

Dr. Beró Tamás
Baranya Megyei Kórház
Belgyógyászati-gasztroenterológiai Osztály

Gastrointestinalis lymphomák

Az emésztőrendszeri malignus lymphoma a nyelőcsőben, a gyomorban és a belekben egyaránt kialakulhat. A daganat lehet valamely rendszerbetegség emésztőrendszeri megjelenése, vagy primer gastrointestinalis lymphoma (PGIL). A PGIL definíciója sokáig nem volt egységes.

Dowson szerint a PGIL kritériumai a következők:

- 1./ Nincs tapintható periferiás nyirokcsomó
- 2./ Nem észlelhető megnagyobbodott mediastinális nyirokcsomó
- 3./ A fvs szám és a kvantitatív vérkép normális
- 4./ Csak a környéki nyirokcsomó-regiók érintettek
- 5./ A máj és a lép tumormentes

A primer gastrointestinalis lymphoma (PGIL) az összes

- gastrointestinalis daganatok 2-11%
- non-Hodgkin lymphomák 11-34%
- 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%).

Az évenkénti diagnosztizált esetek száma nő. Ennek oka lehet:

- A malignus lymphomák minden típusa gyakoribbá vált.
- PGIL kóroki tényezői gyakoribbak:
 - Helicobacter pylori fertőzés
 - Coeliakia
 - Immunsuppressív kezelések
 - IPSID
 - HIV-pozitivitás
 - IBD
- Endoscopia széles körben elterjedt.

A betegek kor szerinti megoszlása eltérő. A közel-keleti országokban a megoszlási görbe kétcsúcsú: bél lymphomában: 20-29 ill. 50-59 év, gyomor lymphomában: 45-49 ill. 60-64 év a halmozódó esetek száma. A nyugati országokban az idősebb korcsoportban halmozódnak az esetek, a betegek átlag életkora 63 év. Lokalizáció szempontjából is vannak különbségek. Az iparilag fejlett országokban a gyomor-, a fejlődő országokban a bél-lymphoma a gyakori.

A primer gastrointestinalis lymphomák etiológiájában és pathogenezisében a következő faktorokkal kell számolni:

- Genetikai faktorok: Bizonyos HLA konstelláció esetén gyakrabban fordul elő PGIL. A c-myc átrendeződést, a ras mutációt és a p53 inaktivációt is gyakrabban figyelték meg PGIL-ás betegekben.
- A Helicobacter pylori infectio és a gyomor MALT-lymphoma közti összefüggés a legismertebb. H.pylori pozitivitás 95%-ban kimutatható.
- EBV infectio: gyakori a T sejtes lymphomás betegekben.
- Az autoimmun betegségek esetében gyakrabban igazolható NHL. (Sjögren-syndroma, Hashimoto-thyreoiditis)

- Localis tartós antigénstimuláció: gyulladásos bélbetegségek (M.Crohn, Colitis Ulcerosa), Coeliakia.
- Immunsuppressio, immundeficiens állapot: HIV

Gastrointestinalis lymphomák WHO klasszifikációja 2002

B-sejtes lymphoma	T-sejtes lymphoma
MALT típusu B-sejtes marginalis zóna lymphoma	Enteropathiával társult T-sejtes lymphoma (EATCL)
Follikuláris I-III foku lymphoma	Periferiás T-sejtes lymphoma (nem EATCL)

Köpenysejtes lymphoma (lymphomás polyposis)

Diffúz nagysejtes B-sejt lymphoma

MALT típusu komponensekkel vagy ezek nélkül

Burkitt lymphoma

Immunelégtelenséghez társuló lymphoma

A PGIL klinikai tünetei

A rosszindulatú daganatos betegségek általános tünetei, vagy az emésztőrendszerre specifikus tünetek egyaránt jelen lehetnek.

„B” tünetek a betegek 65%-ában figyelhetők meg.

Gyomor-lymphoma: 50%, Bél.lymphoma: 70%.

Hasi fájdalom: 74-92% Vérzés: 50%

Hányinger: 20-60% Fogyás: 47-62%

Étvágytalanság: 49-54% Láz: 15%

Izzadás: 13% Hasmenés: 16%

Tumormassza: Gyomor: 9,2%, Bél: 21%

Obstructio: Gyomor: 4%, Bél: 11%

IBD-coeliakia esetén a malabsorptio tünetei, HIV esetében immundeficiencia klinikai tünetei dominálnak.

