

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΟΝ

ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΟΝ

A

230



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
(Διευθύντρια: Καθ. Νίκη Αγγάντη)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ  
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"  
(Διευθυντής: Ν. Αποστολίδης)

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"  
Α' ΧΕΙΡ. ΚΛΙΝΙΚΗ  
(Διευθυντής: Επικ. Καθ. Π.Π. Βασιλόπουλος)

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΜΗ-ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑ  
ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ  
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ  
(Κλινικοεργαστηριακή μελέτη)

2

Από τον  
ΝΙΚΟΛΑΟ Γ ΚΕΛΕΣΗ  
Χειρουργό

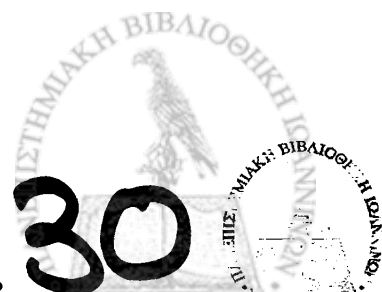
Κελέσης Νικόλαος Γ.

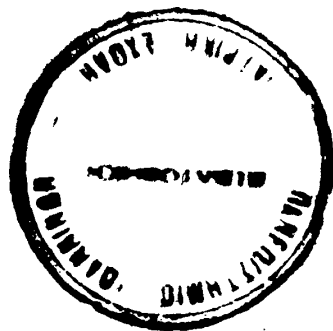
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2000

230





268/2002



611.33

ΚΕΠ

**"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα"**

**Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.**



168/2001



## Σύνθεση της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

**Αγνάντη Νίκη**

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος Ιατρικού  
Τμήματος, Επιβλέπουσα.

**Τσιάνος Επαμεινώνδας**

Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.

**Μπάη Μαρία**

Επίκουρος Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.

Απόστολος Βασίλειος

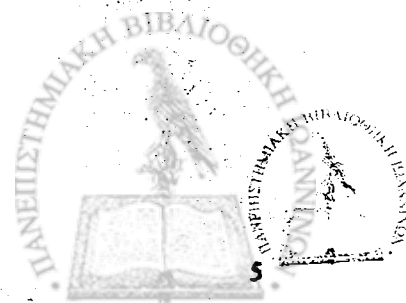
Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.

Φάνης Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.

Ευαγγελία Αικατερίνη

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Μέλος.



## Σύνθεση της Επαμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

**Αγνάντη Νίκη**

Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Τσιάνος Επαμεινώνδας**

Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Μπάη Μαρία**

Επίκ. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Βαράκης Ιωάννης**

Καθηγητής Ανατομίας Πανεπιστημίου  
Πατρών.

**Μαλάμου - Μήτση Βασιλική**

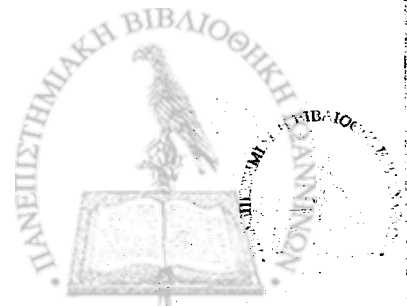
Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Φατούρος Μιχαήλ**

Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων.

**Στεφάνου Δημήτριος**

Αν. Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



**Στους γονείς μου  
Γιώργο και Κωνίνα**

Πατέρι μου, αγαπάω σε και μητέρα μου γιατί είστε οι άνθρωποι που με αγαπάτε. Γιατί είστε εκεί να με βοηθήσετε όταν είμαι άρρωστος, όταν είμαι χαλαρό, όταν είμαι χαρούμενος. Γιατί είστε εκεί να με ακούσετε, να με καταλάβετε, να με αγαπήσετε. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε τον δρόμο, να με οδηγήσετε, να με βοηθήσετε να περπατήσω. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε τον κόσμο, να με δείξετε τον ήλιο, να με δείξετε τον ουρανό. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε τον εαυτό μου, να με δείξετε τον χαρακτήρα μου, να με δείξετε τον τρόπο μου. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε τον Θεό, να με δείξετε τον Χριστό, να με δείξετε τον Πατέρα. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αγάπη, να με δείξετε την ελπίδα, να με δείξετε την πίστη. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αρετή, να με δείξετε την δικαιοσύνη, να με δείξετε την καλοσύνη. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την ομορφιά, να με δείξετε την απλότητα, να με δείξετε την ειλικρίνεια. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την ανδρεία, να με δείξετε την γενναίότητα, να με δείξετε την ανιδιοτέλεια. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αντοχή, να με δείξετε την υπομονή, να με δείξετε την ανιδιοτέλεια. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αγάπη, να με δείξετε την ελπίδα, να με δείξετε την πίστη. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αρετή, να με δείξετε την δικαιοσύνη, να με δείξετε την καλοσύνη. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την ομορφιά, να με δείξετε την απλότητα, να με δείξετε την ειλικρίνεια. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την ανδρεία, να με δείξετε την γενναίότητα, να με δείξετε την ανιδιοτέλεια. Γιατί είστε εκεί να με δείξετε την αντοχή, να με δείξετε την υπομονή, να με δείξετε την ανιδιοτέλεια.

**Στον Διευθυντή μου,  
δάσκαλο και φίλο Περικλή Βασιλόπουλο**

Εννοείται ότι ο φίλος μου ο Περικλής Βασιλόπουλος είναι ένας άνθρωπος που με αγαπάει. Είναι ένας άνθρωπος που με ακούει, που με καταλαβαίνει, που με βοηθάει. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει τον δρόμο, που με οδηγεί, που με βοηθάει να περπατήσω. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει τον κόσμο, που με δείχνει τον ήλιο, που με δείχνει τον ουρανό. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει τον εαυτό μου, που με δείχνει τον χαρακτήρα μου, που με δείχνει τον τρόπο μου. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει τον Θεό, που με δείχνει τον Χριστό, που με δείχνει τον Πατέρα. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει την αγάπη, που με δείχνει την ελπίδα, που με δείχνει την πίστη. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει την αρετή, που με δείχνει την δικαιοσύνη, που με δείχνει την καλοσύνη. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει την ομορφιά, που με δείχνει την απλότητα, που με δείχνει την ειλικρίνεια. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει την ανδρεία, που με δείχνει την γενναίότητα, που με δείχνει την ανιδιοτέλεια. Είναι ένας άνθρωπος που με δείχνει την αντοχή, που με δείχνει την υπομονή, που με δείχνει την ανιδιοτέλεια.





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου συνιστά σπάνιο κακοήγη όγκο που αντιστοιχεί στο 1 - 7% των όγκων που εντοπίζονται στο όργανο αυτό.

Παρά την πληθώρα των δημοσιεύσεων σχετικά με την αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων αυτών, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τον αποτελεσματικότερο τρόπο θεραπείας, και αυτό διότι, οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές, αρκετά λεμφώματα του στομάχου μελετώνται εκ παραλλήλου με άλλα του γαστρεντερικού σωλήνα, υπάρχει πληθώρα συστημάτων ταξινόμησης και σταδιοποίησης ενώ η ολοένα αυξανόμενη χρήση σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων όπως η μαγνητική τομογραφία και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία δημιουργούν τις περισσότερες φορές προβλήματα στην αναδρομική μελέτη των όγκων αυτών.

Τέλος παρά τον αναμφισβήτητο ρόλο της χειρουργικής στην αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων αυτών, η αυξανόμενη εφαρμογή συντηρητικών τρόπων θεραπείας όπως χημειοθεραπεία - ακτινοθεραπεία ως εναλλακτικές της χειρουργικής έχουν οδηγήσει αρκετούς ερευνητές στην αναθεώρηση του ρόλου της χειρουργικής στην αντιμετώπιση των μη Hodgkin NHL λεμφωμάτων του στομάχου.

Ο σκοπός της παρούσας κλινικοεργαστηριακής μελέτης είναι να αναλύσουμε τα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας, στα πρώιμα καθώς και στα προχωρημένα στάδια της νόσου.

Η μελέτη διαχωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος (Γενικό μέρος) γίνεται μία προσπάθεια όσο το δυνατόν πληρέστερης καταγραφής των μέχρι σήμερα στοιχείων που αφορούν στην αιτιολογία - διάγνωση, σταδιοποίηση, ταξινόμηση, θεραπεία και πρόγνωση των πρωτοπαθών μη-Hodgkin λεμφωμάτων του στομάχου.

Στο δεύτερο (Ειδικό μέρος) περιγράφονται με όσο το δυνατόν αναλυτικότερο τρόπο τα στοιχεία των ασθενών καθώς και τ' αποτελέσματα αλλά και τα συμπεράσματα που εξαγονται από τη μελέτη αυτή.

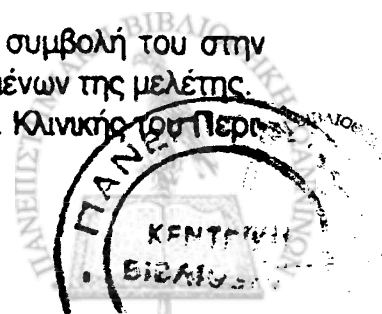
Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αγγάντη Νίκη για την επιλογή και ανάθεση του θέματος καθώς και για την αμέριστη συμπαράσταση και παρότρυνση σε όλα τα στάδια της μελέτης αυτής.

Ευχαριστώ επίσης την Επικ. Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Μπάη Μαρία, και τον Διευθυντή του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Περιφερειακού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών "ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ" κ. Αποστολικά Νικηφόρο για την συμβολή και καθοδήγησή τους στην ολοκλήρωση του αντίστοιχου κεφαλαίου της μελέτης μας.

Ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής, κ. Τσιάνο Επαμεινώνδα, Καθηγήτη Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Βαράκη Ιωάννη, Καθηγητή Ανατομίας Πανεπιστημίου Πατρών, κ. Μαλάμου-Μήτση Βασιλική, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Φατούρο Μιχαήλ, Αν. Καθηγητή Χειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και κ. Στεφάνου Δημήτριο, Αν. Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για το χρόνο που διέθεσαν να διαβάσουν την παρούσα μελέτη αλλά και για τις υποδείξεις τους.

Ευχαριστώ τον στατιστικολόγο κ. Γαλανό Αντώνιο, για την ουσιαστική συμβολή του στην στατιστική αξιολόγηση και απεικόνιση σε γραφικές παραστάσεις των δεδομένων της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Διευθυντή της Α' Χειρ. Κλινικής του Περιφερειακού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών κ. Κωνσταντίνου Γεωργίου.



φερικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ" Επικ. Καθηγητή Χειρουργικής του Παν/μίου Αθηνών, κ. Περικλή Βασιλόπουλο για την διαρκή και άοκνη συμπαράστασή του στην ολοκλήρωση της μελέτης, αλλά κυρίως γιατί σαν Δάσκαλος σε όλα τα χρόνια της συνεργασίας μας με έμαθε τι σημαίνει σοβαρή και υπεύθυνη δουλειά.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή .....	3
• Επίπτωση - Αιτιολογία .....	4
• Συμπτωματολογία .....	7
• Διάγνωση .....	11
• Σταδιοποίηση .....	17
• Ιστολογία, ανοσολογία λειτουργικές ιδιότητες του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (MALT) .....	22
- Ιστολογική ταξινόμηση .....	24
- Εξωλεμφαδενικά λεμφώματα γαστρεντερικού σωλήνα .....	26
- Χαμηλής κακοήθειας Β-κυτ. αρχής (μη NHL λεμφώματα) του στομάχου τύπου MALT .....	28
- Υψηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματα στομάχου .....	30
• Διαφορική διάγνωση .....	32
• Θεραπεία του λεμφώματος του στομάχου .....	34
- Χειρουργική θεραπεία .....	34
- Χημειοθεραπεία .....	43
- Θεραπεία των MALT λεμφωμάτων του στομάχου με εκρίζωση του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου .....	46
- Επείγοντα συμβάματα οφειλόμενα στην χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία .....	48
- Ακτινοθεραπεία .....	51
• Πρόγνωση .....	54

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

• Υλικό και Μέθοδος .....	65
• Θεραπεία .....	76
• Αποτελέσματα .....	78
• Συζήτηση .....	81
• Τελικά Συμπεράσματα .....	89
• Περίληψη .....	91
• Summary .....	93
• Βιβλιογραφία .....	95



---

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λέμφωμα του στομάχου συνιστά μία σχετικά σπάνια κακοήθη νόσο, η οποία αντιστοιχεί στο 1-7% των κακοήθων όγκων που αναπτύσσονται σ' αυτό το όργανο, ενώ αντιπροσωπεύει το 50-60% των λεμφωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα<sup>(1-4)</sup>. Πρόκειται συνήθως για μη-Hodgkin λέμφωμα, Β κυτταρικής σειράς, υψηλής κακοήθειας, αν και σε σημαντικό ποσοστό απαντούν και νεοπλασμάτα χαμηλής κακοήθειας. Το λέμφωμα του στομάχου αποτελεί τη συχνότερη εξωλεμφαδενική εντόπιση, αντιπροσωπεύοντας το 20%, περίπου, του συνόλου των μη Hodgkin λεμφωμάτων<sup>(5,6)</sup>.

Τα έτη 1983 και 1991 αποτελούν χρονολογίες σταθμούς στη μελέτη του λεμφώματος του στομάχου. Το 1983, δημοσιεύθηκαν δύο, φαινομενικά άσχετες μεταξύ τους, μελέτες. Η πρώτη αφορούσε την περιγραφή από τους Isaacson και Wright ενός ξεχωριστού τύπου λεμφώματος του στομάχου από Β κύτταρα, προερχομένου από το σχετιζόμενο με τους βλεννογόνους λεμφικό ιστό (Mucosa Associated Lymphoid Tissue MALT), που έμελλε να είναι ορόσημο για τη μελέτη της φυσικής εξέλιξης των λεμφωμάτων<sup>(7)</sup>.

Η αναγνώριση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου, ως ξεχωριστή οντότητα, με ιδιαίτερη κλινική πορεία και ιστολογικούς χαρακτήρες, οδήγησε στην επανεκτίμηση των λεμφωμάτων σχετικά με την προέλευση, τη σταδιοποίηση, και τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση<sup>(8,9)</sup>.

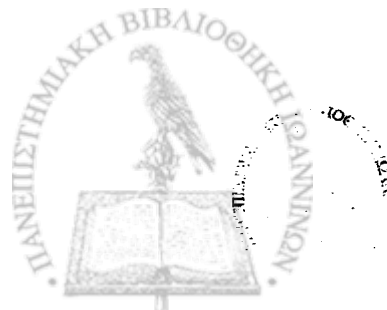
Η δεύτερη μελέτη, από τους Warren και Marshall<sup>(10)</sup>, αφορούσε την ανακάλυψη, το ίδιο έτος, ενός μικρού βακτηριδίου, γνωστού ως πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο (*Helicobacter Pylori*, HP), σε ασθενείς με λέμφωμα του στομάχου.

Αν και η συνύπαρξη πυλωρικού ελικοβακτηριδίου, πεπτικού έλκους και χρόνιας γαστρίτιδας ήταν γνωστή, το 1991 οι Wotherspoon και συνεργάτες<sup>(11)</sup> ανέδειξαν την ύπαρξη αυτού του βακτηριδίου σε ασθενείς με λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας, σε ποσοστό 92%.

Επιπλέον, μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι υπάρχει ανοσολογική διέγερση και πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων στα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα του στομάχου που σχετίζεται με την παρουσία του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου<sup>(6)</sup>.

Η κατανόηση του ρόλου του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου, στην αιτιοπαθογένεια του γαστρικού MALT λεμφώματος απετέλεσε την αφορμή στη διερεύνηση του ευεργετικού αποτελέσματος της θεραπείας εκρίζωσης του βακτηριδίου.

Η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει ανασκόπηση της εκτεταμένης αρθρογραφίας που σχετίζεται με το λέμφωμα του στομάχου, όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια, την ιστολογική εικόνα, τη σταδιοποίηση, και τις μεθόδους θεραπείας, ενώ ως κύριο σκοπό της έχει τη διερεύνηση του ρόλου της χειρουργικής θεραπείας, επί τη βάση της εμπειρίας που έχει αποκτηθεί από τη μελέτη και θεραπευτική αντιμετώπιση όλων των περιστατικών με πρωτοπαθές λέμφωμα στομάχου που νοσηλεύθηκαν στο Νοσοκομείο ο "Άγιος Σάββας", τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 1977 - Δεκέμβριος 1996.



## ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Ενώ τις τελευταίες έξι, περίπου, δεκαετίες παρατηρείται σταδιακή μείωση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος του στομάχου<sup>(12)</sup>, οι περιπτώσεις ασθενών με λέμφωμα του στομάχου αυξάνονται, ιδίως τα τελευταία χρόνια, αν και η συχνότητα του εξακολουθεί να παραμένει χαμηλή<sup>(13-15)</sup>.

Ο γαστρεντερικός σωλήνας συνιστά τη συχνότερη εξωλεμφαδενική εντόπιση των λεμφωμάτων, σε ποσοστό, περίπου, 66%, εκ των οποίων το 40-50% εντοπίζονται στο στόμαχο<sup>(16)</sup>. Εκ του συνόλου δε των λεμφωμάτων του στομάχου το 20-30% μπορούν να χαρακτηριστούν λεμφώματα τύπου MALT<sup>(17)</sup>.

Το λέμφωμα του στομάχου εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, απαντάται, όμως, συχνότερα μεταξύ της έκτης και της έβδομης δεκαετίας της ζωής. Όσον αφορά το φύλο, φαίνεται ότι υπάρχει ελαφρά επιβάρυνση των ανδρών σε σχέση με τις γυναίκες σε αναλογία, περίπου, 1,7:1 (Πίνακας 1)<sup>(18)</sup>.

