή. Παρόλα αυτά, αυτές οι ανωμαλίες της πρωτεΐνης TNFAIP3 δεν είναι ειδικές για τα λεμφώματα MALT και είναι δυνατό να ανιχνευθούν σε πολλούς τύπους μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

Επιπλέον, αναφέρεται η ύπαρξη μετάλλαξης MYD88 L265P, σε ένα ποσοστό 6-9% των MALT λεμφωμάτων

Πίνακας 1 – Γενετικά και μοριακά φαινόμενα στα λεμφώματα MALT [4]

Ονομασία	Τύπος	Γονίδιο	Συνηθέστερη ανατομική θέση ανάπτυξης λεμφώματος MALT
t(1;14)(p22,q32)	Διαμετάθεση	BCL-10	Στόμαχος, πνεύμονες και δέρμα
t(11;18)(q21,q21)	Διαμετάθεση	BIRC2, MALT1	Πνεύμονες, στόμαχος
t(14;18)(q32,q21)	Διαμετάθεση	MALT1	Οφθαλμικά εξαρτήματα, οφθαλμικός βολβός, δέρμα, σιελογόνοι αδένες
t(3;14)(p14.1,q32)	Διαμετάθεση	FOXP1	
Τρισωμία 3	Τρισωμία	FOXP1, BCL6	Γαστρεντερικό
Τρισωμία 12	Τρισωμία	Άγνωστο	
Τρισωμία 17	Τρισωμία	Άγνωστο	
TNFAIP3	Διαγραφή	TNFAIP3	Οφθαλμικά εξαρτήματα, σιελογόνοι αδένες, θυρεοειδής αδένας και ήπαρ
PIM1	Μετάλλαξη	PM1	Στόμαχος, εξωγαστρική εντόπιση
cMyc	Μετάλλαξη	cMyc	Στόμαχος, εξωγαστρική εντόπιση
Myd88	Μετάλλαξη	Myd88	Οφθαλμικά εξαρτήματα
p16	Υπερμεθυλίωση	p16	
p57	Υπερμεθυλίωση	p57	
TNFAIP3	Υπερμεθυλίωση	TNFAIP3	Οφθαλμικά εξαρτήματα, σιελογόνοι αδένες, θυρεοειδής αδένας

1.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα λεμφώματα MALT έχουν κατά κανόνα αργή εξέλιξη και διασπορά. Οι υποτροπές, οι οποίες μπορεί να προκύψουν μετά από αρκετά χρόνια, μπορεί να αφορούν άλλες εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις και εμφανίζονται συνηθέστερα σε ασθενής με πρωτοπαθή νόσο από τον στόμαχο. Τα λεμφώματα MALT του δέρματος έχουν ιδιαίτερα αργή εξέλιξη, με τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης να ανέρχονται στο 100% και η προσβολή πολλαπλών εξωλεμφαδενικών θέσεων ακόμα και του μυελού των οστών δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση. Αντιθέτως σε ένα μικρό ποσοστό (λιγότερο από 10%) ασθενών με λέμφωμα MALT παρατηρείται εκτροπή σε DLBCL. [5, 28]

Η θεραπεία με αντιβιοτικά για το *Helicobacter pylori* είναι δυνατό να πυροδοτήσει την επανεμφάνιση γαστρικού σχετιζόμενου με *H. pylori* MALT λεμφώματος. Είναι σημαντικό να διερευνάται η παρουσία ή απουσία του *H. pylori* και στα λεμφώματα MALT στομάχου αλλά και σε άλλους τύπους πρωτοπαθών λεμφωμάτων της περιοχής, όπως στα DLBCL στομάχου καθώς κάποια από τα πρωτοπαθή DLBCL του στομάχου απαντούν στην θεραπεία εκρίζωσης. Ασθενείς με την διαμετάθεση t(11;8),(q21;q21) εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην εκρίζωση του *H. pylori*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ

2.1 ΓΕΝΙΚΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα λεμφώματα MALT του στομάχου αφορούν σε χαμηλής κακοήθειας B-λεμφώματα της οριακής ζώνης, τα οποία αναπτύσσονται στον γαστρικό βλεννογόνο και εμφανίζουν κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά προσομοιάζοντα με αυτά του φυσιολογικού λεμφικού ιστού των βλεννογόνων. Αποτελούν το 30-60% των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του στομάχου και προσβάλλουν εξ ίσου άντρες και γυναίκες στην έκτη δεκαετία της ζωής κατά μέσο όρο. [2]

2.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Μία από τις καλύτερα μελετημένες είναι η συσχέτιση της χρόνιας γαστρίτιδας από *Helicobacter pylori* και του λεμφώματος MALT στομάχου, με παρουσία του εν λόγω βακτηριδίου στο 90% περίπου των περιπτώσεων. [5] Η ανάπτυξη του λεμφώματος σε ασθενείς με λοίμωξη από *Helicobacter pylori* εξαρτάται από την παρουσία ειδικά ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων από *Helicobacter pylori* αντιγόνα, ενώ η θεραπεία εκρίζωσης με τα κατάλληλα αντιβιοτικά μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση του λεμφώματος σε αρκετούς ασθενείς.

Λιγότερο από το 1% των λεμφωμάτων MALT του στομάχου φαίνεται να συνδέονται με λοίμωξη από το *Helicobacter heilmannii*. [6]

Σε κάθε περίπτωση, για τα λεμφώματα MALT του στομάχου, πληρούνται τα κριτήρια του Koch (Koch's postulates), όπως αυτά έχουν τροποποιηθεί για τα λεμφώματα στον άνθρωπο και ειδικότερα: 1) Ο μικροοργανισμός μπορεί να εντοπιστεί σε κάθε περίπτωση (ιστολογικά είτε με PCR), 2) Ο μικροοργανισμός μπορεί να απομονωθεί και να καλλιεργηθεί σε αμιγή καλλιέργεια, 3) Η νόσος μπορεί να αναπαραχθεί με μόλυνση υγιούς ξενιστή και 4) Η νόσος μπορεί να θεραπευθεί με εκρίζωση του λοιμογόνου μικροοργανισμού.

2.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα προέρχονται ως επί το πλείστον από κύτταρα μνήμης και τα οποία έχουν εξέλθει από τα βλαστικά κέντρα, φέροντας συνεπώς σωματικές υπερμεταλλάξεις των μεταβλητών περιοχών των βαρέων αλυσέων των ανοσοσφαιρινών. Σε αρκετές περιπτώσεις διαπιστώνεται ενδοκλωνική ετερογένεια, η

οποία φαίνεται να οφείλεται στις συνεχιζόμενες υπερμεταλλάξεις ως αποτέλεσμα του συνεχούς αντιγονικού ερεθισμού.

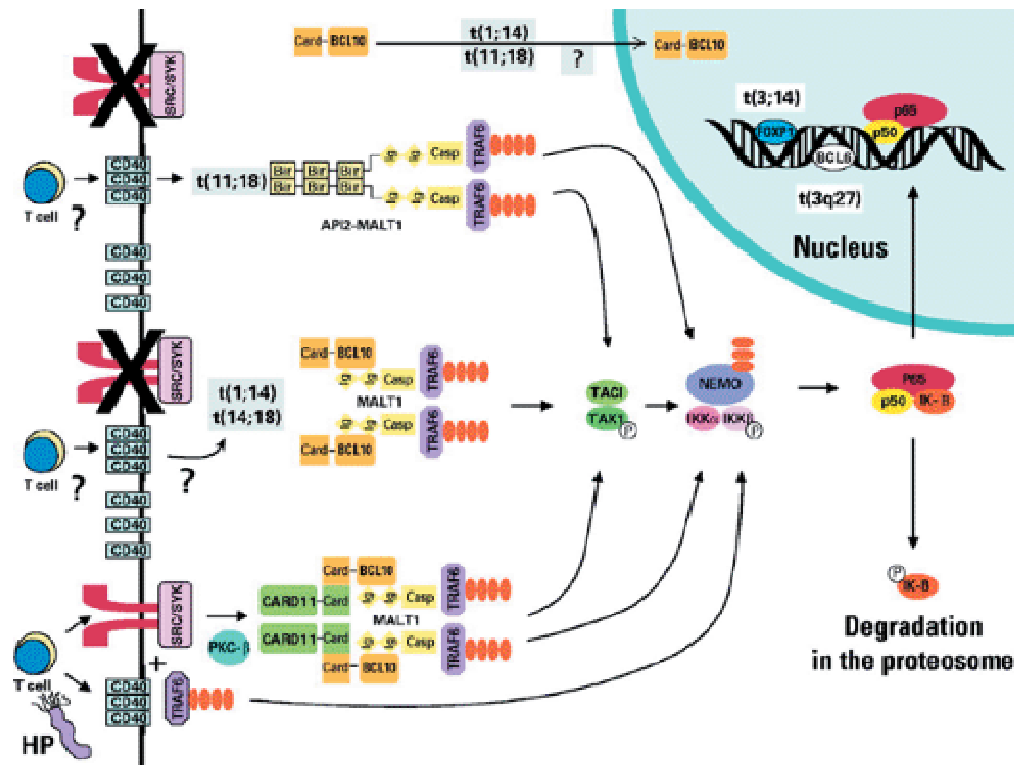
Τέσσερις διαμεταθέσεις φαίνεται να σχετίζονται με τα λεμφώματα MALT: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(32;q21) και t(3;14)(p14;q32) [1, 7]. Όλες έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή της χιμαιρικής πρωτεΐνης (BIRC3-MALT1) ή στην μεταγραφική απορρύθμιση των BCL-10, MALT1 και FOXP1. Συχνές επίσης, αν και μη ειδικές για τα λεμφώματα MALT, είναι και οι τρισωμίες των χρωμοσωμάτων 3 ή 18. Οι χρωμοσωμικές διαμεταθέσεις συγκλίνουν στο σύνολό τους στην ενεργοποίηση της ίδιας οδού ογκογένεσης, η οποία σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα NK-B.

Η διαμετάθεση t(11;18)(q21;q21)/BIRC3-MALT1, η οποία εμφανίζεται στο 6-26% των λεμφωμάτων MALT του στομάχου σχετίζεται με την απουσία λοίμωξης από *Helicobacter pylori* και την έντονη πυρηνική έκφραση της BCL-10 κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, ενώ μπορεί να ταυτοποιήσει περιστατικά τα οποία δεν θα αποκριθούν στην θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*. [1, 13] Σημειώνεται ότι αυτή η διαμετάθεση παρατηρείται στο 12-56% των εντερικών λεμφωμάτων MALT, μερικές φορές με παρουσία νόσου στον στόμαχο ή / και με πολυεστιακή νόσο.

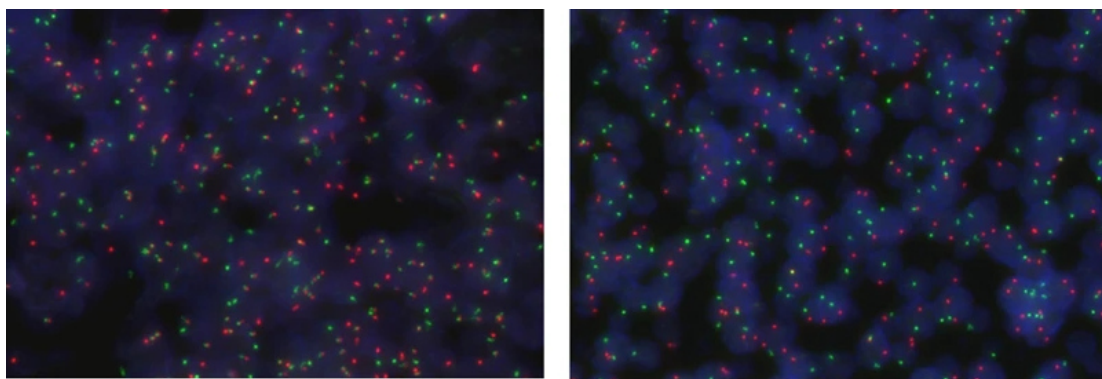
Η διαμετάθεση t(11;18)(q21;q21)/BIRC3-MALT1 συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο επιπρόσθετης γενετικής βλάβης και ως εκ τούτου με χαμηλό ποσοστό εκτροπής προς DLBCL.

Οι διαμεταθέσεις t(1;14)/BCL10-MALT1 και t(3;14)/IGH-FOXP1 δεν παρατηρούνται συχνά, η τελευταία όμως συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκτροπής προς DLBCL.

Τα επιπρόσθετα αντίγραφα των πρωτεϊνών MALT1 και FOXP1 είναι συχνά ενδεικτικά μερικής ή πλήρους τρισωμίας 19 και 3 και ανιχνεύονται στο 25% και 17% αντίστοιχα των περιστατικών λεμφωμάτων MALT στομάχου. Η παρουσία επιπρόσθετων αντιγράφων της MALT1 σχετίζεται σημαντικά με την εξέλιξη ή υποτροπή του λεμφώματος και αποτελεί έναν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση ασθενών με διάστημα ελεύθερο νόσου.



