

Dr. Beró Tamás

Baranya Megyei Kórház, Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály
Pécs

Gastrointestinális lymphomák**A gastrointestinalis lymphomák kialakulásának rizikófaktorai:**

- H. pylori infekció
- Immunsuppressív állapot szerv transzplantációt követően
- Coeliakia
- Gyulladásos bélbetegségek
- Humán immundeficiencia vírus infekció

Capelle és munkatársai a MALT lymphoma epidemiológiáját tanulmányozták Hollandiában 1991-2006 között. Eredményeik szerint az új esetek 1991-1997 között a korábbiakhoz képest 5,8%-al emelkedtek, de ezt követően évente az új felismert esetek száma 8,8%-al csökkent. A gyomor MALT lymphoma incidenciája 0,4/100,000/év volt, de az utóbbi időben ez gyorsan csökkenő tendenciát mutat.

Gastrointestinalis lymphomák lokalizációja:

Gyomor	75%
Vékonybél + duodenum	9%
Ileocecalis régió	7%
Több mint 1 helyen a GI traktusban	6%
Rectum	2%
Diffúz colon érintettség	1%

Gastrointestinalis lymphoma tünetei a lokalizáció szerint

Tünetek	Gyomor n=277	Vékonybél n=32	Ileocecalis régió n=26	Multiplex lokalizáció n=24
Fájdalom	78	75	77	58
Étvágytalanság	47	41	23	58
Súlyvesztés	24	34	15	25
Vérzés	19	6	12	8
Hányás	18	31	8	21
Éjszakai izzadás	11	12	19	46
Hasmenés	4	21	19	29
Székrekedés	3	25	23	12
Láz	2	6	8	4
Perforáció	2	9	-	-
Ileus	-	38	19	4
Nincs tünet	4	-	-	-

A gyomor MALT lymphoma kialakulásának hátterében 75-80%-ban H. pylori infekció feltételezhető. A helicobacter eradikációja a korai stádiumú lymphomák esetében 75%-ban komplett remissziót eredményez. Az aquirált MALT esetében genetikai alterációk is szükségesek ahhoz, hogy lymphoma fejlődjön ki. Leggyakoribb transzlokációk, melyek a MALT lymphoma

kialakulásában szerepet játszanak: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) és t(14;18)(q32;q21). A t(11;18) transzlokáció az API2 és MALT1 gén chimeric fúziójához vezet, amely fúzió onkogén. Ezekben az esetekben azt találták, hogy a *H. pylori* eradikáció eredménytelen. A kromoszóma transzlokációk és az API2 és MALT1 chimeric fúziója a nuclear factor κ B (NF κ B) befolyásolása révén eredményez onkogén hatást.

Korábbi megfigyelések alapján ismert tény, hogy a gyulladásos bélbetegségek esetében gyakran fordul elő szövődményként lymphoproliferatív megbetegedés. Ezt a kérdéskört **Domselaar** és munkatársai vizsgálták. Kilenc éves vizsgálati periódusban 841 IBD-s betegben 6 esetben észlelték lymphoma kialakulását, 4 colorectalis lymphomát, 1 fej-nyaki régió és 1 mediastinalis lymphomát találtak. A kialakult lymphomák közül 5 eset volt B sejt non Hodgkin lymphoma. Négy esetben az IBD-s betegek kezelésében tiopurin terápia szerepelt, 3 esetben infliximab kezelést is megemlítenek. Eredményeik alapján arra konkludálnak, hogy az IBD-s betegekben a lymphoma kialakulás incidenciája magasabb a normál populációhoz viszonyítva (79,2 vs 22).

A MALT lymphoma szoros kapcsolata a *helicobacter* infekcióval ismert, ugyanakkor a *H. pylori* fertőzött betegek esetében csak igen kevés százalékban igazolható lymphoma kifejlődése. Mindez felveti annak a lehetőségét, hogy a lymphoma kifejlődéshez genetikai eltérések is szükségesek. Az ATG16L1 génről újabban kimutatták, hogy a Crohn betegség genetikai rizikófaktora. Ez a gén encodol egy fehérjét, az autophagosoma biokémiai átalakulásában, amely során az előregedett fehérje komplexek és organellek degradálódnak, melyek az intracelluláris baktériumok elleni védekezésben szerepet játszanak.