Πίνακας 1: Ηλικία και κατανομή ανά φύλο

Συγγραφέας	Αριθμός ασθενών	Μέση ηλικία	Αναλογία ανδρών/γυναικών
Brooks & Enterline <sup>(7)</sup>	58	50	1,23:1
Burgess et al <sup>(18)</sup>	218	56	2,10:1
Cogliatti et al <sup>(9)</sup>	145	59	1,42:1
Dragosics et al <sup>(19)</sup>	105	64	1,02:1
Gobbi et al <sup>(20)</sup>	56	54,5	1,80:1
Hockey et al <sup>(21)</sup>	153	60	1,63:1
Rosen et al <sup>(22)</sup>	84	65	0,50:1
Solidoro et al <sup>(23)</sup>	65	57,5	1,57:1
Taal et al <sup>(24)</sup>	85	60	1,60:1
Weingrad et al <sup>(25)</sup>	76	58	1,23:1

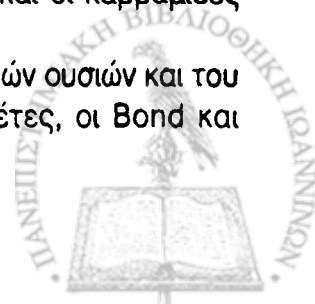
## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Αρκετοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως παθογενετικοί του λεμφώματος του στομάχου, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών.

Ενδιαφέρον έχει αποκτήσει ο ρόλος που διαδραματίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην αιτιολογία των μη Hodgkin λεμφωμάτων. Αυτή η υπόθεση έχει εστιαστεί κυρίως μεταξύ αγροτικών πληθυσμών<sup>(26-27)</sup>, και συγκεκριμένα μεταξύ ατόμων τα οποία εκτίθενται ή έχουν εκτεθεί σε διάφορα γεωργικά φάρμακα, όπως φαινοξυακετοξικό οξύ (phenoxyacetic acid), χλωροφαινόλες (chlorophenols)<sup>(28)</sup> και το εντομοκτόνο 2,4 D, ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως στη γεωργική βιομηχανία<sup>(29)</sup>.

Επίσης, μερικές κατηγορίες άλλων εντομοκτόνων έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου. Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες, οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες και οι καρβαμίδες περιλαμβάνονται στην παραπάνω κατηγορία.

Παρά τη συσχέτιση που φαίνεται να υπάρχει μεταξύ των παραπάνω χημικών ουσιών και του μη Hodgkin λεμφώματος, γεγονός που υποστηρίχθηκε σε αρκετές μελέτες, οι Bond και



συν<sup>(30)</sup>, σε εκτεταμένη ανασκόπηση πάνω σ' αυτό το ζήτημα, διέκριναν αντιφατικότητες όσον αφορά τον καρκινογόνο ρόλο των παραπάνω ουσιών και ιδίως των ζιζανιοκτόνων.

Όσον αφορά την κληρονομική προδιάθεση, φαίνεται ότι υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες<sup>(31)</sup>: η πρώτη αφορά τα μη Hodgkin λεμφώματα από Β κύτταρα με κυρίαρχη εντόπιση το γαστρεντερικό, που παρατηρείται αυξημένη επίπτωση σε νεαρούς ενήλικες με συγγένεια εξ αίματος, και η δεύτερη που αφορά τα λεμφαδενικά λεμφώματα στα οποία παρατηρείται αυξημένη επίπτωση σε ενήλικα άτομα, κυρίως γυναίκες, με συγγένεια εξ αίματος<sup>(32)</sup>.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στη διερεύνηση του ρόλου της κληρονομικότητας ως αιτιολογικού παράγοντα των μη-Hodgkin λεμφωμάτων συγκλίνουν στην υπόθεση της ύπαρξης κάποιας κληρονομικώς μεταδιδόμενης, υποκλινικής ανωμαλίας του ανοσολογικού συστήματος<sup>(33)</sup>. Μια τέτοια ανωμαλία είναι η υποανοσοσφαιραιμία. Οι Kiplen και συν<sup>(34)</sup> αναφέρουν 47πλάσιο κίνδυνο αδενοκαρκινώματος του στομάχου και 30πλάσιο λεμφώματος σε ασθενείς με υπογαμμασφαιραιμία.

Σε αντίθεση με άλλους τύπους καρκίνων, οι Yunis και συν<sup>(35)</sup> παρατήρησαν στα μη Hodgkin λεμφώματα μία αμοιβαία χρωματοσωμική μετάθεση. Για παράδειγμα, μεταξύ ασθενών με μη Hodgkin λέμφωμα, 65% εμφανίζουν 14+ χρωμόσωμα με αντικατάσταση γονιδίων της βαρείας αλυσού ανοσοσφαιρινών στο σκέλος 14q32.3, ενώ στα λιγότερο συχνά μη Hodgkin λεμφώματα από Τ κύτταρα εμφανίζεται τυπικά μία εκλεκτική αντικατάσταση των α υποδοχέων των γονιδίων των Τ κυττάρων στο σκέλος 14q11.2.

## ΛΕΜΦΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΚΑΙ ΠΥΛΩΡΙΚΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ (HP)

Το 1983, οι Warren και Marshall<sup>(10)</sup> ανακάλυψαν στο στόμαχο ασθενών νοσούντων από πεπτικό έλκος ένα σπειροειδή μικροοργανισμό που παρήγαγε ουρεάση (Εικόνες 1, 2). Αυτός ο μικροοργανισμός αργότερα ονομάστηκε πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο (*helicobacter pylori* - HP), και φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των λεμφωμάτων του στομάχου<sup>(11, 36-39)</sup>. Επιπλέον, το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο έχει ανευρεθεί και σε ασθενείς που πάσχουν από αδενοκαρκίνωμα του στομάχου<sup>(40)</sup>. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μερικοί ασθενείς με λέμφωμα του στομάχου παρουσιάζουν λεμφική υπερπλασία σ' αυτό το όργανο<sup>(41, 42)</sup>.

Ο φυσιολογικός στόμαχος στερείται οργανωμένου λεμφικού ιστού. Προκειμένου ν' αναπτυχθεί λέμφωμα θα πρέπει να προηγηθεί συγκέντρωση λεμφικού ιστού<sup>(43)</sup>. Εντός του επίκτητου λεμφικού ιστού δυνατόν να λάβει χώρα σειρά μοριακών μεταβολών που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη πρωτοπαθούς γαστρικού λεμφώματος<sup>(43)</sup>.

Ο στόμαχος συνιστά εχθρικό περιβάλλον για λοιμογόνους παράγοντες, δεδομένου ότι έχει χαμηλό ΡΗ, ενώ ο βλεννογόνος του είναι μη διαπερατός, στερείται Μ κυττάρων, και προστατεύεται από αντιγόνα με μια παχύρρευστη σπιβάδα βλέννης, καθώς και από το γαστρικό οξύ. Ως εκ τούτου τα ερεθίσματα που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οργανωμένου λεμφικού ιστού στο γαστρικό βλεννογόνο είναι περιορισμένα<sup>(44)</sup>.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η λοίμωξη από πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο σχετίζεται με συγκέντρωση οργανωμένου λεμφικού ιστού και σχηματισμό λεμφοζιδίων, ενώ άτομα που δεν έχουν προσβληθεί από αυτό το βακτηρίδιο σπανίως αναπτύσσουν τέτοιου είδους ιστό στο γαστρικό βλεννογόνο<sup>(11-17, 43)</sup>.

Σε μία εμπειριστατωμένη μελέτη των Genta και συν<sup>(39)</sup> ελήφθησαν πολυάριθμες βιοψίες από πολλαπλές περιοχές του στομάχου. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι σχεδόν πάντα αναπτύσσονταν λεμφοζίδια σε άτομα με λοίμωξη από πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο, ενώ δεν ανευρέθησαν σε υγιή άτομα.



Οι Wotherspoon και συν<sup>(11)</sup> απέδειξαν ότι ο επίκτητος αυτός λεμφικός ιστός παρουσίαζε μορφολογικούς χαρακτήρες σχετιζόμενους με αυτούς του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (Mucosa Associated Lymphoid Tissue -MALT), συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας λεμφοεπιθηλιακής βλάβης.

Αντιδραστικός γαστρικός λεμφικός ιστός δεν απαντάται αποκλειστικά σε περιπτώσεις λοίμωξης από πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο, αλλά δυνατόν, επίσης, να παρατηρηθεί και σε άτομα που έχουν προσβληθεί από συγγενικό προς το HP μικροοργανισμό, όπως το ελικοβακτηρίδιο *Helicobacterium*, καθώς και σε άτομα που πάσχουν από εντεροπάθεια<sup>(11)</sup>.

Το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο προσβάλλει το ήμισυ, περίπου, του πληθυσμού της Γης. Αν και η εμφάνισή του συνοδεύεται από την ανάπτυξη γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους, υπερτροφικής γαστρίτιδας και αδενοκαρκινώματος του στομάχου, η πλειονότητα των προσβεβλημένων ατόμων παραμένουν εφ' όρου ζωής ασυμπτωματικοί. Η εμφάνιση του πεπτικού έλκους αποδίδεται σε μεγάλο μέρος σ' αυτόν τον μικροοργανισμό, γεγονός που ενισχύεται από το ότι η εκκρίζωσή του με φάρμακα εμποδίζει την υποτροπή του έλκους<sup>(17,45,46)</sup>.

Η παρουσία του μικροοργανισμού στο στόμαχο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενοκαρκινώματος και λεμφώματος σε ποσοστό 40%, ακόμη και σε χώρες όπου τα νεοπλάσματα αυτά απαντούν σε χαμηλή συχνότητα<sup>(47)</sup>. Είναι προφανές όμως ότι θα πρέπει να υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες για την εμφάνιση αυτών των νόσων. Είναι πιθανόν ότι το ελικοβακτηρίδιο δεν προκαλεί την εμφάνιση της κακοήθους νεοπλασίας από μόνο του, αλλά ευαισθητοποιεί το όργανο στο οποίο αναπτύσσεται σε παράγοντες κινδύνου, με αποτέλεσμα την πυροδότηση του μηχανισμού καρκινογένεσης. Σε ενίσχυση αυτού του ισχυρισμού δύναται να αναφερθεί η Αφρική, όπου η αντίχνευση του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου προσεγγίζει σε ποσοστά το 100%, ενώ το πεπτικό έλκος ή ο γαστρικός καρκίνος είναι νόσοι ασυνήθεις<sup>(48)</sup>. Πιθανόν το βακτηρίδιο να αλληλεπιδρά με άλλους παράγοντες, όπως περιβαλλοντικούς, κοινωνικο-οικονομικούς ή γενετικούς<sup>(49-51)</sup>.

Διακόπτοντας τη φυσιολογική ανοσολογική λειτουργία του στομάχου, το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο προκαλεί τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος στο οποίο ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η οξειδωτική καταστροφή του DNA συμβαίνει σε αμφοτέρα τα επιθηλιακά και τα αιμοποιητικά κύτταρα<sup>(49)</sup>. Η αντίδραση του γαστρικού βλεννογόνου σχετίζεται και με παράγοντες, όπως η ηλικία του ασθενούς, γενετικές ή ανοσολογικές επιδράσεις, ποικιλίες των στελεχών του βακτηριδίου, διαιτητικές συνήθειες και άλλα περιβαλλοντικά αίτια.

Στην προσπάθεια να ριχθεί φως στην προέλευση και τη φυσική εξέλιξη των λεμφωμάτων του γαστρεντερικού, ανεπτύχθη τα τελευταία χρόνια η υπόθεση των λεμφωμάτων που απαντούν στον στόμαχο (MALT - mucosal associated lymphoid tissue)<sup>(52)</sup>.

Λεμφώματα τύπου MALT αναπτύσσονται και σε άλλα όργανα, όπως στους σιελογόνους αδένες, θυρεοειδή, πνεύμονα, μαστό, ουροδόχο κύστη, νεφρό, ήπαρ, δέρμα, θύμο αδένα κ.λ.π.<sup>(53-56)</sup>.

Ο ρόλος του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου στην αιτιοπαθογένεια του MALT λεμφώματος του στομάχου ποικίλλει στους διάφορους πληθυσμούς. Μία ομάδα μελέτης στη Γερμανία διαπίστωσε ύπαρξη του ελικοβακτηριδίου σε όλους τους ασθενείς με λέμφωμα στομάχου τύπου MALT<sup>(57)</sup>, ενώ ο Wotherspoon<sup>(11)</sup> στη βόρεια Ιταλία αναφέρει συχνότητα 92%. Οι Nakamura και συν<sup>(58)</sup>, στην Ιαπωνία, αναφέρουν συχνότητα εμφάνισης του ελικοβακτηριδίου σε χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα τύπου MALT σε ποσοστό 72%, ενώ οι Xu και συν<sup>(59)</sup>, στο Hong-Kong, σε ποσοστό 55%.

Η συχνότητα προσβολής των ασθενών από το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βάθος διήθησης του όγκου, το στάδιο της νόσου και το βαθμό κακοήθειας, όπως διαπιστώθηκε από διάφορες μελέτες<sup>(58)</sup>. Αυτό μπορεί να σημαίνει ή ότι το ελικοβακτηρίδιο εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια εξέλιξης του λεμφώματος ή ότι άλλοι παράγοντες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση πιο επιθετικών μορφών της νόσου.





Στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα του στομάχου τύπου MALT το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο αποτελεί αναγκαίο αντιγονικό οδηγό. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο επηρεάζει την ανάπτυξη των λεμφωμάτων, δρώντας κυρίως μέσω των T λεμφοκυττάρων (Intratumoral lymphocytes), τα οποία ανταποκρίνονται με ειδικό τρόπο στα αντιγόνα του HPI<sup>(43,60)</sup>.

Η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου ως μορφή θεραπείας αυτών των νόσων έχει αποκτήσει μεγάλη σημασία. Η κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τον ενοφθαλμισμό του μικροοργανισμού με την εμφάνιση αυτών των νόσων αποτελεί αληθινή πρόκληση για τους ερευνητές, όχι μόνο για την αντιμετώπιση του λεμφώματος του στομάχου, αλλά και των υπολοίπων λεμφωμάτων από B κύτταρα<sup>(61)</sup>.

## ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η συμπτωματολογία των ασθενών που πάσχουν από λέμφωμα του στομάχου ποικίλλει και δεν έχει ειδικούς χαρακτήρες, σε σημείο ώστε πολλές φορές να προσομοιάζει προς αυτή του αδενοκαρκινώματος ή και του πεπτικού έλκους. Αν και ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 4 έως 15 μήνες, εν τούτοις η αβληχρή φύση τους δυνατόν να καθυστερήσει τη διάγνωση<sup>(62)</sup>.

Ο πόνος στο επιγάστριο αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα, που πολλές φορές λανθασμένα μπορεί να εκληφθεί ως οφειλόμενος σε έλκος του στομάχου<sup>(63,64)</sup>.

Ακολουθούν σε συχνότητα το αίσθημα πληρώσεως, η ναυτία, ο έμετος και η ανορεξία, ενώ η απώλεια βάρους ιδίως στα αρχικά στάδια, δεν αποτελεί ιδιαίτερα χαρακτηριστικό σύμπτωμα<sup>(18,64)</sup>.

Στα υψηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα η απώλεια βάρους ( $\pm$  67%), καθώς και η ψηλαφητή μάζα ( $\pm$  20%) απαντούν πολύ πιο συχνά από ότι στα αντίστοιχα, χαμηλής κακοήθειας (απώλεια βάρους  $\pm$  37%, ψηλαφητή μάζα  $\pm$  7%)<sup>(65,66)</sup>.

Αν και το λέμφωμα του στομάχου είναι δυνατόν να καταλάβει μεγάλη έκταση πριν από τη διάγνωση, εν τούτοις σπανίως προκαλεί αποφρακτικά φαινόμενα. Η εξέλκωση του βλεννογόνου δυνατόν να συνοδευτεί από μέλαινες κενώσεις σε ποσοστό, περίπου, 25%, ενώ μαζική αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό σύστημα είναι ασυνήθης<sup>(67)</sup>. Σε μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών (>50), η αιμορραγία ως κύριο σύμπτωμα αναφέρεται σε ποσοστό 2-38% (κατά μέσο όρο 20%), ενώ η διάτρηση σε ποσοστό μόνον 0-5% (μέσος όρος 1%) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Αιμορραγία ή διάτρηση ως αρχικές εκδηλώσεις ασθενών με λέμφωμα του στομάχου.

Συγγραφείς	Έτος	Αριθμός Ασθενών	Αιμορραγία %	Διάτρηση %
List <sup>(68)</sup>	1974-84	52	15 (29%)	0
Jager <sup>(69)</sup>	1972-77	66	12 (18%)	0
Solidoro <sup>(23)</sup>	1962-85	65	24 (37%)	0
Gobbi <sup>(20)</sup>	1975-85	76	3 (4%)	1 (1%)
Cogliatti <sup>(9)</sup>	1969-87	145	36 (25%)	2 (1%)
Radaszkiewicz <sup>(70)</sup>	1974-88	152	33 (22%)	0
Schwarz <sup>(3)</sup>	1980-90	56	13 (23%)	3 (5%)
Taal <sup>(71)</sup>	1970-91	119	14 (12%)	5 (4%)
Tondini <sup>(72)</sup>	1972-91	98	10 (10%)	0
Amer <sup>(73)</sup>	1979-90	94	2 (2%)	0
Montalban <sup>(65)</sup>	1963-93	143	54 (38%)	0
Σύνολο		1066	216 (20%)	11 (1%)

Ψηλαφητή μάζα στο επιγάστριο αναφέρεται σε ποσοστό, περίπου, 20%<sup>(69,74)</sup>, ενώ ψηλαφητοί λεμφαδένες ή ηπατοσπληνομεγαλία αποτελούν εκδηλώσεις προχωρημένου σταδίου και είναι γενικά ασυνήθεις στο πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου<sup>(75)</sup>. Συμπτώματα τα οποία σπανίως αναφέρουν οι ασθενείς είναι οι νυκτερινοί ιδρώτες ή πυρετός.

