

PREGLEDNI ČLANCI

**HISTOPATOLOGIJA, IMUNOHISTOHEMIJA
I TERAPIJA MALT LIMFOMA**

Slaviša JANČIĆ, Vuka KATIĆ, Stojan RADIĆ,
Miljan KRSTIĆ i Snežana JANČIĆ

*Klinika za onkologiju i Institut za patologiju Kliničkog centra u Nišu
i Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu*

Većina MALT limfoma želuca nastaje u antrumu i makroskopski se karakterišu nejasnim granicama, zadebljanjem mukoze ili njenom ulceracijom. Razvoj MALT limfoma je višestapni proces i posledicaje hronične infekcije *Helicobacter pylori*. U ranom stadijumu, tumor je ograničen na mukožu želuca, pri čemu njegov rast zavisi od *H. pylori* posredovane imunološke stimulacije, dok regresija nastaje posle eradikacije ove bakterije. Međutim, tumor može da progredira u agresivnu fazu sa invazijom dubokih slojeva gastričnog zida i sa diseminacijom u lokalne limfne noduse i u udaljena mesta. U odmaklom stadijumu, želudačni MALT limfomi ne zavise od *H. pylori* posredovane stimulacije, te ne odgovaraju na *H. pylori* eradikacionu terapiju. Najzad, gastrični MALT limfomi mogu da se transformišu u agresivne tumore visokog stepena maligniteta. Imunološki i genetski faktori se prepliću u genezi gastričnih MALT limfoma, često sinergistički u njihovim efektima. Imuni odgovor domaćina na *H. pylori* indukuje aktivnost B-ćelijske populacije.

U toku ove hronične inflamativne bolesti, genom postaje nestabilan pri čemu se genetske abnormalnosti poput trizomije mogu razviti u B-ćelijama. Izmenjeni B ćelijski klon podleže klonalnoj ekspanziji, postepeno formirajući MALT limfom. Dalja genetska zbivanja, kao što je kompletna inaktivacija tumorskih supresornih gena (p53 i p16) i moguća aktivacija *c-myc* onkogeno translokacijom ili drugim poremećajima mogu da dovedu do transformacije MALT limfoma u MALT limfom visokog stepena maligniteta.

Ključne reči: MALT limfoma, želudac, morfologija, terapija

Uvod

Pored sistemskog, za gastrointestinalni trakt je karakterističan i lokalni imuni sistem. Predominantni imunoglobulin u spoljašnjim tečnostima je IgA. Ovaj sekretorni IgA ima unikatna fiziko-hemijska i imunohemijska svojstva

zbog udruživanja sa sekretornom komponentom koja je epitelni glikoprotein. IgA imunociti u mukozi su 20 puta brojniji od ćelija koje produkuju IgG (*Branditzag et al., 1986b*).

Takođe je poznato da se u egzokrinim sekretima nalazi i IgM, kao posledica aktivne sekrecije, kao i da je i on udružen sa sekretornom komponentom. Na kraju, identifikovan je i (Joining-J) unikatni polipeptid, koji povezuje ova dva Ig polimera.

Najbitnije karakteristike humanog odbrambenog sistema u gastrointestinalnom traktu su imuna ekskluzija, imuna regulacija i imuna eliminacija (*Branditzag et al., 1986a, 1986b*).

Imuna ekskluzija

Ovaj naziv se odnosi na zaštitu pokrovnog epitela, posredovanu antitelima, što je poznato kao "prva linija odbrane". Antitela iz gastrointestinalnog soka obezbeđuju uglavnom aktivno sekretovani dimerni IgA i pentamerni IgM. Ponekad im se pridružuje IgG iz seruma, ili lokalno stvoren, dosežući pokrovni epitel putem intercelularne difuzije.

Imuna regulacija

Regulacija sekretornog imuniteta se odvija u MALT-u (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) i u glandularnim delovima mukoze. Najpre, MALT preuzima antigen preko folikula koji su udruženi sa epitelom (Follicle Associated Epithelium - FAE) i koji sadrže "membranske" (M) ćelije, angažovane u transportu materijala iz lumena do limfoidnih ćelija proprije. B-ćelije bivaju aktivisane "prvim signalima" u MALT-u, migriraju kroz limfu i perifernu krv, da bi se na kraju nastanile na udaljenim mestima lamine proprije, gde sazrevaju u plazmocite koji produkuju imunoglobuline. Ova terminalna diferencijacija je izazvana "drugim signalima" od strane onih lokalnih ćelija koje vrše ekspresiju klase II MHC molekula, kao i regulatornim T-limfocitima. Većina B-ćelija pripada "memory" klonovima ranog maturationog stadijuma.