Hellmig és munkatársai az antrum és a gyomor corpus epitheliális sejtjeiben az apikális régióban immunhisztokémiaiilag igazolták az ATG16L1 gént, ugyanakkor ennek hiányát észlelték a lymphoma sejtek által infiltrált epitheliális sejtekben. Az ATG16L1 variánsának (rs2241880) genotipizálását vizsgálták 62 MALT lymphomás betegben és 226 *H. pylori* pozitív betegben. Ez a variáns interferált a *H. pylori* pathogenitásával a gyomor epitheliális sejtjeiben. Ez az első kimutatott protektív genetikai faktor, mely gátolja a *H. pylori* fertőzött chronikus gastritis állapotokból a B-sejt lymphoma kifejlődését.

Wu és munkatársai a cyclooxygenase 2 (COX-2) és a nuclear faktor κ B (NF κ B) protein expresszióját vizsgálták MALT lymphoma esetében és elemezték annak klinikai szignifikanciáját. COX-2 és NF κ B pozitív expressziót észleltek gyomor MALT lymphomás esetekben (48,9% és 36,2%). A COX-2 expresszió pozitívan korrelált a *H. pylori* infekcióval, a klinikai stádiummal, a tumor invázió mélységével és a tumor nagysággal ($p < 0,05$). Az eredmények univariancia analízise alapján a MALT lymphomás beteg COX-2 pozitív csoportjában a túlélés rövidebb volt, mint a negatív csoportban (59,9 hónap vs 77,8 hónap), bár a különbség nem volt szignifikáns. Hasonló eredményt találtak az NF κ B pozitív csoportban is (26 hónap vs 123,2 hónap). Eredményeik alapján azt feltételezik, hogy a *helicobacter* pozitív gyomor MALT lymphoma esetében az upregulált COX-2 expresszió és NF κ B aktiváció szerepet játszik a tumor kifejlődésében és az előnytelen prognózisban.

Diagnosztika

A diagnosztika alappillére változatlanul a gasztrointesztinális endoszkópia, a biopsziák hisztológiai, immunhisztológiai és molekulár-genetikai vizsgálatai. A gyomor lymphomák esetében a korai esetek megállapításában az endoszkópos kép mellett alapvetőnek tartják az endoszonográfiás vizsgálatot. Az endoszonográfiás vizsgálatok szenzitivitása submucosalis laesiok igazolásában 80-95%, a környező nyirokcsomók érintettsége vonatkozásában a szenzitivitás 70%. A vizsgálatok eredménye alapján tervezhető az alkalmazott terápia. Számos közlemény kiemeli a komputer tomográfiás vizsgálat jelentőségét a klinikai stádium megállapítására. A vékonybél traktus vizsgálatában egyre több közlemény foglalkozik a kettős ballonos enteroszkópiával, melynek során hisztológiai mintavételre is lehetőség nyílik. Az újabban kifejlesztett egyballonos enteroszkópiát javasolják vékonybél lymphomák kimutatására.

Kawasaki és munkatársai 56 elvégzett vizsgálat eredményeiről számoltak be. A vizsgálati idő oral felől átlagosan 56 percet -, anél felől 52 percet vett igénybe. A vizsgálat során nemcsak képi eredményre, hanem hisztológiai mintavételre és endoszkópos vérzéscsillapításra is lehetőség nyílik. Komplikációt nem észleltek. A kapszula enteroszkópia szintén alkalmazott módszer a vékonybél rendellenességek kimutatásában.

Cheung és munkatársai 1332 vizsgálat eredményét elemzik, melynek során 57 vékonybél tumort detektáltak (4,3%). Megemlítik, hogy az 57 általuk detektált eset radiológiai vizsgálatai során 30 esetben nem tudták kimutatni a vékonybél daganatot (diagnosztikus impakt: 30/57). A 33 malignus daganat közül 3 adenocarcinomát, 8 lymphomát, 20 GIST és 2 metastatikus carcinomát állapítottak meg. Konklúziókban rámutatnak arra, hogy a kapszula enteroszkópia a konvencionális radiológiai vizsgálatokkal nem igazolható daganatokat is kimutatja.