Στον Πίνακα 3 αναγράφονται τα συχνότερα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζεται το πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου, σε εκατοστιαία αναλογία, επί τη βάσει μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών.

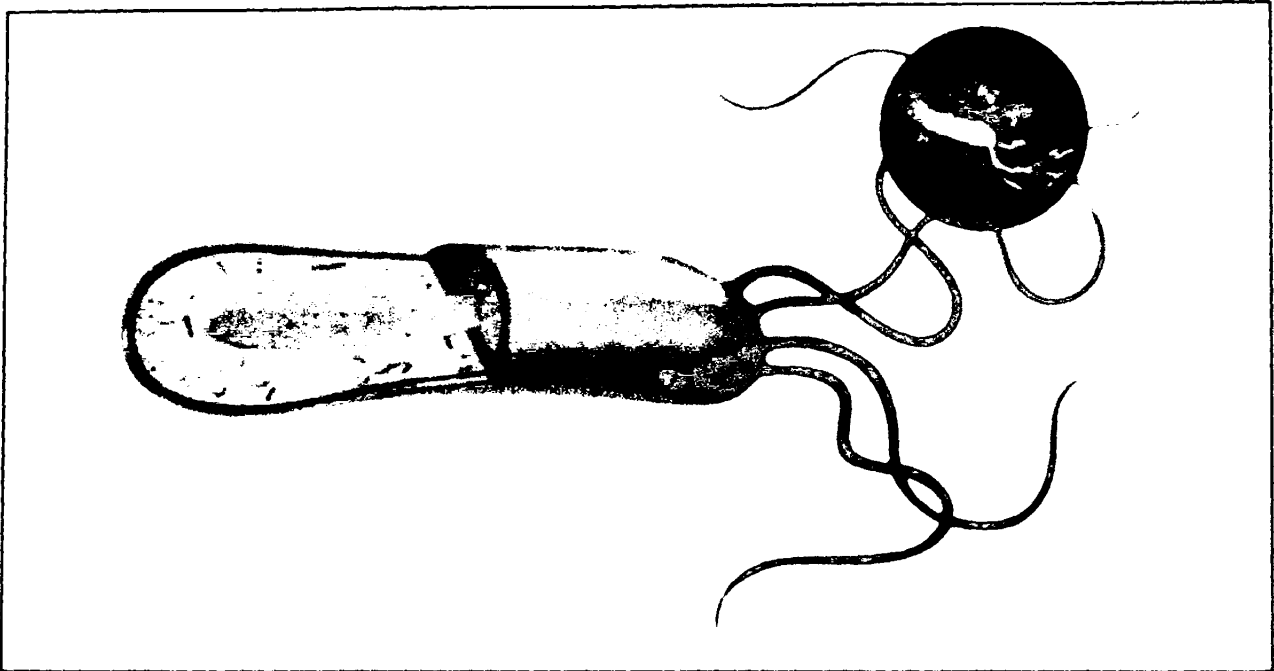
Πίνακας 3: Συχνότητα των συμπτωμάτων ασθενών με πρωτοπαθές μη Hodgkin λέμφωμα του στομάχου (%).										
Συγγραφείς	Αριθμός Ασθενών	Κοιλιακό Ναυτία/				Απώλεια Ψηλαφητή				
		άλγος	Έμετος	Ανορεξία	Αδυναμία	βάρους	μάζα	Αιμορραγία	Διάρρηση	
Brooks and Enterline <sup>(17)</sup>	58	78	14	32	10	4	40	20	20	-
Burgess et al <sup>(18)</sup>	218	79	-	18	46	-	59	24	25	-
Cogliatti et al <sup>(9)</sup>	145	68	36*	-	-	-	50	-	25	1
Hockey et al <sup>(21)</sup>	153	70	-	14	7	3	15	1	9	-
Jaser et al <sup>(69)</sup>	66	83	39*	18	-	32	21	18	-	-
Loehr et al <sup>(79)</sup>	63	72	18*	-	-	-	53	27	17	-
Solidoro et al <sup>(23)</sup>	65	82	-	48	-	-	45	13	37	-
Taal et al <sup>(24)</sup>	65	85	38	22	-	-	63	-	11	2

\* Σ' αυτές τις περιπτώσεις τα συμπτώματα ναυτία-έμετος αναφέρονται ως ταυτόσημα.

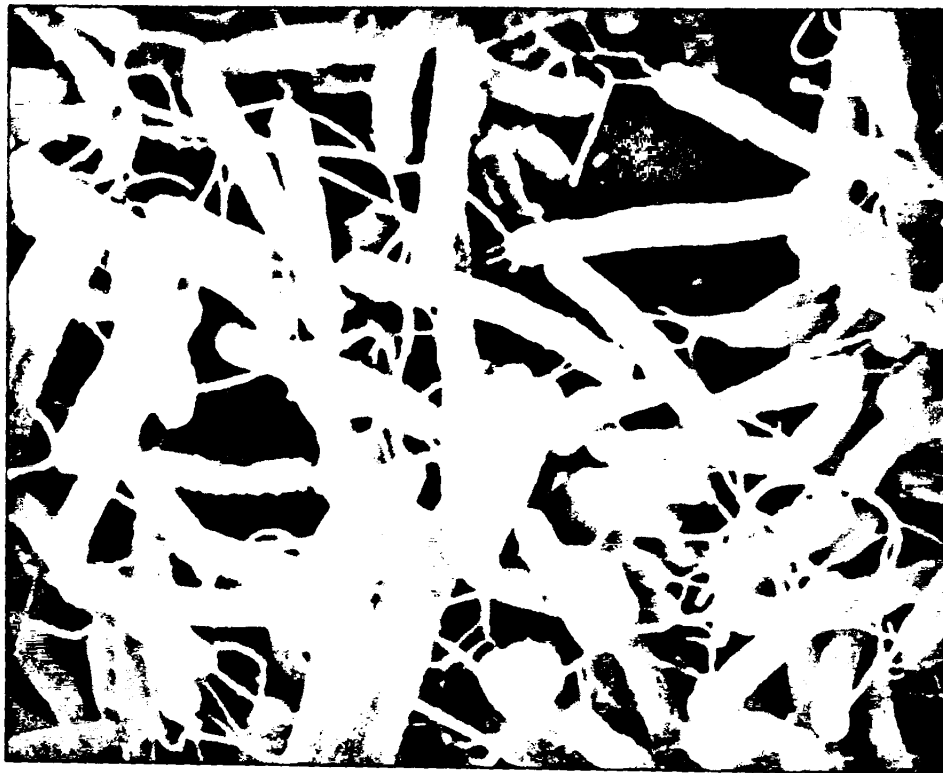
Όσον αφορά την εντόπιση του νεοπλασματος φαίνεται ότι το άντρο και το μέσο τριτημόριο του στομάχου συνιστούν τις συχνότερες θέσεις σε ποσοστό, περίπου, 75%, ενώ ο εγγύς στόμαχος στο υπόλοιπο<sup>(76-79)</sup>.

Τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα από Β κύτταρα τύπου MALT εμφανίζονται κυρίως στους ηλικιωμένους, χωρίς όμως να αποκλείονται οι νεώτερες ηλικίες, ενώ η εντόπισή τους αφορά κυρίως το πυλωρικό άντρο.





Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του ΗΡ. Σε επιμήκη διατομή διακρίνεται το γεννητικό υλικό στο κέντρο του βακτηριδίου



Εικόνα 2. Το ΗΡ όπως φαίνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Διακρίνονται οι μακριές βλεφαρίδες.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η προεγχειρητική εκτίμηση ασθενούς με λέμφωμα του στομάχου επιτυγχάνεται με το συνδυασμό κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων<sup>(80)</sup> (Πίνακας 4).

Πίνακας 4	
<b>Κλινική εκτίμηση:</b>	Ιστορικό, κλινική εξέταση, περιλαμβανομένων της ωτοσκόπησης, ρινοσκόπησης, λαρυγγοσκόπησης. Εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς σύμφωνα με τις προδιαγραφές της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO).
<b>Αιματολογικές Εξετάσεις:</b>	Γενική αίματος, ΤΚΕ, οστεομελετική βιοψία για μορφολογία των κυττάρων και ανοσοφαινότυπο.
<b>Βιοχημικές Εξετάσεις:</b>	Ηπατικός έλεγχος, ηλεκτροφορήση πρωτεϊνών - ανοσοηλεκτροφορήση, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ασβέστιο και φώσφορος, LDH και Β <sub>2</sub> μικροσφαιρίνη.
<b>Ακτινολογικές Εξετάσεις:</b>	Ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία θώρακος εφ' όσον υπάρχει υποψία βλάβης στην απλή ακτινογραφία, αξονική τομογραφία ανώ, κάτω κοιλίας και πυέλου, ολόσωμο σπινθηρογράφημα με <sup>67</sup> Gallium, ειδικά στα υψηλού βαθμού κακοήθους λεμφώματα.
<b>Λήψη Βιοψιών:</b>	Ενδοσκόπηση με λήψη πολλαπλών βιοψιών για ιστολογική εξέταση και ανοσοφαινότυπο.
<b>Σταδιοποίηση:</b>	Ενδοσκόπηση, ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία, αξονική τομογραφία (σπειροειδής με υποτονία) <sup>(81)</sup> .

Η ακτινολογική εξέταση με βαριούχο γέυμα αποκαλύπτει τη βλάβη αν και συνήθως αυτή εκλαμβάνεται ως αδενοκαρκίνωμα, ενώ σε ποσοστό 10%, περίπου, εκλαμβάνεται ως καλόηθες έλκος του στομάχου.

Σε λέμφωμα του στομάχου πρώιμου σταδίου η ενδοσκόπηση καθώς και ο ακτινολογικός έλεγχος αποτελούν μη επαρκή διαγνωστικά μέσα επειδή λείπουν χαρακτηριστικά μορφολογικά ευρήματα, όπως η ελκωτική πολυποειδής μάζα ή η πάχυνση των γαστρικών πτυχών<sup>(82)</sup>. Η εικόνα της πρώιμης βλάβης (early lymphoma) δύσκολα διακρίνεται από μη νεοπλασματικές βλάβες με λεμφοειδή διήθηση, όπως το ψευδολέμφωμα του στομάχου ή η αντιδραστική λεμφοειδής υπερπλασία (Reactive Lymphoid Hyperplasia, RLH)<sup>(52)</sup>.

Ακόμα και η ιστολογική μελέτη των ιστοτεμαχίων που λαμβάνονται με πολλαπλές βιοψίες δεν επιβεβαιώνει πάντα τη διάγνωση του κακοήθους λεμφώματος, ειδικά για τον τύπο του μικρού λεμφοκυτταρικού ή αυτού του χαμηλής κακοήθειας. Γι' αυτό από τους Tada και συν<sup>(83, 84)</sup> προτάθηκε η τεχνική της εκτομής τμήματος του βλεννογόνου και υποβλενογονίου, 1,0 - 2,5 εκ, που φέρει τη βλάβη, μέσω της ενδοσκόπησης (endoscopic mucosal resection) ή αλλιώς (strip off biopsy). Παρόμοια τεχνική χρησιμοποιείται και για την τοπική εκτομή επιπολής πρώιμων γαστρικών καρκίνων, αδενωμάτων ή μικρών υποβλενογονίων βλαβών, όπως λιπώματα ή καρκινοειδή<sup>(85)</sup>.

Η τεχνική είναι απλή, εύκολη και ασφαλής, μέσω της οποίας δίνεται η δυνατότητα να τεθεί η οριστική διάγνωση των πρώιμων λεμφωμάτων του στομάχου χωρίς να απαιτείται ανοικτή βιοψία ή λαπαροτομία.



Το υπερηχοτομογράφημα της άνω κοιλίας, καθώς και η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, είναι χρήσιμα διαγνωστικά μέσα προκειμένου να αποκτηθούν πληροφορίες για την έκταση του όγκου, την επέκτασή του στους γύρω ιστούς, καθώς και την ύπαρξη ή μη διογκωμένων λεμφαδένων. Παρ' όλα αυτά, η αξονική τομογραφία κοιλίας δεν θεωρείται αρκετά ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδος στην ανίχνευση ανωμαλιών του τοιχώματος του στομάχου ή διογκωμένων επιχωρίων λεμφαδένων. Η ανατομία του γαστρικού τοιχώματος και οι παχύνσεις που προκαλούνται από το νεόπλασμα απεικονίζονται καλύτερα με τη σπειροειδή αξονική τομογραφία με υποτονία, αφού προηγουμένως ο ασθενής λάβει σκιαγραφική ουσία<sup>(81)</sup>.

Η απεικόνιση των λεμφαδένων της ρίζας του μεσεντερίου δεν είναι ευχερής, επειδή το λεπτό και το παχύ έντερο δεν πληρούνται από σκιαγραφικό υλικό. Συνεπώς, η αξονική τομογραφία κοιλίας με παράλληλη σκιαγράφιση του λεπτού εντέρου αποτελούν την πλέον ευαίσθητη τεχνική για την εντόπιση διογκωμένων οπισθοπεριτοναϊκών ή μεσεντερίων λεμφαδένων<sup>(86)</sup>.

Η γαστροσκόπηση με ταυτόχρονη λήψη πολλαπλών βιοψιών αποτελεί την πλέον αξιόπιστη και αποτελεσματική διαγνωστική μέθοδο, σε ποσοστό, περίπου, 75% των περιπτώσεων. Με τη γαστροσκόπηση αποκαλύπτονται συνήθως τρεις μακροσκοπικές μορφές<sup>(24, 87)</sup>, α) η ελκωτική (45-50%), β) η διάχυτη διηθητική (20-25%), και γ) η πολυποειδής (25-30%).

Η ελκωτική μορφή εμφανίζεται, συνήθως, με μεγάλα έλκη με χαρακτηριστικούς μακρείς λεπτούς και αστεροειδείς κλάδους, μερικοί των οποίων κατανέμονται επιπολής και μερικοί εισδύουν σε βάθος, ενώ άλλα έλκη είναι μικρά με πολλαπλές διαβρώσεις στην κορυφή των πτυχών που σχηματίζουν οι όζοι του όγκου.

Στη διηθητική μορφή παρατηρούνται μεγάλοι όζοι ή υπερτροφικές πτυχές, που μερικές φορές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθούν από οντότητες όπως η πλαστική λινίτις σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή η υπερτροφική γαστρίτις (νόσος του Menetrier).

Η πολυποειδής μορφή μερικές φορές εμφανίζεται ως μία μικρή πολυποειδής μάζα. Αυτός ο τύπος θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από το γαστρικό καρκίνο ή το λειομύωμα του στομάχου. Οι διακοπόμενες πτυχές του βλεννογόνου συνηγορούν περισσότερο για κακόηθες λέμφωμα.

Εξ αιτίας της υποβλεννογονίου εντόπισης της βλάβης, ιδίως στο διάχυτο διηθητικό καθώς και τον πολυποειδή τύπο, οι βιοψίες δυνατόν να είναι ψευδώς αρνητικές, αποκαλύπτοντας μία μη ειδική γαστρίτιδα. Συνεπώς, θα πρέπει να λαμβάνονται κατ' ελάχιστο δέκα βιοψίες<sup>(71)</sup>.

Σε μία σειρά 93 ασθενών<sup>(71)</sup>, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση και βιοψία, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μακροσκοπικής μορφολογίας και του σταδίου ή του βαθμού κακοήθειας (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Συσχέτιση της ενδοσκοπικής εικόνας προς το στάδιο ή το βαθμό κακοήθειας.			
Ενδοσκοπική εικόνα	Στάδιο I (No 67)	Στάδιο II (No 26)	Σύνολο (No 93)
A. Εξέλκωση	29	12	41 (44%)
Διάχυτη διήθηση	14	3	17 (18%)
Πολυποειδής	24	11	35 (38%)
Ενδοσκοπική εικόνα	Χαμηλού βαθμού κακοήθειας NHL (No 38)	Υψηλού βαθμού κακοήθειας NHL (No 48)	Σύνολο (No 86)
B. Εξέλκωση	19	17	36 (42%)
Διάχυτη διήθηση	7	10	17 (20%)
Πολυποειδής	12	21	33 (38%)

Αν και ο διάχυτος τύπος εμφανίζεται συχνότερα σε λεμφώματα σταδίου I, αυτό δεν συνιστά εύρημα στατιστικώς σημαντικό.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (Endoscopic Ultra Sonography EUS) με την οποία είναι εφικτή η εκτίμηση της επέκτασης του όγκου στο τοίχωμα του στομάχου καθώς και η διερεύνηση της ύπαρξης διογκωμένων λεμφαδένων εγγύς του τοιχώματος<sup>(88-90)</sup>.

Η ακρίβεια της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας φαίνεται ότι προσεγγίζει αυτή της αξονικής τομογραφίας καθώς και των διεγχειρητικών ευρημάτων<sup>(91)</sup>.

Με τη μέθοδο αυτή η τοπική επέκταση του λεμφώματος αποκαλύπτεται με ακρίβεια περίπου, 80-90%, ενώ η ευαισθησία της μεθόδου στην εκτίμηση των επιχωρίων λεμφαδένων παύει από 45-90% συγκριτικά με την ιστολογική εξέταση<sup>(89, 92)</sup>.

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία φαίνεται ότι πλεονεκτεί της ενδοσκόπησης, σε ότι αφορά την εκτίμηση της έκτασης της νόσου. Σε μία μελέτη έχει αναφερθεί ότι η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία αναγνώρισε τη διήθηση σε ένα κατά τα άλλα ομαλό ή φυσιολογικό ενδοσκοπικά βλεννογόνο σε περισσότερους από το 50% των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα<sup>(89)</sup>.

