

A primer gyomor MALT limfóma klinikuma és korszerű kezelésének irányelvei

Schneider Tamás, Molnár Zsuzsanna, Várady Erika, Deák Beáta, Rosta András

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia A osztály, Budapest

A nyálkahártyához társult nyirokszövet (MALT) limfóma indolens daganat, leggyakoribb előfordulási helye a gyomor. A betegség krónikus antigéningerre – leggyakrabban *Helicobacter pylori*-fertőzésre – fellépő limfoid reakcióként indul, melyből többszörös mutáció során alakul ki a jellegzetes szöveti képet mutató limfóma. A diagnózis felállításának időpontjában a megbetegedés legtöbbször lokalizált, azonban az esetek egyharmadában előrehaladott, disszeminált stádiumban kerül csak felismerésre. Bár a primer gyomor MALT limfómával kapcsolatban egységesen elfogadott kezelési elvekről még nem beszélhetünk, az utóbbi években bizonyos tendenciák, irányvonalak már tisztázódtak. Korai megbetegedésben a kezelés célja kuratív, lehetőleg a gyomor megtartása mellett. A gyomorfal felszínes részét érintő *Helicobacter pylori*-pozitív esetek jelentős hányadánál a baktérium eliminálását követően szövettani, ritkábban molekuláris biológiai remisszió érhető el. A gyomorfalat mélyen involváló daganat esetén azonban a kezeléstől terápiás hatás nem várható. Ez utóbbi csoport, valamint a *Helicobacter pylori*-eradikációs kezelésre rezisztens, és a *Helicobacter pylori*-negatív betegek korszerű sugárkezeléssel, vagy – a kedvezőtlenebb életminőséget eredményező – műtéttel és adjuváns kemoterápiával magas arányban meggyógyíthatók. Előrehaladott megbetegedésben végleges gyógyulást elérni nem lehet, palliatív céllal leghatékonyabban kemoterápia alkalmazható. *Magyar Onkológia* 45:39–44, 2001

The mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a very indolent disease. Its most common site is the stomach. The lymphoma begins as a reactive lymphocyte accumulation mostly due to an infection of *Helicobacter pylori* (HP). Through repeated mutations this tissue is transformed into the characteristic MALT lymphoma. At the time of the diagnosis the lymphoma is usually localised, but in one third of the patients the disease has already been disseminated. There are not any commonly accepted guidelines of therapy concerning this primary gastric MALT lymphoma, but certain general tendencies have already been defined. In the early disease the aim of the treatment is curative with the preservation of the stomach as much as possible. In a considerable number of cases, when the surface of the stomach is affected by HP, one can achieve histological and molecular biological remission after eliminating the bacteria. However, there is no such therapeutic consequence to be expected in case of a deeply invasive tumour. The optimal treatment of patients of this group as well as those whose disease is resistant to HP eradication treatment together with those who are HP negative is radiotherapy or surgery with chemotherapy. In this latter case quality of life becomes worse. In an advanced case cure is impossible and chemotherapy is the most effective to ease the patient's state. Schneider T, Molnár Zs, Várady E, Deák B, Rosta A. *Clinical features and guidelines of treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach. Hungarian Oncology* 45:39–44, 2001



Közlésre érkezett: 2001. március 1.
Elfogadva: 2001. március 20.

Levelezési cím: Dr. Schneider Tamás, 1122. Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
Telefon: 224-8600/1120 mellék, FAX: 224-8682, E-mail: schneider@oncol.hu

Bevezetés

A non-Hodgkin-limfóma a nyirokrendszer sejtjeiből (immunsejtekből) kialakuló klonális, rosszindulatú daganatos rendszerbetegség. A daganat kialakulási helye szerint elsődlegesen nyirokcsomóeredetű (nodális) és szervből kifejlődő (extranodális) formát különböztethetünk meg. Az összes malignus limfóma 20–30%-a ez utóbbi csoportba tartozik, és ezek több mint fele a gyomorban alakul ki. A gyomorlimfóma incidenciája 0,7–1,2/100 000 fő/év. Más típusú limfómákkal megegyezően gyakorisága az utóbbi évtizedekben növekvő tendenciát mutat. Az adenocarcinoma után a második leggyakoribb rosszindulatú gyomordaganat, az összes gyomor malignoma 1,5–4%-a. A betegek átlagéletkora 50–60 év közötti. Előfordulása férfiakban gyakoribb, a férfi:nő arány 1,5:1 (1, 2, 9, 10, 40, 45).