Imuna eliminacija

Ovaj naziv se odnosi na mehanizme odstranjivanja stranih materija koje su probile mukoznu barijeru. Predstavlja "drugu liniju" odbrane koja zavisi od antitela različitih izotipova, verovatno često operišući u kombinaciji sa T-ćelijama i K(killer)-ćelijama. Imuna eliminacija je omogućena nespecifičnim amplifikacionim mehanizmima koji mogu da skrenu u imunopatologiju dovodeći do bolesti sluzokože, ukoliko se antigen ne odstrani.

Primarni gastrični limfomi

Epidemiologija

Primarni gastrični limfomi nastaju u želucu i okolnim limfnim nodusima. Većina su B-ćelijskog tipa visokog gradusa, pri čemu se neki razvijaju postepenom progresijom iz limfoma niskog gradusa, poznatih kao MALT limfomi. To podrazumeva da su nisko-stepene lezije skoro isključivo B-ćelijski MALT limfomi. U 25% nodusnih limfoma, želudac takođe može da bude sekundarno zahvaćen.

Približno 40% non-Hodgkin-ovih limfoma nastaje van limfnih nodusa (Ott et al., 1993; Freeman et al., 1972); pri čemu je gastrointestinalni trakt najčešća lokalizacija. Unutar gastrointestinalnog trakta, želudac je najčešće zahvaćen u zemljama Zapada, dok je tanko crevo najčešće napadnuto u zemljama Srednjeg istoka. Limfomi cine 10% svih malignih tumora želuca; njihova učestalost se povećava iz godine u godinu, ili se možda sve češće prepoznaje neoplastična priroda lezija koje su ranije bile poznate pod nazivom "pseudolymphoma" (Hayes et al., 1989).

Gastrični limfomi imaju široku distribuciju. Nešto veća učestalost je saopštena u zemljama sa visokom prevalencijom *Helicobacter pylori* infekcijom (Doglioni et al., 1992). Primarna Hodgkin-ova bolest je veoma retka u gastrointestinalnom traktu.

U odnosu na pol, učestalost je slična u muškaraca i u žena. Prosečna starost umnogome varira, ali je većina iznad 50 god. života.

Etiologija

Pionirski radovi o nisko-stepenom MALT limfomu su ukazali na udruživanje ovog tumora sa *H. pylori* u 92-98% slučajeva (Wotherspoon et al., 1991). *H. pylori* infekcija se nalazi rede u limfomima sa visokim stepenom maligniteta, tj. u 25-38% (Bouzourene et al., 1999). Takođe je istaknuto da ova infekcija prethodi razvoju limfoma, o čemu svedoče brojne serološke studije (Parsonnet et al., 1994), kao i retrospektivne studije ranijih gastričnih biopsija.

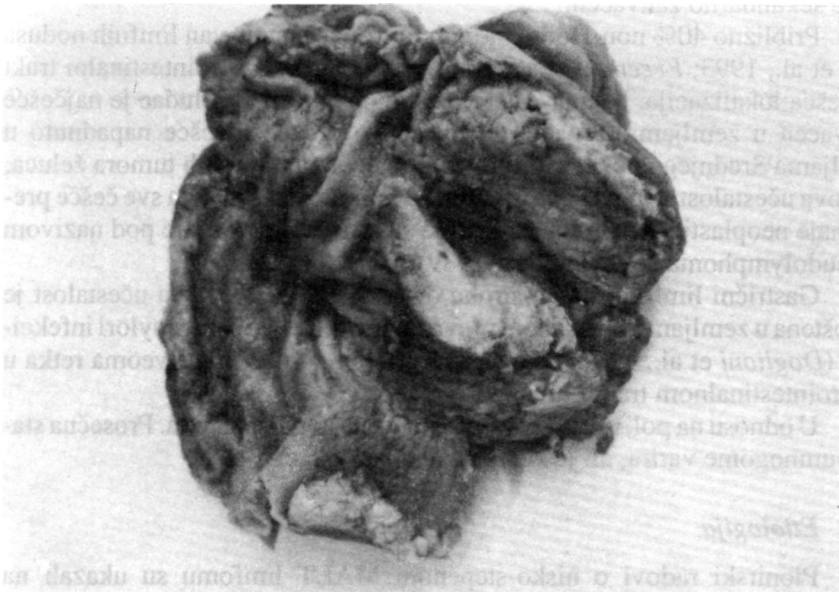
Limfomi mogu da zahvate želudac u bolesnika sa kongenitalnim i stečenim imunološkim deficitom. Tako, u bolesnika sa HIV-om, ne-Hodgkin-ovi limfomi gastrointestinalnog trakta u 23% se lokalizuju u želucu. Većina su B-ćelijski limfomi, građeni od velikih ćelija ili Burkitt/Burkitt-oliki limfomi (Beck et al., 1996).