Δεν είναι βέβαιο κατά πόσο αυτή η μέθοδος μπορεί με ακρίβεια να προσδιορίσει την εξαιρεσιμότητα του όγκου, αλλά φαίνεται ότι αποτελεί μέθοδο ευαίσθητη στο να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία.

Η μείωση, ή η εξαφάνιση του όγκου από το τοίχωμα του στομάχου, καθώς και των διογκωμένων λεμφαδένων αποτελούν τις καλύτερες αποδείξεις απαντητικότητας στη θεραπεία<sup>(89)</sup>.

Το τοίχωμα του φυσιολογικού στομάχου εμφανίζει πέντε λεπτά στρώματα διαφορετικής ηχογένειας κάθε ένα από τα οποία παριστά ένα συγκεκριμένο ανατομικό σχηματισμό<sup>(93, 94)</sup> (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Απεικόνιση των τοιχωμάτων του στομάχου στην ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία.

Ενδοσκοπική Υπερηχοτομογραφία	Ανατομικοί σχηματισμοί
Πρώτο υπερηχογενές στρώμα	Επιπολής βλεννογόνος - Υγρά στομάχου
Δεύτερο υποηχογενές στρώμα	Εν τω βαθει βλεννογόνος και βλεννογόνα μίκτη στιβάδα
Τρίτο υπερηχογενές στρώμα	Υποβλεννογονικός χιτών
Τέταρτο υποηχογενές στρώμα	Μυϊκός χιτών
Πέμπτο υπερηχογενές στρώμα	Ορογόνος - Εφαπτόμενοι σχηματισμοί

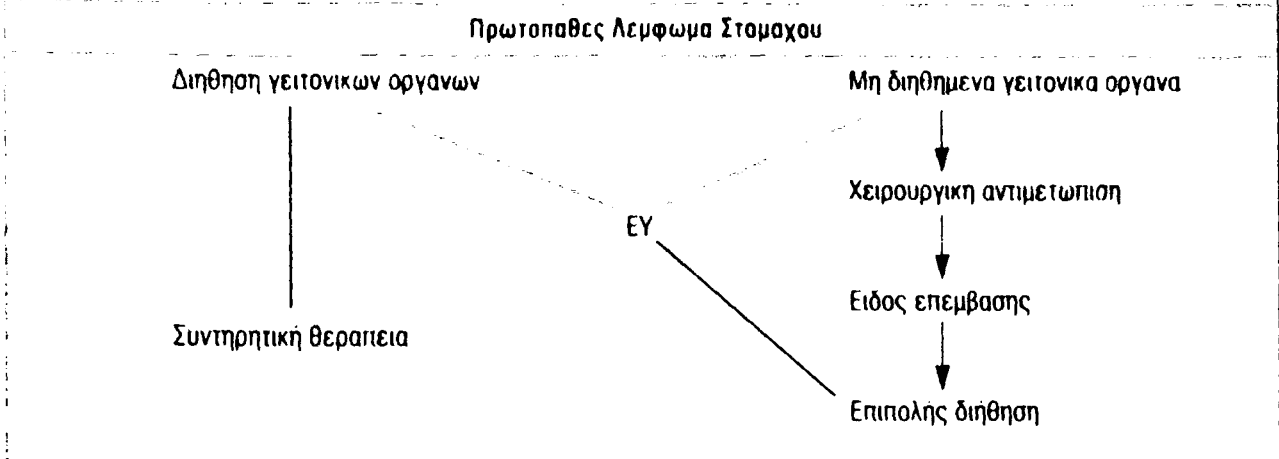
Η υπερηχοτομογραφική ενδοσκοπική απεικόνιση του πρώιμου πρωτοπαθούς γαστρικού λεμφώματος συνίσταται σε ανώμαλη πάχυνση του δευτέρου και τρίτου στρώματος, με διατήρηση, όμως, της ευκρίνειας των στρωμάτων.

Σε προχωρημένες μορφές της νόσου η πάχυνση είναι διάχυτη και επιπλέον δεν απεικονίζεται η στρωμάτωση, κάτι που έχει ως συνέπεια τη δυσχέρεια της διάκρισης των διαφόρων κακοήθων όγκων του στομάχου (Εικόνες 3, 4, 5, 6).

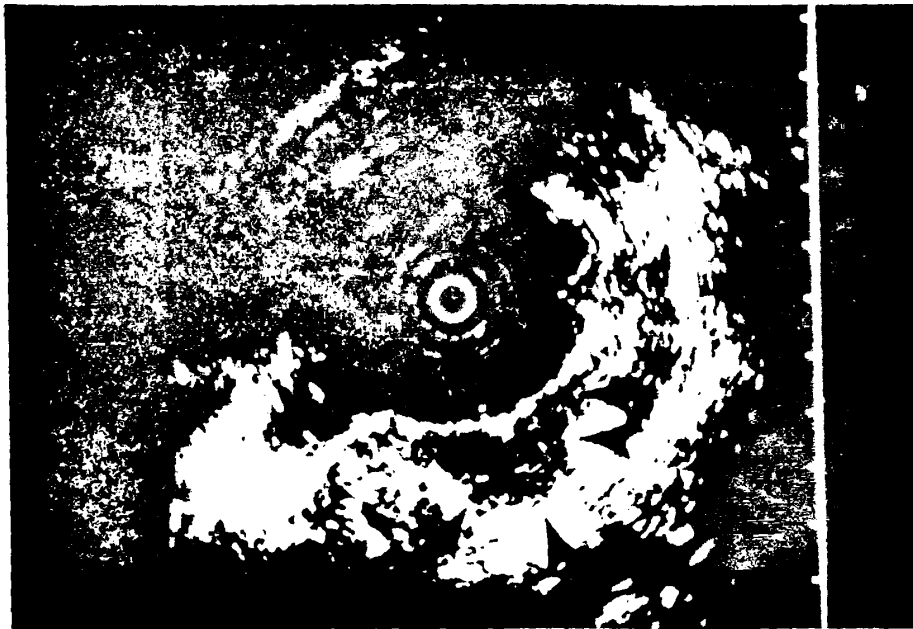
Η εφαρμογή της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας του στομάχου έχει βοηθήσει επιπλέον στο να εντοπίζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο, να εμφανίσουν αιμορραγία ή διάτρηση, αλλά και για την εκτίμηση της απαντητικότητας στη θεραπεία, όπως τονίστηκε λίγο πιο πριν (Πίνακας 7).



Πινακας 7: Ο ρολος της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας (ΕΥ) στη θεραπεία του λεμφώματος του στομάχου



## ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΝΗΛ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



Εικόνα 3. Υποηχώγερης παχυνση του γαστρικού τοιχώματος (βελή), κάτω από μια εξέλκωση.



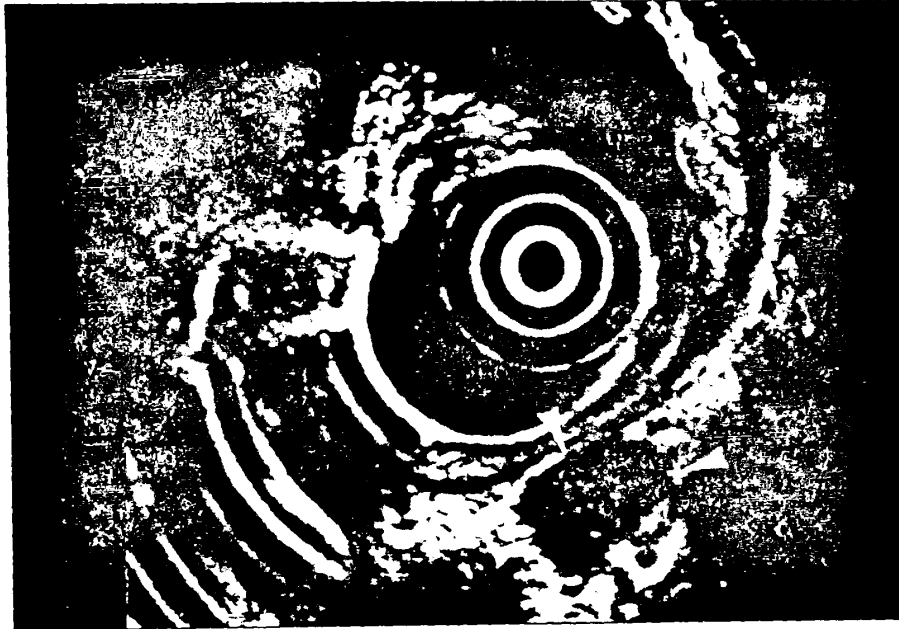
Εικόνα 4. Οξεία φλεγμονή του στομάχου (H&E, 10x). (Μακροφάγοι φάγη)



Εικόνα 5. Οξεία φλεγμονή στομάχου (γυμνωμένη οξεία βλάβη)







Εικόνα 6. Διηθημένος λεμφαδένας σε στομάχο με NHL, σμαλά περιγεγραμμένος και υποηχωγενούς σήματος (βέλη).

## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Αν και το λέμφωμα του στομάχου συνιστά τη συχνότερη εξωλεμφαδενική εντόπιση των λεμφωμάτων, δεν υπάρχει ιδιαίτερο σύστημα σταδιοποίησης. Οι περισσότεροι μελετητές χρησιμοποιούν το σύστημα Ann Arbor<sup>(19)</sup> που χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση των λεμφωμάτων των λεμφαδένων, τροποποιημένο κατά Musshoff (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Σταδιοποίηση λεμφώματος του στομάχου κατά Musshoff

Στάδιο IE	Νεόπλασμα εντοπιζόμενο στο τοίχωμα του στομάχου
Στάδιο IIE1	Διήθηση στομάχου και γειτονικών λεμφαδένων
Στάδιο IIE2	Διήθηση στομάχου και περιοχικών λεμφαδένων
Στάδιο III	Διήθηση των λεμφαδένων πάνω και κάτω από το διάφραγμα, ή και του σπλήνα
Στάδιο IV	Διήθηση διαφόρων οργάνων, όπως ήπαρ, οστά, πνεύμονες, νεφροί κ.λ.π.

Σ' αυτό το σύστημα σταδιοποίησης υπάρχουν δύο στοιχεία που δημιουργούν μερικά προβλήματα στην ευρεία χρησιμοποίησή του.

**Πρώτον:** Η σταδιοποίηση Ann Arbor βασίστηκε στα αποτελέσματα της κλινικο-παθολογοανατομικής μελέτης της νόσου Hodgkin, ενώ τα περισσότερα πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου είναι μη Hodgkin.

**Δεύτερον:** Το σύστημα αυτό δεν περιλαμβάνει μία ουσιώδη παράμετρο που είναι το βάθος της διήθησης του τοιχώματος, ένα σημαντικό, δηλαδή, προγνωστικό δείκτη.

Η τροποποίηση κατά Musshoff έγινε το 1977 και έκτοτε χρησιμοποιείται ευρέως. Το 1994, το παραπάνω σύστημα αναδιατυπώθηκε και δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση σε μία ξεχωριστή παράμετρο "την επέκταση τοπικά του όγκου στους γειτονικούς ιστούς". Έτσι, τα στάδια III και IV συγχωνεύθηκαν σε ένα, θεωρώντας ότι αποτελούν ήδη γενικευμένη νόσο<sup>(20)</sup>. Προσέπι προτάθηκε και η υποδιαίρεση του σταδίου I σε I<sub>1</sub> (διήθηση βλεννογόνου ± υποβλεννογονίου) και σε I<sub>2</sub> (διήθηση μυϊκού ± ορογόνου)<sup>(25, 26)</sup>.

Μετά τις τελευταίες τροποποιήσεις, και με τη βοήθεια της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας (EUS), για την εκτίμηση της τοπικοπεριοχικής επέκτασης του όγκου, η σταδιοποίηση του μη Hodgkin λεμφώματος του στομάχου έχει λάβει την τελική της μορφή όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 9, η οποία γίνεται αποδεκτή από το σύνολο, σχεδόν, των μελετητών<sup>(20)</sup>.

Επανεκτιμώντας τη βιολογική συμπεριφορά αυτού του όγκου και ιδιαίτερα τη σχέση της ανατομικής επέκτασης με την πρόγνωση, δημιουργείται η ανάγκη διατύπωσης ενός καινούργιου συστήματος σταδιοποίησης.

Το καινούργιο, κατά κάποιον τρόπο σύστημα, χρησιμοποιεί τους τρεις παράγοντες που συνεκτιμώνται στο TNM σύστημα, με τη λογική ότι πρώτον, οι περισσότερες περιπτώσεις λεμφώ-



**Πίνακας 9:** Σταδιοποίηση του μη Hodgkin λεμφώματος του στομάχου. (Αναδιατύπωση της τροποποιημένης κατά Musshoff ταξινόμησης Ann Arbor)<sup>(80)</sup>.

<b>Στάδιο</b>	<b>I</b>	: Όγκος εντοπιζόμενος στο στομάχο.
	<b>I<sub>1</sub></b>	: Διήθηση εντοπιζόμενη στο βλεννογόνο ή και υποβλεννογόνιο.
	<b>I<sub>2</sub></b>	: Διήθηση μυϊκού ή και ορογόνου.
<b>Στάδιο</b>	<b>II</b>	: Όγκος με ενδοκοιλιακή επέκταση. Διήθηση λεμφαδένων.
	<b>II<sub>1</sub></b>	: Τοπική διήθηση, (περιγαστρικοί λεμφαδένες).
	<b>II<sub>2</sub></b>	: Διήθηση απομακρυσμένων λεμφαδένων, (μεσεντέριοι, παραορτικοί, παραπυλαίοι, πνευμονικοί, βουβωνικοί).
<b>Στάδιο</b>	<b>III-E</b>	: Επέκταση του όγκου από τον ορογόνο σε παρακείμενα όργανα ή ιστούς (III-E (πάγκρεας), III-E (κόλον), III-E (λεπτό έντερο)). Εκεί που υπάρχει και διήθηση λεμφαδένων τότε στο στάδιο υποδηλώνεται και η ομάδα των αδένων και το διηθημένο όργανο, π.χ. III-E <sub>1</sub> (πάγκρεας).
<b>Στάδιο</b>	<b>III-IV</b>	: Διάσπαρτη μεταστατική νόσος, π.χ. διήθηση μυελού των οστών, ήπατος ή λεμφαδένων πάνω από το διάφραγμα.

ματος του στομάχου έχουν μη περιοχική κατανομή, κάτι που δεν συμβαίνει με το λέμφωμα που εντοπίζεται στους λεμφαδένες και δεύτερον, οι τρεις αυτοί παράγοντες που αναφέρονται στην TNM κατάταξη επηρεάζουν την πρόγνωση.

Έτσι, σύμφωνα με το TNM σύστημα (Πίνακας 10) η επιβίωση ελαττώνεται σημαντικά στους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο, ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών τροποποιείται ανάλογα με το στάδιο βάσει της TNM κατάταξης<sup>(97)</sup>.

**Πίνακας 10:** Σταδιοποίηση των λεμφωμάτων του στομάχου σύμφωνα με το TNM σύστημα

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M	5ετής επιβίωση (%)
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	100,0
II	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	88,9
	T <sub>2</sub> T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub> N <sub>1</sub> N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	
III	T <sub>4</sub> T <sub>5</sub>	Any n	M <sub>0</sub>	52,1
	Any T	N <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	M <sub>0</sub>	
IV	Any T	Any N	M <sub>1</sub>	25,0

Όπου:

T<sub>1</sub> : Ο όγκος διηθεί το βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνιο.

T<sub>2</sub> : Ο όγκος διηθεί το μυϊκό χιτώνα.

T<sub>3</sub> : Ο όγκος διηθεί τον υπορογόνο χιτώνα.

T<sub>4</sub> : Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο, όχι όμως τους γειτονικούς ιστούς.

T<sub>5</sub> : Ο όγκος διηθεί τους παρακείμενους ιστούς.

N<sub>0</sub> : Δεν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες.

N<sub>1</sub> : Μετάσταση στους λεμφαδένες που βρίσκονται εντός 3 εκ. από τον όγκο.

N<sub>2</sub> : Μετάσταση στους λεμφαδένες που βρίσκονται περισσότερο από 3 εκ. από τον όγκο ή κατά μήκος της αριστερής γαστρικής, της κοινής ηπατικής, της σπληνικής αρτηρίας ή της κοιλιακής αορτής.

N<sub>3</sub> : Διήθηση των αδένων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου ή των παραορτικών.

N<sub>4</sub> : Διήθηση απομακρυσμένων αδένων.

M<sub>0</sub> : Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.

M<sub>1</sub> : Ύπαρξη μεταστατικής νόσου.



Πίνακας 11: Συχνότητα πρώιμου γαστρικού λεμφώματος και πρώιμου γαστρικού αδενοκαρκινώματος σε χώρες της Δύσης.

Συγγραφείς	Πρώιμο NHL Σύνολο (%)	Συγγραφείς	Πρώιμο ΑδενοCa Σύνολο (%)
Seo et al (1982) <sup>(99)</sup>	3/22 (13,6%)	Oleagoria et al (1986) <sup>(114)</sup>	142/972 (14,6%)
Brooks et al (1983) <sup>(17)</sup>	15/58 (25,9%)	Bringage et al (1986) <sup>(115)</sup>	15/327 (4,6%)
Economopoulos et al (1985) <sup>(100)</sup>	3/20 (15%)	Lehnert et al (1989) <sup>(116)</sup>	36/2306 (1,56%)
Shiu et al (1986) <sup>(101)</sup>	8/46 (17,4%)	Echardt et al (1990) <sup>(117)</sup>	51/241 (21,2%)
Jones et al (1988) <sup>(102)</sup>	2/28 (7,1%)	Guadagni et al (1993) <sup>(118)</sup>	171/1186 (14,4%)
Cogliatti et al (1991) <sup>(9)</sup>	43/145 (29,7%)	Heesakers et al (1994) <sup>(119)</sup>	49/395 (12,4%)
Radaszkiewicz et al (1992) <sup>(70)</sup>	53/244 (21,7%)		
<b>Σύνολο</b>	<b>127/563 (22,6%)</b>	<b>Σύνολο</b>	<b>464/5427 (8,54%)</b>

Το λέμφωμα με διήθηση μόνον του βλεννογόνου ή του υποβλεννογόνου, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη διηθημένων λεμφαδένων, χαρακτηρίζεται ως πρώιμο γαστρικό λέμφωμα (early gastric lymphoma)<sup>(96)</sup>.