Capelle és munkatársai vizsgálták a gyomor carcinoma kialakulásának rizikóját az átlagos populációban, valamint a gyomor MALT lymphomás betegek csoportjában. Megállapították, hogy a gyomor carcinoma kifejlődésének rizikója az átlagos populációhoz viszonyítva a gyomor MALT lymphomás betegekben hatszoros.

Terápia

A malignus lymphomák kezelési elvei az utóbbi időben változtak. Kezdetben a sebészeti beavatkozása volt a fő szerep. 1970-től a sugárkezelés, majd 1980-tól a chemoterapia hódított teret.

A *Helicobacter* pozitív kis malignitású I-E, II/1 stádiumú gyomor MALT-lymphoma esetében elegendő lehet a *H. pylori* eradikációja és a szoros endoscopos követés. A minimalis residualis betegség (MRD) esetében a "wach and wait" terápiás stratégia javasolt.

A korai stádiumú MALT lymphomák kezelésében a *H. pylori* eradikáció magas százalékban eredményes.

Hirashima és munkatársai 88 I. stádiumú gyomor MALT lymphomás beteg esetéről számolnak be. 78 volt Hp. pozitív, 10 Hp. negatív. Mindkét csoport esetében vizsgálták a remisszió kialakulását *H. pylori* eradikációt követően. A 78 Hp. pozitív esetből az eradikációt követően 57 beteg került komplett remisszióba (73%). Ezzel szemben a 10 Hp. negatív esetből csak 1 beteg került komplett remisszióba. A komplett remisszió átlagos időtartama 80 hónap volt. Hp. eradikáció eredménytelensége 30 betegben volt igazolható, közülük 19 beteget irradiációs terápiával kezeltek, 8 beteget total gastrectomiával megoperáltak és 3 beteg beavatkozás nélkül további megfigyelésben részesült. Az irradiációt követően az összes 19 beteg komplett remisszióba került. Az eredmények arra utalnak, hogy ha eredményes a *helicobacter* eradikációval a betegek komplett remisszióba kerülnek, akkor a betegség távlati prognózisa is jó. A betegeket azonban javasolt tartósan követni endoszkópos, sz.e. CT vizsgálatokkal féléves intervallumokban.

A *H. pylori* infekcióról ismert, hogy jelentős szerepet játszik a pepticus fekélybetegség, a gyomor carcinoma, a gyomor MALT lymphoma és a pancreas tumor kifejlődésében. A WHO a *H. pylori*t 1-es típusú carcinogénnek minősíti. Mindezek miatt számos *H. pylori* eradikációs sémát vezettek be a baktérium kiirtása céljából. Újabban egyre több adat ismert arról, hogy rezisztencia alakult ki a sémákban alkalmazott metronidazollal és clarithromycinnel szemben. Ezért újabb terápiás protokollok kerültek bevezetésre. Egy ilyen újabb protokoll a **LEND** terápiás protokoll. Ennek során a betegek 10 napos kezelést kapnak a következő protokoll szerint: reggel étkezés előtt 40 mg Esomeprazol, a reggelivel egyidejűleg 250 mg Levofloxacin, reggel és este az étkezéssel egyidőben 500 mg Nitazoxanide, este a vacsorával egyidőben 100 mg Doxycyclin. Az eredményességet 2 hét múlva a széklet *helicobacter* antigén kimutatásával kontrollálták. A korábbi sémákkal eredménytelenül kezelt 30 Hp. pozitív beteg közül 27 betegben találtak eredményes Hp. eradikációt (90%).