Kliničke karakteristike

Bolesnici sa limfomima niskog stepena imaju dugo nespecifične simptome uključujući dispepsiju, gađenje i povraćanje. Ukoliko su lezije visokog

stepena maligniteta, onda se mogu napipati tumorske mase u epigastrijumu, a od težih simptoma najvažniji je gubitak težine.

Zbog lokalizacije limfoidnog tkiva želuca submukozi, rane lezije imaju izgled ploča. Ukoliko je rast difuzno-infiltrativan, čitav zid je zadebljan, nabori su zbrisani, a nisu retke ni erozije ili ulceracije. Drugi mogu da budu polipoidni štrčeći u lumen, ili da formiraju velike pečurkasto-ulcerozne mase (slika 1). Sa infiltrativnim rastom nastaje cepanje, pa čak i kidanje mišićnih



Slika 1. Ulcerozno-infiltrativna forma MALT lymphoma

vlakana što dovodi do smetnje u motilitetu. Moguća je i perforacija zida zbog toga što ovi limfomi nemaju izraženu stromu. U najranijim histološkim lezijama, atipične limfoidne ćelije infiltrišu mukoza, brišu žlezde, dok samo limfoidno tkivo postaje izrazito hiperplastično. U slučaju limfoepitelne lezije, guste atipične limfoidne ćelije infiltrišu i pokrovni epitel. Sa formiranjem limfoma, mukoza, submukoza, pa čak i mišićni sloj bivaju zamenjeni monotonim infiltratom od malignih ćelija, čineći mešavinu malih folikularnih centrocitnih ćelija (zarezanih ili ne), i imunoblasta u različitom odnosu. Ponekad se formiraju i pravi limfoidni folikuli (*Hamilton et al., 2000; Jaffe et al., 2001*).

MALTomni niskog stepena maligniteta prezentuju se kao nodularne mase u želucu, pretežno lokalizovane u antrumu (*Yoo et al., 1998*). Preciznija dijagnoza može se dobiti spiralnim CT-om, naročito ako se istovremeno koristi rastezanje želuca vodom. Ova tehnika može da identifikuje čak 88%

slučajeva pri čemu je većina nodularnog izgleda ili su izazvali velike nabore sluzokože želuca; spiralnim CT-om može da se otkrije i submukozna lokalizacija MALToma (Peng et al., 1998). Limfomi visokog stepena maligniteta su mnogo veći i često udruženi sa prisutnim vegetantnim masama ili sa ulceracijama. Ponekad, radiološke karakteristike mogu da imitiraju difuzni adenokarcinom (Levine et al., 1996). Endoskopska ultrasonografija je metoda izbora za dijagnozu stepena infiltracije u zidu želuca. Zahvatanje lokalnih limfnih nodusa se takođe otkriva ovom tehnikom.