Από μεγάλες σειρές ασθενών, επτά από δυτικές χώρες<sup>(9, 17, 70, 99-102)</sup>, και ένδεκα από την Ιαπωνία<sup>(103-113)</sup>, παραθέτουμε τα κυριότερα χαρακτηριστικά του πρώιμου γαστρικού λεμφώματος, ενώ γίνεται σύγκριση των χαρακτηριστικών αυτών με τα αντίστοιχα του πρώιμου γαστρικού καρκίνου (early gastric adenocarcinoma), τα οποία ανακοινώθηκαν σε έξι δυτικές<sup>(114-119)</sup> και επτά Ιαπωνικές δημοσιεύσεις<sup>(120-126)</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης του πρώιμου γαστρικού λεμφώματος ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του πρώιμου γαστρικού αδενοκαρκινώματος (Πίνακες 11-12).

Πίνακας 12: Συχνότητα πρώιμου γαστρικού λεμφώματος και πρώιμου γαστρικού αδενοκαρκινώματος στην Ιαπωνία

Συγγραφείς	Πρώιμο NHL Σύνολο (%)	Συγγραφείς	Πρώιμο ΑδενοCa Σύνολο (%)
Mohri (1987) <sup>(103)</sup>	56/122 (45,9%)	Furukawa et al (1985) <sup>(120)</sup>	1102/2850 (38,8%)
Kitoh et al (1987) <sup>(104)</sup>	10/54 (18,5%)	Itoh et al (1989) <sup>(121)</sup>	109/376 (28,9%)
Kanda et al (1988) <sup>(105)</sup>	3/22 (13,6%)	Noguchi et al (1989) <sup>(122)</sup>	1278/7220 (17,7%)
Abe et al (1988) <sup>(106)</sup>	4/30 (13,3%)	Itoh et al (1989) <sup>(123)</sup>	1012/4055 (24,9%)
Kitamura et al (1990) <sup>(107)</sup>	8/27 (29,6%)	Inoue et al (1991) <sup>(124)</sup>	247/845 (29,2%)
Yamagushi et al (1991) <sup>(108)</sup>	28/68 (41,2%)	Sano et al (1992) <sup>(125)</sup>	748/2078 (36,0%)
Bandoh et al (1992) <sup>(109)</sup>	3/22 (13,6%)	Maehara et al (1993) <sup>(126)</sup>	423/1196 (35,4%)
Shimohira et al (1992) <sup>(110)</sup>	46/107 (43%)		
Sakamoto et al (1992) <sup>(111)</sup>	24/95 (25,3%)		
Furukawa et al (1993) <sup>(112)</sup>	24/51 (47,1%)		
Kawagushi et al (1993) <sup>(113)</sup>	18/40 (45%)		
<b>Σύνολο</b>	<b>224/638 (35,1%)</b>	<b>Σύνολο</b>	<b>4919/18620 (26,4%)</b>

Όσον αφορά το μέγεθος στο πρώιμο λέμφωμα του στομάχου ο χαρακτηρισμός ευμέγεθες, περιελάμβανε νεόπλασμα επιπολής επεκτεινόμενο, όχι μεγαλύτερο των 5 εκ. διαμέτρου<sup>(127)</sup>. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των παραπάνω δημοσιεύσεων, τα πρώιμα γαστρικά λεμφώματα καταλαμβάνουν μεγαλύτερο μέγεθος από ότι του πρώιμου γαστρικού αδενοκαρκινώματος, ήτοι 48,6% για τα πρώιμα λεμφώματα έναντι 16,7% για τα πρώιμα αδενοκαρκινώματα (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13:** Σύγκριση πρώιμου γαστρικού λεμφώματος και πρώιμου γαστρικού αδενοκαρκινώματος σε σχέση με τον τρόπο ανάπτυξης

Συγγραφείς	Επιπολής ανάπτυξη NHL	Συγγραφείς	Επιπολής Ανάπτυξη Αδενοκαρκινώματος
Tagaki (1987) <sup>(128)</sup>	10/14 (71,4%)	Kitamura et al (1991) <sup>(131)</sup>	64/580 (11%)
Kitamura et al (1990) <sup>(107)</sup>	22/27 (81,4%)	Sano et al (1992) <sup>(125)</sup>	180/748 (24%)
Sakamoto et al (1992) <sup>(111)</sup>	14/24 (58,3%)	Maehara et al (1993) <sup>(126)</sup>	109/423 (25,7%)
Kitoh et al (1992) <sup>(129)</sup>	9/18 (50%)	Sasako et al (1993) <sup>(132)</sup>	193/1486 (13%)
Furukawa et al (1993) <sup>(112)</sup>	16/51 (30%)	Moreaux et al (1993) <sup>(133)</sup>	11/101 (10,9%)
Ishido et al (1991) <sup>(130)</sup>	15/43 (34,9%)		
<b>Σύνολο</b>	<b>86/177 (48,6%)</b>	<b>Σύνολο</b>	<b>557/3338 (16,7%)</b>

Η παρουσία μεταστάσεων στους λεμφαδένες αφορούσε σε μεγαλύτερο ποσοστό τα πρώιμα λεμφώματα από ότι τα πρώιμα αδενοκαρκινώματα, σε ποσοστό 29,9% και 10,7% αντίστοιχα (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14:** Συχνότητα διήθησης λεμφαδένων στο πρώιμο γαστρικό λέμφωμα σε σχέση με το πρώιμο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα

Συγγραφείς	Διήθηση Λεμφαδένων σε NHL	Συγγραφείς	Διήθηση Λεμφαδένων σε αδenoCa
Senoo et al (1980) <sup>(134)</sup>	9/28 (32,1%)	Oleagoitia et al (1986) <sup>(114)</sup>	91/142 (14,1%)
Mohri (1987) <sup>(103)</sup>	15/56 (26,8%)	Ichiyoshi et al (1990) <sup>(135)</sup>	40/474 (8,4%)
Yamaguchi et al (1991) <sup>(108)</sup>	6/28 (21,4%)	Inoue et al (1991) <sup>(124)</sup>	34/247 (13,8%)
Kitoh et al (1992) <sup>(123)</sup>	7/17 (41,2%)	Suzuki et al (1991) <sup>(136)</sup>	158/1602 (9,86%)
Shimohira et al (1992) <sup>(110)</sup>	16/46 (34,8%)	Kitamura et al (1991) <sup>(131)</sup>	58/580 (10%)
Sakamoto et al (1992) <sup>(111)</sup>	6/22 (27,3%)	Sano et al (1992) <sup>(125)</sup>	77/748 (13,8%)
		Moreaux et al (1993) <sup>(133)</sup>	19/101 (18,8%)
		Guadagni et al (1993) <sup>(118)</sup>	32/159 (20,1%)
		Maehara et al (1993) <sup>(126)</sup>	49/423 (11,6%)
		Sasako et al (1993) <sup>(132)</sup>	152/1486 (10,2%)
<b>Σύνολο</b>	<b>59/197 (29,9%)</b>	<b>Σύνολο</b>	<b>638/5962 (10,7%)</b>



**Πίνακας 15:** Σύγκριση του πρώιμου γαστρικού λεμφώματος και του πρώιμου αδενοκαρκινώματος σε σχέση με την πολυεστιακή ανάπτυξη

Συγγραφείς	Πολυεστιακή ανάπτυξη		Συγγραφείς	Πολυεστιακή ανάπτυξη	
	NHL (%)			ΑδενοCa (%)	
Nakamura et al (1973) <sup>(137)</sup>	4/9 (44.4%)		Noguchi et al (1985) <sup>(138)</sup>	178/1178 (15.1%)	
Takagi (1987) <sup>(128)</sup>	6/16 (37.5%)		Nashimoto et al (1988) <sup>(140)</sup>	30/339 (8.85%)	
Takemoto et al (1991) <sup>(138)</sup>	6/17 (35.3%)		Suzuki et al (1991) <sup>(138)</sup>	156/1673 (9.32%)	
Yasui et al (1993) <sup>(127)</sup>	4/8 (50%)		Guadagni et al (1993) <sup>(118)</sup>	12/171 (7.0%)	
			Iwashita et al (1994) <sup>(141)</sup>	101/1026 (9.8%)	
<b>Σύνολο</b>	<b>20/50 (40%)</b>		<b>Σύνολο</b>	<b>477/4387 (10.9%)</b>	

Με την ενδοσκοπική διερεύνηση διαπιστώθηκε ότι το πρώιμο λέμφωμα του στομάχου εμφανίζει εικόνα πολυεστιακής ανάπτυξης πολύ πιο συχνά από ότι το πρώιμο αδενοκαρκίνωμα, σε ποσοστό 40% έναντι 10,9% (Πίνακας 15).

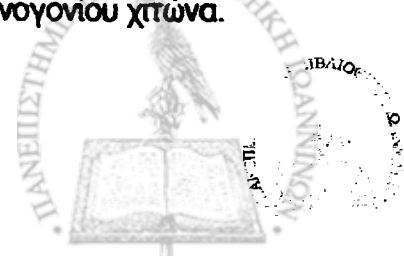
Όσον αφορά την πρόγνωση αυτή φαίνεται να είναι, περίπου, η ίδια μεταξύ των δύο τύπων πρώιμων νεοπλασμάτων του στομάχου<sup>(86)</sup> (Πίνακας 16).

**Πίνακας 16:** Πρόγνωση ασθενών με πρώιμο λεμφωμα και πρώιμο αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Συγγραφείς	Πενταετής επιβίωση		Συγγραφείς	Πενταετής επιβίωση	
	NHL (%)			αδενοCa (%)	
Senoo et al (1980) <sup>(134)</sup>	13/15 (86.7%)		Oleagorba et al (1986) <sup>(116)</sup>	133/142 (93%)	
Brooks et al (1983) <sup>(17)</sup>	7/8 (87.5%)		Nashimoto et al (1988) <sup>(140)</sup>	300/312 (96%)	
Shiu et al (1986) <sup>(101)</sup>	8/8 (100%)		Itoh et al (1989) <sup>(121)</sup>	104/109 (95%)	
Tagaki et al (1987) <sup>(128)</sup>	13/14 (92.9%)		Kitoh et al (1989) <sup>(123)</sup>	963/991 (97.1%)	
Cogliatti et al (1991) <sup>(12)</sup>	43/43 (100%)		Suzuki et al (1991) <sup>(47)</sup>	1660/1714 (96.8%)	
Radaszkiewicz et al (1992) <sup>(13)</sup>	47/53 (88.7%)		Inoue et al (1991) <sup>(95)</sup>	238/247 (96%)	
Shimohira et al (1992) <sup>(21)</sup>	42/42 (100%)		Sasako et al (1993) <sup>(43)</sup>	1450/1486 (97.6%)	
Kitoh et al (1992) <sup>(40)</sup>	19/19 (100%)				
<b>Σύνολο</b>	<b>192/202 (95%)</b>		<b>Σύνολο</b>	<b>4848/5001 (96.9%)</b>	

Επιπλέον στοιχείο που προέκυψε από τις πιο πάνω μελέτες ήταν ότι οι ασθενείς με πρώιμο γαστρικό λέμφωμα παρουσίαζαν συμπτώματα νωρίτερα, γεγονός που αποδόθηκε στις διαφορές που διαπιστώθηκαν όσον αφορά το μέγεθος μεταξύ των πρώιμων λεμφωμάτων και των πρώιμων αδενοκαρκινωμάτων του στομάχου. Ανασκοπώντας, πάντως, τη διεθνή αρθρογραφία, φαίνεται ότι η χρονική εμφάνιση των συμπτωμάτων ήταν, περίπου, η ίδια και για τους δύο τύπους νεοπλασμάτων<sup>(43)</sup>.

Αν και είναι γνωστή η σχέση που υπάρχει μεταξύ μεγέθους του όγκου και διήθησης των λεμφαδένων<sup>(144-145)</sup>, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι όταν το λέμφωμα του στομάχου επεκτείνεται πέραν του υποβλεννογονίου χιτώνα, η διήθηση των περιοχικών λεμφαδένων δεν αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο<sup>(103, 111)</sup>. Τίθεται συνεπώς το ερώτημα γιατί η προσβολή των λεμφαδένων στο λέμφωμα του στομάχου δεν είναι τόσο χαρακτηριστική απ' ότι στο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, όταν η διήθηση από το λέμφωμα είναι πέραν του υποβλεννογονίου χιτώνα.



# ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ, ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ (MALT)

Ο λεμφικός ιστός του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (Gastrointestinal Associated Lymphoid Tissue GALT), αντιπροσωπεύει ένα εξειδικευμένο τμήμα του ανοσολογικού συστήματος που λειτουργεί ως πρώτη γραμμή άμυνας έναντι ξένων αντιγόνων που εισέρχονται διαμέσου του βλεννογόνου. Ο GALT έχει κοινά χαρακτηριστικά με το λεμφικό ιστό άλλων βλεννογόνων, γνωστό με τον γενικό όρο MALT (Mucosal associated lymphoid tissue)<sup>(146)</sup>. Η επανακυκλοφορία και ο εποικισμός (homing) των λεμφοκυττάρων αποτελούν ουσιώδεις μηχανισμούς που εμπλέκονται στον ανοσορυθμιστικό ρόλο του MALT και είναι υπεύθυνοι για τη συσσώρευση λεμφικού ιστού στους βλεννογόνους (επίκτητος MALT), μετά από αντιγονικό ερέθισμα σε θέσεις όπως ο στόμαχος, όπου φυσιολογικά δεν ανευρίσκεται λεμφικός ιστός<sup>(147)</sup>. Η άποψη ότι τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα προέρχονται από τα λεμφοκύτταρα του MALT προτάθηκε αρχικά από τους Isaacson και Wright το 1983<sup>(7)</sup>.

Είναι ουσιώδες να κατανοηθεί η ιστολογία και η ανοσολογία του MALT εφ' όσον τα λεμφώματα που προέρχονται από αυτόν μιμούνται τα ιστολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του.

Στο φυσιολογικό MALT του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνονται:

1. Ο οργανωμένος λεμφικός ιστός του τελικού ειλεού οι ονομαζόμενες πλάκες του Peyer. Αυτές αποτελούνται από Β και Τ περιοχές<sup>(148,149)</sup>. Οι Β περιοχές συνίστανται σε λεμφοζίδια ταυτόσημα με αυτά των λεμφαδένων. Περιβάλλονται από τη ζώνη του μανδύα (mantle), στα όρια της οποίας υπάρχει η μεθοριακή (marginal) ζώνη. Η μεθοριακή ζώνη επεκτείνεται επιφανειακά μέχρι τον υπερκείμενο βλεννογόνο και μερικά Β-λεμφοκύτταρα εισέρχονται σε αυτό<sup>(150)</sup>. Το υπερκείμενο των λεμφοζιδίων επιθήλιο έχει εξειδικευμένη δομή. Υπάρχουν τα επιθηλιακά Μ κύτταρα με μικρές και ανώμαλες μικρολάχνες και άφθονα σωματίδια πινοκύττωσης μέσω των οποίων γίνεται η ενεργός μεταφορά των αντιγόνων από τον αυλό του εντέρου προς την περιοχή που βρίσκονται τα Β και Τ λεμφοκύτταρα<sup>(151)</sup>. Περιφερικά των λεμφοζιδίων υπάρχει Τ περιοχή ισοδύναμη με τον παραφλοιό των λεμφαδένων<sup>(150)</sup>.
2. Τα λεμφοκύτταρα (Β και Τ) και τα πλασματοκύτταρα του χορίου τα οποία εκκρίνουν κυρίως ανοσοσφαιρίνη IgA και πολύ λιγότερο IgM, IgG και IgE.
3. Τα ενδοεπιθηλιακά Τ-λεμφοκύτταρα.
4. Οι μεσεντέριοι λεμφαδένες, η βασική δομή των οποίων είναι όμοια με αυτή των περιφερικών<sup>(152)</sup>.

Η σχέση μεταξύ αυτών των μονάδων του MALT έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε πειραματόζωα. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες στον ανθρώπινο MALT έχουν αναδείξει αρκετές ομοιότητες αλλά και σημαντικές διαφορές.

Αντιγόνα εισέρχονται στις παύερες πλάκες από τον αυλό του εντερικού σωλήνα μέσω των εξειδικευμένων Μ κυττάρων του επιθηλίου. Με ένα μηχανισμό ο οποίος δεν είναι πλήρως κατανοητός τα αντιγόνα που διαπερνούν τον βλεννογόνο ενεργοποιούν τα Β λεμ-



φοκύτταρα των λεμφοζιδίων. Τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα. Τα τελευταία εξέρχονται των λεμφοζιδίων και εκκρίνουν IgA ανοσοσφαιρίνη. Η IgA, διαμέσου του επιθηλίου του βλεννογόνου, ελευθερώνεται ως εκκριτική IgA μέσα στον αυλό του εντέρου και αντιδρά με τα αντιγόνα. Κύτταρα μνήμης και βλαστικά κύτταρα πρόδρομα για ανοσοσφαιρίνη IgA και μερικά Τ λεμφοκύτταρα αποικίζουν σε άλλους βλεννογόνους κυρίως στο χόριο του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα, αφού φθάσουν στο θωρακικό πόρο διαμέσου των μεσεντερίων λεμφαδένων και εισέλθουν στην κυκλοφορία<sup>(148, 150, 151)</sup>.