Primer GI-NHL klinikai jellemzői			
	Gyomor	Vékonybél	Colon/Rectum
Jellemző tünet	Fájdalom	Fájdalom	Fájdalom
	Hányinger, hányás	Bélelzáródás	Vérzés
	Súlyvesztés	Súlyvesztés	Hasmenés
	Vérzés	Malabsorptio	
GI lokalizáció	55% – 65%	25% – 35%	10% – 15%
Szövettani típus	MALT	Diffuse large B-sejtes	Diffuse large B-sejtes
	Diffuse large B-sejtes	T-sejtes	MALT
		Burkitt/lymphoblastos	
Klinikai st. a diagnózis felállításakor			
I	50%	25%	30%
II (a,b)	20%	30%	20%
IV	30%	45%	50%
5 éves túlélés			
Stad. I	70% – 85%	40% – 60%	30% – 40%
Stad. II	35% – 60%	20%	

A diagnózis felállításának eszközei:

- 1./ Anamnézis
- 2./ Fizikális vizsgálat
- 3./ Laboratóriumi vizsgálatok
- 4./ Hasi UH vizsgálat

- 5./ Endoscopia (oesophagogastroboscopia, colonoscopia, pushenteroscopia, capsula enteroscopia, sz.e. laparoscopia)
- 6./ Endosonographia
- 7./ Radiológiai vizsgálatok (epipharynx felv., mellkas rtg, sz.e. tomographia, gyomor rtg, izolált vékonybél rtg, colonographia, i.v. pyelographia, alsó-végtag lymphographia)
- 8./ CT, MRI
- 9./ Csontvelő biopsia
- 10./ Biopsiák vagy szövettani minták histológiai vizsgálata (gastric-mappig)
- 11./ Malabsorptio vizsgálata (D-xylose test, széklet zsír, Schilling-test gluten ellenes-AT, EMA, ARA, tTG-AT, HLA tipizálás, complex immunológiai vizsgálat)
- 12./ Lép funkciós vizsgálatok (méretek, Howell-Jolly testek, Pitted-cell, Cr-vvt lép clearance)

Az endoscopos vizsgálat és a biopsiák histológiai elemzése a diagnózist 78%-ban biztosítja, kiegészítve ezt endosonographiával és irányított biopsziával a diagnózis 90%-os biztonsággal felállítható. A betegség kezelése és prognózisa függ a klinikai stádiumtól.

Staging classification systems of gastrointestinal lymphoma

Ann Arbor System	Lugano system	TNM Classification	Spread of lymphoma
E I 1*	I-1	T1 N0 M0	Mucosa, submucosa
E I 2	I-2	T2 N0 M0	Muscularis propria, subserosa
E I 2	I-2	T3 N0 M0	Serosal penetration
E I 2	II E**	T4 N0 M0	Infiltration of adjacent organs or tissues
E II 1	II-1 E	T1-4 N1 M0	Infiltration of regional lymph nodes (compartments I+II)
E II 2	II-2 E	T1-4 N2 M0	Infiltration of lymph nodes beyond the regional stations (compartment III), including retroperitoneal, mesenteric and para-aortal lymph nodes
III	-	T1-4 N3 M0	Infiltration of infradiaphragmatic and supradiaphragmatic lymph nodes
IV	IV	T1-4 N0-3 M1	Dissemination of the lymphoma

*E: primary extranodal localization; **E: infiltration of adjacent organs per continuitatem.

A primer gastrointestinalis lymphomák egy jól elkülöníthető csoportját, a mintegy 45-60%-ukat kitevő MALT-lymphoma képezi. A monocytoid B-sejtes tulajdonságok elkülönítik az egyéb primer gastrointestinalis lymphomáktól, jellemző a CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD 23-, CD 43- és Leu8 pozitivitás. A gyomor MALT-lymphoma az össz non-Hodgkin ML 8-12%-a, a gyomor malignomák 2-5%-a. Előfordulása 45 év felett gyakoribb, inkább a férfiak betegsége (ffi/nő arány: 1,6/1,0).

Szövettanilag alacsony és magas malignitású forma különíthető el. Az alacsony malignitású formában a beszűrődés kis kiérett lymphocytákból áll, magas malignitás esetében ez centroblastos-immunoblastos. *Helicobacter pylori* az esetek 88-93%-ában kimutatható.

A *Helicobacter pylori* fertőzés és a gyomor MALT-lymphoma kapcsolatát az alábbiak jellemzik:

- 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. bacteriumtörzsek különbözősége nem játszik szerepet

- A chr. gastritis talaján kialakult MALT-lymphoma később transformálódhat kifejezett malignitású lymphomába
- MALT-lymphomában a Hp (+) előfordulása 92-96%.

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 fázisába kerül. A H. pylori sikeres eradikációja a MALT-lymphoma teljes regressiójához vezet az esetek 77%-ában.