Εικόνα 3. Μοριακά μονοπάτια στα λεμφώματα MALT στομάχου. Τ λεμφοκύτταρα ειδικά για το ελικοβακτηρίδιο δίνουν σήμα στο Β λεμφοκύτταρο δια μέσου του CD40 και του υποδοχέ της ανοσοσφαιρίνης. Η BCL10 αλληλεπιδρά με τον CARD11 και τον MALT1-ενεργοποιητή του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης (TNF), ενεργοποιώντας τον παράγοντα 6 (TRAF6) προωδώντας την φωσφορυλίωση του IκB και ως ελ τούτου την ενεργοποίηση NF-κB. Η ανάγκη για ενεργοποίηση του IGR ή του CD40 χάνεται (ή ελαττώνεται σημαντικά) με την Διαμετάθεση (1;14) με αποτέλεσμα την υπερέκφραση της BCL10 ή στην περίπτωση της Διαμετάθεσης t(14;18) την υπερέκφραση της MALT1. Παρομοίως, η νέα πρωτεΐνη σύντηξης API2-MALT1, η οποία παράγεται ως συνέπεια της Διαμετάθεσης t(11;18) παραβλέπει την ανάγκη σήμανσης μέσω του IGR και του CD40 και μπορεί να αλληλεπιδράσει με το TRAF6 για να ενεργοποιήσει της NF-κB. [NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)]



Εικόνα 4. Ανίχνευση μοριακών φαινομένων στα MALT λεμφώματα στομάχου με τεχνική FISH: Εικόνες φθορίζοντος in situ υβριδισμού, όπου έχει χρησιμοποιηθεί ο ιχνηθέτης API2/MALT1 Dual Color Dual Fusion Probe. (A) Παρουσία της $t(11;18)(q21;q21)$ διαμετάθεσης ανταλλαγής, με συμμετοχή των γονιδίων API2/MALT1, σε περιστατικό εξωλεμφοadenικού οριακής ζώνης λεμφώματος (MZL MALTtype), με θετική PCR για τη διαμετάθεση $t(11;18)(q21;q21)$. Η διαμετάθεση παρατηρείται με τη μορφή φθορίζοντος σήματος σύντηξης (πορτοκαλί/πράσινο, γονίδια που συμμετέχουν στη διαμετάθεση), παρουσία δύο μονήρων σημάτων (πορτοκαλί-πράσινο, ακέραια αλληλόμορφα που δεν συμμετέχουν στη διαμετάθεση). (B) Απουσία της $t(11;18)(q21;q21)$ διαμετάθεσης ανταλλαγής, σε περιστατικό εξωλεμφοadenικού οριακής ζώνης λεμφώματος (MZL MALT type) με αρνητική PCR για τη διαμετάθεση $t(11;18)(q21;q21)$. Η απουσία της διαμετάθεσης παρατηρείται με τη μορφή δύο πορτοκαλί και δύο πράσινων μονήρων σημάτων (ακέραια API2-MALT1 γονίδια).

2.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα λεμφώματα MALT στομάχου εκδηλώνονται συνήθως με πόνο στο επιγάστριο, δυσπεπτικά ενοχλήματα και σε λιγότερες περιπτώσεις με έμετους ή αιμορραγία. Τα Β-συμπτώματα είναι σπάνια, με μόνον στο 3% των ασθενών αναφέρεται πυρετός και νυκτερινές εφιδρώσεις, ωστόσο σε ένα ποσοστό 15-30% αναφέρεται απώλεια βάρους.

Στο 87% περίπου των ασθενών η νόσος είναι εντοπισμένη, ενώ μόλις το 13% παρουσιάζεται κατά την διάγνωση με διήθηση του μυελού των οστών. [1]

2.5 ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

2.5.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ως επί το πλείστον, οι ασθενείς με λέμφωμα MALT στομάχου δεν εμφανίζουν αιματολογικές διαταραχές. Στο 10-15% των ασθενών παρατηρείται αναιμία ($Hb < 12g/dl$), ενώ λεμφοκυττάρωση είτε θρομβοπενία παρατηρούνται σπάνια. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να παρατηρηθούν λευκοκύτταρα με μονοκυτταροειδή

μορφολογία στο επίχρισμα του αίματος. Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών (έως και το 90%) εμφανίζει φυσιολογικές τιμές LDH και β2-μικροσφαιρίνης, αν και σε κάποιους ασθενείς ανιχνεύεται μονοκλωνικό κλάσμα ανοσοσφαιρίνης στον ορό.

2.5.2 ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ

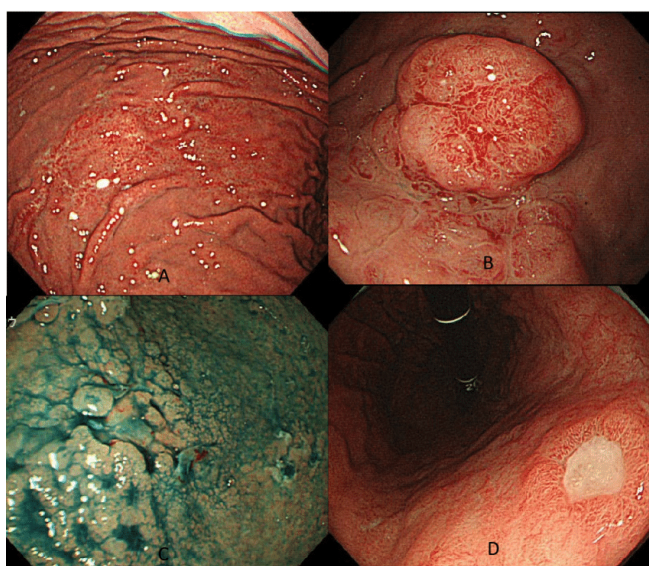
Ζωτικής σημασίας για την διερεύνηση λεμφοϋπερπλαστικής νόσου και ειδικότερα για λεμφώματα MALT στον στόμαχο έχει η διενέργεια γαστροσκόπησης, με λήψη πολλαπλών βιοψιών και προσδιορισμό της θέσης ανάπτυξης αυτών με διαδικασία χαρτογράφησης. (Εικόνα 5) Τα περισσότερα MALT λεμφώματα στομάχου τα οποία εντοπίζονται στο άντρο και το σώμα (σε ποσοστό 60-70%), πλην των μη ειδικών ευρημάτων γαστρίτιδας, εμφανίζουν τα εξής ενδοσκοπικά πρότυπα ανάπτυξης: α) Ελκωτικό: παρουσία μονήρους είτε πολλαπλών ελκωτικών / διαβρωτικών βλεννογονικών αλλοιώσεων, β) Εξωφυτικό: μονήρης μάζα με ακανόνιστη ή πολυποειδή όψη, γ) Υπετροφικό: διογκωμένες πτυχές και οζοειδές πρότυπο, δ) Πετεχειώδες - Αιμορραγικό: παρουσία βλεννογονικών πετεχειών, ε) Φυσιολογικός / υπεραιμικός βλεννογόνο, στ) Μεικτό πρότυπο, παρουσία δύο ή περισσότερων εκ των ανωτέρω αναφερόμενων ενδοσκοπικών προτύπων. [8]

Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, το ενδοσκοπικό πρότυπο ανάπτυξης διαφέρει στατιστικά μεταξύ των χαμηλόβαθμων και υψηλόβαθμων λεμφωμάτων και ειδικότερα τα υψηλόβαθμα λεμφώματα είναι πιο πιθανό να προσλαμβάνουν εξωφυτικό πρότυπο σε αντίθεση με τα χαμηλόβαθμα, τα οποία τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα με εικόνα πετεχειωδών αιμορραγιών είτε με εικόνα φυσιολογικού / υπεραιμικού βλεννογόνου. Επίσης, υπάρχουν αναφορές για ευνοϊκή πρόγνωση επί παρουσίας προβαλλόντων αλλοιώσεων, πιθανότατα στα πλαίσια της μικρότερης συμμετοχής του γαστρικού τοιχώματος, οι οποίες φαίνεται επίσης να συνδυάζονται με την εκρίζωση του *Helicobacter pylori*.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η εντόπιση των αλλοιώσεων του λεμφώματος στον άπω στόμαχο έχει καλύτερη πρόγνωση από την εντόπιση της νόσου στο σώμα του στομάχου, προφανώς λόγω του γεγονότος ότι η γαστρίτιδα του σώματος είναι συχνότερα αυτοάνοσης αρχής και ως επί το πλείστον δεν σχετίζεται με λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η ενδοσκοπική εικόνα δίκην πλακόστρωτου (cobblestone) είναι ενδεικτική παρουσίας του γονιδίου σύντηξης API2-MALT1.[9]

Μία καινοτόμος μέθοδος προσέγγισης είναι η ME, η οποία δίνει την δυνατότητα παρατήρησης της μικροδομής των αγγείων και του βλεννογόνου. Επί του παρόντος, η χρήση της περιορίζεται στον εντοπισμό μικροκαρκινωμάτων σε εξειδικευμένα κέντρα. Παρόλα αυτά, η ανάδειξη μεγάλων και παχύτερων αγγείων στην ME κατά την διάγνωση, τα οποία επιστρέφουν στα φυσιολογικά πλαίσια μετά από θεραπεία, θα μπορούσε να καταστήσει την ME ισχυρό προβλεπτικό παράγοντα απόκρισης. Εν τούτοις το γεγονός ότι τα λεμφώματα MALT στομάχου εξορμούνται από τους βαθύτερους χιτώνες του στομάχου καθώς και λόγω της παρουσίας βléννης και φλεγμονής, σχετιζόμενης με *Helicobacter pylori*, τα αποτελέσματα μπορεί να αλλοιωθούν. [10]

Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για τον καθορισμό της έκτασης της νόσου στο τοίχωμα του στομάχου. [11]



Εικόνα 5. Ενδοσκοπικά ευρήματα σε λεμφώματα MALT στομάχου. (Α) Πρότυπο ανάπτυξης δίκην γαστρίτιδας, (Β) Εξωφυτικό – πολυποειδές πρότυπο ανάπτυξης, (C) Πρότυπο ανάπτυξης δίκην πρώιμου καρκίνου του στομάχου, (D) Ελκωτικό πρότυπο ανάπτυξης

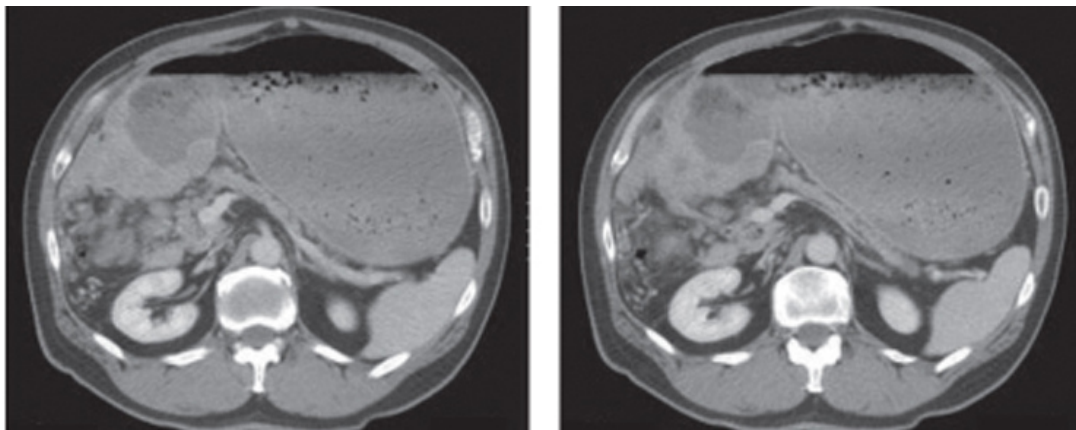
2.5.3 ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ

Το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να αναζητηθεί με την μέθοδο ουρίας αναπνοής με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα, υπό την προϋπόθεση να υπάρχει αποχή από την θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων για τουλάχιστον πέντε ημέρες. Επίσης μπορεί να αναζητηθεί κατά την λήψη των βιοψιών με την ταχεία δοκιμασία ουρεάσης καθώς και με την αντίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα. Η αναζήτηση του ελικοβακτηριδίου στις ιστολογικές τομές των βιοψιών και η διενέργεια ανοσοϊστοχημικού ελέγχου, έχει ειδικότητα η οποία προσεγγίζει 100%

2.6 ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΔΙΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι περισσότεροι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζονται με λέμφωμα MALT στομάχου εμφανίζουν συμπτώματα από τον στόμαχο είτε μη ειδικού τύπου συμπτώματα, με αρκετούς να είναι ασυμπτωματικοί, με αρκετούς εξ αυτών να παρουσιάζονται με πολλαπλές εστίες.

Η βασική διερεύνηση των ασθενών με λέμφωμα MALT στομάχου είναι κοινή με την ισχύουσα για όλα τα άλλα κακοήγη λεμφώματα. Επομένως, στην σταδιοποίηση θα πρέπει να περιλαμβάνεται απαραίτητως πλήρης απεικονιστικός έλεγχος με Αξονική Τομογραφία θώρακος και κοιλίας (Εικόνα 6) καθώς και αναρρόφηση μυελού των οστών και οστεμυελική βιοψία. [1]



Εικόνα 6. Αξονική Τομογραφία σε ασθενή υπό διερεύνηση για λέμφωμα MALT στομάχου. Εικόνες Αξονικής Τομογραφίας μετά την χορήγηση σκιαγραφικού όπου αναδεικνύεται κυκλοτερής πάχυνση του άντρου, με συνοδό διάταση του στομάχου και λεμφαδενοπάθεια.