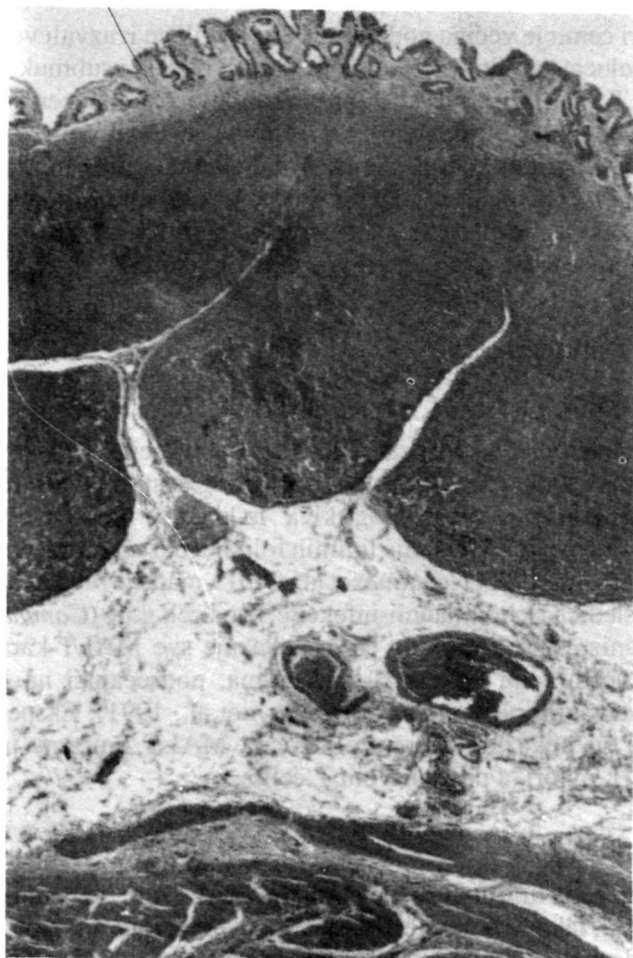
MALT limfomi

Patogeneza

Normalna mukoza želuca sadrži retke limfocite i plazmocite, bez limfnih folikula. Prva etapa u razvoju primarnog gastričnog limfoma je formiranje organizovanog limfoidnog tkiva iz koga se može razviti limfom. Kod većine slučajeva je stvaranje limfnih folikula udruženo sa infekcijom *H. pylori* (Genta et al., 1993; Neubauer et al., 2001), mada je ponekad nastajanje limfoma posledica *H. heilmannii*-infekcije, kao i celiakije (Cammarota et al., 1996). Organizovano limfoidno tkivo pokazuje sve MALT-karakteristike, uključujući infiltraciju epitela B-limfocitima, podsećajući na limfoepitel viđen u Peyer-ovim pločama (W other spoon et al., 1991). Eksperimentalna proučavanja su pokazala da je proliferacija MALT limfoma indukovana prisustvom *H. pylori*, a posredstvom T-celija.

Histopatologija

Organizacija limfoma liči na normalni MALT-om pri čemu ćelije kako po morfolgiji, tako i po imunofenotipu odgovaraju marginalnoj B-ćelijskoj zoni. Neoplastične ćelije infiltrišu prostor između limfoidnih folikula, smeštajući se u ranoj fazi van folikularne mantle zone. Sa progresijom lezije, neoplastične ćelije "grizu", kolonizuju a ponekad i prekrivaju limfoidne folikule dovodeći do stvaranja čvorova ili do difuznog limfomatoznog infiltrata (slika 2) (Isaacson et al., 1991). Morfolgija neoplastičnih ćelija je različita od polja do polja istog slučaja. Najčešće su ćelije srednje veličine sa bledom citoplazmom i sa nepravilnim jedrom. Sličnost ovih ćelija sa centrocitima folikularnog centra je uslovala naziv "centrocitlike" (CCL) ćelije, što je karakteristika neoplastične komponente MALT limfoma (Isaacson, 2001). U nekim slučajevima CCL ćelije podsećaju vise na zrele, male B-limfocite, dok u drugim, zadobijaju monocitoidni izgled sa obilnijom, bledom citoplazmom i sa dobro definisanim ćelijskim ivicama. Diferencijacija u plazma ćelije je tipična i može da bude veoma upadljiva (Chan et al., 1990; Cooper et al., 1996). Dutcher-telašca se mogu takođe identifikovati. CCL