A gyomor MALT-lymphoma endosonographiás stadiumbeosztása

E-I-1: a mucosa és a submucosa érintett

E-I-2: a muscularis mucosa és/vagy serosa is infiltrált

E-II: valamely közeli szerv is érintett

E-II-1: perigastricus, mesenterialis nycs.

E-II-2: paraaorticus, paracavalis nycs.

A gyomor LG MALT-lymphomájának kezelési elvei az EUS alapján

EUS I-1 st.: H.p.-pozitivitás esetén eradikáció, várakozás, gondos követés (Hp.breath-test, endoscopia)

EUS I-2 st.: H.p.-eradikáció, gondos követés, sz.e. COP vagy CHOP séma szerinti chemoterápia vagy irradiáció

EUS II st.: H.p. eradikáció.

Mélyre terjedő folyamatnál, regionalis nyirokcsomó pozitivitás mellett korai sebészi megoldás, majd chemoterápia (CHOP) alkalmazása javasolt, kiegészítő sugártherápia is szóba jöhet. A malignus lymphomák kezelési elvei az utóbbi időben változtak. Kezdetben a sebészeti beavatkozás volt a fő szerep. 1970-től a sugárkezelés, majd 1980-tól a chemoterápia hódított teret. Napjainkban a chemoterápia mellett az autológ csontvelő-transzplantáció is szóba jön. A PGIL-ák kezelése során speciális szempont a sebészi rezekálhatóság. Lokalizált betegség esetén a terápia alapja a műtét. Ettől eltérő a gyomor kis malignitású I-E stádiumú MALT-lymphoma kezelése. Itt elegendő lehet a H. pylori eradikációja és a szoros endoscopos követés.

Gyomor lymphomák terápiás stratégiája

Stádium	Kis malignitású	Nagy malignitású
I.1-2.	Hp eradikáció	chemoterápia±irradiáció (műtét+chemoterápia) Ha Hp negatív, nincs CR vagy relapsus van: irradiáció (műtét) MRD: watch and wait
II. 1-2.	irradiáció (műtét)	chemoterápia±irradiáció (műtét+chemoterápia)
III. és IV.	chemoterápia	chemoterápia ±irradiáció

Hp: *Helicobacter pylori*, CR: Complet remissio, MRD:minimalis reziduális betegség

Kiterjedt betegség, vagy nagy tumormassza esetén a kimetszés hasznossága kérdéses, ilyenkor a cytostaticus kezelés a meghatározó. Gyakori mellékhatásai, szövődményei miatt a radioterápia az utóbbi időben háttérbe szorult.

A terápia szövődményei

Műtét	Chemoterápia	Radiotherápia
Akut Varratelégtelenség	Myelodepressio	Localis bőrgyulladás
	Sebfertőzés	Hányinger Mucositis

	Hányás	Nincs izézés
	Mucositis	Myelodepressio
Késői Maldigestio	Infertilitás	Hypothyreosis
Malabsorptio	Másodlagos daganat	Irradiatis enteritis
	Cardiomyopathia	Pulmonalis fibrosis

A primer GIL terápiáját és prognózisát befolyásoló tényezők

- A beteg általános állapota
- A lymphoma szervi lokalizációja
- A klinikai stádium
- A histologiai típus és grading
- A társuló betegségek

A betegek gondozása

MALT- lymphoma:

IE st.: *Helicobacter eradication*. Az eradikáció ellenőrzése 6 hét után, majd 3-6-12 hó után endoscopy, biopszia, hisztológia, sz.e. PCR. Pozitív lelet esetén CHOP terápia.

IIe st.: *Helicobacter eradication*, majd chemotherapy. Hat hét után Hp.- breath-teszt. A chemotherapy (CHOP) alatt folyamatosan havonta ellenőrzés. Hat hónap után restaging. Műtét és/vagy chemotherapy után fél évig két havonta, ha nincs panasz utána negyedévente 1 évig, majd félévente folyamatosan kontrolláljuk a betegeket.

Reziduális betegség felderítésében a PET, PCR javasolt! Relapsus esetén teljes staging javasolt, terápia és gondozás ettől függően.

Az utóbbi évek klinikai és kutatási eredményei:

Raderer M. és mtsai vizsgálták, hogy autoimmun betegség jelenléte befolyásolja-e a MALT-lymphoma gyógyulását és a *H.pylori* eradikáció eredményességét. 22 MALTomás Hp. pozitív betegen az eradikáció minden esetben sikeres volt, 15 esetben (68%) a lymphoma komplet remisszióját észlelték. Hat MALTomás Hp.pozitív autoimmun betegségben szenvedőben egy esetben sem észleltek sikeres eradikációt, és a lymphoma sem javult.