Η σταδιοποίηση κατά γίνεται με σύμφωνα με την κατάταξη Ann Arbor για τα Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματα. Επίσης χρησιμοποιείται και το τροποποιημένο σύστημα TNM κατά Paris. (1, 30) (Πίνακας 2)

Πίνακας 2: Σταδιοποίηση λεμφωμάτων MALT στομάχου [

Τροποποιημένο κατά Musschhoff σύστημα Ann Arbor	Σύστημα σταδιοποίησης Paris	Διασπορά Νόσου
IE	T1mN0M0	Βλεννογόνος
IE	T1smN0M0	Υποβλεννογόνιος
I2E	T2N0M0	Μυϊκός χιτώνας, υποορογόνιος
I2E	T3N0M0	Ορογόνος
II1E	T1-3N1M0	Διήθηση περιγαστρικών λεμφαδένων
II2E	T1-3N2M0	Διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων σε πιο απομακρυσμένες θέσεις
I2E	T4N0-2M0	Διήθηση κατά συνέχεια ιστών γειτονικών οργάνων με ή χωρίς κοιλιακούς λεμφαδένες
III E	T1-4N3M0	Εξωκοιλιακοί λεμφαδένες
IV	T1-4N0-3M1	Διάχυτη ή διάσπαρτη διήθηση απομακρυσμένων οργάνων ή εξωκοιλιακών λεμφαδένων
	B1	Διήθηση μυελού των οστών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ

3.1. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Αν και η πλειοψηφία των διαγνώσεων λεμφωμάτων MALT στομάχου γίνεται σε γαστρικές βιοψίες, εν τούτοις σε χειρουργικά παρακευάσματα, όταν δεν υπάρχει προβάλλουσα μάζα / ελκωτική αλλοίωση, σε ένα ή περισσότερα σημεία, η μακροσκοπική εικόνα είναι αυτή των υποκείμενων μη ειδικού τύπου φλεγμονωδών αλλοιώσεων, όπως οι μικροδιαβρώσεις, η ερυθρότητα, η εξοίδηση και η διαγραφή των αγγείων. [8]

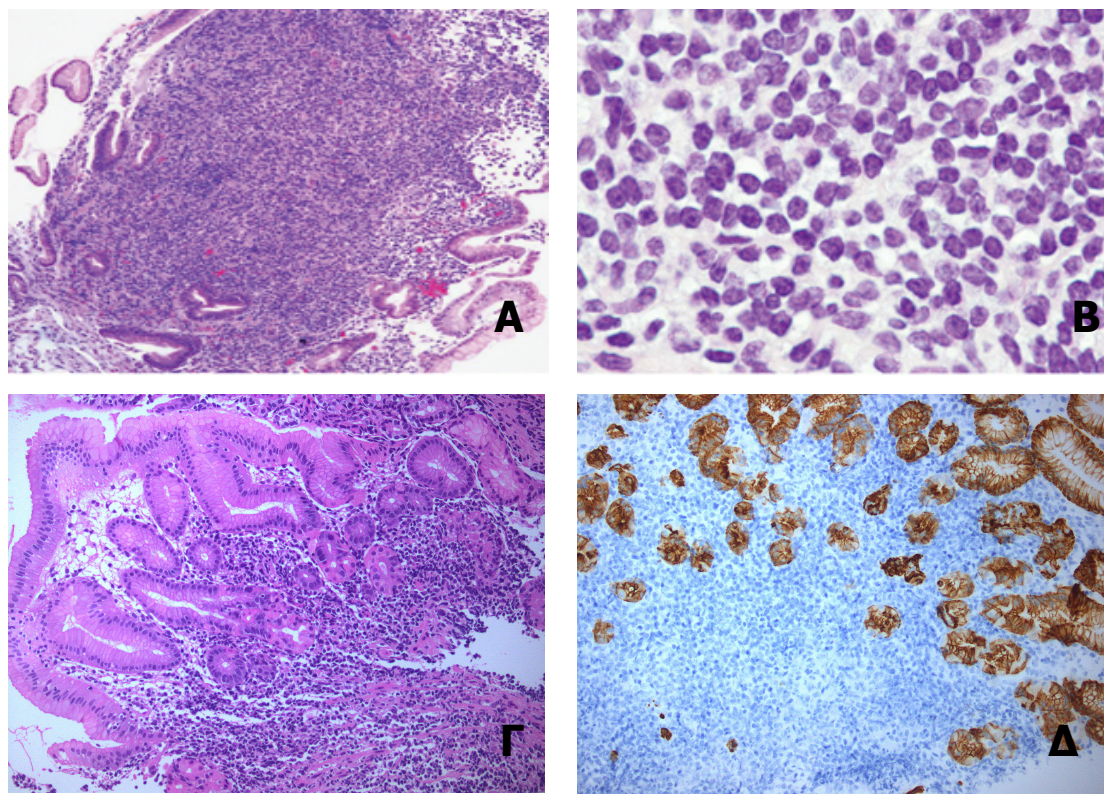
3.2 ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

3.2.1 ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Τα λεμφώματα MALT στομάχου προσλαμβάνουν ποικιλοτρόπως μορφολογικά και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά αντίστοιχα με αυτά των Παϋρείων [18] πλακών. Οι τελευταίες αποτελούν φυσιολογική δομή του τοιχώματος του τελικού ειλεού και αφορούν σε λεμφοξιδιακούς σχηματισμούς με εν μέρει βλεννογόνια και εν μέρει υποβλεννογόνια εντόπιση.

Κατά τον έλεγχο στις συνήθεις ιστολογικές τομές χρώσης Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης, αναδεικνύονται μικρού μεγέθους B λεμφοκύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης (μικρού – μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα, με ωχρο κύτταρόπλασμα και ελαφρώς ακανόνιστο πυρήνα, τα λεγόμενα λεμφοκύτταρα δίκην κεντροκυττάρου), μονοκυτταροειδή κύτταρα και μικρά λεμφοκύτταρα καθώς και διάσπαρτους ανοσοβλάστες και κύτταρα δίκην κεντροβλαστών. Περιστασιακά, μπορεί να παρατηρηθεί πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση, σωματία Dutcher (πυρηνικά έγκλειστα σε πλασματοκυτταροειδή λεμφοκύτταρα), ανοσοσφαιρινικά έγκλειστα (κρύσταλοι ή σφαιρίδια) καθώς και αμυλοειδές. Επιπλέον και αρκετά συχνά αναδεικνύονται διάσπαρτα μεγάλα κύτταρα προσομοιάζοντα με κεντροβλάστες ή ανοσοβλάστες, αποτελούν όμως την μειοψηφία των νεοπλασματικών κυττάρων. Σημειώνεται ότι όταν αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν αθροίσεις, η νεοπλασματική αλλοίωση θα πρέπει να διαγνωσθεί ως DLBCL, με αναφορά στην παρουσία λεμφώματος MALT και της έκτασης την οποία καταλαμβάνει αυτό στο σύνολο της νεοπλασματικής αλλοίωσης.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τα περίξ λεμφοζίδια στην οριακή ζώνη και επεκτείνονται στις περιοχές μεταξύ των λεμφοζιδίων. Μπορούν να διαβρώσουν, να αποικίσουν και περιστασιακά να προσπεράσουν τα αντιδραστικά λεμφοζίδια, διαδικασία η οποία ονομάζεται λεμφοζιδιακός αποικισμός, με αποτέλεσμα οζώδη αρχιτεκτονική. Κατά κανόνα διηθούν τα επιθηλιακά στοιχεία του γαστρικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα την δημιουργία λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων, ο ορισμός των οποίων περιλαμβάνει την άθροιση 3 ή περισσότερων λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης μεταξύ επιθηλιακών κύτταρων, με συνοδό καταστροφή του αδενικού επιθηλίου είτε / και ηωσινόφιλη εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 7). [19, 20, 21]



Εικόνα 7: Νεοπλασματικός πληθυσμός κυττάρων και λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις σε MALT λέμφωμα στομάχου. Α: Διάχυτη διήθηση από μικρά ομοιόμορφα Β-κύτταρα, HEx200. Β: Μικρά νεοπλασματικά Β-κύτταρα. Γ: Λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις – HEx20, Δ: Λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις – Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με CK19x200,

3.2.1. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ

Το 60% με 100% των λεμφωμάτων MALT του στομάχου αποκρίνονται στην θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, με μέσο χρόνο υποστρόφης του όγκου τις 18 μήνες. Είναι απαραίτητη η διενέργεια αλληπάλληλων γαστροσκοπήσεων για τον καθορισμό της υποστρόφης του λεμφώματος. Η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να αντιστραφεί σε χρονικό διάστημα από 6 μήνες έως 2 έτη μετά την εκρίζωση.

Ως επί το πλείστον, μετά από λίγες εβδομάδες παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές σε ιστολογικό επίπεδο, με βαθμιαία υποχώρηση του λεμφώματος κατά τις ακόλουθους μήνες. Αρχικά, το φλεγμονώδες διήθημα το οποίο συνοδεύει το λέμφωμα εξαφανίζεται, αφήνοντας την εικόνα «κενού» στο χόριο, το οποίο μπορεί να περικλείει κάποιες λεμφοκυτταρικές αθροίσεις, αποτελούμενες από Β μικρά κύτταρα, χωρίς παρουσία βλαστών. Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος αυτών των αθροίσεων μπορεί να αναδείξει μικρά αντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα, η παρουσία των οποίων μπορεί να επιμείνει για αρκετό καιρό. Αυτές οι αθροίσεις δεν εξαφανίζονται άπαξ και μπορεί να παραμείνουν για μεγάλες χρονικές περιόδους σε κατώτερες θέσεις του βλεννογόνου είτε στον υποβλεννογόνιο. Στο 59% περίπου των περιπτώσεων, η μονοκλωνικότητα των Β λεμφοκυττάρων μπορεί να αναδειχθεί με PCR, γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου μπορεί να υποστρέψει αλλά όχι να εξαλείψει τον νεοπλασματικό κλώνο, ο οποίος παραμένει σε αυτές τις λεμφοκυτταρικές αθροίσεις, οι οποίες κάποια στιγμή εξαλείφονται. Η κλινική σημασία της παραμονής του κλώνου σε αυτές τις λεμφοκυτταρικές αθροίσεις δεν είναι ακόμα σαφής και είναι σημαντικό η διάγνωση εμμένουσας νόσου να μην βασίζεται μόνον στον μοριακό έλεγχο αλλά να λαμβάνει σοβαρά υπόψη και τα ευρήματα ενδελεχούς ιστολογικού ελέγχου. [19, 22, 23]

3.2.2 ΣΥΝΟΔΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το κυριότερο συνοδό εύρημα των λεμφωμάτων MALT του στομάχου είναι η γαστρίτιδα. Ως επί το πλείστον πρόκειται για αλλοιώσεις χρόνιας γαστρίτιδας, η οποία σε ένα ποσοστό 20-80% οφείλεται στην λοίμωξη από *Helicobacter pylori*. Σε μικρότερα ποσοστά είναι δυνατό να συνυπάρχει χρόνια ατροφική γαστρίτιδα αυτοάνοσης αρχής.

Το *Helicobacter pylori*, μαζί με κάποιους άλλους σπάνιους τύπους του γένους *Helicobacter*, διαθέτει την ικανότητα να επιβιώνει στο χαμηλό pH της γαστρικής

βλέννης, όπου και ανιχνεύεται ιστοχημικά (χρώσεις Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης και τροποποιημένη Giemsa ή / και ανοσοϊστοχημικά) Η λοίμωξη από αυτόν τον μικροοργανισμό έχει ως αποτέλεσμα την χρόνια ενεργό φλεγμονή με παρουσία Β-λεμφοζιδίων και σχηματισμό λεμφοεπιθηλιακών δομών, από την διήθηση των αδενίων πέριξ των λεμφοζιδίων. [19]

3.2.3 ΚΥΤΤΑΡΟ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ

Τα αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά των λεμφωμάτων MALT στομάχου και ιδίως σε πρώιμα περιστατικά, υποδηλώνουν σαφώς ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν την οριακή ζώνη πέριξ λεμφοζιδίων Β-λεμφοκυττάρων. Σε μη νεοπλασματικό λεμφικό ιστό, υπάρχει αναδεικνύεται σαφώς οριακή ζώνη στον σπλήνα, τον τελικό ειλεό (Παυέριες πλάκες) και τους λεμφαδένες του μεσεντερίου. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την σύγκριση της κυτταρομορφολογίας και του ανοσοφαινοτύπου των φυσιολογικών λεμφοκυττάρων της οριακής ζώνης με τα νεοπλασματικά των MALT λεμφωμάτων.

Μορφολογικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα στα MALT λεμφώματα έχουν μεγάλη ομοιότητα με τα λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης. Και οι δύο αυτοί τύποι κυττάρων είναι ελαφρώς μεγαλύτεροι από τα μικρά λεμφοκύτταρα και έχουν ελαφρώς ακανόνιστο πυρηνικό περίγραμμα, με μέτριας ποσότητας ωχροκύτταρόπλασμα.