A primer gyomorlimfóma B-sejt-eredetű daganat. (T-sejtes limfóma és Hodgkin-kór igen ritka.) Az esetek fele az agresszív, kifejezett malignitású limfómák közé tartozik (diffúz nagysejtes, Burkitt), a másik fele indolens megbetegedés. Ez utóbbiak többsége MALT (mucosa associated lymphoid tissue) limfóma, csak kis hányada más szövettani entitás (kislimfocitás és folliculum centrumsejtes limfóma).

A MALT limfóma szövettani képét, a betegség kialakulásának elméletét Isaacson és Wright már 1983-ban leírták (19, 20). Önálló szövettani entitásként azonban csak jóval később, a REAL (Revised European-American Lymphoma) és a WHO (World Health Organization) szövettani besorolásokban szerepel (16, 23).

A MALT és a MALT limfóma

A MALT (nyálkahártyához társult nyirokszövet) alapvető feladata a nyálkahártya védelme a különböző antigén-behatásokkal szemben. A MALT primer, velünk született és szekunder, szerzett formáját különböztethetjük meg. A velünk született, vagy naiv MALT – mely másodlagos nyirokszervünk része – a tonsillákban, Peyer-plakkokban és az appendixben található. A szerzett MALT csak tartós, kóros antigéninger – pl. krónikus gyulladás, autoimmun betegség – hatására alakul ki olyan szervekben, melyek normális körülmények között nyirokszövetet nem tartalmaznak. E kiváltó tényezők megszűnésével, megszüntetésével a MALT visszafejlődhet.

A szerzett MALT, ha az antigéninger tartós, többlépcsős transzformálódás során alakulhat át MALT limfómává. Ennek leggyakoribb kialakulási helye a gyomor (65%), de számos más szervben – tüdő, bőr, nyálmirigyek, kötőhártya, pajzsmirigy, orbita, mell, vese, prosztata, máj – is kialakulhat. Természetesen a transzformálódás alapját képező inger minden szerv esetén más (16, 18, 21, 22).

A primer gyomor (PG)-MALT limfóma kiváltásában a Marshall és Warren által 1983-ban felfedezett *Helicobacter pylori* (HP) baktérium (42), mint lehetséges kiváltó tényező szerepét Wotherspoon és Isaacson 1991-ben vetette fel (43). El-

méletüket alátámasztandó, 1993-ban elsőként számoltak be PG-MALT limfóma regressziójáról HP-eradikációt követően (44). E felismerést követően számos vizsgálat indult a HP-infekció és PG-MALT limfóma kapcsolatának bizonyítására (4, 9, 26, 30, 33, 46). Tisztázódott, hogy – bár a limfómás betegek körében a fertőzöttségi arány jóval magasabb, mint az egészségesek között – az első vizsgálatokkal ellentétben a HP baktériumot nem lehet minden PG-MALT limfómában kimutatni (27, 34, 41).

A betegeknél a citotoxin-asszociált gén (cagA) pozitív virulensebb HP-törzs nagyobb arányban volt kimutatható más HP-törzsekhez képest (8). A HP-fertőzöttségi arány jelentős földrajzi különbségeket mutat, 55–100% közötti. Magas a nyugat-európai lakosság körében, alacsonyabb a kelet-ázsiai régióban (9, 27, 41, 46). Saját retrospektív vizsgálatunk ez utóbbival megegyező eredményt adott – 54%. A másik felismerés, hogy a HP-pozitív esetek aránya a tumorinfiltráció mélységével arányosan csökken. Míg felületes – mucosa, submucosa felszínes réteg – érintettség esetén a HP-fertőzöttség igen magas, 90% feletti, addig a submucosa mélyebb infiltrációjánál már csak 75%, a muscularis és/vagy serosa rétegét is involváló daganatnál pedig alig 50% volt (24, 27, 34). Úgy tűnik, a HP a limfóma progressziója során eltűnik a gyomorból (27).