A *Helicobacter pylori* savas közeghez való alkalmazkodásában két enzim, az urease és a carbonhydrase játszik fontos szerepet. E két enzim összehangolt együttműködése biztosítja a neutrális pH-t a bacterium cytoplasmájában és periplasmájában. A *H. pylori* genomjának tanulmányozása során

két különböző osztályú carboanhydrase (CA) enzimet találtak különböző subcellularis lokalizációban: egy periplasmikus alfa-osztályú CA (hp alfaCA) és egy cytoplasmikus beta-osztályú CA-t (hp betaCA). E két enzim katalitikus hatása közel azonos a human izoform carboanhydrasehoz, melynek aktivitása jól gátolható különböző gyógyszerekkel, mint pl.: sulfonamidok, acetazolamid, ethoxzolamid, topiramát és aszpirin. Kimutatták azt is, hogy a *H. pylori* bacterium in vitro növekedése gátolható volt acetazolamid és methazolamid adásával. Minthogy az eradikációs terápiák hatékonysága az utóbbi években a gyógyszer rezisztenciák kialakulása miatt csökkentek, a hp alfa-CA és hp betaCA együttes gátlásával javítható az eradikációs kezelések eredményessége. Ezzel egy újabb eredményes terápiás lehetőség áll rendelkezésre e széles körben elterjedt bacterium okozta betegségek prevenciójára.

Vrieling és mtsai a korai stádiumú gyomor MALT lymphoma kezelésében hosszú távon eredményesnek találták a *H. pylori* eradikációját. Az eradikáció eredménytelensége esetében radioterápiát javasolnak, mely után a hosszú távú prognózis megegyezett az előző csoportban észlelttel. Hasonló **A. Rouskoné-Fourmestreaux** és mtsai véleménye, akik egyben a betegek rendszeres követésére is felhívják a figyelmet.

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. Az indolens non-Hodgkin lymphomák esetében az utóbbi időben a rituximab kezelés előrelépést eredményezett. A rituximab anti CD20 kimerá monoclonális 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.

Indolens lymphomák relapsusa esetében újabban már bevezetésre került a radioimmunterápia is, mely minimális toxicitás mellett tovább növelte a CR arányát. Használatos gyógyszerek: **Tositumomab** (^{131}I murin IgG2a lambda monoclonális CD20 antigen ellenes antitest) (BEXXAR). Hatásában szerepel: apoptosis, complement dependens cytotoxicitás és ionizáló sugárhatás. **Ibritumomab** (CD20 antigen ellenes murin monoclonális antitest, melyhez chelációs módszerrel kötik az indium 111 vagy yttrium 90 radioizotopokat) (ZEVALIN).

Napjainkban a chemoterapia mellett az autológ csontvelő-transzplantációt is alkalmazzák a betegek kezelésében. Kombinált kemoterápiát követően alkalmazott stem cell transzplantációval a korábban terápiareszisztens EATL-es betegekben is kezdeti jó eredményekről számolt be Brishton M.J és mtsai.

Korábban számos közlemény felvetette a szoros kapcsolatot a coeliakia betegség és az enteropathia asszociált T sejtes lymphoma kifejlődése között. **Smedby** és mtsai 56 malignus lymphoma esetet észleltek 11650 coeliakia miatt hospitalizált betegben. A lymphomák nagyobb százalékában (57%) nem T sejtes lymphomák voltak, így úgy tűnik, hogy magasabb a B sejtes non Hodgkin lymphomák kifejlődésének a valószínűsége coeliakiás betegekben. Szignifikánsan magasabb a rizikója a B sejtes lymphomák és az autoimmun betegségek közötti kapcsolatnak.

A vékonybél lymphomák kialakulásának hátterében több közlemény is foglalkozik a coeliakia betegséggel, valamint a refrakter coeliakia (RCD) szerepével.

Al-toma és mtsai a refrakter coeliakia betegséget két alcsoportra osztják:

- **I. típus:** ez esetben glutén mentes étrend tartása ellenére a coeliakia nem gyógyul, vagy ismétlődően visszatér. Szövettanilag permanens magas intraepithelialis lymphocytá számot találtak, a

lymphocyták normális fenotípusúak. A terápiában eredményes lehet az azatioprin és prednisolon adása.

- **II. típus:** ebben a csoportban aberrans fenotípusú intraepithelialis T sejt populáció igazolható intraepithelialis. A betegek terápiára nem reagálnak, a betegség talaján az esetek 52%-ában EATL alakul ki.

