

**Dr. Beró Tamás**

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály  
Pécs

## Gasztrointestinális lymphomák

### Összefoglalás

A primer gasztrointesztinális lymphoma (PGIL) az összes gasztrointesztinális daganat 2-11%-a, a non-Hodgkin lymphomák 11-34%-a, és az extranodalis nHL-ák 30-69%-ában fordul elő.

A keleti országokban gyakrabban fordul elő, mint a nyugati országokban és É-Amerikában (20,4-34,2%) vs (11,1-16,6%). A malignus lymphomák ma használatos WHO klasszifikációja korai érésű B- és T-sejtes daganatok, valamint érett B- és T-sejtes daganatok csoportját különíti el. A jelenlegi lymphoma-osztályozás jól használható ugyan, de valószínű nem az utolsó osztályozás. A molekuláris genetika jelentősen szaporodó adatai finomítani fogják a mai beosztást. 2007-ben megjelent publikációk jelentős része a molekuláris genetika új eredményeivel, az eddigi ismertek megerősítésével foglalkozik. A kórkép diagnosztikájában jelentős új módszer nem került bevezetésre, változatlanul a klinikai kép, labor leletek, képalkotók mellett a legjelentősebbnek a hisztológiai diagnózist tartják. A molekuláris biológia és genetika eredményeinek felhasználásával új terápiás kombinációk kerültek bevezetésre.

### Helicobacter pylori fertőzés és a MALT-lymphoma kapcsolata

- a malignus lymphoma a gyomor lymphoid folliculusaiból indul ki
- az ép gyomorban nincs lymphoid folliculus
- a Helicobacter infectio a gyomor nyálkahártyában chr. gyulladást, lymphoid infiltrációt, majd később lymphoid folliculusok megjelenését eredményezi
- a malignus lymphoma kialakulásában a Hp baktériumtörzsek különbözősége nem játszik szerepet
- a chr. gastritis talaján kialakult MALT-lymphoma később transzformálódhat kifejezett malignitású lymphomába
- MALT-lymphomában a Hp (+) előfordulása 92-96%.

Az irodalom ismét foglalkozott a Hp prevalenciájával MALT lymphomás betegekben. Harminckét tanulmányból 1844 MALT lymphomásban a Hp prevalenciáját 79%-nak találták. Ha két módszerrel vizsgálták a Hp pozitivitást, akkor ez az érték 85% volt. A hisztológiai vizsgálattal 75% volt pozitív, szerológiai vizsgálatok 85%-ban igazoltak pozitivitást. Szövettanilag high grade lymphomában ez az érték 60% volt, míg a low grade csoportban ezt 79%-nak találták. Ha a lymphoma csak a mucosára és submucosára lokalizálódott akkor a Hp prevalencia 74% volt, de ha a mélyebb rétegek voltak érintve ez az érték csak 44% volt. Low grade lymphoma esetében ha több diagnosztikai módszer is alkalmaznak a Hp prevalencia megközelítően 90%, mely megerősíti a szoros kapcsolatot a Hp infectio és a low grade lymphomák között (1, 2). Ugyanakkor megerősítik azokat az ismereteket is, hogy a chronikus gyulladással járó betegségek is gyakran lehetnek kiindulói a MALT lymphomáknak, mint pl. Sjögren syndroma, chronikus Helicobacter infekció. Genetikai tanulmányok chromoszóma transzlokációkat – t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21) – igazoltak, melyek bár különböző géneket érintenek, de közös oncogen utakon a NFκB aktivátorai. Leggyakrabban kimutatható moleculargenetikai abnormalitás a t(11; 18)(q21; q21), t(1; 14)(p22; q32), t(14: 18)(q32; q21) transzlokáció, a 3, 12, 18 trisomia a p53 LOH/mutáció és p15 és p16 promoter metilációja, valamint a fas gén mutációja. A chromoszóma transzlokációk az API2 és MALT1 gének reciprok fúzióját eredményezik. Ezt a fúziót oncogennek tartják, mert potens aktivátorai az NFκB transcriptiós faktornak (3, 4, 5).