Ανοσοφαινοτυπικά, και οι δύο τύποι κυττάρων εκφράζουν CD20 και άλλους Β παν-δείκτες όπως CD21, CD35 και IgM αλλά όχι IgD. [19]

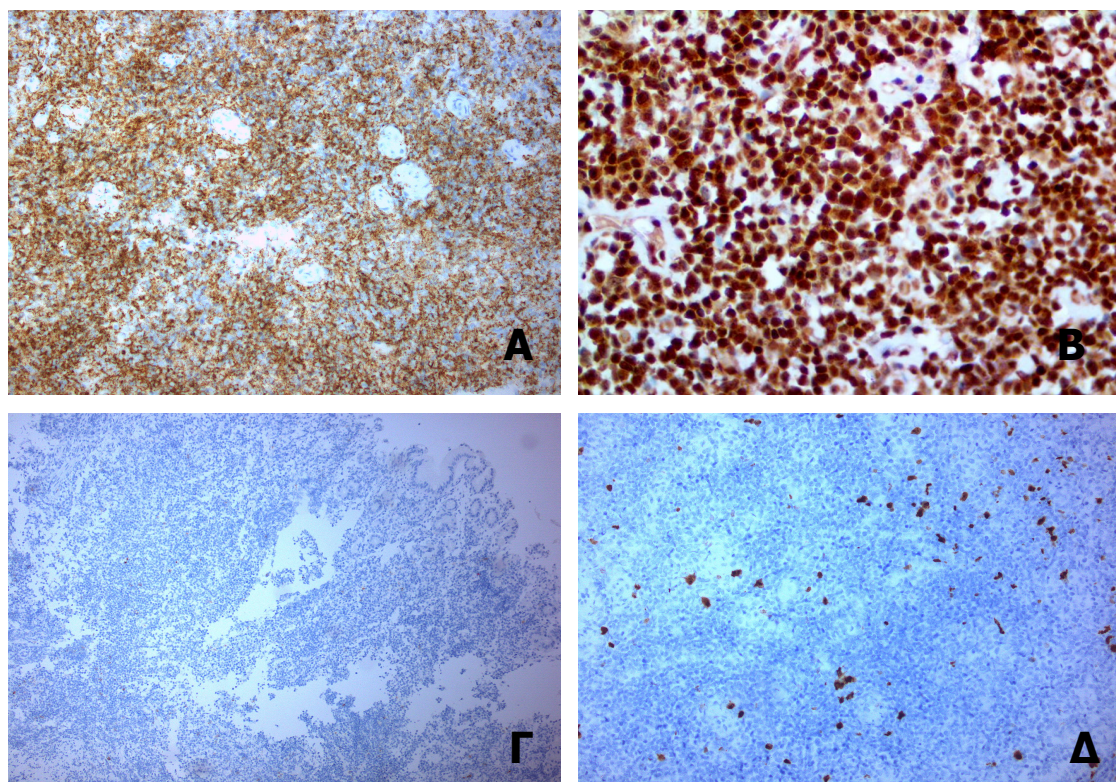
3.3 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Γενικά, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των λεμφωμάτων MALT αναδεικνύει ανοσοφαινότυπο οριακής ζώνης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα κατά κανόνα είναι θετικά στους δείκτες των Β-λεμφοκυττάρων CD20, CD21, CD35 και CD79a, ενώ είναι αρνητικά στο CD5 και CD23. (Εικόνα 8) Στο 50% των περιπτώσεων μπορεί να υπάρχει και έκφραση του CD43, με αρκετά από αυτά να εκφράζουν επίσης CD11c.

Το νεόπλασμα εκφράζει τυπικά IgM και λιγότερο συχνά IgA και IgG, ενώ είναι αρνητικό στην IgD και εμφανίζουν απώλεια της έκφρασης ελαφρών αλυσέων. Επιπλέον, ανάμεσα στα κύτταρα του λεμφώματος, αναγνωρίζονται χαρακτηριστικά αρκετά CD3 και CD4 Τ-λεμφοκύτταρα, με παρουσία εκτεταμένων δικτύων CD21 και

CD23 δενδριτικών κυττάρων, αντίστοιχα με θέσεις διήθησης ή προσπέλασης λεμφοζιδίων. Το BCL-6 και CD10 εκφράζονται ποικιλοτρόπως στα φυσιολογικά κύτταρα του βλαστικού κέντρου, ενώ τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι αρνητικά στον έλεγχο με αυτά τα αντισώματα. Τέλος, είναι άξια αναφοράς η έντονη πυρηνική και κυτταροπλασματική έκφραση του bcl-10 στα MALT λεμφώματα στομάχου με την διαμετάθεση t(1;14), σε αντίθεση με τα MALT λεμφώματα τα οποία δεν φέρουν αυτή την μετάλλαξη, οπότε και εκφράζουν την πρωτεΐνη σε μικρότερη έκταση και ένταση. (Εικόνα 8)

Τα περισσότερα MALT λεμφώματα διαγιγνώσκονται στο στάδιο 1 και περίπου το 4-17% έχουν επεκταθεί σε επιχώριους λεμφαδένες και 10% έχουν διηθήσει μυελό των οστών κατά τον χρόνο διάγνωσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα MALT λεμφώματα τείνουν να επεκτείνονται σε θέσεις όπου είναι δυνατό να αναπτυχθεί de novo πρωτοπαθές MALT λέμφωμα. Κατ'αυτόν τον τρόπο, τα λεμφώματα MALT του στομάχου τείνουν να επεκτείνονται στο λεπτό έντερο, τους σιελογόνους αδένες και τον πνεύμονα. [14, 19]



Εικόνα 8. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα σε λεμφώματα MALT στομάχου: A: CD20 θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων. B: Πυρηνική έκφραση BCL-10 Γ: Απουσία έκφρασης CD23, Δ: Δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (~ 8%)

3.4 ΔΙΑΣΠΟΡΑ

Όταν τα MALT λεμφώματα διασπείρονται στον λεμφικό ιστό, συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων και του σπλήνα, διηθούν την οριακή ζώνη, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε εικόνα καλοηθών – αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεων, ειδικότερα στους λεμφαδένες του μεσεντερίου όπου είναι συνήθως εμφανής η οριακή ζώνη. Η ανοσοϊστοχημεία θα βοηθήσει σε αυτό το σημείο στον διαχωρισμό της φυσιολογικής οριακής ζώνης από τις διηθήσεις του λεμφώματος, όπου οι τελευταίες σχηματίζουν εμφανείς αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων στις οριακές ζώνες, μεταξύ των λεμφοζιδίων. Σημειώνεται ότι περιστασιακά, σε διηθημένους λεμφαδένες, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να διηθήσουν λεμφοζίδια, με αποτέλεσμα να προκύπτει εικόνα προσομοιάζουσα με οζώδες λέμφωμα. [19]

3.5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

3.5.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ENANTI MALT

Ο διαχωρισμός του επίκτητου MALT ιστού από το λέμφωμα MALT στον στόμαχο μπορεί να αποδειχθεί πολύ δύσκολη υπόθεση.

Η παρουσία επίκτητου MALT ιστού, ως συνέπεια λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, έχει ως συνέπεια την παρουσία αντιδραστικών λεμφοζιδίων B-λεμφοκυττάρων, χωρίς ανιχνεύσιμη οριακή ζώνη. Το χόριο πέριξ των λεμφοζιδίων εμφανίζει μεικτού τύπου φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα, στο οποίο περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων πλασματοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα. Εγγύτατα των λεμφοζιδίων, μπορεί να υπάρχουν λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, μιμούμενες εκείνες των λεμφωμάτων MALT. Η παρουσία ενδοεπιθηλιακών B λεμφοκυττάρων σε άμεση γειτνίαση με τα λεμφοζίδια, η απουσία διαχύτου διηθήματος IgM θετικών B λεμφοκυττάρων πέραν των IgD και IgM θετικών κυττάρων του μανδύα, μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στον διαχωρισμό από το MALT λέμφωμα.

Επιπλέον, αρκετά χρήσιμος και διαγνωστικός στην διαφορική διάγνωση των αντιδραστικών αλλοιώσεων από τις λεμφοϋπερπλαστικές μπορεί να αποδειχθεί ο ανοσοϊστοχημικός και μοριακός έλεγχος. [19, 24]

3.5.2 ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ENANTI ΑΛΛΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ Β-ΜΙΚΡΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Λόγω των διαφορών στην κλινική συμπεριφορά και αντιμετώπιση, είναι πολύ σημαντικό να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο παρουσίας άλλων λεμφωμάτων από B-μικρά κύτταρα με εξωλεμφοαδενική εντόπιση.

Αυτά περιλαμβάνουν το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, όπου μπορεί να παρατηρηθούν λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, απουσία βλαστών οι οποίοι έχουν υποστεί μετατροπή. Παρόλα αυτά και κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, η θετικότητα στο CD5, στην IgD και στην Cyclin D-1 (συνέπεια της διαμετάθεσης t(11:14) μπορούν να αποκλείσουν το λέμφωμα MALT, κατευθύνοντας προς την διάγνωση του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα.

Το λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) χαρακτηρίζεται από μικρά, στρογγυλά λεμφοκύτταρα, συνήθως με παρουσία λεμφοκυττάρωσης στο περιφερικό αίμα και παρουσία ψευδο-λμφοζιδίων, αν και τα τελευταία είναι συχνά δύσκολο να εκτιμηθούν σε εξωλεμφοαδενικές θέσεις. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση CD5, CD23 και IgD χωρίς πυρηνική έκφραση της Cyclin D-1 οδηγεί με ασφάλεια στην διάγνωση του λεμφώματος από μικρά κύτταρα, απομακρύνοντας το ενδεχόμενο MALT λεμφώματος.

Τέλος, μία άλλη οντότητα, η οποία πρέπει να αποκλειστεί πριν την διάγνωση λεμφώματος MALT στον στόμαχο είναι το οζώδες λέμφωμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα του MALT λεμφώματος τα οποία έχουν υποστεί μετατροπή μπορεί να αποικίσουν τα λεμφοζίδια και μπορεί να προσομοιάζουν αρκετά με κεντροβλάστες, όμως είναι αρνητικά κατά τον έλεγχο με το CD10 και δεν εμφανίζουν πυρηνική έκφραση του BCL-6, εν αντιθέσει με τα κύτταρα του οζώδους λεμφώματος, τα οποία συνήθως εκφράζουν αυτά τα δύο αντισώματα και εντός και μεταξύ των λεμφοζιδίων. Η εκτίμηση αυτών των αντισωμάτων θα πρέπει να γίνεται μαζί με χρώσεις για τα δένδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων, όπως το CD21 και CD23. Επίσης ο κυτταρογενετικός και μοριακός έλεγχος για ανίχνευση των διαμεταθέσεων t(11:18), t(14:18) και της αναδιάταξης του BCL-2 μπορεί να βοηθήσει αρκετά.

Το MALT λέμφωμα με πλασματοκυτταροειδή διαφοροποίηση μπορεί να διαχωριστεί από το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα εάν εντοπιστεί η χαρακτηριστική αρχιτεκτονική του MALT λεμφώματος και βεβαιωθεί η παρουσία οριακής ζώνης B-λεμφοκυττάρων. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν τα ανωτέρω ευρήματα, είναι χρήσιμη η συνεκτίμηση με την κλινική εικόνα – παρουσία νόσου στον μυελό των οστών ή ανίχνευση παραπρωτεΐνης. [15, 19]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των λεμφωμάτων MALT του στομάχου προϋποθέτει την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* (εφόσον ταυτοποιηθεί η λοίμωξη) και την χορήγηση ήπιων θεραπειών με άριστη ανταπόκριση και ύφεση της νόσου για μακρά χρονικά διαστήματα.

4.1 ΕΚΡΙΖΩΣΗ *Helicobacter pylori*

Η θεραπεία των λεμφωμάτων MALT του στομάχου περιλαμβάνει την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (εφόσον έχει προηγουμένως ταυτοποιηθεί η παρουσία λοίμωξης από το συγκεκριμένο βακτηρίδιο), με μεγάλη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπισή τους. Απαιτείται συνδυασμός ενός ή περισσοτέρων αντιβιοτικών σε συνδυασμό με ΑΑΠ. Έχουν χρησιμοποιηθεί αντιβιοτικά από πολλές κατηγορίες (πενικιλίνες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες, νιτροϊμιδαζόλες και άλατα βισμούθιου), παρολαυτά ως μονοθεραπεία έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης συνιστά ως θεραπεία πρώτης γραμμής τριπλή αγωγή, με δύο αντιβιοτικά (αμοξυκιλίνη 1 gr και κλαριθρομυκίνη 500 mg ανά δωδεκάωρο) σε συνδυασμό με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη 40 mg x 2/ημέρα ή παντοπραζόλη 40 mg x 2/ημέρα) ή λανσοπραζόλη 30 mg x 2/ημέρα ή ραβεπραζόλη 20 mg x 2/ημέρα ή ισομεπραζόλη 40 mg x 1/ημέρα), για 10 – 14 ημέρες. Σε ασθενείς αλλεργικά στις πενικιλίνες χορηγείται εναλλακτικά μετρονιδαζόλη, αν και έχει παρατηρηθεί ανθεκτικότητα από πολλά στελέχη του ελικοβακτηριδίου σε αυτό το αντιβιοτικό. Η τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο 500 mg, μετρονιδαζόλη 500 mg, τετρακυκλίνη 500 mg όλα ανά εξάωρο σε συνδυασμό με έναν ΑΑΠ για 10-14 ημέρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, αν και προτιμάται να χορηγείται επί ανθεκτικότητας στην πρώτη θεραπεία. Το ποσοστό αποτυχίας στην θεραπεία πρώτης γραμμής είναι περίπου 20%, οπότε και δίδεται τετραπλή θεραπεία (βισμούθιο, τετρακυκλίνη, μετρονιδαζόλη και ΑΑΠ). Η αποτελεσματικότητα των σχημάτων δεύτερης γραμμής είναι περίπου 70-80% και επί αποτυχίας, θα πρέπει ο ασθενής να παραπέμπεται σε ειδικά κέντρα για τον καθορισμό της ευαισθησίας του συγκεκριμένου στελέχους του ελικοβακτηριδίου. Οι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται

με την μη ανταπόκριση στην θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* είναι το πάχος διήθησης και η παρουσία των χρωμοσωμικών μεταθέσεων t(11;18) και t(11;14). [1, 30]

4.2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΕΠΙ ΜΗ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΥΦΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ

Η αντιμετώπιση ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου όταν δεν έχει επιτευχθεί ύφεση της νόσου μετά από θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να περιλαμβάνει την χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία (30-40 Gy) [1, 25] καθώς και την χειρουργική αντιμετώπιση.