Az I. típusú refracter coeliakiás csoportban az alapbetegséggel kapcsolatos halálozás nem fordult elő, ebben a csoportban az 5 éves túlélés 96% volt. A II. típusú refracter coeliakiás csoportban (totál) az 5 éves túlélés 58% volt, az ebből a csoportból kialakult EATL-es betegek 5 éves túlélése csak 8% volt. A coeliakiával összefüggést nem mutató -de novo- EATL csoportban a 2 éves túlélés 20% volt, míg ez az érték a RCD II csoportból kialakult secunder EATL-es csoportban csak 15% volt. Felméréseik alapján megállapították, hogy az I. típusú RCD nem alakul át II. típusú RCD-be. A II. típusú RCD-ben szenvedő betegek 52% -ában alakult ki 4-6 évvel a diagnózis felállítását követően EATL. Mindez újabb és agresszívebb terápiák bevezetését javasolják a RCD II csoportba sorolható- és az EATL-es betegek esetében.

Irodalom:

1. *Sangeet Ghai et al.*: Primary gastrointestinal lymphoma: Spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2007; 27: 1371-1388.
2. *LG Capelle et al.*: Epidemiology of gastric malt lymphoma: A long-term nationwide study in the netherlands. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A99.
3. *P Isaacson*: Update on MALT lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Haematology* Volume 18; 1: 57-68.
4. *M Van Domselaar et al.*: Lymphoproliferative disorders diagnosed in an inflammatory bowel disease patient series. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A57.
5. *S Hellmig et al.*: A genetic variant in ATG16L1 has a protective effect in the development of primary gastric B-cell lymphoma in H. pylori infected patients. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A99.
6. *M Kawasaki et al.*: Usefulness of single balloon enteroscopy for diagnosis in small intestinal disease. *Endoscopy* 2008; 40 (Suppl 1): A405.
7. *S Daum et al.*: Double-balloon enteroscopy in patients with refractory sprue. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A223.
8. *DY Cheung et al.*: Diagnostic and therapeutic impact of capsule endoscopy on small intestinal tumors: a korean multicenter study. *Endoscopy* 2008; 40 (Suppl 1): A306.
9. *MJ Varas et al.*: Endoscopic staging of low-grade gastric MALT lymphoma. *Rev Esp Enterim Dig (Madrid)* 2006; 98 (3): 189-195.
10. *Ioana G et al.*: Computer tomographic evaluation of digestive tract non-Hodgkin lymphomas. *Gastrointest Liver Dis* 2007; 16 (3): 315-319.
11. *LG Capelle et al.*: High adenocarcinoma risk after diagnosis of gastric MALT lymphoma: a long-term nationwide study. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A100.
12. *P Basu et al.*: Novel therapy for the non-responder population with H pylori – lend (levofloxacin, esomeprazole, nitazoxanide and doxycycline) study. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A328.
13. *T Hirashima et al.*: Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after helicobacter pylori eradication therapy. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A100.
14. *A Rouskoné-Fourmestiaux et al.*: Radiotherapy in gastric MALT lymphoma non-responding to H. pylori eradication. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A100.

15. *I Fernandez-Balno et al.*: De novo fluminant colitis after rituximab therapy on a non-Hodgkin lymphoma. *Gut* 2008; 57 (Suppl II): A250.
16. *KE Smedby et al.*: Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54: 54-59.
17. *A Al-toma et al.*: Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007; 56: 1373-1378.
18. *Wu Xl et al.*: Protein expression and clinical significance of cyclooxygenase 2 and nuclear factor kappa B in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Zhonghua Wei Chang Vai Ke Za Zhi* 2008; 11 (2): 163-166.
19. *Mark J Bishton et al.*: Combination chemotherapy followd by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2007; 136 (1): 111-113.
20. *Troch M et al.*: Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 11.
21. *Vrieling C et al.*: Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008; 14.
22. *W Fischbach*: Lymphoma-Staging and treatment. In: *Intestinal Disorders Falk Symposium 164. Abstracts*, 2008; pp. 49-51.