Új eredménynek számít, hogy az N-acetyltransferase 1 (NAT1) és 2 (NAT2) genetikai változásai növelik a lymphoma kialakulás rizikóját. Az aromás és heterocyclikus aminok e két enzim által metabolizálódnak, az enzimek változása növelik az oncogen és/vagy heterocyclikus aminok szerepét a nHL-ák kialakulásában (6).

## Diagnosztika

A diagnosztikai módszerekben újdonságról nem számolnak be, de számos közlemény kiemeli a képalkotó módszerek közül a CT szerepét, az endoszkópos módszerek között a kettős ballonos enteroszkópia jelentőségét és eredményeit (7, 8, 9, 10). Egyéb alkalmazott metodikák, mint nagyító endoszkópia, 18F-FDG PET, valamint a laparoszkópos nyirokcsomó biopszia intraabdominális lymphoma esetében szerepelnek az irodalomban (11, 12, 13).

Az enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma (EATL) ritkán előforduló T-sejtes lymphoma, mely dominánsan a vékonybelet érinti. Refrakter coeliakia talaján alakul ki a tartós antigenstimuláció hatására. Hisztológiailag két csoportja különíthető el: Pleomorphicus-anaplaszticus ETL, melyben a coeliakiás háttér bizonyítható és rendszerint CD56-, Monomorph ETL, melyben a coeliakia nem bizonyítható és CD56+. Jellegzetes chromoszóma eltérések elkülönítik az egyéb T-sejtes lymphomáktól (14). Kilencvenegy EATL-ás beteg adatai alapján a betegség lokalizációja: 19% duodenum, 20% jejunum, 7% ileum, 5% egyszerre több helyen, 49% nem specifikus helyen volt. A betegek 65%-a férfi, 35%-a nő volt. A betegek 89%-a 50 év feletti volt, átlagos életkor: 62 év. A betegség incidenciája: 0,12/100000 lakos. Minthogy idősokban gyakori és kapcsolatos coeliakiával, valamint, hogy a coeliakia időskori felismerése gyakran nehézségekbe ütközik, nagy annak a valószínűsége, hogy a betegség incidenciája magasabb (15, 16).

## Társuló betegségek

Több közlemény számol be a non-Hodgkin malignus lymphomák egyéb betegségekkel való társulásáról, érdekes együttes előfordulásáról. Ezek közt említésre érdemes a HCV-hepatitiszes betegekben a nHL előfordulásának magasabb rizikója, az autoimmun betegségekben való magasabb előfordulási aránya, egyidejű társulása gasztrointesztinális stromális tumorról a gyomorban, társulása Waldenström macroglobulinaemiával, gasztrointesztinális lymphomás betegben egyidejű visceralis leishmaniázis előfordulása (17, 18, 19, 20, 21).

Coeliakia és az immunszupprimált állapot az a két leggyakoribb risk állapot, melyekben gyakran malignómák, non-Hodgkin lymphomák alakulnak ki. Retrospektív tanulmányok eredményei alapján igazolt, hogy coeliakia talaján kb. 20-30%-ban fejlődik ki vékonybél lymphoma. Ahluwalia és mtsai egy 75 éves férfi esetét ismerteti, akiben 2 éve coeliakiát diagnosztizáltak. A jobb felhasban tömött rezisztenciát tapintottak. Colonoszkópia morzsalékony, noduláris jellegű tumort igazolt, mely histológiailag magas malignitású B sejt lymphomának /Burkitt-like lymphoma/ bizonyult. A beteget Rituximab+CHOP terápiában részesítették, mely után complet remissio volt elérhető. Az eset érdekessége, hogy ez az első aggresszív Burkitt-like lymphoma, melyet coeliakiás betegben észleltek (22).