Szövettan és immunfenotípus

A MALT limfóma szövettani képére a monocitoid, úgynevezett „centrocyta-szerű” B-sejtek diffúz, klonális felszaporodása, az epiteliális szövetek infiltrációja és a jellegzetes limfoepiteliális lézió megjelenése jellemző (15, 18, 21, 22, 47). A daganatos sejtek a germinális centrumból már kikerült, antigénszelektált és szomatikusan hipermutált limfocitákból alakulnak ki.

A HP baktérium nem közvetlenül, hanem T-sejt-közvetítéssel eredményezi a MALT kialakulását. Az antigéninger tartós fennállása kezdetben a B-sejtek klonális felszaporodását, majd HP-dependens LG-MALT limfóma kialakulását eredményezi.

A betegség progresszióját, agresszívebbé válását e sejtek blasztos transzformálódása jelzi. A blasztjellegű sejtek arányának megfelelően alacsony (low grade [LG]), átmeneti (low grade/high grade) és magas (high grade [HG]) malignitású szövettani altípusokat különböztethetünk meg. Ez utóbbi besorolás azonban nem jelenti, hogy a HG-MALT limfóma valódi agresszív megbetegedéssé vált. A daganat klinikailag továbbra is indolens limfómaként viselkedhet. A morfológiai változások azonban jelzik, hogy a korábbi antigéndependens tumor HP-independens daganattá transzformálódott. Ezt az esetek egy részében jellegzetes molekuláris genetikai változások kísérik, mint a triszómia 3, a p53 mutáció és transzlokációk (17, 26, 45, 48). A valódi agresszív limfómává történő transzformálódás azonban meglehetősen ritka, az esetek kevesebb,

mint 10%-ában észlelhető, melyet szintén genetikai változások (p16-, vagy p53-inaktiváció) kísérnek (28).

A daganatos sejtek immunfenotípusára pan-B- (CD19, CD20, CD22, CD79a), és CD23-pozitivitás, illetve CD5-negativitás jellemző. A sejtfelszíni immunglobulin többnyire IgM-típusú és lambda könnyűláncot tartalmaz.

Ellentétben a folliculum centrumsejtes és köpenysejtes limfómával a MALT limfómára nem jellemző a bcl-2 és a PRAD-1 gén átrendeződése. Ugyanakkor az esetek 60%-ában kimutatható a 3-as kromoszóma triszómiája, és ritkábban egyéb citogenetikai rendellenességek, mint a t(11; 18), vagy a t(1; 14) (17, 26, 45, 48).

Klinikai kép

A PG-MALT limfóma klinikai tünetei nem jellegzetesek. Leggyakoribb panasz a sokszor évek óta fennálló „gyomorégés”, hasi puffadás, teltségérzés, hányinger. Előrehaladottabb betegségben étvágytalanság, fogyás, epigasztriális fájdalom, hányás jelentkezhet. Vérzés, anaemia, obstrukció általában ritkán, kiterjedt betegségben észlelhető. Nem jellemzőek a nodális limfómákban gyakori aktivitási tünetek (láz, izzadákonyság) sem.

A PG-MALT limfóma a mucosából, submucosából indul ki. Később töri át a lamina propriát, hatol a muscularis rétegbe és terjed a serosa felé, mely a gyomorfal körülírt megvastagodását, merevségét eredményezi. Korai PG-MALT limfómában a betegség csak a gyomorban észlelhető és a megbetegedés sokáig lokalizált marad a kóros limfociták speciális „homing-receptorainak” köszönhetően. Később terjed csak a környéki perigastricus, majd a felső paraaorticus nyirokrégiókra, a serosát áttörve a daganat penetrálhat a környező szervekbe (legtöbbször pancreasba, májba), ritkán szabad hasúri perforációt is okozhat. Előrehaladott megbetegedésben a disztálisabb hasi, a mezenterialis, az inguinális, rekesz feletti nyirokcsomók, illetve más szervek érintettsége, 30%-ban csontvelői manifesztáció is igazolható (1, 27, 38, 39).

A radiológiai kép korai megbetegedésben nem jellegzetes, gyakori a negatív lelet. A gyomorfal megvastagodása, merevsége keltheti fel a gyanút. Előrehaladottabb betegségben fekélyre, gyomorcarcinomára jellemző radiológiai eltérés látható.