Κυτταροκίνες και άλλα μόρια μεσολαβητές, ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης και πιθανά τροποποιούν επιφανειακά μόρια στα κύτταρα μνήμης και τα καθιστούν ικανά να προσκολώνονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του χορίου. Ειδικοί υποδοχείς λεμφοκυττάρων και ενδοθηλιακοί συνδέτες αλληλοεπιδρούν ρυθμίζοντας την προσκόλληση και εξαγγείωση των ειδικευμένων λεμφοκυττάρων για κάθε ιστό. Η ιντεγκρίνη α4β7 και η σελεκτίνη L είναι τα δύο μόρια προσκόλλησης τα οποία φαίνεται να ενέχονται στους μηχανισμούς αποικισμού των λεμφοκυττάρων του βλεννογόνου<sup>(152)</sup>.

Ελάχιστα είναι γνωστά για τη λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων του MALT. Τα Τ λεμφοκύτταρα του χορίου και του παραφλοιού της παϊέρειας πλάκας αντιδρούν με αντιγόνα του αυλού. Υπάρχει ένδειξη ότι τα Τ λεμφοκύτταρα του MALT επανακυκλοφορούν στο γαστρεντερικό σωλήνα με ανάλογο τρόπο όπως και τα Β λεμφοκύτταρα. Ο ρόλος των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων είναι λιγότερο διευκρινισμένος.





## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Τα τελευταία 20 χρόνια η ταξινόμηση των λεμφωμάτων έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένων αναφορών στη διεθνή βιβλιογραφία. Η μεγάλη εξέλιξη της ανοσολογίας και της μοριακής βιολογίας έχουν προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στη ταξινόμηση και έχουν αναγνωριστεί νέες οντότητες. Η ταξινόμηση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι υπάρχουν οκτώ κύρια σχήματα, ενώ ακόμη δεν έχει αποκτηθεί επαρκής γνώση του ρόλου των ογκογονιδίων, καθώς και των χρωμοσωμικών μεταλλάξεων.

Αυτά τα σχήματα είναι του Rappaport<sup>(154-157)</sup>, των Lukes και Collins<sup>(158)</sup>, της ομάδας του Κιέλου (Kiel)<sup>(159)</sup>, του Dorfman<sup>(160)</sup>, της BNLI (British National Lymphoma Investigation)<sup>(161, 162)</sup>, της WF (Working Formulation)<sup>(8, 157)</sup>, της REAL (Revised European American Lymphoma)<sup>(164)</sup>, και της WHO<sup>(163)</sup>.

Η ταξινόμηση της ομάδας του Κιέλου<sup>(159)</sup> δημοσιεύθηκε το 1974, τροποποιήθηκε το 1978<sup>(165)</sup> και το 1985<sup>(166)</sup>, χρησιμοποιείται σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, αλλά δεν είναι και τόσο διαδεδομένη στις Η.Π.Α. Βασιζόμενη στις απόψεις του Lennert ήταν η πρώτη ταξινόμηση η οποία εκτός από τον ανοσολογικό διαχωρισμό σε Β και Τ λεμφώματα, πρότεινε και τη διαβάθμιση τους σε υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Η ταξινόμηση του Κιέλου στηρίζεται στη δεδομένη σχέση των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων με τα αντίστοιχα φυσιολογικά του ανοσοποιητικού συστήματος και χρησιμοποιεί ταυτόχρονα την λεπτομερή μορφολογική ανάλυση αλλά και τις ανοσολογικές μελέτες προκειμένου να καθορίσει τις ειδικές ανοσολογικές οντότητες. Περιλαμβάνει πολλές, σαφώς καθορισμένες οντότητες οι οποίες είναι παγκοσμίως αποδεκτές και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βάση για μία διεθνώς αποδεκτή ταξινόμηση. Παρ' όλα αυτά, δεν περιλαμβάνει τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά λεμφώματα και άλλους ιστολογικούς τύπους λεμφωμάτων.

Επιπλέον δεν δίνει απάντηση σε προβληματισμούς όπως η μορφολογική και κλινική ετερογένεια που εμφανίζουν τα οζώδη λεμφώματα, κάτι που παρατηρείται συχνότερα στις ΗΠΑ παρ' ότι στην Ευρώπη.

Τελικά θα πρέπει να υπάρξει μορφολογική υποδιαίρεση μερικών οντοτήτων, όπως τα Β-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα και τα Τ-λεμφοκυτταρικά λεμφώματα περιφερικού τύπου, η οποία όμως δύσκολα μπορεί ν' αναπαραχθεί. (Πίνακας 17)<sup>(159)</sup>.

Πίνακας 17: Ταξινόμηση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων της ομάδας του Κιέλου (1988).

Β Λεμφώματα	Τ Λεμφώματα
<p><b>Χαμηλής κακοήθειας:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λεμφοκυτταρικό, χρόνια λεμφοκυτταρική και προλεμφοκυτταρική λευχαιμία.</li> <li>• Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.</li> <li>• Λεμφοπλασματοκυτταρικό/Λεμφοπλασματοκυτταροειδές (LP immunocytoma).</li> <li>• Πλασματοκυτταρικό.</li> <li>• Διάχυτο κεντροκυτταρικό.</li> <li>• Κεντροβλαστικό/Κεντροκυτταρικό-οζώδες και διάχυτο.</li> </ul>	<p><b>Χαμηλής κακοήθειας:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Λεμφοκυτταρικό, χρόνια λεμφοκυτταρική και προλεμφοκυτταρική λευχαιμία.</li> <li>• Από μικρά εγκεφαλοειδή κύτταρα-Σπογγοειδής μυκητίαση και σύνδρομο Sezary.</li> <li>• Λεμφοεπιθηλιοειδές (Lennert's lymphoma).</li> <li>• Αγγειοανοσοβλαστικό (AILD, LgX).</li> <li>• Λέμφωμα Τ ζώνης.</li> <li>• Πλειόμορφο μικροκυτταρικό (HTLV-1 +/-).</li> </ul>
<p><b>Υψηλής κακοήθειας:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Κεντροβλαστικό</li> <li>• Ανοσοβλαστικό</li> <li>• Μεγαλοκυτταρικό αναπλαστικό (Ki-1 +)</li> <li>• Λεμφοβλαστικό.</li> </ul>	<p><b>Υψηλής κακοήθειας:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πλειόμορφο, από μέσου και μεγάλου μεγέθους κύτταρα (HTLV-1 +/-).</li> <li>• Ανοσοβλαστικό (HTLV-1 +/-).</li> <li>• Μεγαλοκυτταρικό αναπλαστικό (Ki-1 +).</li> <li>• Λεμφοβλαστικό.</li> </ul>



Σε μία προσπάθεια να καθιερωθεί ένα ενιαίο σύστημα ταξινόμησης αποδεκτό από όλους όσους ασχολούνται με τα νεοπλασμάτα του λεμφικού ιστού, το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο (National Cancer Institute, NCI) των Η.Π.Α. χρηματοδότησε μια διεθνή μελέτη από ομάδα ειδικών<sup>63</sup>. Η ομάδα αυτή (Working Formulation WF)<sup>(157)</sup> μελέτησε 1175 λεμφώματα από 4 διαφορετικά Ινστιτούτα και πρότεινε την ταξινόμηση που φέρει το όνομά της και χρησιμοποιήθηκε ευρέως την τελευταία δεκαπενταετία (Πίνακας 18).

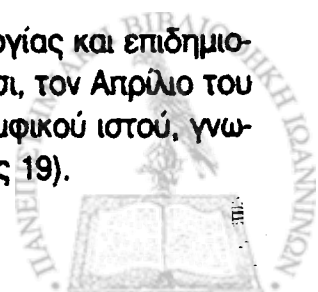
**Πίνακας 18: Διεθνής Συμβιβαστική Ταξινόμηση (Working Formulation 1980)<sup>(157)</sup>**

<b>Χαμηλής κακοήθειας:</b>	<b>Υψηλής κακοήθειας:</b>
<b>A. Κακόηθες λέμφωμα.</b>	<b>Θ. Κακόηθες λέμφωμα</b>
- μικρό λεμφοκυτταρικό	- από μεγάλα κύτταρα, ανοσοβλαστικό
- τύπου Χ.Λ.Λ	- πλασματοκυταροειδές
- πλασματοκυταροειδές	- από διαιγιή κύτταρα
<b>B. Κακόηθες λέμφωμα, οζώδες</b>	- με πολυμορφο επιθηλιοειδές στοιχείο
- από μικρά κύτταρα με εντομή	<b>I. Κακόηθες λέμφωμα</b>
- με διάχυτες περιοχές	- λεμφοβλαστικό
- με σκλήρυνση	- λεμφοβλαστικό από εσπειραμένα κύτταρα
<b>Γ. Κακόηθες λέμφωμα, οζώδες.</b>	- μη εσπειραμένα κύτταρα
- μικτό	<b>Κ. Κακόηθες λέμφωμα</b>
- με διαχυτες περιοχές	- από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή
- με σκλήρυνση	- λέμφωμα Βurkitt
<b>Ενδιάμεσης κακοήθειας:</b>	- με οζώδεις περιοχές
<b>Δ. Κακόηθες λέμφωμα, οζώδες</b>	<b>Διάφορα:</b>
- από μεγάλα κύτταρα	- συνθετο
- με διάχυτες περιοχές	- σπογγοειδής μυκητίαση
- με σκλήρυνση	- ιστιοκυτταρικό
<b>Ε. Κακόηθες λέμφωμα διάχυτο</b>	- εξωμυελικό πλασματοκύτταμα
- από μικρά κύτταρα με εντομή	- στοξινόμητο
- με σκλήρυνση	- λοιπά
<b>Ζ. Κακόηθες λέμφωμα διάχυτο</b>	
- μικτό (μικρά και μεγάλα κύτταρα)	
- χωρίς επιθηλιοειδές στοιχείο	
- με σκλήρυνση	
<b>Η. Κακόηθες λέμφωμα διάχυτο</b>	
- από μεγάλα κύτταρα	
- με εντομή	
- χωρίς εντομή	
- με σκλήρυνση	

Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή τα λεμφώματα διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου, και υψηλού βαθμού κακοήθειας (Grade), γεγονός που βοηθά σημαντικά τους θεράποντες ιατρούς στον καθορισμό του ορθότερου θεραπευτικού χειρισμού.

Επίσης, διακρίνονται τα λεμφώματα σε οζώδη και διάχυτα. Στην ταξινόμηση αυτή δεν λαμβάνεται υπ' όψιν ο φαινότυπος των νεοπλασματικών κυττάρων.

Η πρόοδος της ανοσοϊστοχημείας, η εφαρμογή μεθόδων μοριακής βιολογίας και επιδημιολογικές μελέτες έφεραν στο προσκήνιο μερικές καινούργιες οντότητες. Έτσι, τον Απρίλιο του 1993, προτάθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των νεοπλασμάτων του λεμφικού ιστού, γνωστό ως σύστημα REAL (Revised European-American Lymphoma)<sup>(164)</sup> (Πίνακας 19).



Πίνακας 19: Ιστολογική ταξινόμηση μη- Hodgkin λεμφωμάτων κατά REAL.

**B-κυτταρικά λεμφώματα**

- B-λεμφοβλαστικό λέμφωμα/λευχαιμία
- Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία από B κύτταρα/προλεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα
- Λεμφοπλασματοκυτταροειδές λέμφωμα
- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
- Λέμφωμα οζώδες, Grade I, Grade II, Grade III
- Λέμφωμα οζώδες, διάχυτο από μικρά κύτταρα καθ' υπεροχή.
- Εξωλεμφαδενικό B-κυτ λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας τύπου MALT
- Λεμφαδενικό λέμφωμα από B-κύτταρα της μεθοριακής ζώνης
- Λέμφωμα του σπληνός από B-κύτταρα της μεθοριακής ζώνης
- Λευχαιμία εκ τριχτών κυττάρων
- Πλασματοκύττωμα/μυέλωμα
- Λέμφωμα από μεγάλα B- κύτταρα
- Λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B- κύτταρα
- Λέμφωμα Burkitt
- Υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα από B-κύτταρα τύπου Burkitt

**T- κυτταρικής αρχής λεμφώματα**

- T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα / λευχαιμία
- T- χρόνια λεμφογενής λευχαιμία / T- προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
- Λεμφοκυτταρική λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα τύπου T κυττάρων – τύπου NK(Natural Killer) κυττάρων
- Σπογγοειδής μυκητιάση/σύνδρομο Sezary
- περιφερικό T-κυτταρικό λέμφωμα, αταξινόμητο
- Ηπατοσπληνικό T γ-δ λέμφωμα
- Αγγειοανοσοβλαστικό T-λέμφωμα
- Αγγειοκεντρικό λέμφωμα
- T- κυτταρικό λέμφωμα του εντέρου
- T- κυτταρικό λέμφωμα/λευχαιμία των ενηλίκων
- Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

Στην ταξινόμηση αυτή για πρώτη φορά τονίζεται η σημασία διάκρισης του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας από τη κλινική συμπεριφορά του λεμφώματος. Επιπλέον λαμβάνεται ιδιαίτερα υπ' όψιν η πρωτοπαθής εστία ανάπτυξης του λεμφώματος και τα ευρήματα της μοριακής βιολογίας.

Η ταξινόμηση WHO (World Health Organization 1998) στηρίχθηκε στις αρχές της REAL και δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτήν.

**ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ**

Σημαντική έρευνα έχει διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια με αντικείμενο την ταξινόμηση των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σήμερα, έχει γίνει ευρέως αποδεκτό ότι αυτά τα λεμφώματα προέρχονται από λεμφοκύττα-



ρα και μάλιστα τα κύτταρα της μεθοριακής ζώνης του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (MALT)<sup>(167)</sup>.

Πρωτοπαθή λεμφώματα του πεπτικού σωλήνα είναι αυτά στα οποία η νόσος περιορίζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, με ή χωρίς συμμετοχή των επιχωρίων λεμφαδένων, χωρίς ενδείξεις διασποράς, και με φυσιολογικό περιφερικό αίμα κατά το χρόνο της αρχικής διάγνωσης<sup>(75)</sup>. Αποτελούν τη συχνότερη ομάδα (52%) μεταξύ των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων, με συχνότερη εντόπιση στο στόμαχο<sup>(9, 168)</sup>. Τα λεμφώματα αυτά είναι σχεδόν αποκλειστικά μη-Hodgkin και αντιπροσωπεύουν το 4-18% όλων των μη Hodgkin λεμφωμάτων στις Δυτικές χώρες. Οποιοδήποτε από τα γνωστά μη-Hodgkin λεμφώματα, είναι δυνατόν να αναπτυχθεί στο γαστρεντερικό σωλήνα<sup>(147)</sup>. Αυτές οι περιπτώσεις, βέβαια, είναι ιδιαίτερα σπάνιες και τα περισσότερα πρωτοπαθή μη-Hodgkin λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελούν ξεχωριστές οντότητες με ιδιαίτερα μορφολογικά ανοσοφαινοτυπικά, γενετικά χαρακτηριστικά και ιδιαίτερη κλινική εμφάνιση και πορεία. Παρόμοιοι όγκοι έχουν ταυτοποιηθεί και σε άλλες βλεννογονικές ή μη θέσεις, όπου ο όρος MALT λέμφωμα δεν είναι ο καταλληλότερος (θυρεοειδής, μαστός, ήπαρ, δέρμα, θύμος κλπ)<sup>(53, 54)</sup>.

Είναι γεγονός ότι θα πρέπει να υπάρξει μία ξεχωριστή ταξινόμηση για τα μη-Hodgkin λεμφώματα του στομάχου που να ανταποκρίνεται στην ιδιαιτερότητα αυτών των νεοπλασμάτων. Μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιείτο για αυτά τα λεμφώματα η ταξινόμηση του Κιέλου και εκείνη της Working Formulation. Το 1994, οι Isaacson και συν<sup>(75, 169)</sup>, πρότειναν μία νέα ταξινόμηση με βάση τις αρχές της ταξινόμησης του Κιέλου, η οποία τροποποιήθηκε το 1998 και η οποία φαίνεται να έχει επικρατήσει (Πίνακας 20).

Πίνακας 20: Ταξινόμηση των μη-Hodgkin λεμφωμάτων του γαστρεντερικού κατά Isaacson (1998)

**B-κυτταρικής προέλευσης**

- Λέμφωμα του λεμφικού ιστού των βλεννογόνων τύπου (MALT), συμπεριλαμβανομένης και της ανοσοσупερπλαστικής νόσου του λεπτού εντέρου (IPSID)
  - χαμηλής κακοήθειας
  - υψηλής κακοήθειας με ή χωρίς εστίες λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας
- Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (Mantle-cell)
- Burkitt και τύπου Burkitt
- Λεμφώματα σχετιζόμενα με ανοσοκαταστολή
  - Ιατρογενή (μετά από μεταμόσχευση)
  - Επίκτητη (AIDS)
  - Συγγενή

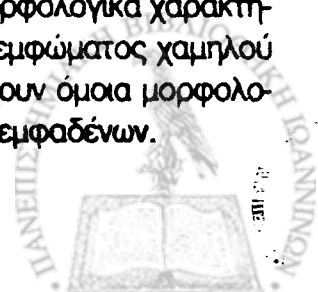
**T-κυτταρικής προέλευσης**

- T-κυτταρικό λέμφωμα που συνοδεύεται από εντεροπάθεια (EALT)
- Άλλοι τύποι μη συνοδευόμενοι από εντεροπάθεια

**Σπάνιοι τύποι**

Συμπεριλαμβανομένων εξεργασιών μμούμενων το λέμφωμα

Τα περισσότερα μη Hodgkin λεμφώματα τύπου MALT, είναι B κυτταρικής προέλευσης και μπορεί να είναι υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας<sup>(42)</sup>. Όταν ένα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα τύπου MALT μεταπέσει σε υψηλού χάνει τα περισσότερα από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του. Σε ορισμένες περιπτώσεις παραμένουν υπολειμματικές εστίες λεμφώματος χαμηλού βαθμού κακοήθειας<sup>(42, 170, 171)</sup>. Τα υψηλού βαθμού κακοήθειας τύπου MALT έχουν όμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με τα διάχυτα B-λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα των λεμφαδένων.