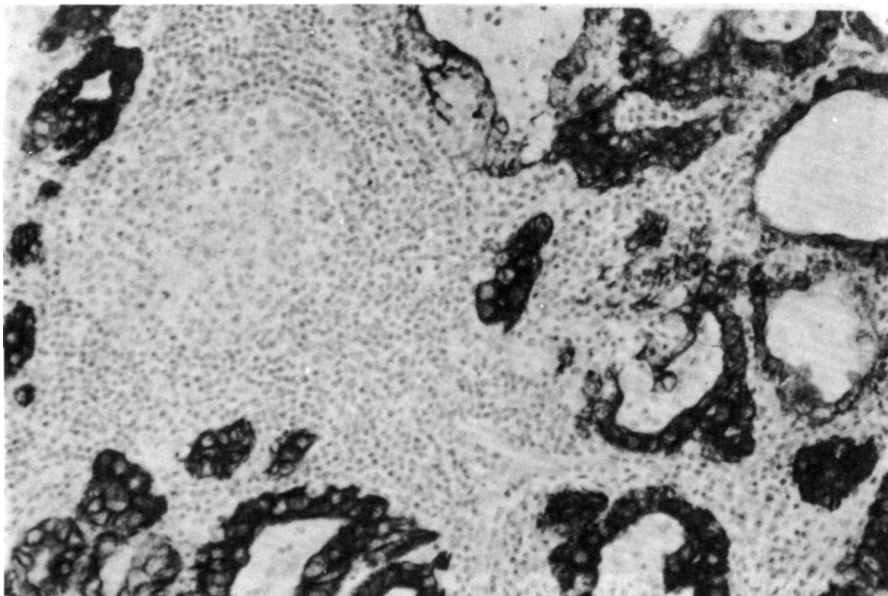


Slika 2. Gust submukozni limfomatozni infiltrat, sa maskiranim limfnim folikulima (HE X 200)

oelije infiltrišu i razaraju susedne želudačne žlezde, formirajući limfoepitelijalne lezije (slika 3); ove lezije predstavljaju infiltraciju žlezdanog epitela gomilama neoplastičnih limfoidnih ćelija sa udruženom destrukcijom žlezdane grade i sa morfološkim promenama u epitelnim ćelijama, uključujući i povećanu eozinofiliju.

Imunohistohemija

Po imunofenotipu CCL ćelije su slične marginalnoj zoni B-ćelija. Postoji ekspresija pan-B-ćelijskih antigena, pre svega CD20 i CD79a, kao i zrelijih B-ćelijskih markera tipa CD21 i CD35 {*Feremans et al., 1992*). Prisutna je



Slika 3. Očuvan limfni folikul i pozitivna imunohistochemijska reakcija na citokeratin u limfoepitelijalnim lezijama (ABC X 250)

"surface", a u manjem stepenu i citoplazmatska ekspresija imunoglobulina (obično IgM ili IgA). Imunohistochemijsko bojenje sa anti-citokeratinskim-antitelima se koristi u dokazivanju limfoepitelijalnih lezija.

Diferencijalna dijagnoza

Ponekad je teško razlikovanje gastritisa od MALT limfoma niskog stepena maligniteta. U takvim slučajevima je neophodno uzeti dovoljan broj biopsija (do 8) iz endoskopski suspektnih polja. Da bi se načinila razlika između reaktivnih i neoplastičnih infiltrata, histološka procena je još uvek zlatni standard, ali i pomoćne metode mogu biti od koristi. I u reaktivnim i u neoplastičnim slučajevima, limfoidni folikuli su očuvani i udruženi sa aktivnim zapaljenjem, kriptogenim apscesima i reaktivnim epitelnim promjenama. Kod gastritisa, u infiltratu oko limfoidnih folikula predominiraju plazmociti, dok u MALT limfomu dominiraju limfociti sa CLL ćelijskom morfologijom, prožimajući čitavo krzno i okolinu žlezda (slika 4). Upadljive limfoepitelijalne lezije, Dutcher-telašca i umerena citoloska atipija, su obeležje samo limfoma. Sve ove karakteristike nisu uvek prisutne na biopsijama jednog slučaja {Zuckerberg et al., 1990}. Mnogo ređe je nemoguće izdiferentovati reaktivne infiltrate od limfoma i u ovakvim slučajevima koristi se dijagnoza "atipični limfoidni infiltrat neizvesne prirode".

hove ćelije se ne razlikuju od ćelija difuznog large cell-B-limfoma. Sve dotle dok komponenta niskog stepena bude očuvana, tumori se nazivaju "MALTomi visokog stepena".

Molekularna genetika MALT limfoma

U MALT limfomima niskog stepena maligniteta identifikovana je translokacija t(11;18)(a21;q21) u znacajnom broju. Međutim, translokacija je mnogo ređa u MALTomima sa visokim stepenom maligniteta (Auer et al., 1997). Kloniranje tačkaste mutacije, nađene u ovoj translokaciji, je omogućilo otkriće novog gena *bcl-10*, na hromozomu 1; ovo otkriće se smatra značajnim u određivanju biološkog ponašanja MALToma (Du, 2001).

Epstein-Barr virus nije udružen sa limfomima niskog stepena maligniteta, ali je viđen u nekim slučajevima limfoma visokog stepena.