## Terápia

A kezelés megtervezése a szövettani lelet, a szövettani, biológiai és klinikai prognosztikai markerek ismeretében lehetséges.

A malignus lymphomák kezelési elvei az utóbbi időben változtak. Kezdetben a sebészeti beavatkozásé volt a fő szerep. 1970-től a sugárkezelés, majd 1980-tól a kemoterápia hódított teret. Napjainkban a kemoterápia mellett az autológ csontvelő-transzplantáció is szóba jön. Számos munkacsoport szerint a legjobb kezelési elv a műtéti eltávolítást követő cytostatikus kezelés. A gyomor MALT-lymphomájának a kezelése speciális, ettől eltérő (23).

A PGIL-ák kezelése során speciális szempont a sebészi rezekálhatóság. Lokalizált betegség esetén terápiájának az alapja a műtét (24, 25).

A Helicobacter pozitív kis malignitású I-E, II/1 stádiumú gyomor MALT-lymphomája esetében elegendő lehet a H. pylori eradikációja és a szoros endoscopos követés. Amíg a folyamat az antigen dependens tumor proliferáció stádiumában van, addig az antigen stimulus sikeres eliminációja a lymphoma regressiójához vezet. Fontos lenne meghatározni azokat a paramétereket, amiktől az addig Hp dependens lymphoma a genetikai változások után már autonom tumor növekedés fázisba kerül. A H.

pylori sikeres eradikációja a MALT-lymphoma teljes regressiójához vezet az esetek 77%-ában. A betegek többsége complet remissióba kerül. Azok akik nem reagálnak eredményesen az eradikációs terápiára, vagy esetükben a t(11;18)+, vagy *Helicobacter pylori* negatívak irradiációval kezelendők. Tekintettel a tumor sugárérzékenységére elegendő kisebb dózisok – 25,2 Gy – alkalmazása (26). Szoros megfigyelés és gondozás javasolt azon betegek esetében, akikben API2-MALT1 pozitivitas igazolható, mert esetükben a gyomor carcinoma kialakulásának, vagy az alapbetegség progressziójának magasabb a rizikója (27).

Az előrehaladott klinikai stádiumú betegeket kombinált cytostatikus terápiával javasolt kezelni. Legeredményesebb kombinációnak ez idáig a CHOP kezelés bizonyult. Újabb kombinációban eredményesnek találták a temozolomid + antracyclin, valamint a dacarbazin + antracyclin terápiát (28).

Az indolens non-Hodgkin lymphomák esetében az utóbbi időben a rituximab kezelés előrelépést eredményezett. A rituximab anti CD20 kimera monoclonalis antitest, ami a daganatsejt felszínén elhelyezkedő CD20 antigénhez kötődve fokozza a daganatsejtek ellen irányuló sejtes immunválaszt, komplement mediált lysis és apoptózist indukál. Fokozza a daganatsejtek kemoterápiás érzékenységét. A rituximab monoterápiában is eredményes, azonban hatása sokkal kifejezettebb, ha kemoterápiával kombináljuk, pl. R-CVP, R-CHOP (29, 30).

A non-Hodgkin lymphomák biológiájának kutatása már ma is számos új terápiás lehetőséghez vezetett. E terület fejlődése igen gyors, ez a fejlődés nyújtja annak a lehetőségét, hogy a terápiás eredmények tovább javuljanak.