A betegség gyakori submucosalis kiindulása és terjedése miatt az endoscopos diagnózis felállítása sem könnyű. Kezdeti betegségben a mucosa felszíne általában ép, ritkán a nyálkahártya fokozott vérzékenysége, redőzöttsége, egyenetlensége kelthet gyanút. A szokásos biopsziás eljárások általában nem elég mélyek, így a biopsziás anyagok legtöbbször nem informatívak a diagnózis felállításához. Gyakoriak az álnegatív és kétes leletek. Ez esetben az ultrahangos gastroscopia elvégzése adhat további támpontot, mely a gyomorfal megvastagodását, infiltrációját, a perigastricus nyirokcsomók érintettségét igazolhatja. A diagnózis gyakran csak a megismételt gyomor-

tükrözések során végzett többszörös mély hurokbiopszia eredményeként állítható fel. A mucosa felszínén terjedő limfóma diagnózisa nem okoz nehézséget, bár a makroszkópos kép gyakran nem különbözik egyéb gyomormalignomáktól, vagy fekélybetegségtől. Gyakori a multilokalizált forma (27, 34). A betegség prognózisának meghatározása és a helyes kezelési mód megválasztása szempontjából alapvető fontosságú a betegség kiterjedésének pontos meghatározása. A klinikai stádium meghatározására korábban az Ann Arbor-i beosztás Musshoff (1977), vagy Blackledge (1979) gastrointestinalis limfómára adaptált változatait alkalmazták. 1994-ben egy nemzetközi limfóma munkacsoport Rossi és Lister ajánlására a Blackledge-beosztás átdolgozásával valóban korszerű és prognosztikus értékkel is bíró stádiumrendszert dolgozott ki (31, 32).

Az I-II₁ klinikai stádiumú korai, lokalizált megbetegedés kedvező, míg a II₂ és IV klinikai stádiumú előrehaladott betegség kedvezőtlen prognózist jelent. (Mivel a III klinikai stádium nem értelmezhető, használatát elhagyták.) A stádiumbeosztást az 1. táblázat mutatja be.

Korai megbetegedésben az alkalmazott kezelési módtól függetlenül igen magas (>90%) remissziós és tartós relapszusmentes túlélés érhető el. Előrehaladott betegségben az eredmények jóval szerényebbek, tartós remisszió, végleges gyógyulás nem várható. A klinikai lefolyás nem különbözik a nodális formától (monocitoid, B-sejtes limfóma).

Az I klinikai stádiumú betegek még pontosabb, a terápia várható hatékonyságát is előrejelző (HP-eradikáció) differenciálásában további előrelépést jelent az ultrahangos gastroscopos vizsgálat (1. táblázat) (7, 27, 34). (A továbbiakban az I₁ és I₂ stádiumon az endoscopos ultrahangos beosztást értjük.) Sajnos ez az igen hasznos vizsgálat hazánkban csak kevés helyen hozzáférhető, pedig e vizsgálat alkalmazása nélkül korszerű terápiás stratégiáról a PG-limfómákban nem beszélhetünk.

A staging vizsgálatokhoz a nodális limfómánál szokásos vizsgálatokon (fizikális vizsgálat, hematológiai, vérkémiai vizsgálatok, Waldayer-gyűrű,

1. táblázat.

A gastrointestinalis limfómák stádiumbeosztása (31)

I: A tumor a gastrointestinalis rendszerre lokalizált, serosapenetráció nincs.

- I₁: monolokalizált forma
- I₂: multiplex, nem összefüggő forma (Az ultrahangos gastroscopos stádium kissé eltérő, de klinikailag használhatóbb beosztást ad:
 - E I₁: csak a mucosa és/vagy submucosa érintett,
 - E I₂: a muscularis réteg +/- serosa érintett, de a környező nyirokcsomók, szervek nem infiltráltak.)

II: A gastrointestinalis érintettség mellett serosapenetráció is igazolható +/- a hasi nyirokcsomók is érintettek.