Klasifikacija ektranodalnih limfoma

Mada ima nekoliko klasifikacija ektranodalnih limfoma većina institucija koristi modifikovanu Ann Arbor klasifikaciju, po kojoj su ektranodalni limfomi klasifikovani na sledeći način (tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija ektranodalnih limfoma

| Stadijum | Prostiranje bolesti |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|
| Ie | Ograničena na primarni organ |
| II 1 e | Susedni nodusi su zahvaćeni |
| II 2 e | Zahvaćeni su regionalni (ne-susedni) limfni nodusi |
| III | Zahvaćeni su limfni nodusi sa obe strane dijafragme i/ili slezina |
| IV | Difuzna ili diseminovana bolest jednog ili više ekstralimfatičnih mesta |

Mantl cell limfoma

Mantl cell limfom želuca je komponenta multipne limfomatozne polipoze gastrointestinalnog trakta (Smir et al., 1994). Morfološki i imunofenotipski, ovaj limfom se ne razlikuje od dublera limfnih nodusa, sa difuznim i monotonim infiltratom ćelija koje imaju oskudnu citoplazmu i nepravilna jedra i koje pokazuju ekspresiju B-ćelijskih markera.

Drugi B-ćelijski limfomi niskog stepena

Mada limfoidno tkivo u želucu sadrži iste B-ćelijske populacije koje se sreću u lirr/him nodusima, drugi B-limfomi niskog stepena, kao što je folikularni centrocitični limfom, veoma su retki i ne razlikuju se od ovih u nodusima.

Difuzni large cell B-limfom

Ovi limfomi se morfološki ne razlikuju od istih limfoma u limfnim nodusima. Građa želudačnih žlezda je potpuno uništena velikim celijama sa vezikularnim jedrima i sa upadljivim nukleolusima.

Burkitt limfom

Mada retko, klasični Burkitt-ovi limfomi se mogu ponekad otkriti i u želucu (*Andoh et al., 1998*). Morfologija je identična Burkitt-ovom limfomu koji nastaje na drugim mestima, tj. ćelije srednje veličine, oskudne citoplazme i okruglih ili ovalnih jedara sa malim nukleolusima nalaze se difuzno u želucu. Prisutni mnogobrojni makrofagi daju izgled "zvezdanog neba". mitoze su česte, a apoptotični debri obilan. Ove ćelije pokazuju ekspresiju CD10, pored pan-B-ćelijskih markera. Skoro 100% jedara je imunoreaktivno na Ki-67.

T-ćelijski limfomi

Primarni gastrični T-limfomi su retki. Većina je saopštena iz područja endemske HTLV-1 infekcije i verovatno predstavlja želudačnu manifestaciju adultne T-ćelijske leukemije / limfoma (ATLL). U ovim regijama T-ćelijski limfomi cine 7% želudačnih limfoma (*Shimada et al., 1997*). Većina limfoma je slična perifernim T-ćelijskim limfomima koji se javljaju u limfnim nodusima, mada se ponekad viđaju i gastrični NK-ćelijski limfomi. Nedavno je saopšteno da neki gastrični T-ćelijski limfomi pokazuju karakteristike intrapitelne T-limfocitne diferencijacije (npr. pokazuju/ekspresiju humanog mucoznog Hmfocitnog 1 antigena - CD 103), slično ovim limfomima koji nastaju u crevima (*Hamilton et al., 2000; Jaffe et al., 2001*).

Hodgkin-ova bolest

Hodgkin-ova bolest može da zahvati i gastrointestinalni trakt, ali je obično sekundarna na bolest limfnih nodusa. Primarno, Hodgkin-ova bolest u želucu je veoma retka (*Yippel et et al., 1997*).

Prognoza i prevencija

Studije koje se odnose na regresiju MALT limfoma niskog stepena preko *H. pylori*, pokazale su prisustvo remisije u 67-84% slučajeva (*Thiede et al., 1997*); ovo zapažanje se odnosi samo na lezije niskog stepena, pre svega na lezije koje pokazuju superficijalno zahvatanje želudačnog zida. Mada re-

misija koja sledi eradikaciju *H. pylori* se ponekad vidi i u odmaklim stadijumu ovih tumora, najveći uspeh, od 90-100%, je zabeležen u tumorima koji su ograničeni na mukožu i superficijalnu submukožu. Remisija se postiže počev od 4-6 nedelja, pa sve do 18 meseci od eradikacije.