Η χημειοθεραπεία με χλωραμβουκίλη και το μονοκλωνικό αντίσωμα ριτουξιμάμπη είναι τα πιο συνήθη χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά μέσα, ενίοτε συνδυασμένα με βιολογικούς παράγοντες [17], με ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης περίπου στο 49%. Αρκετά συνήθης είναι και ακτινοθεραπεία [26], ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση έχει περιορισμένη χρήση μη περιορίζοντας τον κίνδυνο απομακρυσμένων υποτροπών.

Ο συνδυασμός R-CHOP χορηγείται σε περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων στομάχου σε φάση εκτρήης προς DLBCL. στομάχου εφαρμόζεται η αγωγή R-CHOP. [27]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Γενικά, η πρόγνωση των ασθενών με MALT λεμφώματα στομάχου είναι ευνοϊκές. Η πενταετής ολική επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 86 – 95%. Το διάμεσο διάστημα ελεύθερο εξέλιξης – υποτροπής νόσου φθάνει τα δέκα έτη, αν και παρατηρείται συνεχής τάση υποτροπών και μετά την παρέλευση δεκαετίας, γεγονός το οποίο καθιστά αναγκαία την παρακολούθηση των ασθενών εφόρου ζωής. Ένα μικρό ποσοστό MALT λεμφωμάτων στομάχου εκτρέπεται προς DLBCL, συνηθέστερα επί παρουσίας των διαμεταθέσεων $t(1;14)/BCL10-MALT1$ και $t(3;14)/IGH-FOXP1$. [1, 30, 31, 32]

Η υποστροφή του λεμφώματος σε ιστολογικό επίπεδο με την θεραπεία εκρίζωσης κυμαίνεται περίπου στο 35% και ο διάμεσος χρόνος επίτευξης της ύφεσης αντιστοιχεί περίπου σε 5 μήνες. Στους μισούς ασθενείς με ιστολογική ύφεση παρατηρείται επίσης και ύφεση σε μοριακό επίπεδο, αν και για την τελευταία ο απαιτούμενος χρόνος επίτευξής της είναι μεγαλύτερος, έως και 2 έτη. Η παρουσία μοριακής νόσου δεν είναι ακόμα σαφές εάν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών, ενώ δεν φαίνεται επί του παρόντος να αποτελεί ένδειξη συμπληρωματικής θεραπείας.

Μετά την θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*, θα πρέπει να ακολουθεί στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση του ασθενούς με γαστροσκοπήσεις και λήψη πολλαπλών βιοψιών δύο μήνες μετά την εκρίζωση και ανά εξάμηνο για τα επόμενα δύο έτη. Οι υποτροπές συνήθως αφορούν την πρωτοπαθή εστία ή και άλλα όργανα και ανταποκρίνονται επιτυχώς σε ήπιες θεραπείες.

Η προγνωστική σημασία της προχωρημένης νόσου σύμφωνα με το σύστημα Ann Arbor βρίσκεται υπό συζήτηση. Η παρουσία πολλαπλών θέσεων ανάπτυξης / διήθησης MALT λεμφώματος δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση αποδεδειγμένα, ενώ αντίθετα η παρουσία γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, με την προγνωστική σημασία των κυτταρογενετικών διαταραχών να μην έχει μελετηθεί. [1]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

6.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για λέμφωμα MALT με οποιονδήποτε τρόπο (εκρίζωση ελικοβακτηριδίου, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργείο), οι ασθενείς εισέρχονται σε μακρά περίοδο παρακολούθησης. Η πρώτη αξιολόγηση λαμβάνει χώρα συνήθως 3 με 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας και ακολουθείται από επανεκτιμήσεις κάθε 4 με 6 μήνες μέχρι την επίτευξη και τεκμηρίωση της πλήρους κλινικής και ιστολογικής υποστρόφης του λεμφώματος.

Η διερεύνηση των ασθενών, πέραν της καθιερωμένης φυσικής εξέτασης και εργαστηριακής διερεύνησης συνοδεύεται πάντα από την διενέργεια γαστροσκοπήσεων με λήψη βιοψιών [33]. Εφόσον διασφαλιστεί η εκρίζωση του *Helicobacter pylori*, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να λαμβάνονται πολλαπλές βιοψίες από τις προηγούμενες θέσεις ανάπτυξης του λεμφώματος και γενικότερα από οποιαδήποτε ορατή ενδοσκοπικά αλλοίωση σε συνδυασμό με λήψη τεμαχίων μακροσκοπικά φυσιολογικού ιστού, ακολουθώντας διαδικασία χαρτογράφησης και σε σύγκριση με τα ευρήματα προηγούμενων εξετάσεων. Κατ'αυτόν τον τρόπο ο θεράπων ιατρός εξασφαλίζει μία πλήρη εικόνα της κατάστασης των ασθενών και, αναλόγως τα ευρήματα, λαμβάνει αποφάσεις για την περαιτέρω παρακολούθηση ή και θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς, αναλόγως των περιστάσεων.

6.2. ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την αξιολόγηση του βαθμού απόκρισης στην θεραπεία, εφαρμόζονται από τους κλινικούς συνδυαστικά κριτήρια, τα οποία περιλαμβάνουν την ενδοσκοπική εικόνα και τα ευρήματα από της ιστολογικής διερεύνησης. [34] Ειδικότερα:

α) Η **πλήρης υποστρόφη (Complete Response - CR)** ορίζεται από την απουσία μακροσκοπικών ευρημάτων και την απουσία - μη μορφολογική και ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση ιστολογικών ευρημάτων συμβατών με νόσο.

β) Η **μερική υποστρόφη (Partial Response - PR)** ορίζεται από την ομαλοποίηση και τον περιορισμό των ενδοσκοπικών ευρημάτων, συνδυασμό με την παρουσία νόσου

στις βιοψίες, η οποία όμως εμφανίζει σαφή ιστολογικά χαρακτηριστικά υποστροφής και απουσία ευρημάτων εξέλιξης νόσου.

γ) Η **σταθερή νόσος (Stable Disease - SD)** χαρακτηρίζεται από αμετάβλητη μακροσκοπική εικόνα και σταθερά ιστολογικά ευρήματα.

δ) Η **επιδεινούμενη νόσος (Progressive Disease – PD)** αφορά στην επιδείνωση των ενδοσκοπικών ευρημάτων, σε συνδυασμό με ιστολογική τεκμηρίωση διασποράς του λεμφώματος MALT στον γαστρικό βλεννογόνο ή / και την μετατροπή του σε Διάχυτο Λέμφωμα από B-μεγάλα κύτταρα.

ε) Η **υποτροπή (Relapse)** ορίζεται ως η ιστολογική επιβεβαίωση παρουσίας λεμφώματος, όταν σε προηγούμενες σε προηγούμενη διαδικασία ελέγχου μετά από θεραπεία έχει προηγηθεί έχει αναφερθεί πλήρης υποστροφή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ GELA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ

7.1 ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Όπως ήδη έχει προαναφερθεί, στην αξιολόγηση των ασθενών μετά από θεραπεία για λεμφώματα MALT στομάχου, τα παθολογοανατομικά ευρήματα έχουν καθοριστικό ρόλο για την περαιτέρω πορεία του ασθενούς. Βασικό στοιχείο για την τεκμηρίωση ή όχι λεμφώματος αποτελεί η ανεύρεση ή μη ιστολογικά των χαρακτηριστικών B-λεμφοκυττάρων με χαρακτηριστικά κεντροκυττάρων, θετικών κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο στα CD20 και BCL-2 και αρνητικών στα CD5, CD10, CD23 και Cyclin D-1, σε συνδυασμό με την παρουσία λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων σχετιζόμενων με λεμφοζίδια και την παρουσία ίνωσης στο χόριο, στην περίπτωση της απόκρισης σε προηγούμενη θεραπεία.

7.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Κατά το παρελθόν προτάθηκαν διάφορα συστήματα ιστολογικής και εκτίμησης ασθενών μετά από θεραπεία MALT στομάχου. Οι Wotherspoon et al πρότειναν το 1993 ένα σύστημα ιστολογικής διαβάθμισης σε γαστρικές βιοψίες με σκοπό την πιο αξιόπιστη διάγνωση των λεμφωμάτων MALT [35], το οποίο αν και αποδείχθηκε χρήσιμο στην διαφορική διάγνωση του φλεγμονώδους διηθήματος στις γαστρικές βιοψίες [36]. Το σύστημα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνον στο στάδιο της αρχικής διάγνωσης, με την εφαρμογή του να καθίσταται δύσκολη σε βιοψίες παρακολούθησης ασθενών καθώς έχει παρατηρηθεί χαμηλός βαθμός αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ των παρατηρητών. [Πίνακας 3]

Επιπλέον και από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει ότι τα ιστολογικά κριτήρια τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τον βαθμό υποστροφής των λεμφωμάτων MALT στομάχου είτε περιείχαν ασάφειες είτε απέδιδαν διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετώμενων ομάδων ασθενών, με αποτέλεσμα την μη αξιόπιστη σύγκριση των κλινικών δοκιμών. Επί παραδείγματι, για την υπολειπόμενη νόσο χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές διατυπώσεις, όπως «μερική ιστολογική υποστροφή» [37] ή «ελάχιστα ιστολογικά υπολείμματα» [38], οι οποίες

δημιούργησαν σύγχυση σε παθολογοανατόμους και κλινικούς. Επιπρόσθετα, επηρεάστηκε η λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων κατά την αντιμετώπιση του λεμφώματος, δημιουργώντας ασάφειες, οι οποίες οδήγησαν στην υπερ-θεραπεία ασθενών σε αρκετές περιπτώσεις.

Για να ενοποιηθούν και να τυποποιηθούν τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια απόκρισης στην θεραπεία των γαστρικών λεμφωμάτων MALT, παθολογοανατόμοι από την Ομάδα Μελέτης των Λεμφωμάτων Ενηλίκων (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte – GELA), δημιούργησαν ένα αποτελεσματικό σύστημα ιστολογικής βαθμοποίησης σε βιοψτικό υλικό από μία σειρά βιοψιών ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία για λέμφωμα MALT στομάχου. [39,40] Το σύστημα αυτό βασίζεται στην αξιολόγηση τριών βασικών διαγνωστικών χαρακτηριστικών σε τομές Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης: α) στο λεμφοκυτταρικό διήθημα στο χόριο και ειδικότερα στην σύσταση και κατανομή αυτού, β) στην παρουσία και τοπογραφία των λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων εφόσον υπάρχουν και γ) στις αλλοιώσεις και την βαρύτητα αυτών του στρώματος. Κατ'αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η κατηγοριοποίηση των ιστολογικών ευρημάτων με μεγαλύτερη ακρίβεια και σαφήνεια δεδομένου δε του σημαντικού τους ρόλου στην παρακολούθηση των ασθενών, καθίσταται ευκολότερη για τον θεράποντα ιατρό η εκτίμηση του βαθμού απόκρισης στην χορηγηθείσα θεραπεία.