- II₁: csak a perigastricus nyirokcsomók érintettek
- II₂: a mesenterialis, paraaorticus, paracavalis, inguinális nyirokcsomók is érintettek
- II_E: a daganat penetrál a környező szervekbe

IV: Disszeminált szervi és/vagy rekesz feletti nodális érintettség.

mellkas rtg., hasi UH, mellkasi és teljes hasi CT, csontvelővizsgálat) kívül a gastroscopos, sőt lehetőség esetén az ultrahangos gastroscopos vizsgálat és HP-teszt elvégzése is hozzátartozik (31).

A diagnózis felállításakor a betegek kétharmadánál korai, egyharmadánál előrehaladott betegség igazolható.

Kezelés

A PG-MALT limfóma indolens daganatos megbetegedés. Kuratív célú kezelés csak korai, lokalizált megbetegedés esetén lehetséges. Ennek két hagyományos módja a daganat sebészi eltávolítása, illetve a daganat és környékének tumordózisú sugárkezelése.

Az elmúlt években számos munkacsoport a HP-pozitív, felszínes gyomor MALT limfómában a baktérium eliminálását követően a daganat visszafejlődéséről, tartós remisszióról számolt be (4, 6, 26, 34, 40, 44, 47).

Kemoterápiával a betegség indolens jellegéből adódóan végleges gyógyulást elérni nem lehet, ezért önmagában korai megbetegedés esetén nem ajánlott. Disszeminált megbetegedésben azonban a kemoterápia önállóan, vagy más módszerrel kombinálva a legeredményesebb palliatív kezelési mód.

Sebészi kezelés

Korábban a korai gyomorlimfóma legeredményesebb elsődleges kezelése – a szövettani altípustól függetlenül – a daganat sebészi eltávolítása volt. A műtétet még előrehaladott esetekben is előszeretettel alkalmazták a tumor megkisebbitése céljából. A műtéttől a posztoperatív kezelése alatt fellépő perforációk és vérzéses szövődmények gyakoriságának csökkenését várták. A kemoterápia azonban a disszeminált megbetegedés kezelésében hatékonyabbnak bizonyult, így a sebészi ellátást kiszorította. Korai megbetegedésekben a

részleges vagy teljes gyomorreszekció 40–60%-os 5 éves betegségmentes túlélést (DFS) biztosított. A műtét radikálitása (totalis, vagy subtotalis gastrectomia) a kezelés eredményét szignifikánsan nem befolyásolta. A posztoperatív kemo- és/vagy sugárkezelés az eredményeket tovább javította, az 5 éves DFS 80-90%-ra nőtt (3, 5, 13, 29).

Nem elhanyagolható azonban a perioperatív mortalitás (0,5-4%) és a csonkoló műtét okozta késői panaszok (postgastrectomiás syndroma, cachexia), az életminőség romlása.

Az utóbbi években a korai PG-MALT limfómában a HP-eradikáció és a korszerű sugárkezelés kiváló eredményei a sebészi ellátást háttérbe szorították (24, 35, 36). (Sajnos e szemléletváltás hazánkban még nem történt meg.)

HP-eradikáció

1993-ban Wotherspoon és Isaacson számolt be elsőként HP-pozitív PG-MALT limfómás betegek HP-eradikációs kezelését követően a daganat regressziójáról (44).

Korai megbetegedésben (stádium: I–II₁) a HP-eradikáció csaknem mindig eredményes volt (4, 6, 26, 34, 40, 44, 47). Német és japán munkacsoportok vizsgálata alapján bizonyítást nyert, hogy a HP-eradikáció sikere nem feltétlenül jelenti a limfóma regresszióját. Míg I₁ stádiumban (csak mucosa- és submucosa-érintettség) a kezelés ~90%-ban a daganat visszafejlődését is eredményezi, I₂–II₁ stádiumban (muscularis +/- serosa-érintettség) az eradikáció daganatterápiás hatása elenyésző (4, 27, 34).