Hirurška resekcija je udružena sa dugotrajnim preživljavanjem u mnogim slučajevima (Fung et al., 1999). Ukoliko se na resekcionim ivicama nade ostatak MALToma i ukoliko su u pitanju limfomi sa odmaklim stadijumom, prognoza nije dobra bez adjuvantne polihemoterapije (Montalban et al., 1995). Bez obzira na vrstu tretmana, signifikantni prognostic faktori su stadijum i gradus MALToma (Montalban et al., 1995; Cogliatti et al., 1991; de Mascarel et al., 1998).

Literatura

Andoh, A., Takaya, H., Bamba, M. et al. (1998). Primary gastric Burkitt's lymphoma presenting with C-myc gene rearrangement. *J. Gastroenterol.*, 33, 710-715.

Auer, IA., Gascoyne, RD., Cinnors, JM. et al. (1997) A(U;IS)(q21;q21) \sthe most common translocation in MALT lymphomas. *Ann. Oncol.*, 8, 979-985.

Beck, PL., Gill, MJ. and Sutherland, LR. (1996). HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *AM. J. Gastroenterol.*, 91, 2377-2381.

Bouzourene, H., Haefiger, T., Delacretaz, F. et al. (1999). The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology*, 34, 118-123.

Brandtarg, P. (1986a). Research in Gastrointestinal Immunology, in: *Disease of the Gut*, edited by Polak, J. M., Bloom, S. R., Wright, N. A. and Butler, A. G., Glaxo, Ware, UK, 299-318.

Brandtarg P., Values, K., Scott, H. et al. (1986b). The Human Gastrointestinal Secretory Immune System in Health and Disease, in: *Diseases of the Gut*, edited by Polak, J. M., Bloom, S. R., Wright, NA. and Butler, A. G., Glaxo, Ware, UK, 179-200.

Cammarota, G., Fedeli, G., Tursi, A. et al. (1996). Coeliac disease and follicular gastritis. *Lancet*, 347, 268-268.

Chan, J. K. C, Nig, C. S. and Peter, G. I. (1990). Relationship between High-grade B-cell Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma (MALToma) of the Stomach. *American Journal of Pathology*, 136, 1153-1164.

Cogliatti, SB., Schmid, U., Schumacher, U. et al. (1991). Primary B-cell gastric lymphoma: aclinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*, 101, 1159-1170.

Cooper, DL., Doria, R. and Salloum, E. (1996). Primary gastrointestinal lymphomas. *Gastroenterol.*, 4, 54-64.

de Jong, D., Boot, H. van Heerde, P. et al. (1997). Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology*, 112, 1466-1474.

Dogliani, C, Watherspoon, AC, Moschini, A. et al. (1992). High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet*, 339, 834-835.

Du, M. Q. (2001). Molecular biology of gastric MALT lymphoma, in: *Surgical Pathology*, edited by Hauptman, S., Dietel M. and Sobrinho-Simoes M, 18 European Congress of Pathology, Berlin, Leiben, ABW Wissenschaftsverlag, 423-423.

Fcremans, WW. (1992). Therapeutic approach in intestinal lymphoma. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 55, 239-244.

Freeman, C, Berg, JW. and Cutler, SJ. (1972). Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 29, 252-260.

Fung, CY., Grossbard, ML., Linggood, RM. et al. (1999). Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. *Cancer*, 85, 9-17.

Hamilton, S.R. and Aaltonen, L. A. (editors) (2000). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC. Press.

Hayes, J. and Dunn, E. (1989). Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? *Cancer*, 63, 2073-2076.

Huang, GC, Sheu, BS., Tsao, CJ. et al. (1998). Eradiction of *H. pylori* results in regression of B-cell low grade gastric MALToma with evident B-symptoms. *Hepatogastroenterology*, 45, 2464-2467.

Isaacson, PG., Wotherspoon, Ac, Diss, TC. et al. (1991). Follicular colonization in B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am. Surg. Pathol.*, 75, 819-828.

Isaacson, P.G. (2001). The histopathology and immunohistology of gastric MALT lymphoma, in: *Surgical Pathology*, edited by Hauptman S., Dietel M. and Sobrinho-Simoes M, 18 European Congress of Pathology, Berlin, Leiben, ABW Wissenschaftsverlag, 422-422.