Γίνεται φανερό ότι τις περισσότερες περιπτώσεις είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν ένα υψηλής κακοήθειας μη Hodgkin λέμφωμα του γαστρεντερικού είναι τύπου MALT ή λεμφαδενικού τύπου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη και τα ανοσοφαινοτυπικά και τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά των υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφωμάτων τύπου MALT και λεμφαδενικού τύπου.

Στην REAL (Revised European American Lymphoma) ταξινόμηση αλλά και στην ταξινόμηση της WHO τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματα ταξινομήθηκαν σαν εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από B- κύτταρα της μεθοριακής ζώνης, τύπου MALT (Extranodal Marginal zone lymphomas of MALT-type).

Τα T-κυτταρικής προέλευσης μη-Hodgkin λεμφώματα απαντούν λιγότερο συχνά στο γαστρεντερικό. Κύριος εκπρόσωπος της ομάδος αυτής είναι το T μη- Hodgkin λέμφωμα που συνοδεύεται από εντεροπάθεια (EATL). Νεοπλάσματα, όπως τα ιστιοκυτταρικά και το κοκκιοκυτταρικό σάρκωμα, σπανιότερα εντοπίζονται πρωτοπαθώς στο γαστρεντερικό.

### ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ Β-ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ ΜΗ- HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΤΥΠΟΥ MALT.

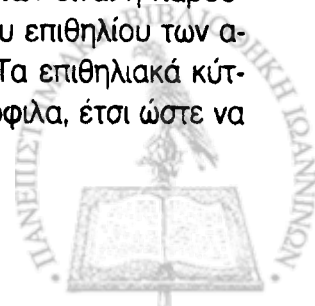
Όπως αναφέρθηκε, στο στόμαχο δεν ανευρίσκεται οργανωμένος λεμφικός ιστός. Μετά από λοίμωξη με *Helicobacter Pylori* (HP), παρατηρείται συγκέντρωση λεμφικού ιστού και σχηματισμός λεμφοζιδίων(επίκτητος MALT). Μικρά λεμφοκύτταρα περιβάλλουν τα λεμφοζίδια και διηθούν το υπερκείμενο γαστρικό επιθήλιο με τρόπο ανάλογο με αυτό που παρατηρείται στο λεμφικό ιστό των βλεννογόνων. Το MALT λέμφωμα του στομάχου πιστεύεται ότι προέρχεται από τον επίκτητο MALT, και το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP) ανευρίσκεται σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις<sup>(11,172,173)</sup>. Τα χαμηλής κακοήθειας Β κυτταρικής αρχής μη- Hodgkin λεμφώματα τύπου MALT προσβάλλουν συνήθως ηλικιωμένους (>40 χρ), και λιγότερο συχνά νεώτερους ασθενείς, υποδύονται δε τη συμπτωματολογία της γαστρίτιδος ή του πεπτικού έλκους.

Τα περισσότερα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα εντοπίζονται στο άντρο και εμφανίζονται ως πεπαχυσμένες ή εξέρυθρες περιοχές, συχνά με ένα ή περισσότερα έλκη ή επιπολής διαβρώσεις<sup>(76,174)</sup>.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά μιμούνται αυτά του MALT. Αναλυτικότερα, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις αναγνωρίζονται αντιδραστικά λεμφοζίδια. Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται γύρω από τα λεμφοζίδια αντίστοιχα με την περιοχή της μεθοριακής ζώνης της παύερας πλάκας και διηθούν τη γύρω περιοχή. Τα κύτταρα αυτά είναι μικρού ή μέσου μεγέθους, με μέτριο ανοιχτόχρωμο πρωτόπλασμα. Το σχήμα των πυρήνων τους είναι συνήθως ακανόνιστο, έτσι ώστε να μοιάζει με εκείνο του κεντροκυττάρου (κεντροκυτταροειδή, CC-Like)<sup>(6,175)</sup>.

Άλλοτε η μορφολογία των λεμφοκυττάρων είναι περισσότερο ποικίλη και μοιάζει με μικρό λεμφοκύτταρο ή με Β μονοκυτταροειδές λεμφοκύτταρο που χαρακτηρίζεται από σχετικά άφθονο ανοιχτοχρωματικό πρωτόπλασμα. Συνήθως, μεταξύ των νεοπλασματικών κυττάρων ανευρίσκεται μικρός αριθμός τροποποιημένων βλαστικών κυττάρων, που δυνατόν εκλεκτικά να συγκεντρώνονται μέσα σε λεμφαγγεία<sup>(37,52)</sup>.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων είναι η παρουσία λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση του επιθηλίου των αδενίων και των κρυπών από αθροίσεις νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων. Τα επιθηλιακά κύτταρα στις λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις συχνά είναι διογκωμένα και ηωσινόφιλα, έτσι ώστε να



προσομοιάζουν με ογκοκύτταρα<sup>(176,177)</sup>. Αυτό αποδίδεται σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις των επιθηλιακών κυττάρων, που έχουν ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση και διόγκωση των μιτοχονδρίων, με συνέπεια την ηωσινοφιλία του πρωτοπλάσματος, που φαίνεται σε τομές αιματοξυλίνης-ηωσίνης.

Η λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση δεν πρέπει να υπερεκτιμάται γιατί μπορεί να ανευρίσκεται στη γαστρίτιδα από πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο, δεν παρατηρείται όμως καταστροφή και ηωσινοφιλία των επιθηλιακών κυττάρων. Η πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση είναι συχνό εύρημα αλλά συχνά αλληλοκαλύπτεται από αντιδραστικά πλασματοκύτταρα, οπότε απαιτείται ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για την ανίχνευση μονοκλωνικότητας<sup>(37)</sup>.

Τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα τύπου MALT συχνά είναι πολυεστιακά. Μικρές εστίες δυνατόν να ανευρεθούν σε απόσταση από τον κύριο όγκο, ενώ μερικές φορές αποτελούνται μόνο από ένα αντιδραστικό λεμφοζίδιο και νεόπλαστα λεμφοκύτταρα που αναπτύσσονται χαρακτηριστικά στην περιοχή της μεθοριακής ή περιφερειακής ζώνης (Marginal zone)<sup>(177)</sup>.

Το γεγονός ότι και οι μικρές εστίες λεμφώματος συνοδεύονται από αντιδραστικά λεμφοζίδια υποδηλώνει ότι αποτελούν την προϋπόθεση για την ανάπτυξη του λεμφώματος. Υπολλεμματικά λεμφοζίδια ανιχνεύονται ακόμη και στις περιπτώσεις που νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα τα έχουν διηθήσει και εξαφανίσει. Στις περιπτώσεις αυτές με τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο ταυτοποιούνται υπολλεμματικά δενδριτικά δικτυωτά κύτταρα του βλαστικού κέντρου. Μερικές φορές, τα λεμφοκύτταρα αποικίζουν τα βλαστικά κέντρα και παρατηρείται οζώδης διαμόρφωση. Άλλοτε πάλι διηθούν τα βλαστικά κέντρα ενώ ο μανδύας παραμένει άθικτος<sup>(178)</sup>. Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα μερικές φορές υφίστανται βλαστική μετατροπή ή πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση μέσα στα λεμφοζίδια

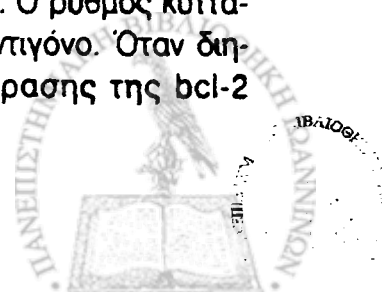
Όταν τα MALT λεμφώματα διηθούν τους λεμφαδένες καταλαμβάνουν χαρακτηριστικά τη μεθοριακή ζώνη γύρω από τα λεμφοζίδια. Η διήθηση μπορεί να επεκταθεί και να καταλύσει πλήρως την υφή του λεμφαδένα. Η αρχόμενη προσβολή των μεσεντερίων λεμφαδένων που φυσιολογικά έχουν ιδιαίτερα εμφανή μεθοριακή ζώνη, μπορεί να είναι δύσκολο ν' ανιχνευθεί μορφολογικά<sup>(6)</sup>.

Όταν τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν μορφολογία και χαρακτηριστικά μονοκυτταροειδούς λεμφοκυττάρου, η ιστολογική εικόνα μπορεί να είναι αδύνατον να διαφοροδιαγνωσθεί από πρωτοπαθές μονοκυτταροειδές λέμφωμα των λεμφαδένων.

Σημειώνεται ότι, πριν από την ανάπτυξη της ανοσοϊστοχημείας, πολλά από τα χαμηλής κακοήθειας MALT μη-Hodgkin λεμφώματα είχαν χαρακτηριστεί ως "ψευδολεμφώματα". Περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1958 από τους Smith και Heitwig<sup>(55)</sup>, και προσδιορίστηκαν τελικά από τον Jacobs<sup>(179)</sup>, το 1963. Το ψευδολέμφωμα του στομάχου είναι μία καλοήθης ανάπτυξη λεμφικού ιστού η οποία μιμείται το κακόηθες λέμφωμα κλινικά και ιστοπαθολογικά<sup>(180)</sup>.

## ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΚΑΙ ΓΕΝΟΤΥΠΟΣ ΤΩΝ ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ.

Τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα εκφράζουν κυρίως μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη επιφανείας και λιγότερο συχνά κυτταροπλασματική. Τα κύτταρα είναι CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD1<sup>-</sup> και εκφράζουν ογκοπρωτεΐνη, την bcl-2, καθώς και τα αντιγόνα CD21, CD35 και CD32. Ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι χαμηλός, όπως ταυτοποιείται με το K1-67 αντιγόνο. Όταν διηθούν τα βλαστικά κέντρα δείχνουν αξιοσημείωτη ελάττωση της έκφρασης της bcl-2 πρωτεΐνης<sup>(147,181)</sup>.



Ο φαινότυπος των κυττάρων είναι ανάλογος των λεμφοκυττάρων της μεθωριακής ζώνης. Γενοτυπικές αναλύσεις αποδεικνύουν μονοκλωνική γονιδιακή αναδιάταξη. Σε αντίθεση προς τα οζώδη λεμφώματα τα MALT λεμφώματα δεν παρουσιάζουν γονιδιακή αναδιάταξη του *bcl-2* γονιδίου  $t\{14;18\}$  ή του *bcl-1* γονιδίου  $t\{11;14\}$ <sup>(182,183)</sup>.

Μία πρόσφατη κυτταρογενετική μελέτη έδειξε τρισωμία του χρωμοσώματος 3 στα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60%<sup>(184,185)</sup>. Η τρισωμία 3 μερικές φορές απαντάται δευτεροπαθώς και δυνατόν ν' ανιχνευθεί σε ποσοστό μικρότερο του 15% στα υπόλοιπα χαμηλής κακοήθειας B λεμφώματα. Η παρουσία τρισωμίας 3 σε τόσο υψηλό ποσοστό στα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα υποδεικνύει ότι ενδεχομένως αποτελεί χαρακτηριστική γενετική αλλοίωση των λεμφωμάτων αυτού του τύπου.

## ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Όπως αναφέρθηκε, στα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα ανευρίσκονται και μεγαλύτερα βλαστικά κυτταρικά στοιχεία, είτε αναμεμιγμένα με τα μικρού μεγέθους νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα, είτε μέσα στα βλαστικά κέντρα (βλαστική μετατροπή). Τα βλαστικά αυτά κύτταρα δυνατόν να αυξηθούν σε αριθμό έτσι ώστε να δημιουργούνται εστίες υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφωμάτων, όπως παρατήρησαν οι Chan και συν<sup>(42)</sup>. Και σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αναγνωριστούν λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, αλλά όχι τόσο συχνά όσο στα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα<sup>(186)</sup>. Πολλά υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα χαρακτηρίζονται από την παρουσία περιοχών χαμηλής κακοήθειας λεμφώματος.

Η συνύπαρξη λεμφωμάτων από B κύτταρα υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοήθειας στον ίδιο ασθενή έχει δημιουργήσει αρκετά ερωτηματικά σχετικά με τη σχέση που υπάρχει μεταξύ των δύο αυτών τύπων λεμφωμάτων. Η υπόθεση της αλληλοσυσχέτισης ενισχύεται αφ' ενός μεν από το γεγονός ότι σε αμφότερα τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν την ίδια κυτταρογενετική ανωμαλία, την τρισωμία 3<sup>(185)</sup>, αφ' ετέρου αυτά τα κύτταρα εμφανίζουν όμοιους ανοσοσφαιρινικούς ιστοτύπους, γεγονός το οποίο ισχυροποιεί την άποψη ότι μερικά υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα αναπτύσσονται σε έδαφος χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφωμάτων<sup>(187,188)</sup>.

Οι Parsonet και συν<sup>(51)</sup> ισχυρίζονται ότι τα υψηλού και τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματα αποτελούν τμήμα του φάσματος της ίδιας νόσου. Δεδομένης αυτής της μικτής εικόνας μερικές φορές είναι δύσκολο να καθοριστεί εάν ένα λέμφωμα του στομάχου είναι χαμηλής κακοήθειας με περιοχές υψηλής κακοήθειας ή είναι υψηλής κακοήθειας λέμφωμα<sup>(189-193)</sup>. Γενικά πιστεύεται ότι όταν υπάρχουν μεγάλες αθροίσεις και/ή διάχυτη ανάπτυξη των βλαστικών κυττάρων το λέμφωμα θα πρέπει να θεωρηθεί υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Ανοσοϊστοχημικώς τα υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα συχνά εκφράζουν κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη και δεν εκφράζουν *bcl-2* πρωτεΐνη. Μοριακές μελέτες έδειξαν ότι η αναδιάταξη του *c-myc* αποτελεί ένα επιπλέον χαρακτηριστικό των υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφωμάτων τύπου MALT<sup>(191,194)</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟΜΑΧΟΥ.

Σε αντίθεση με τα λεμφαδενικά χαμηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα τα οποία είναι διεσπαρμένα κατά τη διάγνωση σε πολλαπλούς λεμφαδένες και το μυελό των οστών, τα



χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα είναι εντετοπισμένα, εξαπλούνται με πολύ αργό ρυθμό και σπάνια διηθούν το μυελό των οστών. Παρουσιάζουν δε πολύ καλή επιβίωση σε αντίθεση με τα χαμηλής κακοήθειας λεμφαδενικά λεμφώματα που στην πραγματικότητα είναι μη ιάσιμα.

Η πρόγνωση των υψηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων είναι, επίσης, καλύτερη από αυτή των αντιστοιχών λεμφαδενικών. Η παρουσία ή μη, περιοχών χαμηλής κακοήθειας φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την πρόγνωση. Μηχανισμοί επανακυκλοφορίας και εποικισμού (homing) των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων του τύπου MALT ενδεχομένως να είναι υπεύθυνοι για ορισμένα ασυνήθη χαρακτηριστικά αυτών των λεμφωμάτων<sup>147</sup>.

Επιπλέον, φαίνεται ότι η ανάπτυξη τους εξαρτάται από την παρουσία αντιγόνου, ότι είναι δηλαδή αντιγονοεξαρτώμενοι όγκοι. Ορισμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά ενισχύουν αυτή την άποψη, όπως η παρουσία βλαστικών κυττάρων, ο αποικισμός των λεμφοζιδίων και η παρουσία αυξημένου αριθμού T-αντιδραστικών λεμφοκυττάρων<sup>16, 153, 199</sup>.





## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ενός χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματος σε αρχικό στάδιο ανάπτυξης και αντιδραστικής λεμφικής διήθησης (λεμφοκυτταρική διήθηση στα πλαίσια χρόνιας γαστρίτιδας από HP) μπορεί να είναι πολύ δύσκολη. Ο Zukerberg<sup>(38)</sup> εκτίμησε και βαθμολόγησε τη λεμφοεπιθηλιακή βλάβη και την κυτταρική ατυπία και συμπέρανε ότι οι πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις με προέχουσα λεμφοεπιθηλιακή βλάβη (2-3+), ή σωματία Dutcher, ή μέτρια κυτταρική ατυπία μπορούν να θεωρηθούν ως παθολογικές του λεμφώματος. Παράλληλα, έχει προταθεί ότι η θεραπεία εκρίζωσης του HP μπορεί να βοηθήσει στην διαφοροδιάγνωση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφώματα του στομάχου που περιορίζονται στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα υποστρέφουν μετά από την εκρίζωση του HP, εξέλιξη που απαιτεί περισσότερο χρόνο από την υποστροφή των αλλοιώσεων σε περιπτώσεις γαστρίτιδας από HP.

Η σωστή δειγματοληψία συμβάλλει σημαντικά στην επίλυση του διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος. Τα πέντε ιστολογικά τεμαχίδια θεωρούνται οριακά αναγκαίος αριθμός βιοψιών. Στις περισσότερες εργασίες αξιολογούνται πάνω από δέκα ιστοτεμάχια<sup>(147)</sup>.

Η ανίχνευση μονοκλωνικότητας βοηθά σημαντικά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ χρόνιας γαστρίτιδας από HP και χαμηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματος. Η ανίχνευση μονοκλωνικού κυτταρικού πληθυσμού αποτελεί αναμφισβήτητο κριτήριο υπέρ της διάγνωσης του λεμφώματος, όπως προσφάτως ανακοινώθηκε από σειρά ανασκοπήσεων από τους Dixon και συν<sup>(196)</sup>. Η ανίχνευση μίας από τις δύο ελαφρές αλυσούς (κ ή λ ελαφρά άλυσος), αποτελεί απόδειξη της νεοπλασματικής φύσης του υπό μελέτη πληθυσμού.