Ez is igazolja, hogy az endoscopos ultrahangvizsgálat a betegség kiterjedésének meghatározására az egyik legfontosabb mód a HP-eradikációs kezelésre várható tumorregresszió előrejelzésében (27, 34). Ennek adatait a 2. táblázat szemlélteti. Érdekes, bár nem meglepő eredményt adott a citológiai grade és a HP-eradikáció eredményessége közötti összefüggés elemzése. Míg HP-pozitív LG-MALT limfóma ~90%-a került remisszióba sikeres eradikációt követően, ez az arány HG-MALT limfóma esetében ~50% (3. táblázat). Nem hagyható figyelmen kívül, hogy a tumorregresszió várhatóan 5-14 hónap alatt alakul ki. Ez szoros endoscopos kontrollt és ismételt szövettani mintavételt tesz szükségessé az eradikációs kezelés eredményességének megítélésére (7).

Előrehaladott betegségben e kezelési módtól már nem várható terápiás hatás (antigén-independens fázis) (6, 27, 34, 40).

Radioterápia

A malignus limfóma kifejezetten sugárérzékeny daganat. A sugárkezelés lokális extranodális megbetegedés esetén a sebészi kezelés alternatív lehetőségeként tekinthető. Már a 80-as években alkalmazott kezeléseket (cobalt, gyorsítók) jelentősen javították a remissziós arányt és a relapszusmentes túlélést. I stádiumú PG-MALT limfómában 80%-os 5 éves DFS-t értek el. Előrehaladot-

2. táblázat.

A HP-eradikáció hatása korai low-grade PG-MALT limfómára

Szerzők	Stádium	Eradikációs hatás	Terápiás hatás
Wotherspoon (1993)	I	5/6	5/6
Neubeuer (1997)	I	50/50	40/50
Sackmann (1997)	I ₁	14/14	12/14
	I ₂	7/7	0/7
	II ₁	3/3	0/3
Pinotti (1997)	I	44/45	30/45
Morgner (1997)	I	100/100	79/100

3. táblázat. HP-eradikáció eredményessége HP-pozitív PG-MALT limfómában a citológiai grade függvényében (34)

• Low-grade	90% (56–100%)
• Low-grade/high grade	70% (58–78%)
• High-grade	50% (33–62%)

tobb betegségben (stádium: II₁-II₂) azonban az eredmények jóval szerényebbek a magas relapszusarány miatt (37). Disszeminált betegségben a radioterápia természetesen csak kiegészítő kezelésként jött szóba. A sugárterápiát a kombinált műtéti és kemoterápiás kezelés hatékonysága átmenetileg háttérbe szorította.

A korai endoscopos diagnózis és a pontos klinikai stádiummeghatározás lehetősége (CT, endoscopos UH), valamint a jó életminőség és a gyomor megtartásának igénye a sugárterápia szerepének újragondolásához, ismételt előtérbe kerüléséhez vezetett (egyéb nem MALT gyomorfórájánál is (25)). Az újabb fejlett sugárterápiás technikák a sebészi eljáráshoz hasonló, sőt napjainkban már kedvezőbb terápiás eredményt biztosítanak. A gyomor megtartása ugyanakkor hosszú távon jobb életminőséget is biztosít. A 90-es évek végétől a radioterápiát az elsődlegesen választandó kezelési módnak ajánlják antibiotikumra refrakter HP-pozitív és HP-negatív lokalizált PG-MALT limfómában. A fenti betegség korszerű sugárkezelésével Yahooom és munkatársai a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerben igen magas (>95%) remissziós arányt értek el (24, 35, 36).

Kemoterápia

A kemoterápia low-grade limfómákban nem kuratív. Kiterjedt PG-MALT limfómában (stádium: II₂, IV) az elsődlegesen választandó palliatív célú kezelési mód. A kezelés hatékonysága nem különbözik a nodális formában elért eredményektől. Elsődleges kezelésként LG-MALT limfómában a chlorambucil monoterápia a standard (14). Fiatal betegeknel és kedvezőtlen prognózis esetén (gyors progresszió, nagy tumor) CVP, esetleg CHOP kezelés választandó. Ez utóbbi ajánlható HG-MALT limfóma esetében is (7, 25, 39). Kiterjedt betegségben is magas, 75-90%-os remisszió érhető el, a medián túlélés közel 50 hónap.

Korai megbetegedésben a kemoterápia csak az elsődlegesen ajánlott (kuratív) kezeléseket után adjuváns, vagy azok eredménytelensége esetén palliatív kezelésként jön szóba az előzőekben leírt elveknek megfelelően.