Jaffe, E., Harris, N. L., Stein, H. and Sardinian, J. W. (editors) (2001). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the hematopoetic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, Press.

Levine, MS., Pantongrag, BL., Aguilera, NS. et al. (1996). Non-Hodgkin lymphoma of the stomach: a cause of linitis plastica. *Radiology*, 207, 375-378.

Montalban, C., Castrillo, JM., Abraira, V. et al. (1995). Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann. Oncol.*, 6, 355-362.

Neubauer, A. (2001). Association between *Helicobacter pylori* infection and gastric MALT lymphoma, in-*Surgical Pathology*, edited by Hauptman S., Dietel M. and Sobrinho-Simoes M, 18 European Congress of Pathology, Berlin, Leiben, ABW Wissenschaftsverlag, 421-421.

Ott, C.Kirchner, T., Seidi, S. et al. (1993). Primary gastric lymphoma is rarely associated with Epstein-Barr virus. *Virchov Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 64, 287-291.

Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguey, L. et al. (1994). *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1267-1271.

Peng, SS., Tsang, YM., Lin, JT. et al. (1998). Radiographic and computed tomographic findings of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J. Formos. Med. Assoc.*, 97, 261-265.

Shimada, HM., Fukajama, Hayashi, Y. et al. (1997). Primary gastric T-cell lymphoma with and without human T-lymphotropic virus type 1. *Cancer*, 80, 292-303.

Smir, B. N. and Pulitzer, D. R. (1994). Multiple Lymphomatous Polyposis of the Gut. *J. Clin. Gastroenterol.*, 19, 139-142.

Takeshita, M., Iwashita, A., Kurihara, K. et al. (2000). Histologic and immunohistologic findings and prognosis of 40 cases of gastric large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24, 1641-1649.

Thiede, C, Morgner, A., Alpen, B. et al. (1997). What role does Helicobacter pylori eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology*, 113, 561-564.

Wotherspoon, SC, Ortiz, HC, Falzon, MR. et al. (1991). Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 338, 1175-1176.

Yoo, CC, Levine, MS., Furth, EE. et al. (1998). Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: radiographic findings in six patients. *Radiology*, 208, 239-243.

Yippel, K., Hokschi, B. and Zieren, HU. (1997). A rare stomach tumor - Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Chirurg*, 68, 540-542.

Zuckerberg, LR., Ferry, JA., Southern, JF. et al. (1990). Evaluation of histologic criteria for the diagnosis of the low-grade gastric lymphoma on endoscopic biopsy specimens. *Am. J. Surg. Pathol.*, 14, 1087-1099.

HYSTOPATHOLOGIE, IMMUNOHYSTOCHIMIE ET THERAPIE DES MALT LYMPHOMES

Slaviša JANČIĆ, Vuka KATIĆ, Stojan RADIĆ,
Miljan KRSTIĆ et Snežana JANČIĆ

*CUnique pour l'oncologie et Institut pour la pathologie du Centre clinique de Niš
et Institut pour la pathologie de la Faculte de medecine de Kragujevac*

La plupart des MALT lymphomes de l'estomac se forme dans l'antré et macroscopiquement est caractérisée par les bornes agues, par l'engraissement de la muqueuse ou par son ulcération. Le développement des MALToma est le processus de plusieurs étapes et la conséquence de l'infection chronique de Helicobacter pylori. Dans le stade précoce, la tumeur est bornée sur la muqueuse de l'estomac et c'est alors que sa croissance dépend de H. pylori stimulation immunologique indirecte, tandis que la régression se forme après la dérivation de cette bactérie. Pourtant la tumeur peut progresser en phase agressive avec l'invasion des couches profondes du mur gastrique et avec la dissémination dans les nœuds locaux lymphoïdes et dans lieux éloignés. Dans le stade avancé, les lymphomes MALT de l'estomac ne dépendent pas de la stimulation indirecte et ne répondent pas à H. pylori thérapie pour déracer.

MALT lymphoma. Further genetic developments such as complete inactivation of the tumor suppressant genes (p53 and p 16) and possible activation of c-wyoncogene by translocation or other disturbances can lead to the transformation of the MALT lymphoma into the MALT lymphoma of a high malignity level.

Key words: MALT lymphoma, stomach, morphology, therapy

Autor: Dr Slaviša Jančić, lekar, Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Sretena Mladenovića 4/25.

(Rad je Uredništvo primilo 27. februara 2002. godine)