## Irodalom:

1. *Asenjo LM, Gisbert JP*: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99 (7): 398-404.
2. *Swisher SC, Barbaty AJ*: *Helicobacter pylori* strikes again: gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Gastroenterol Nurs* 2007; 30 (5): 348-54.
3. *Pina-Ovideo S, Ortiz-Hidalgo C*: Historical development and current concepts on B-cell lymphomas of the marginal extraganglionic site of lymphoid tissue associated with MALT lymphoma. A tribute to Dennis H Wright and Peter G Isaacson. *Gac Med Mex* 2007; 143 (3): 237-44.
4. *Sagaert X et al*: The pathogenesis of MALT lymphomas where do we stand? *Leukemia* 2007; 21 (3): 389-96.
5. *Du MQ*: MALT Lymphoma: Recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematol* 2007; 47 (2): 31-42.
6. *Lindsay M, Morton et al*: Genetic variation in N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16 (8): 537-545.
7. *Lupescu IG et al*: Computer tomographic evaluation of digestive tract non-Hodgkin lymphomas. *J. Gastrointest Liver Dis* 2007; 16 (3): 315-9.
8. *Ghai S et al*: Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007; 27 (5): 1371-88.
9. *van der Veer WM et al*: Double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of patients with unexplained gastrointestinal blood loss. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151 (38): 2077-81.
10. *Su M et al*: The role of double-balloon enteroscopy in the diagnosis and management of obscure GI bleeding. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I): A384.
11. *Ono S et al*: Magnified images of gastroduodenal lymphoma including changes after treatment. *Endoscopy* 2007; 39 (Suppl I): A356.
12. *Song K et al*: Usefulness of 18F-FDP PET to predict clinical outcomes in patients with gastric low grade MALT lymphoma. *Gut* 2007; 56 (Suppl III): A104.

13. *Casaccia M et al:* Laparoscopic lymph node biopsy in intra-abdominal lymphoma: high diagnostic accuracy achieved with a minimally invasive procedure. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2007; 17 (3): 175-178.
14. *Zettl A et al:* Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007; 127 (5): 701-6.
15. *Verbeek W.H.M et al:* Incidence of enteropathy associated T-cell lymphomas. *Gut* 2007; 56 (Suppl III): A113.
16. *Al-toma A et al:* The management of complicated celiac disease. *Dig Dis* 2007; 25 (3): 230-6.
17. *Giordano TP et al:* Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases among 146,394 hepatitis C virus infected U.S. veterans. *JAMA* 2007; 18: 297.
18. *Tarr T et al:* Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 76-82.
19. *Pamukcuoglu M et al:* An extraordinary case in whom gastrointestinal stromal tumor and low-grade malignant lymphoma are seen together in the stomach. *Med Oncol* 2007; 24 (3): 351-3.
20. *Salle V et al:* Gastric MALT lymphoma presenting as Waldenström's macroglobulinemia without bone marrow involvement. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7 (7): 470-1.
21. *Kaae J et al:* Visceral leishmaniasis diagnosed in a patient with MALT lymphoma. *Eur J Intern Med* 2007; 18 (3): 235-7.
22. *Ahluwalia M et al:* Aggressive Burkitt-like lymphoma of colon in a patient with prior celiac disease. *Yale J Biol Med* 2006; 79 (3-4): 173-5.
23. *Morgner A et al:* Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (26): 3554-66.
24. *Tóth I és mtsai:* Változások a primer gyomor lymphomák kezelési stratégiájában. *Magyar Sebészet* 2007; 60 (2): 79-86.
25. *Cai S et al:* The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 2007; 193 (3): 409-12.
26. *Morgner A et al:* Helyx study part I & II: Treatment of gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type stages I & II1, an interim analysis. *Gut* 2007; 56 (Suppl III): A104.
27. *Nakaumra T et al:* Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to H. pylori eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol* 2007; Szept. 25.
28. *Dervisis NG et al:* Efficacy of temozolomide or dacarbazine in combination with an anthracycline for rescue chemotherapy in dogs with lymphoma. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231 (4): 563-9.
29. *Editorials.:* Rituximab: Now indication. Lymphoma maintenance therapy: inadequate follow-up. *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 189.
30. *Overman MJ et al:* The addition of rituximab to CHOP chemotherapy improves overall and failure-free survival for follicular grade 3 lymphoma. *Ann Oncol* 2007; Dec.