Megbeszélés, terápiás ajánlás

A MALT limfóma klinikailag az indolens limfómák közé tartozik, a marginális zóna limfóma szervi kiindulású altípusa. A MALT limfóma többnyire gyulladással, vagy autoimmun folyamat következtében a nyálkahártya védelmében létrejött MALT-szövet transzformálódása folytán alakul ki. Leggyakoribb lokalizációja a gyomor, kiváltó tényezője – bár nem kizárólagosan – a HP-infekció. A HP-fertőzöttség aránya PG-MALT limfómában 55–100%. Sikeres HP-eradikáció korai megbetegedésben az esetek 60-90%-ában a daganat visszafejlődését eredményezi. A HP-pozitivitás aránya azonban a tumorinfiltráció mélységével (a betegség kiterjedtségével) párhuzamosan csökken. I₂-II₁ stádiumú (a gyomor falát mé-

lyen érintő), illetve az antibiotikumra rezisztens HP-pozitív és HP-negatív I₁ stádiumú esetekben elsődleges sugárkezelés (\pm adjuváns kemoterápia) ajánlott. Kiterjedt betegséget kemoterápiával kell kezelni.

A jelenleg használatos standard és alternatív kezelési módokat a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat.

Kezelési ajánlások

- I₁ klinikai stádiumú, HP-pozitív low-grade PG-MALT limfóma
 - Standard kezelés:
 - HP-eradikáció (három kombináció)
 - Követés:
 - 3-4 havonta endoscopos (UH-s is) kontroll, ismételt szövettani mintavétel, HP-teszt
 - CR elérése után a fenti kontrollok 6 havonta
- I₂-II₁ klinikai stádiumú, HP-pozitív low-grade PG-MALT limfóma
 - Standard kezelés:
 - Sugárkezelés (+/- kemoterápia)
 - Műtét + kemoterápia
 - Alternatív lehetőségek:
 - Műtét + sugárkezelés
 - Műtét + kemoterápia + sugárkezelés
 - (HP-eradikáció hatásossága itt még nem bizonyított.)
 - (Megjegyzés: kemoterápia alkalmazása esetén chlorambucil monoterápia az elsődlegesen ajánlott választás.)
- I₁-I₂-II₁ klinikai stádiumú antibiotikum-rezisztens, vagy relabált HP-pozitív, illetve HP-negatív low-grade PG-MALT limfóma (és ha ultrahangos-gastroszkópia nem áll rendelkezésre a korrek stádiummegállapításhoz)
 - Az előzőekkel megegyező kezelési stratégia.
- II₂-IV klinikai stádiumú HP-negatív, vagy -pozitív low-grade PG-MALT limfóma:
 - Standard:
 - Kemoterápia +/- sugárkezelés (bulky tumoros régióra és/ vagy residuumra)
 - (Megjegyzés: chlorambucil monoterápia az elsődlegesen ajánlott kemoterápiás választás. Kiterjedt betegség, kedvezőtlen prognosztikus jelek, fiatal életkor esetén kombinált kemoterápia – CVP, CHOP – javasolt.)
- I-II₁ klinikai stádiumú low-grade/high-grade és high-grade PG-MALT limfóma
 - Standard:
 - Sugárkezelés + kemoterápia
 - Műtét + kemoterápia
 - Alternatív lehetőségek:
 - Műtét + kemoterápia + sugárkezelés
 - Kemoterápia + sugárkezelés
 - (Megjegyzés: a CHOP az elsődlegesen ajánlott kemoterápiás kombináció. Idősebb életkorban, illetve ellenjavallat esetén CVP, vagy chlorambucil jön szóba.)
- II₂-IV klinikai stádiumú low-grade/high-grade és high-grade PG-MALT limfóma
 - Standard:
 - Kemoterápia +/- sugárkezelés (bulky tumoros régióra és/ vagy residuumra)
 - (Megjegyzés: a CHOP az elsődlegesen ajánlott kemoterápiás kombináció. Idősebb életkorban, vagy ellenjavallat esetén CVP, vagy chlorambucil jön szóba.)