Seve P. és mtsai a Hepatitis C vírusfertőzés és a B-sejtes NHL kapcsolatát vizsgálták. 222 B-sejtes NHL-ásban meghatározták az anti-HCV antitestet. 974 véradó szerepelt a kontroll csoportban. A HCV antitest prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a B-sejtes NHL-ás csoportban. Feltételezik, hogy a HCV szerepet játszhat a kis malignitású gyomor MALT lymphoma pathogenezisében.

Fischbach W. és mtsai 90 MALT típusú B-sejtes marginalis zóna lymphomás E I stádiumú betegbe prospectíve vizsgálták a *H.pylori* eradikáció eredményét 44 hónapon át. Sikeres eradikációt észleltek 88 betegben (98%). A lymphoma esetében CR: 56 betegben (62%), PR: 11 betegben (12%), Minimalis reziduális betegség: 17 betegben (18%), a lymphoma nem változott 4 betegben (4%), progrediáló betegség: 2 betegben (2%) volt igazolható. A regressziós arány magasabb volt az E-I-1 mint az E-I-2 stádiumú csoportban. A sikeres Hp. eradikáció a betegek nagyobb részében hosszú távon eredményes volt. Fischbach W. egy másik áttekintő közleményében a *Helicobacter pylori* szerepére utal a gyomor PGIL-ák pathogenezisében. A sikeres eradikáció preventív szerepét jelentősnek tartja.

Az utóbbi években elért alapkutatási és klinikai eredményekről számol be a németországi tapasztalatok alapján összegző közleményében. Összefoglalva a diagnosztikában az endoscopy, biopszia „gastric mapping” az alapvető, a diff.diagnózisban a histomorphologia, a molecularbiológiai és a genetikai

vizsgálatok jelentősek. A stagingben a képalkotó metodikák és az EUS nyújt segítséget. A terápiában gyomor low grade MALT lymphoma IE stadiumban a *Helicobacter pylori* eradikáció-, minimalis reziduális betegségben a „wach and wait” stratégia-, II.E stadiumú low grade MALT lymphoma esetében az irradiáció-, high grade MALT -lymphoma esetén a chemoterápia (CHOP) a választandó. Szövődmény (perforáció, vérzés) esetében: műtét javasolt.

Taji S. és mtsai 13 MALT lymphomásban genetikai paramétereket határoztak meg, vizsgálták ezek jelenlétében a Hp. eradikáció eredményességét és a lymphoma javulását. Megállapították, hogy chromosoma trisomia (3, 12, 18) valamint t(11; 18) (q21; q21) jelenlétében Hp. eradikáció nem eredményes és a lymphoma sem javul. Hasonló eredményről számoltak be Ruskone-Fourmestraux és mtsai is.

Esetismertetés keretében hívják fel a figyelmet Ayadi-Kaddour A. és mtsai a coeliakia talaján kifejlődő intestinalis T sejtes lymphoma kapcsolatára.

Martinelli G. és mtsai a rituximab terápia eredményességéről számolnak be olyan betegekben, ahol a Hp.eradikáció sikertelennek bizonyult, akik esetében a t(11; 18) (q21; q21) translokáció kimutatható volt. A betegek 4 héten át heti 1×375 mg/m² Mabtherát kaptak. A betegek 77%-a responder volt a terápiára, CR: 46%-ban, PR:31%-ban volt bizonyítható.

A MALT-lymphoma pathogenesis a kutatók érdeklődésének a fókuszában szerepel. Számos közlemény foglalkozik a molecularbiológiai háttér felderítésével. Isaacson P.G. és munkatársa részletesen elemzi a morfológiai ismeretek és a molecularbiológiai eredményeket. MALT-lymphomákban a leggyakrabban kimutatható moleculargenetikai abnormalitás a t(11; 18)(q21; q21), t(1; 14)(p22; q32) és t(14; 18)(q32; q21) translokáció, a 3, 12 és 18 trisomia, a p53 LOH/mutáció és p15 és p16 promoter methylációja, valamint a fas gén mutációja. A chromosoma translokációk az API2 és MALT1 gének reciprok fúzióját eredményezik. Ezt a fúziót oncogennek tartják, mert potens aktivátora az NFκB transcriptios faktornak.

Nakamura S. és mtsai CARMA1 és CARD9 overexpressiót igazoltak MALT lymphomás betegekben. Feltételezik, hogy ennek szerepe van a gyomor B-sejtes lymphomák progressziójában.