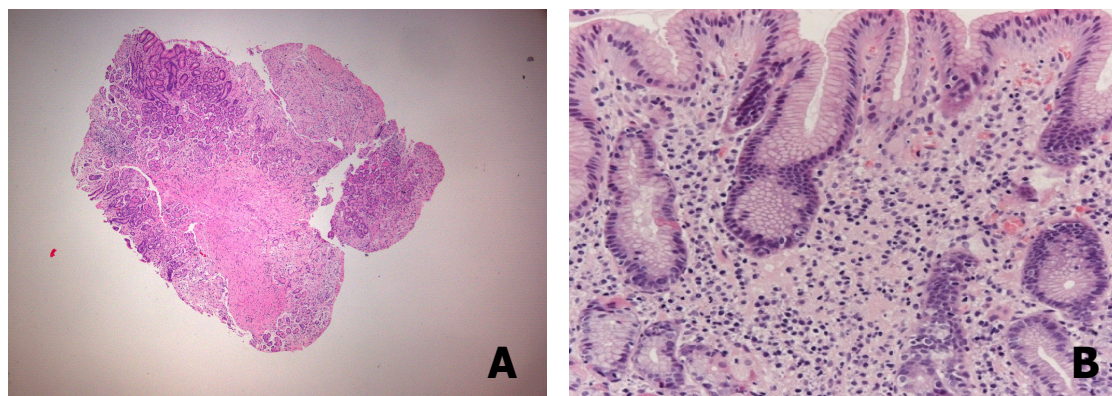
Πίνακας 3 – Σύστημα ιστολογικής βαθμοποίησης Wotherspoon για την διάγνωση των λεμφωμάτων MALT στομάχου

Σκορ	Διάγνωση	Ιστολογικά ευρήματα
0	Φυσιολογικό	Διάσπαρτα πλασματοκύτταρα στο χόριο. Απουσία λεμφοζιδίων
1	Χρόνια ενεργός γαστρίτις	Μικρές αθροίσεις λεμφοκυττάρων στο χόριο. Απουσία λεμφοζιδίων. Απουσία λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.
2	Χρόνια ενεργός γαστρίτις με σχηματισμό αντηρώων λεμφοζιδίων	Σαφή λεμφοζίδια με περιβάλλουσα ζώνη μανδύα και πλασματοκύτταρα. Απουσία λεμφοζιδιακών αλλοιώσεων.
3	Υποπτο λεμφοκυτταρικό διήθημα, πιθανότερα αντιδραστικού τύπου	Λεμφοζίδια περιβαλλόμενα από μικρά λεμφοκύτταρα, τα οποία διηθούν διάχυτα το χόριο και περιστασιακά το επιθήλιο.
4	Υποπτο λεμφοκυτταρικό διήθημα, πιθανότερα λέμφωμα	Λεμφοζίδια περιβαλλόμενα από κύτταρα της οριακής ζώνης, τα οποία διηθούν διάχυτα το χόριο και το επιθήλιο σε μικρές ομάδες.
5	Λέμφωμα MALT	Πυκνό διάχυτο διήθημα του χορίου από κύτταρα της οριακής ζώνης με σαφείς λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις

7.3 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ GELA ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ MALT ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

7.3.1 ΠΛΗΡΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ (Complete histological response – CR)

Σε ιστολογικό επίπεδο, η πλήρης απόκριση αντιστοιχεί κατ'αρχάς σε πλήρη εξάλειψη του λεμφοκυτταρικού διηθήματος, με παρουσία μόνον διάσπαρτων μικρών λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων. Επιπλέον, στο χόριο μπορεί να παρατηρηθούν υποστρόφου τύπου αλλοιώσεις, όπως ίνωση / εικόνα «κενού χορίου» και διαχωρισμός των γαστρικών αδενίων, αν και σε αρκετές περιπτώσεις δεν υπάρχουν ευρήματα και η ιστολογική εικόνα είναι όμοια με αυτή του φυσιολογικού βλεννογόνου, με διατήρηση της αρχιτεκτονικής των βοθρίων και των αδενίων, απουσία λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων και φλεγμονωδών στοιχείων.

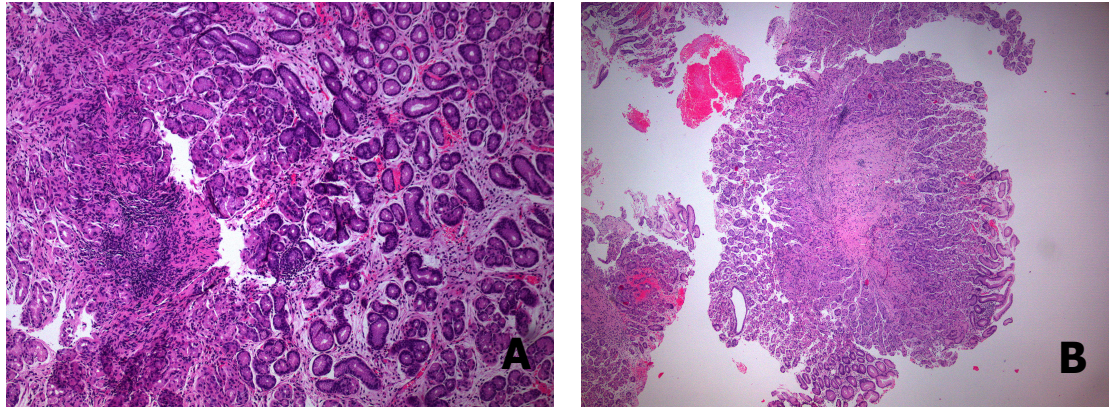


Εικόνα 9. Πλήρης ιστολογική υποστροφή (CR): A: Ίνωση και ατροφία των γαστρικών αδενίων (υπόστροφες αλλοιώσεις), με παρουσία διάσπαρτων μικρών B λεμφοκυττάρων – HEx40. B: Εικόνα όμοια με αυτά του φυσιολογικού γαστρικού βλεννογόνου – HEx200

7.3.2 ΠΙΘΑΝΗ ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Probable minimal residual disease - pMRD)

Η κατηγορία της πιθανής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου αποδίδεται όταν στις γαστρικές βιοψίες αναδεικνύονται σε βαθύτερες, συνηθέστερα, θέσεις του χορίου μικρές λεμφοκυτταρικές αθροίσεις, με συνοδές υπόστροφες αλλοιώσεις (ίνωση

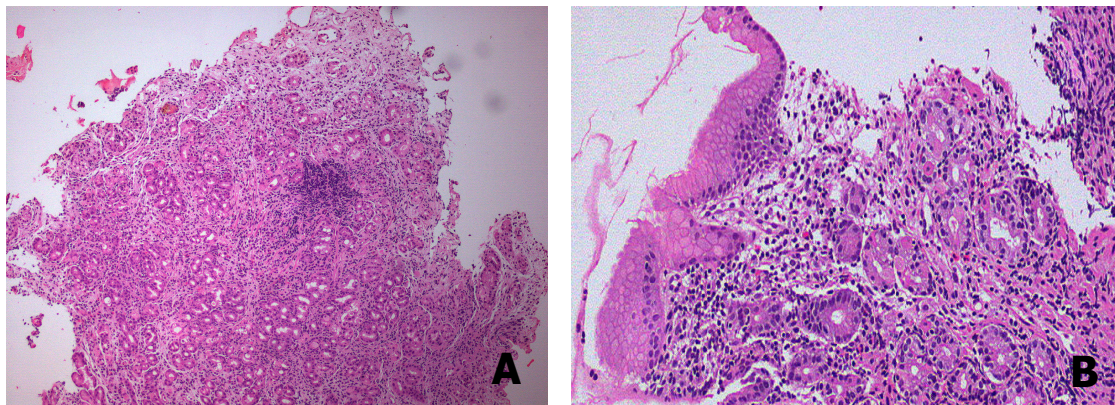
χορίου/ εικόνα «κενού χορίου» – διαχωρισμός αδενίων), απουσία λεμφοεπιθηλιακών αλλοιώσεων.



Εικόνα 10. Πιθανή ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (pMRD): A: Παρουσία μικρών λεμφοκυτταρικών αθροίσεων σε βαθύτερες μοίρες του χορίου – HEx100, B: Υπόστροφες αλλοιώσεις χορίου – HEx40

7.3.3 ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΝΟΜΕΝΗ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Responding residual disease – rRD)

Σε αυτή την κατηγορία αναδεικνύεται ιστολογικά η παρουσία υπολειπόμενης νόσου, με την μορφή λεμφοξιδιακών σχηματισμών ή διαχύτου διηθήματος από νεοπλασματικά Β-λεμφοκύτταρα, σε συνδυασμό με αλλοιώσεις υπόστροφες αλλοιώσεις στο χόριο όπως η ίνωση / εικόνα «κενού χορίου».

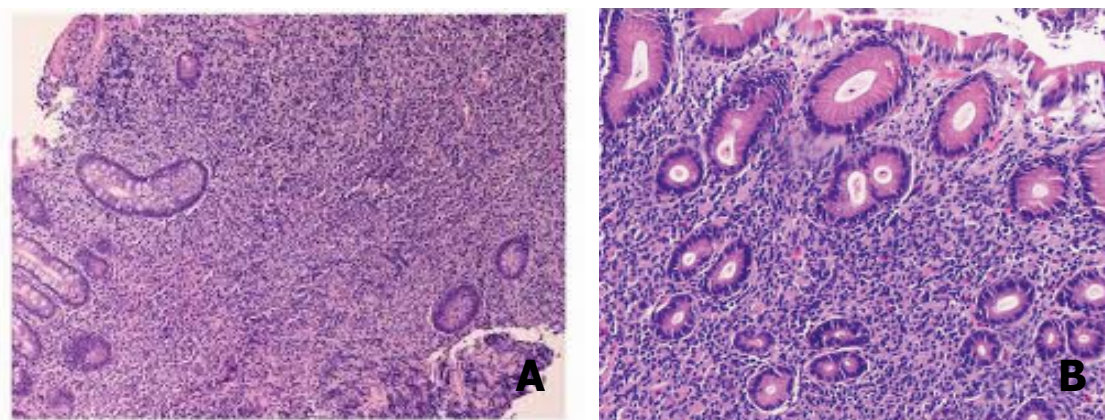


Εικόνα 11. Ανταποκρινόμενη υπολειπόμενη νόσος (rRD): A: Παρουσία λεμφοκυτταρικών αθροίσεων σε βαθύτερες μοίρες του χορίου, B: Υπόστροφες αλλοιώσεις χορίου

7.3.4. ΧΩΡΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗ (No change – NC)

Τα ιστολογικά ευρήματα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν την σαφή παρουσία λεμφώματος με ανοσομορφολογικούς χαρακτήρες ταυτόσημους με αυτούς

του λεμφώματος των αρχικών βιοψιών, χωρίς αλλοιώσεις στο χόριο, οι οποίες καταδεικνύουν ανταπόκριση είτε υποστροφής, όπως επί παραδείγματι η ίνωση.



Εικόνα 12. Χωρίς μεταβολή (NC). A+B: Παρουσία λεμφώματος χωρίς υπόστροφες αλλοιώσεις – HEx20

7.4 Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ GELA ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ MALT ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Όπως ήδη έχει προαναφερθεί, οι κατηγορίες της πλήρους ιστολογικής απόκρισης και της πιθανής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου αντιστοιχούν σε κλινική πλήρη ύφεση, για την οποία δεν απαιτείται συμπληρωματική θεραπεία. Η κλινική πλήρης απόκριση επιτυγχάνεται συνήθως 6 με 12 μήνες μετά την θεραπεία εκρίζωσης, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να επιτευχθεί σε 24 με 72 μήνες. [40, 41] Στην περίπτωση της πλήρους ιστολογικής απόκρισης, η απουσία ιστολογικών ευρημάτων πρέπει να τεκμηριώνεται με επαρκή λήψη βιοψιών κατά την διαδικασία της γαστροσκόπησης, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα λάθους οφειλόμενου στην δειγματοληψία, σε συνδυασμό με τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Επί πιθανής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου, η σημασία των παρατηρούμενων λεμφοκυτταρικών αθροίσεων δεν είναι δυνατό να καθοριστεί με μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια. Έχει διαπιστωθεί, ότι σε αυτές τις αθροίσεις, συχνά αλλά όχι πάντα, παρατηρούνται κύτταρα με την ίδια κλωνική γονιδιακή αναδιάταξη με αυτή των νεοπλασματικών κυττάρων του λεμφώματος, γεγονός το οποίο καταδεικνύει παρουσία μικρού αριθμού υπολειπόμενων νεοπλασματικών κυττάρων. Εν τούτοις, δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι η

ανεύρεση αυτών των κυττάρων επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση. Η εικόνα αυτή παρατηρείται συνηθέστερα στις βιοψίες παρακολούθησης αμέσως μετά την θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori* και ακολουθείται συνήθως από πλήρη ιστολογική απόκριση. [42, 43]

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα πλαίσια της κλινικής πλήρους ύφεσης είναι απαραίτητη η συνέχιση της παρακολούθησης με γαστροσκοπήσεις και λήψη βιοψιών, αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένες οδηγίες για τον χρόνο διενέργειας αυτών. Το σκεπτικό για την συνέχιση της παρακολούθησης σε ασθενείς σε κλινική πλήρη ύφεση περιλαμβάνει πρωτίστως την πιθανότητα τοπικής υποτροπής του λεμφώματος, η οποία αν και μικρή, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω αντιμετώπιση του ασθενούς. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι ελεύθεροι νόσου ασθενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για ανάπτυξη καρκινώματος στον στόμαχο, ιδιαίτερα όταν στις βιοψίες αναδεικνύονται αλλοιώσεις εντερικής μετάπλασης και δυσπλασίας.

Η κατηγορία της ανταποκρινόμενης υπολειπόμενης νόσου αντιστοιχεί σε κλινική μερική απόκριση. Επισημαίνεται ότι είναι πολύ χρήσιμη η σύγκριση της γαστρικής βιοψίας με την ανταποκρινόμενη υπολειπόμενη νόσο με την γαστρική βιοψία της πρωτοδιάγνωσης του λεμφώματος καθώς τα αποτελέσματα αυτής της σύγκρισης θα αναδείξουν τον βαθμό της τρέχουσας απόκρισης. [34] Η αντιμετώπιση σε αυτό το σημείο εξατομικεύεται για κάθε έναν ασθενή, οπότε και επί απουσίας ενδοσκοπικών ή κλινικών ευρημάτων προόδου της νόσου, η χορήγηση θεραπείας μπορεί να αναβληθεί για το χρονικό διάστημα μετά τον επόμενο ενδοσκοπικό έλεγχο. Τόσο οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας όσο και οι ασθενείς με αμετάβλητη νόσο (Χωρίς μεταβολή) μπορούν να αντιμετωπιστούν με στρατηγική παρακολούθησης και αναμονής για έως και 24 μήνες πριν την έναρξη ογκολογικής θεραπείας, εκτός και εάν εν τω μεταξύ προκύψουν ενδοσκοπικά και ιστολογικά ευρήματα επιδείνωσης της νόσου. [34, 44] Παρ'όλα αυτά, αυτή η περίοδος παρακολούθησης και αναμονής μπορεί να είναι βραχύτερη για ασθενείς σε πιο προχωρημένο κλινικό στάδιο της νόσου, ιδιαίτερα εάν αναδειχθεί συμμετοχή περιγαστρικών λεμφαδένων στην νόσο, εγείρονται υποψίες για μετατροπή (αν και σπάνια) σε υψηλόβαθμο λέμφωμα, όπως το Διάχυτο από Μεγάλα Β-κύτταρα, ο έλεγχος για *Helicobacter pylori* είναι αρνητικός είτε εάν υπάρχει θετικότητα για την διαμετάθεση t(11;18)(q21;q21), οπότε και δεν υπάρχει απόκριση στην θεραπεία για το *Helicobacter pylori*. Η απόφαση για την παρακολούθηση και αναμονή ή την χορήγηση ογκολογικής θεραπείας δεν αφορά

μόνον ιατρούς μίας μόνον ειδικότητας και λαμβάνεται σε ατομικό επίπεδο για κάθε έναν ασθενή, με βάση τα κλινικά, ιστολογικά και μοριακά ευρήματα, σε συνδυασμό με την βούληση του ασθενούς και τις τρέχουσες κλινικές δοκιμές.