Irodalom

1. d'Amore F, Christensen B, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Cancer* 27:1201-1208, 1991
2. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 12:1673-1684, 1994
3. Avilés A, Diaz-Maqueo J, Torre A, et al. Is surgery necessary in the treatment of primary gastric non-Hodgkin lymphoma? *Leuk Lymphoma* 5:365-369, 1991
4. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345:1591-1594, 1995
5. Ben-Josef R, Hoppe R. Treatment of early-stage gastric lymphoma. *J Surg Oncol* 57:78-86, 1994
6. Boot H, De Jong D, Van Heerde P, et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in high-grade MALT lymphoma. *Lancet* 346:448-449, 1995
7. Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd F. Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 26:324-337, 1999
8. De Jong D, Van Dijk W, Van Der Hulst R. CagA+ pylori strains and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 113:2022-2023, 1997
9. Doglioni C, Wotherspoon A, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 339:834-835, 1992
10. Ducreux M, Boutron M-C, Piard F, et al. A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: a population-based study. *Br J Cancer* 77:511-514, 1998
11. Fischbach W, Kestel W, Kirchner T, et al. Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. *Cancer* 70:1076-1080, 1992
12. Gisbertz I, Jonkers D, Arends J, et al. Specific detection of *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* flora in small- and large-cell primary gastric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 8(Suppl 2):S33-S36, 1997
13. Gobbi P, Dionigi P, Barbieri F, et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 65:2528-2536, 1990
14. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 13:2524-2529, 1995
15. Harris N. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 117:771-775, 1993
16. Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
17. Houve M, Gisbertz I, Schouten H, et al. Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy. *Leukemia* 13:799-807, 1999
18. Hussell T, Isaacson P, Crabtree J, et al. *Helicobacter pylori*-specific tumor-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 178:122-127, 1996
19. Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1416, 1983
20. Isaacson P, Wright D. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 53:1515-1524, 1984
21. Isaacson P. Primary gastric lymphoma. *Pathol Oncol Res* 2:5-10, 1996
22. Isaacson P. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 36:198-208, 1999
23. Jaffe E, Harris N, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 111(Suppl. 1):S8-S12, 1999
24. Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, et al. Primary lymphoma of the stomach: Three-year results of a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 8(Suppl. 2):S85-S88, 1997
25. Miller T, Dahlberg S, Cassady R. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339:21-26, 1998
26. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: Follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol* 8(Suppl 2):S37-S39, 1997
27. Nakamura S, Zao T, Aoyagi K, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. *Cancer* 79:3-11, 1997
28. Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, et al. Deletion analysis of p16 tumor suppressor gene in gastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Gastroenterology* 112:1871-1875, 1997
29. Pardini F, Ambrosetti A, Sabbioni R, et al. Postoperative chemotherapy increases the disease-free survival rate in primary gastric lymphomas stage IE and IIE. *Eur J Cancer* 30A:33-36, 1994
30. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymph* 26:527-537, 1997
31. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 5:397-400, 1994
32. Rossi A, Lister T. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a therapeutic challenge. *Eur J Cancer* 29:1924-1926, 1993
33. Rudolph B, Bayerdörffer E, Ritter M, et al. Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J Clin Oncol* 15:1104-1109, 1997
34. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 113:1087-1090, 1997
35. Schechter R, Portlock C, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 16:1916-1921, 1998
36. Schechter N, Yahalom J. Low-grade MALT lymphoma of the stomach: A review of treatment options. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1093-1103, 2000
37. Taal B, Den Hartog Jager F, Burgers J, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: Changing aspects and therapeutic choices. *Eur J Clin Oncol* 25:439-450, 1989
38. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: Analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 15:1624-1630, 1997
39. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95:802-807, 2000
40. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology* 113:S61-S64, 1997
41. Xu W, Ho F, Chan A, et al. Pathogenesis of gastric lymphoma: The enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 8(Suppl 2):S41-S44, 1997
42. Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1:1273-1275, 1983
43. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastric and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338:1175-1176, 1991
44. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575-577, 1993
45. Wotherspoon AC, Finn T, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 85:2000-2004, 1995
46. Zaki M, Schubert M. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *Gastroenterology* 108:610-612, 1995
47. Zucca E, Roggero E. Biology and treatment of MALT lymphoma: The state-of-the-art in 1996. A workshop at the 6th International Conference of Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 7:787-792, 1996
48. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of stomach. *N Engl J Med* 338:804-810, 1998