Wöhrer S. és mtsai monoclonalis paraprotein (PP) termelődést igazoltak MALT lymphomásokban. A plasmasejtek histológiai differenciálódása jól korrelált a PP termeléssel, de nem korrelált a klinikai stádiummal, a Hp statussal és a t(11; 18)(q21; q21) jelenlétével. A PP szint szignifikánsan csökkent azokban a betegekben, akik jól reagáltak az irradiációra vagy a chemoterápiára. Felhívják a figyelmet a PP szint prognosztikát jelző tulajdonságára.

Irodalom

1. SEVE P., RENAUDIER P., SASCO A. J., ET AL.: *Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a cross-sectional study in Lyon, France.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1361-1365.
2. ISAACSON P.G., MING-QING DU: *Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology.* J Pathol 2005; 205: 255-274.
3. MARTINELLI G., LASZLO D., FERREI A.J.M., ET AL.: *Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-helicobacter pylori therapy.* J Clin Oncol 2005; 23: 1979-1983.
4. NAKAMURA SHIGEO, NAKAMURA SHOTARO, MATSUMOTO T., ET AL.: *Overexpression of caspase recruitment domain (CARD) membrane-associated guanylate kinase 1 (CARMA1) and CARD9 in primary gastric B-cell lymphoma.* Cancer 2005; 104: 1885-1893.
5. WÖHRER S., STREUBEL B., BARTSCH R., ET AL.: *Monoclonal immunoglobulin production is a frequent*

- event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 7179-7181.
6. STREUBEL B., HONGTAO YE, MING-QING DU, ET AL.: *Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma.* Oncology 2004; 66: 476-480.
 7. FISCHBACH W.: *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: lessons from Germany.* In: Gastroenterology Yesterday-Today-Tomorrow: A Review and Preview. Ed: Adler G., Blum A.L., Blum H.E., Leuschner U., Manns M.P., Mössner J., Sartor R.B., Schölmerich J. Springer, 2005; 76-83.
 8. HATA S., PIETSCH J., SHANKAR S.: *Intestinal complications in children undergoing chemotherapy for mediastinal non-Hodgkin's lymphoma.* Pediatric Hematology and Oncology 2004; 21: 707-710.
 9. AYADI-KADDOUR A., CHELLY-ENNEIFER I., GOUTALLIER-BEN FADHEL C., ET AL.: *Intestinal T cell lymphoma in coeliac disease. A case report.* Tunis Med. 2005; 83(5): 311-314.
 10. TAJI S., NOMURA K., MATSUMOTO Y., ET AL.: *Trisomy 3 may predict a poor response of gastric MALT lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy.* World J Gastroenterol 2005; 11(1): 89-93.
 11. LEE M.Y., TSOU M-H., TAN T.D., ET AL.: *Clinicopathological analysis of T-cell lymphoma in Taiwan according to WHO classification: high incidence of enteropathytype intestinal T-cell lymphoma.* Eur J Haematol 2005; 75: 221-226.
 12. TSANG R.W., GOSPODAROWICZ M.K.: *Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas.* Hematol Oncol 2005; 23: 10-17.
 13. FISCHBACH W., CHAN A.O., WONG B.C.: *Helicobacter pylori and gastric malignancy.* Helicobacter 2005; 10 Suppl 1: 34-39.
 14. KUO S.H., CHEN L.T., CHEN C.L., ET AL.: *Expression of CD86 and increased infiltration of NK cells are associated with Helicobacter pylori-dependent state of early stage high-grade gastric MALT lymphoma.* World J Gastroenterol 2005; 11(28): 4357-4362.
 15. CHEUNG D.Y., HAN J.Y., PARK S.H., ET AL.: *Gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type mimicking early gastric cancer.* Gastrointestinal Endoscopy 2005; 4: 615-616.
 16. LÉVY M., COPIE-BERGMAN C., GAMEIRO C., ET AL.: *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; 23: 5061-5066.
 17. BERTONI F., ZUCCA E.: *State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma.* J Clin Oncol 2005; 23:6415-6420.
 18. FARINHA P., GASCOYNE R.D.: *Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* J Clin Oncol 2005; 23: 6370-6378.
 19. BILSEL Y., BALIK E., YAMANER S., ET AL.: *Clinical and therapeutic considerations of rectal lymphoma: a case report and literature review.* World J Gastroenterol 2005; 11(3): 460-461.
 20. ROMAGUERA J., HAGEMASTER F.B.: *Lymphoma of the colon.* Curr Opin Gastroenterol 2005; 21(1): 80-84.
 21. GRETHLEIN S.: *Mucosa-associated lymphoid tissue.* www.emedicine.com