Στην περίπτωση των ασθενών με επιδείνωση ή σαφή υποτροπή της νόσου σε βιοψίες, οπότε και υπάρχουν μακροσκοπικά εμμένοντα στοιχεία λεμφώματος ή ενδείξεις διασποράς / διάχυσης της νόσου, θα πρέπει να συζητηθεί η χορήγηση ογκολογικής θεραπείας. Εάν παρατηρούνται μικροσκοπικές μόνον νεοπλασματικές διηθήσεις, η ογκολογική θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει έως και 24 μήνες μετά την θεραπεία εκρίζωσης του *Helicobacter pylori*, οπότε και η αντιμετώπιση εξατομικεύεται για κάθε έναν ασθενή, αναλόγως την κλινικοεργαστηριακή εικόνα του ασθενούς. [34]

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα λεμφώματα MALT του στομάχου αποτελούν τον συνηθέστερο τύπο πρωτοπαθούς λεμφώματος του στομάχου και προσβάλλουν τον γαστρικό βλεννογόνο ασθενών εξ ίσου και των δύο φύλων, ηλικίας κατά μέσο όρο 60 με 70 ετών. Σχετίζονται άμεσα αν και όχι απαραίτητα με λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο και στον παθογενετικό τους μηχανισμό υπεισέρχονται αλληπάλληλα γεγονότα σε μοριακό επίπεδο, απότοκα συνεχούς αντιγονικού ερεθισμού. Η διάγνωση τους βασίζεται σε έναν συνδυασμό κλινικών, ενδοσκοπικών και εργαστηριακών ευρημάτων, με την ιστολογική εξέταση και ειδικότερα την ιστολογική μορφολογική και ανοσοϊστοχημική εκτίμηση, να κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στην ταυτοποίηση και την σταδιοποίηση της νόσου. Η παθολογοανατομική εξέταση έχει επίσης καθοριστικό ρόλο στην διαφορική διάγνωση της νόσου, όπου περιλαμβάνονται οι καλοήθεις αντιδραστικές αλλοιώσεις του γαστρικού βλεννογόνου καθώς και τα λεμφώματα από μικρά κύτταρα, όπως το λέμφωμα από τα κύτταρα του μανδύα. Τα λεμφώματα MALT του στομάχου έχουν πολύ καλή πρόγνωση, παρ'όλα αυτά είναι δυνατό να εκτραπούν προς υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα, όπως τα Διαχύτου τύπου από Β-μεγάλα κύτταρα [46, 47], ενώ σχετίζονται και με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος. [48, 49] Η θεραπεία τους περιλαμβάνει πρωτίστως την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου, ενώ η χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία χορηγούνται συνηθέστερα επί αποτυχίας επίτευξης ύφεσης μετά από την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου είτε μετά από υποτροπή.

Μετά την χορήγηση της θεραπείας, οι ασθενείς με MALT λεμφώματα στομάχου εισέρχονται σε περίοδο μακράς παρακολούθησης, η οποία περιλαμβάνει τακτικές κλινικές και παρακλινικές εξετάσεις, με την γαστροσκόπηση και την παθολογοανατομική εξέταση να έχουν καθοριστική σημασία. Τα MALT αποτελούν λεμφώματα με βραδεία εξέλιξη, τα οποία μπορεί να αντιμετωπιστούν μόνον με θεραπεία με αντιβιοτικά. [50] Ο χρόνος υποστροφής ποικίλου από μερικούς μήνες έως και δύο χρόνια και οι ασθενείς έχουν γενικά ευνοϊκή κλινική πορεία χωρίς συμπληρωματική ογκολογική θεραπεία. Ως εκ τούτου, η ανάγκη για μία τυποποιημένη μέθοδο ταυτοποίησης και αξιολόγησης του βαθμού της απόκρισης στην θεραπεία θεωρείται επιτακτική, για την πληρέστερη παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών καθώς και για την διενέργεια και σύγκριση κλινικών δοκιμών και την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Η μέθοδος αυτή, σύμφωνα με τις

σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα ευρήματα από τον κλινικό και παρακλινικό έλεγχο, με την ιστολογική εξέταση να έχει κυρίαρχη θέση.

Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν προταθεί αρκετά συστήματα εκτίμησης της υποστροφής του λεμφώματος, τα οποία χρησιμοποίησαν ασαφή κριτήρια ή κριτήρια τα οποία διαφέραν ή μεταβάλλονταν σε διαφορετικές κλινικές δοκιμές, με αποτέλεσμα την δημιουργία σύγχυσης σε παθολογοανατόμους και κλινικούς, με σοβαρές επιπτώσεις στην ορθή αντιμετώπιση των ασθενών, όπως η υπερ-θεραπεία.

Παθολογοανατόμοι από την Ομάδα Μελέτης των Λεμφωμάτων Ενηλίκων (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte – GELA) πρότειναν και εφάρμοσαν ένα σύστημα ιστολογικής βαθμοποίησης της απόκρισης στην θεραπεία, μετά από ανάλυση βιοψιών μεγάλης σειράς ασθενών με λέμφωμα MALT στομάχου, το οποίο μπορεί να εφαρμοσθεί ακόμα και σε ασθενείς υπό μακροχρόνια παρακολούθηση Σύμφωνα με αυτό το σύστημα, το στάδιο της πλήρους ιστολογικής απόκρισης / πιθανής ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (CR/pMRD) εμφανίζει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με την χρόνια γαστρίτιδα και η πυκνότητα των λεμφοκυτταρικών αθροίσεων είναι χαμηλή [34]

Το στάδιο της ανταποκρινόμενης υπολειπόμενης νόσου (rRD) αποδίδει την παρουσία διηθήματος μονοκλωνικών νεοπλασματικών κυττάρων, σε συνδυασμό με ήπια ίνωση στο χόριο, η οποία αποτελεί ένδειξη υποστροφής της νόσου και η οποία μπορεί να συνδυάζεται με λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις. Σε αυτό το στάδιο συνιστάται η σύγκριση με τις βιοψίες της αρχικής διάγνωσης του λεμφώματος. Επιπλέον, ο μοριακός έλεγχος της μονοκλωνικότητας [51] των νεοπλασματικών κυττάρων και της διαμετάθεσης BIRC3-MALT1 [52] είναι χρήσιμος σε αυτό το στάδιο, αν και η σημασία της παρουσίας νόσου σε μοριακό μόνον επίπεδο, χωρίς τα ανάλογα ιστολογικά ευρήματα, δεν έχει διευκρινιστεί μέχρι σήμερα. Σε αυτή την βάση, έχει προταθεί η στρατηγική «παρακολούθησης και αναμονής» [53] ως τρόπος προσέγγισης των ασθενών μετά από θεραπεία, με ελάχιστο εμμένον λεμφοκυτταρικό διήθημα στην ιστολογική εξέταση. Η παρακολούθηση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες ενδοσκοπήσεις και βιοψίες, οπότε και μπορεί να εμφανισθεί υποτροπή και η αντιμετώπιση της νόσου να περάσει στο επίπεδο της χημειοθεραπείας [54] ή / και ακτινοθεραπείας, με το βάθος της υποτροπής να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. [55]

Τέλος, επισημαίνεται ότι το στάδιο μη μεταβολής (NC) αντιστοιχεί σε μη ανταπόκριση στην θεραπεία, με σαφή παρουσία λεμφώματος και δεν περιλαμβάνει την σύγκριση με προηγούμενες βιοψίες, οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στις περιπτώσεις υποτροπής.

Εν κατακλείδι, το σύστημα ιστολογικής βαθμοποίησης της απόκρισης σε ασθενείς με λεμφώματα MALT στομάχου μετά από θεραπεία αποτελεί, σε διεθνές επίπεδο, ένα κοινό σημείο αναφοράς και επικοινωνίας για όλους τους επιστήμονες, οι οποίοι εμπλέκονται στην διάγνωση και αντιμετώπιση των λεμφωμάτων MALT του στομάχου. Η κατηγοριοποίηση των ιστολογικών ευρημάτων, σε συνδυασμό με την ενδοσκοπική εικόνα και τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα, μπορεί να προσφέρει μία πλήρη αποτύπωση της κατάστασης του ασθενούς, συνεισφέροντας κατ'αυτόν τον τρόπο στην βέλτιστη αντιμετώπιση και παρακολούθηση αυτού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γεράσιμος Α. Παγκάλης. Αιματολογία στην κλινική πράξη. Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης 2008.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1. Digestive System Tumours 2019).
3. L. Arcaini, S. Burcheri, A. Rossi, M. Paulli, R. Bruno, F. Passamonti, E. Brusamolino, A. Molteni, A. Pulsoni, M. C. Cox, L. Orsucci, A. Fabbri, M. Frezzato, M. T. Voso, F. Zaja, F. Montanari, M. Merli, C. Pascutto, E. Morra, S. Cortelazzo & M. Lazzarino. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Annals of Oncology* 18: 346–350, 2007.doi:10.1093/annonc/mdl388
4. Emanuele Zucca and Francesco Bertoni. Indolent B-cell Lymphoma. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016 Apr 28;127(17):2082-92.doi: 10.1182/blood-2015-12-624304.
5. A D Cabras, S Candidus, F Fend, M Kremer, S Schulz, C Bordi, G Weirich, H Höfler, M Werner. Biclinality of Gastric Lymphomas. *Lab Invest*. 2001 Jul;81(7):961-7. doi: 10.1038/labinvest.3780308.
6. Mee Joo, Ji Eun Kwak, Sun Hee Chang, Hanseong Kim, Je G. Chi, Kyung-Ah Kim, Jeon Ho Yang,† June Sung Lee, Young-Soo Moon and Kyoung-Mee Kim. *Helicobacter heilmannii*-associated Gastritis: Clinicopathologic Findings and Comparison with *Helicobacter pylori*-associated Gastritis. *J Korean Med Sci*. 2007 Feb; 22(1): 63–69. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.63
7. Catherine Thieblemont, Francesco Bertoni, Christiane Copie-Bergman, Andrés J.M. Ferreri, Maurilio Ponzoni. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014 Feb;24:33-42. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.11.005.
8. Emanuele Zucca and Francesco Bertoni. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016 Apr 28;127(17):2082-92. doi: 10.1182/blood-2015-12-624304.
9. Petruta Violeta Filip, Denisa Cuciureanu, Laura Sorina Diaconu, Ana Maria Vladareanu, Corina Silvia Pop. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life* Vol. 11, Issue 3, July-September 2018, pp. 187–193. DOI: 10.25122/jml-2018-0035.
10. Calogero Vetro, Alessandra Romano, Irene Amico, Concetta Conticello, Giovanna Motta, Amalia Figuera, Annalisa Chiarenza, Cosimo Di Raimondo, Giorgio Giulietti, Giacomo Bonanno, Giuseppe Alberto Palumbo, Francesco Di Raimondo. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: From diagnosis to follow-up. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12993-3005. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12993.
11. Shouko Ono I, Mototsugu Kato, Yuji Ono, Urara Nishida, Keiko Yamamoto, Yuichi Shimizu, Masahiro Asaka. Target biopsy using magnifying endoscopy in clinical management of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 Jul;26(7):1133-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06729.x.
12. Vetro C, Romano A, Palumbo GA, Bonanno G, Di Raimondo F. Role of the Endoscopic Ultrasonography in the Management of Gastric Lymphomas: Our Experience and Review of Literature. In: Minin O, editor. *Ultrasound Imaging*

- Medical Applications: InTech, 2011: 235-258. Available from: URL: <http://www.docin.com/p-414577141.html>.
- 13. Michael Lévy, Christiane Copie-Bergman, Christine Gameiro, Marie-Thérèse Chaumette, Marie-Hélène Delfau-Larue, Corinne Haioun, Antoine Charachon, François Hemery, Philippe Gaulard, Karen Leroy, and Jean-Charles Delchier. Prognostic Value of Translocation t(11;18) in Tumoral Response of Low-Grade Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type to Oral Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5061-6. doi: 10.1200/JCO.2005.05.660.
- 14. Piña-Oviedo , Fend , Kramer , Fournier , Farca , Ortiz-Hidalgo. Diagnóstico del linfoma de la zona marginal (linfoma MALT) gástrico temprano, en biopsias endoscópicas. Informe de un caso que ilustra la utilidad de la inmunohistoquímica y el análisis molecular. *Rev Gastroenterol Mex.* 2008;73:138.
- 15. Katsunori Matsueda, Sizuma Omote, Masahiro Sakata, Isao Fujita, Jouichiro Horii, and Tatsuya Toyokawa. The Diagnosis of Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma by Flow Cytometry and Fluorescence in situ Hybridization of Biopsy Specimens. *Intern Med.* 2018 Apr 15; 57(8): 1081–1086. doi: 10.2169/internalmedicine.9617-17.
- 16. Shotaro Nakamura, Toshiro Sugiyama, Takayuki Matsumoto, Katsunori Iijima, Shouko Ono, Masahiro Tajika, Akira Tari, Yasuhiko Kitadai, Hiroshi Matsumoto, Tadanobu Nagaya, Toshiro Kamoshida, Norihiko Watanabe, Toshimi Chiba, Hideki Origasa, Masahiro Asaka, Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut.* 2012 Apr;61(4):507-13. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300495.
- 17. Emanuele Zucca, Annarita Conconi, Daniele Laszlo, Armando López-Guillermo, Reda Bouabdallah, Bertrand Coiffier, Catherine Sebban, Fabrice Jardin, Umberto Vitolo, Franck Morschhauser, Stefano A. Pileri, Christiane Copie-Bergman, Elias Campo, Andrew Jack, Irene Floriani, Peter Johnson, Maurizio Martelli, Franco Cavalli, Giovanni Martinelli, and Catherine Thieblemont. Addition of Rituximab to Chlorambucil Produces Superior Event-Free Survival in the Treatment of Patients with Extranodal Marginal-Zone B-Cell Lymphoma: 5-Year Analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 10;31(5):565-72. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6272.
- 18. Franco Cavalli, Peter G. Isaacson, Randy D. Gascoyne, and Emanuele Zucca. MALT Lymphomas American Society of Hematology.
- 19. Elaine S. Jaffe et al. (2011) Hematopathology (1st ed). Elsevier Saunders
- 20. Anubha Bajaji. Mucosal Lymphoid Proliferation-Extra Nodal Marginal Zone Lymphoma. DOI: 10.31031/TTEH.2019.01.000514.
- 21. Masanori Hatakeyama and Hideaki Higashi. *Helicobacter pylori* CagA: new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2005 Dec;96(12):835-43. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00130.x.
- 22. C. Montalban, A. Santon, C. Redondo, M. García-Cosío, D. Boixeda, E. Vazquez-Sequeiros, F. Norman, C. M. de Argila, I. Alvarez, V. Abaira & C. Bellas. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with *H. pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up

- of a prospective study. *Annals of Oncology* 16: 1539–1544, 2005.doi:10.1093/annonc/mdi277.
23. Ju Seok Kim, Sun Hyung Kang, Hee Seok Moon, Jae Kyu Sung, and Hyun Yong Jeong. Clinical Study Clinical Outcome of Eradication Therapy for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma according to H. pylori Infection Status.*Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:6794848. doi: 10.1155/2016/6794848.
 24. Katsunori Matsueda, Sizuma Omote, Masahiro Sakata, Isao Fujita, Jouichiro Horii and Tatsuya Toyokawa. The Diagnosis of Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma by Flow Cytometry and Fluorescence in situ Hybridization of Biopsy Specimens. *Intern Med.* 2018 Apr 15; 57(8): 1081–1086. doi: 10.2169/internalmedicine.9617-17.
 25. Jean-Charles Delchier,, Michael Levy, Antoine Charachon, Christiane Copie-Bergman. Chimiothérapie du lymphome du MALT. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 Jan;30(1):102-5. doi: 10.1016/s0399-8320(06)73121-9.
 26. Naomi R Schechter, Carol S Portlock, and Joachim Yahalom. Treatment of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Stomach with Radiation Alone. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1916-21. doi: 10.1200/JCO.1998.16.5.1916.
 27. S. Wohrer, A. Puspok, J. Drach, M. Hejnal ,A. Chott & M. Raderer. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 15: 1086–1090, 2004 DOI: 10.1093/annonc/mdh261.
 28. Xubo.Yang, Xiaoxue Min, Weimin He. Sequential development of multifocal recurrent non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and diffuse large B-Cell lymphoma in a single patient. A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(21):e10845.
 29. E. Zucca, C. Copie-Bergman, U. Ricardi, C. Thieblemont⁴, M. Raderer & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi144–vi148, 2013. doi:10.1093/annonc/mdt343.
 30. Antonio Salar. Revisión. Linfoma MALT gástrico y *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc).* 2019 Jan 18;152(2):65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006.
 31. Conconi A, Franceschetti S, von Hohenstaufen KA, Margiotta-Casaluci G, StathisA, Moccia AA, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol.* 2015 Nov;26(11):2329-35. doi: 10.1093/annonc/mdv368.
 32. Akiko Miyagi Maeshima, Hirokazu Taniguchi, Kosuke Toyoda, Nobuhiko Yamauchi, Shinichi Makita, Suguru Fukuhara, Wataru Munakata, Dai Maruyama, Yukio Kobayashi, Kensei Tobinai. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol.* 2016 Sep;174(6):923-31. doi: 10.1111/bjh.14153.
 33. Miguel Castro Ríos,Irma Slavutsky. Estudio y manejo actual de los linfomas.MALT gástricos (LMALT-G). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:55-66.
 34. A Ruskoné-Fourmesttraux, W Fischbach, B M P Aleman, H Boot, M Q Du, F Megraud, C Montalban, M Raderer, A Savio, A Wotherspoon, EGILS group.

- EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011 Jun;60(6):747-58. doi: 10.1136/gut.2010.224949.
35. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993 Sep 4;342(8871):575-7. doi: 10.1016/0140-6736(93)91409-f.
 36. Qinglong Hu1, Yizhuo Zhang, Xiaoyan Zhang and Kai Fu, Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Hu et al. Biomarker Research* (2016) 4:15. DOI 10.1186/s40364-016-0068-1.
 37. Andreas Neubauer, Christian Thiede, Andrea Morgner, Birgit Alpen, Markus Ritter, Beatrix Neubauer, Thomas Wundisch, Gerhard Ehninger, Manfred Stolte, Ekkehard Bayerdorffer. Cure of *Helicobacter pylori* Infection and Duration of Remission of Low-Grade Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. October 1997 *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 89(18):1350-5. DOI: 10.1093/jnci/89.18.1350.
 38. Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Dragosics B., Greiner A., Stolte M. et al. (2004) Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large perspective series. *Gut*. 2004 Jan;53(1):34-7. doi: 10.1136/gut.53.1.34.
 39. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2003 Nov; 52(11): 1656. doi: 10.1136/gut.52.11.1656.
 40. Christiane Copie-Bergman, Andrew C. Wotherspoon, Carlo Capella, Teresio Motta, Ennio Pedrinis, Stefano A. Pileri, Francesco Bertoni, Annarita, Conconi, Emanuele Zucca, Maurilio Ponzoni and Andre's J. M. Ferreri. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. 2013 Jan;160(1):47-52. doi: 10.1111/bjh.12078.
 41. Daniel Trabulo, Artur Antunes, Suzane Ribeiro, Marta Eusébio, Bruno Piexe, Horácio Guerreiro, Ana Paula Oliveira. Primary Gastric Low-Grade Malt Lymphoma: Evaluation of Clinical and Laboratorial Factors for Achieving Complete Remission. *Hepatol Open Access* 2(2):00032. DOI: 10.15406/ghoa.2015.02.00032.
 42. Conny Vrieling, Daphne de Jong, Henk Boot, Jan Pauld, Boerd Froukje, Wegman Berthe M.P. Aleman. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*. 2008 Jun;87(3):405-11. doi: 10.1016/j.radonc.2008.02.012.
 43. Chris M Bacon, Ming-Qing Du, and Ahmet Dogan. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol*. 2007 Apr; 60(4): 361–372. doi: 10.1136/jcp.2005.031146.
 44. W Fischbach, M E Goebeler, A Ruskone-Fourmestreaux, T Wundisch, A Neubauer, M Raderer, A Savio, for the EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study) Group. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007;56:1685–1687. doi: 10.1136/gut.2006.096420.

45. K Shibata , Y Shimamoto, S Nakano, M Miyahara, H Nakano, M Yamaguchi. Mantle cell lymphoma with the features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an HTLV-I-seropositive patient. *Ann Hematol.* 1995 Jan;70(1):47-51. doi: 10.1007/BF01715382.
46. S Ely. Distinction between “high grade MALT” and diffuse large B cell lymphoma. *Gut.* 2002 Dec; 51(6): 893–894. doi: 10.1136/gut.51.6.893
47. MA Hoeve, IAM Gisbertz, HC Schouten, E Schuurin, FJ Bot, J Hermans, A Hopman , PhM Kluin,, J-W Arends and JHJM van Krieken. Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. *Leukemia.* 1999 May;13(5):799-807. doi: 10.1038/sj.leu.2401404.
48. C Copie-Bergman, C Locher, M Levy, M T Chaumette, C Haioun, M H Delfau-Larue, K Leroy, P Gaulard, J C Delchier. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol.* 2005 Aug;16(8):1232-6. doi: 10.1093/annonc/mdi242.
49. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2008;44:2470e6.
50. A Ruskoné-Fourmestraux, A Lavergne, P H Aegerter, F Megraud, L Palazzo, A de Mascarel, T Molina, J L Rambaud. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut.* 2001 Mar;48(3):297-303. doi: 10.1136/gut.48.3.297.
51. S Nakamura , K Aoyagi, M Furuse, H Suekane, T Matsumoto, T Yao, Y Sakai, T Fuchigami, I Yamamoto, M Tsuneyoshi, M Fujishima. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol.* 1998 May;152(5):1271-9.
52. Max I. Schreuder, Michiel van den Brand, Konnie M. Hebeda, Patricia J. T. A. Groenen, J. Han van Krieken, and Blanca Scheijen. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J Hematop.* 2017 Dec; 10(3-4): 91–107. doi: 10.1007/s12308-017-0302-2.
53. Wolfgang Fischbach, Christian Dorlöchter. Patients with gastric MALT lymphoma revealing persisting endoscopic abnormalities after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be safely managed by a watch-and-wait strategy. *Z Gastroenterol.* 2019 May;57(5):593-599. doi: 10.1055/a-0859-7737.
54. Barbara Kiesewetter, Ingrid Simonitsch-Klupp, Werner Dolak, Marius E. Mayerhoefer and Markus Raderer. Depth of Remission Following First-Line Treatment Is an Independent Prognostic Marker for Progression-Free Survival in Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Cancers* 2020, 12, 492; doi:10.3390/cancers12020492.
55. Barbara Kiesewetter, Andrés J.M. Ferreri and Markus Raderer. Chemoimmunotherapy for Mucosa-Associated Lymphoid Tissue-Type Lymphoma: A Review of the Literature. *Oncologist.* 2015 Aug; 20(8): 915–925. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0109

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 - Γενετικά και μοριακά ευρήματα στα λεμφώματα MALT.....	13
Πίνακας 2 - Σταδιοποίηση λεμφωμάτων MALT στομάχου.....	21
Πίνακας 3 - Σύστημα ιστολογικής βαθμοποίησης Wotherspoon για την διάγνωση των λεμφωμάτων MALT στομάχου.....	16

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ανατομικές θέσεις πρωτογενούς και δευτερογενούς λεμφικού ιστού.....	9
Εικόνα 2. Διάφορες εντοπίσεις πρωτοπαθούς εξωλεμφαδενικής ανάπτυξης λεμφώματος οριακής ζώνης.....	11
Εικόνα 3. Ενδοσκοπικά ευρήματα σε λεμφώματα MALT στομάχου.....	16
Εικόνα 4. Ανίχνευση μοριακών φαινομένων στα MALT λεμφώματα στομάχου με τεχνική FISH.....	17
Εικόνα 5. Ενδοσκοπικά ευρήματα σε λεμφώματα MALT στομάχου.....	19
Εικόνα 6. Αξονική Τομογραφία σε ασθενή υπό διερεύνηση για λέμφωμα MALT στομάχου.....	20
Εικόνα 7. Νεοπλασματικός πληθυσμός κυττάρων και λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις σε MALT λέμφωμα στομάχου.....	23
Εικόνα 8. Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα σε λεμφώματα MALT στομάχου.....	26
Εικόνα 9. Πλήρης ιστολογική υποστροφή (CR).....	36
Εικόνα 10. Πιθανή ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (pMRD).....	37
Εικόνα 11. Ανταποκρινόμενη υπολειπόμενη νόσος (rRD).....	37
Εικόνα 12. Χωρίς μεταβολή (NC).....	38

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

ΑΑΠ: Αναστολέας αντλίας πρωτονίων

BALT: Bronchial-Associated Lymphoid Tissue (Λεμφικός ιστός του βρογχικού βλεννογόνου)

DLBCL: Diffuse Large B Cell Lymphoma (Διάχυτο Λέμφωμα από Β-μεγάλα κύτταρα)

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue (Λεμφικός ιστός του βλεννογόνου του γαστρεντερικού)

GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

Hb: Hemoglobin (Αιμοσφαιρίνη)

HE: Χρώση Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης

LDH: Lactic Dehydrogenase (Γαλακτική αφυδρογονάση)

ME: Magnification Endoscopy (Μεγεθυσμένη Ενδοσκόπηση)

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue (Λεμφικός ιστός των βλεννογόνου)

NALT: Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue (Λεμφικός ιστός του ρινοφαρυγγικού βλεννογόνου)

NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Πυρηνικός παράγοντας-ελαφρας-αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων Β κυττάρων)

R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride, (Hydroxydaunomycin), Vincristine Sulfate (Oncovin) Prednisone,

SALT: Skin-Associated Lymphoid Tissue (Λεμφικός ιστός του δέρματος)