Σε γονιδιακό επίπεδο, η μονοκλωνικότητα επιβεβαιώνεται από την παρουσία κλωνικής αναδιάταξης των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών με την εφαρμογή της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (**Polymerase Chain Reaction - PCR**), καθώς και με τη μέθοδο ανάλυσης **Southern Blot**, δύο μέθοδοι που παρουσιάζουν συγκρίσιμη ευαισθησία<sup>(197,198)</sup>.

Με τη μέθοδο PCR μονοκλωνικότητα ανιχνεύεται σε λέμφωμα σε ποσοστό περίπου 67-80%<sup>(199)</sup>, έχει όμως αναφερθεί από διάφορους ερευνητές ανίχνευση μονοκλωνικότητας και σε ιστοτεμάχια στομάχου χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση λεμφώματος και μάλιστα σε ποσοστό 10-15%<sup>(199-202)</sup>.

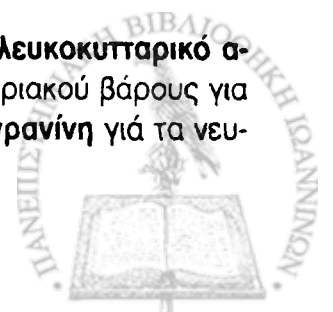
Επιπλέον αρνητικά αποτελέσματα με την εφαρμογή της PCR μεθόδου έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις κακής ποιότητας υλικού (blocks παραφίνης).

Η διάγνωση των χαμηλής κακοήθειας B- λεμφωμάτων τύπου MALT δεν θα πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά και μόνο στην ύπαρξη μονοκλωνικότητας, με τη χρήση της PCR. Επί απουσίας ιστολογικών χαρακτηριστικών κακοήθειας, η περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται με μεγάλη προσοχή<sup>(203)</sup>.

Η B-κυτταρική προέλευση των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να αποδειχθεί ανοσοϊστοχημικά. Δείκτες όπως οι CD1, CD5, και CD10 μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση των MALT λεμφωμάτων του στομάχου από άλλους τύπους λεμφωμάτων<sup>(204)</sup>.

Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα του στομάχου θα πρέπει, επίσης, να διαφοροδιαγιγνώσκονται από άλλα καλοήγη ή κακοήγη νεοπλάσματα από μικρά κύτταρα, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, που σπανίως είναι δυνατόν να παρουσιαστεί στη θέση αυτή πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς.

Η χρήση των καταλλήλων μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως το κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο (LCA) για τα κύτταρα του λεμφικού ιστού, η κερατίνη χαμηλού μοριακού βάρους για τα επιθηλιακά κύτταρα, η ειδική νευρωνική ενολάση (NSE), και η χρωμογρανίνη για τα νευ-



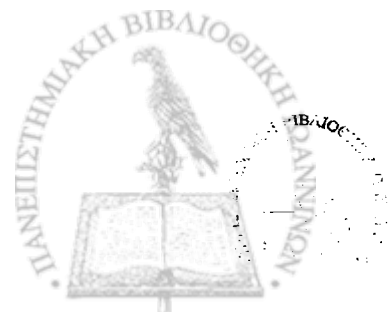
ροενδοκρινικά κύτταρα του μικροκυτταρικού καρκινώματος καθιστούν τη διαφορική διάγνωση του ευχερή, εφόσον βέβαια υπάρχει η σχετική, από πλευράς παθολογοανατόμου, εμπειρία. Σε περιπτώσεις που η ανοσοϊστοχημική μελέτη δεν μπορεί να εφαρμοστεί, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να αποδείξει τη λεμφική ή νευροενδοκρινική φύση των κυττάρων, αναδεικνύοντας την παρουσία ή όχι νευροενδοκρινικών κοκκίων στο κυτταρόπλασμα τους.

Τα λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας από μεγάλα κύτταρα δεν παρουσιάζουν δυσκολίες ως προς τη διαφορική διάγνωση από καλοήθεις αντιδραστικές εξεργασίες επειδή αποτελούνται από μεγάλους μεγέθους λεμφοκύτταρα. Είναι, όμως, συχνά δύσκολη η διαφορική διάγνωση μακροσκοπικώς, μικροσκοπικώς αλλά και κλινικώς από καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης η αδιαφοροποίητα. Μερικές φορές τα καρκινωμάτωδη κύτταρα είναι τόσο αδιαφοροποίητα ώστε δεν παράγουν βλέννη ανιχνεύσιμη, με τις συνήθεις ιστοχημικές χρώσεις. Η εφαρμογή διαφόρων μονοκλωνικών αντισωμάτων, στην οποία θα πρέπει να περιλαμβάνονται το κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο και η κερατίνη, βοηθούν σημαντικά στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων αυτών.

Όταν οι κυτταρικοί πληθυσμοί είναι τόσο αρχέγονοι ώστε να μην εκφράζουν ανιχνεύσιμους δείκτες, ή όταν η βιοψία, εξ' αιτίας κακού χειρισμού, δεν μπορεί να μελετηθεί ανοσοϊστοχημικά, το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορεί να δώσει τη λύση, αναδεικνύοντας την παρουσία ή μη υπερμικροσκοπικών κυτταρικών δομών, που χαρακτηρίζουν μόνο τα επιθηλιακά κύτταρα.

Στις περιπτώσεις που τίθεται ζήτημα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ λεμφώματος και σαρκώματος, στις χρώσεις θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και αναζήτηση της βιμεντίνης, η οποία ανιχνεύεται στα περισσότερα των σαρκωμάτων και λιγότερο συχνά σε λεμφώματα.

Σπάνια, νεοπλάσματα της περιοχής, καλοήθη ή κακοήθη, μπορούν επίσης να προκαλέσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, κυρίως για το λόγο της σπανιότητάς τους δεν μπαίνουν πάντα στον κατάλογο των υπό διάγνωση οντοτήτων. Τέτοια νεοπλάσματα είναι το γλομαγγείωμα, το μελάνωμα, το νευροβλάστωμα κ.α. Και σε αυτές τις περιπτώσεις η επιλογή, από την πλευρά του παθολογοανατόμου, των καταλλήλων μονοκλωνικών αντισωμάτων βοηθά στη σωστή διάγνωση.



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά την εκτεταμένη κλινική έρευνα και την πληθώρα των δημοσιεύσεων, μέχρι σήμερα δεν έχει υπάρξει ομοφωνία σχετικά με τον αποτελεσματικότερο τρόπο αντιμετώπισης του λεμφώματος του στομάχου<sup>(22)</sup>.

Παλαιότερα η χειρουργική διαδραμάτιζε τον ουσιαστικότερο ρόλο στην αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς γαστρικού λεμφώματος, ενώ πρόσφατα προτείνεται από διάφορους ερευνητές ο συνδυασμός της χειρουργικής με άλλα θεραπευτικά μέσα, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

Παρά τη χρήση διαφόρων θεραπευτικών μέσων μέχρι στιγμής κανένα πρωτόκολλο θεραπείας δεν φαίνεται να υπερτερεί, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα από περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να αναδειχθεί η υπεροχή της μιας ή της άλλης μεθόδου.

Οι υποστηρικτές των συντηρητικών θεραπευτικών μεθόδων, θεωρούν ότι είναι δυνατόν να επιτευχθούν εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα με το συνδυασμό δραστικής χημειοθεραπείας και τοπικής ακτινοθεραπείας, αποφεύγοντας την εγχείρηση, την οποία συνιστούν μόνο για τις περιπτώσεις που είτε δεν έχει τεθεί με απόλυτη βεβαιότητα η διάγνωση ενδοσκοπικώς, είτε για τις επιπλοκές, όπως διάτρηση, αιμορραγία ή απόφραξη, καθώς και για τις περιπτώσεις στις οποίες έχει αποτύχει η αρχική συντηρητική αγωγή<sup>(20, 205, 206)</sup>.

Αντιθέτως, οι υποστηρικτές της χειρουργικής θεραπείας θεωρούν ότι με αυτή παρέχεται η δυνατότητα ακριβούς ιστολογικής διάγνωσης και σταδιοποίησης, ενώ αποφεύγονται οι σοβαρές επιπλοκές των άλλων θεραπευτικών μεθόδων.

Πάντως προς το παρόν είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συμβολή και η αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών μέσων για τους παρακάτω λόγους. Πρώτον, τα λεμφώματα του στομάχου συνιστούν σπάνιους όγκους και σε αρκετές μελέτες συυπολογίζονται και εντοπίσεις σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού. Δεύτερον, ο μεγάλος αριθμός συστημάτων ταξινόμησης, οι συνεχείς τροποποιήσεις των κριτηρίων σταδιοποίησης, καθώς και η αυξανόμενη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική φασματοσκόπηση (MRS), η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), έχουν προκαλέσει προφανείς δυσκολίες στην αναδρομική μελέτη αυτών των ασθενών. Τρίτον η αυξανόμενη χρήση της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας προφυλακτικά ή ως εναλλακτικών της εγχείρησης, έχει οδηγήσει αρκετούς συγγραφείς στην αναθεώρηση του ρόλου της χειρουργικής στην αντιμετώπιση των λεμφωμάτων του στομάχου. Τέλος, οι περισσότερες σειρές που αναφέρονται στη θεραπεία των γαστρικών λεμφωμάτων δημοσιεύθηκαν πριν από την αναγνώριση των λεμφωμάτων τύπου MALT ως ξεχωριστή οντότητα.

Ιστορικά, η χειρουργική απετέλεσε και εξακολουθεί να αποτελεί για πολλούς συγγραφείς την ουσιαστικότερη μέθοδο θεραπείας του λεμφώματος του στομάχου, γιατί παρέχει τη δυνατότητα: α) διεξοδικής μελέτης του συνόλου του όγκου, ταξινόμησης και ακριβούς σταδιοποίησης της νόσου, β) αφαίρεσης κατά το δυνατόν περισσότερου όγκου εκεί όπου οι άλλες μέθοδοι θεραπείας έχουν αποτύχει, γ) αντιμετώπισης των επιπλοκών όπως διάτρηση, αιμορραγία, απόφραξη κ.λ.π. δ) αντιμετώπισης επιπλοκών απότοκων των συντηρητικών θεραπειών, όπως η



νέκρωση του όγκου και εξ αυτής διάτρηση του στομάχου ή αιμορραγία, ε) αφαίρεσης του μεγαλύτερου τουλάχιστον μέρους της βλάβης προκειμένου να προσφερθεί η δυνατότητα σε άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η ακτινοθεραπεία ή η χημειοθεραπεία, να δράσουν αποτελεσματικότερα και στ) ανακούφισης του ασθενή από τα συμπτώματα της νόσου<sup>(207-210)</sup>.

Η τακτική της χειρουργικής κατ' αρχήν αντιμετώπισης των λεμφωμάτων του στομάχου βασιζόταν στο παρελθόν και στο γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν ετίθετο η ακριβής ιστολογική διάγνωση παρά μόνο με την εγχείρηση. Τα τελευταία, όμως, χρόνια η ευρεία χρησιμοποίηση συγχρόνων ενδοσκοπικών μεθόδων και η μέσω αυτών λήψη υλικού για ιστολογική εξέταση διαμορφώνουν καινούργιες συνθήκες στην αντιμετώπιση αυτών των σχετικά σπάνιων νεοπλασιών του στομάχου. Προσφέρεται, δηλαδή, σήμερα η δυνατότητα της προεγχειρητικής διάγνωσης και της αντιμετώπισης του λεμφώματος του στομάχου ενδεχομένως με συντηρητικό τρόπο<sup>(101, 211)</sup>.

Συγκρίνοντας την ενδοσκοπική με την ανοιχτή μέθοδο λήψης υλικού για ιστολογική εξέταση διαπιστώνεται ότι η δεύτερη πλεονεκτεί κατά πολύ της πρώτης, κυρίως στο σκέλος της διεξοδικής μελέτης του υλικού και της ακριβούς ταξινόμησης του λεμφώματος. Η λήψη βιοψικού υλικού μέσω της ενδοσκόπησης προσκρούει σε ορισμένες δυσκολίες, όπως α) το ότι η ανάπτυξη του λεμφώματος αφορά κυρίως τον υποβλεννογόνο χιτώνα, ενώ διήθηση του βλεννογόνου παρατηρείται μόνο σε προχωρημένο στάδιο, β) οι μεγάλες ελκωτικές βλάβες συνήθως αποτελούνται από νεκρωμένο ιστό από τον οποίο δύσκολα μπορεί να τεθεί ακριβής διάγνωση και γ) όταν δεν υπάρχει επαρκής αριθμός κυττάρων η διαφορική διάγνωση μεταξύ λεμφώματος και αναπλαστικού καρκινώματος είναι μερικές φορές αδύνατη<sup>(212)</sup>.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι οι ασθενείς με αρνητικές ή μη βιοψίες, στους οποίους έχει διαπιστωθεί νεοπλασματική βλάβη στον ακτινολογικό ή ενδοσκοπικό έλεγχο θα πρέπει να υφίστανται χειρουργική επέμβαση.

Στο πλαίσιο της σταδιοποίησης, η εγχείρηση παρέχει τη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ των σταδίων I, II1 και II2, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι διηθημένοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αναγνωριστούν σε αρκετές περιπτώσεις με τις συνήθεις ενδοσκοπικές μεθόδους. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η προσβολή λεμφαδενικών στοιχείων όπως παραορτικών ή λαγονίων (στάδιο II2), είναι δυνατόν να αναγνωριστεί και με άλλες μεθόδους μη χειρουργικές, όπως η αξονική τομογραφία κοιλίας, το υπερηχοτομογράφημα κοιλίας ή η λεμφαγγειογραφία σε αμφότερα τα κάτω άκρα<sup>(3, 20, 208, 213)</sup>.

Η αφαίρεση όσο το δυνατό μεγαλύτερου μέρους του όγκου (debulking) αποτελεί ένα επιπλέον στόχο της χειρουργικής θεραπείας. Κάτι τέτοιο δικαιολογείται λόγω του υψηλού ποσοστού μεταλλάξεων που παρατηρείται στους ευμεγέθεις όγκους και λόγω των δυσκολιών που υπάρχουν όσον αφορά την επαρκή αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Ακόμη δεν έχει προσδιοριστεί το κρίσιμο μέγεθος του όγκου πέραν του οποίου η χειρουργική επέμβαση μπορεί να χαρακτηριστεί ριζική<sup>(214)</sup>.

Όγκοι διαμέτρου 5 εκ, 7 εκ, 7-10 εκ, ή και μεγαλύτεροι από 10 εκ, έχουν αντιμετωπιστεί ποικιλοτρόπως. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι το μέγεθος του όγκου δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα, πλην όμως ένας λίαν ευμεγέθης όγκος, λόγω τοπικής επέκτασης στους γύρω ιστούς μπορεί να χαρακτηριστεί ως ανεγχείρητος<sup>(215-217)</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά στη μείωση του μεγέθους του όγκου. Οι Shiu και συν<sup>(101)</sup> παρατήρησαν πλήρη υποχώρηση της νόσου σε 3 ασθενείς με ανεγχείρητο λέμφωμα του στομάχου στους οποίους χορηγήθηκε συνδυα-



σμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, η δε επιβίωση ήταν 61, 109 και πέραν των 132 μηνών, αντίστοιχα. Οι Liang και συν.<sup>(218)</sup> παρατήρησαν υποχώρηση της νόσου σε 4 από τους 5 ασθενείς μετά από συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, εκ των οποίων οι δύο υποτροπίασαν σε 27 και 41 μήνες, ενώ οι Danova και συν.<sup>(219)</sup> αναφέρουν υποχώρηση της νόσου σε ασθενείς με τεράστιο ανεγχείρητο όγκο ( $\delta=18$  cm), που διηθούσε το αριστερό ημιδιάφραγμα και το πάγκρεας μετά από χημειοθεραπεία.

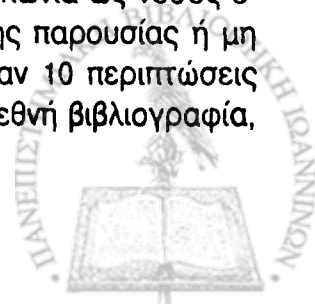
Για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του πρωτοπαθούς γαστρικού λεμφώματος όπως απόφραξη, διάτρηση ή αιμορραγία η χειρουργική φαίνεται ότι αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Επιπλέον, ελαχιστοποιεί τους κινδύνους από αιμορραγία (11-20%) ή διάτρηση (0-20%) μετά από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, σε μεγάλες ελκωτικές βλάβες ή βλάβες που καταλαμβάνουν μεγάλο μέρος του τοιχώματος του στομάχου.

Από αρκετές, καλά τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η χειρουργική θεραπεία παραμένει ως η πλέον αποτελεσματική στα στάδια I και II λεμφώματος του στομάχου, με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης που κυμαίνονται από 100% έως 32% αντίστοιχα (Πίνακας 21).

Συγγραφέας	Έτος	Στάδιο	Χειρ.θερ	2ετής επιβίωση	5ετής επιβίωση
Paulson <sup>220</sup>	74-80	I-7, II-18	2-2	100% - 0%	-- 0%
Barzilay <sup>221</sup>	72-80	I-16	5	80%	--
Ravaioli <sup>222</sup>	73-84	I+II-35	16	--	61%
Shiu <sup>101</sup>	71-82	I+II-29	5	100%	100%
Verreel <sup>223</sup>	70-88	I+II-24	11	--	85%
Cogliatti <sup>9</sup>	69-87	I+II-69	45-27	98% - 58%	90% - 48%
Seifert <sup>224</sup>	78-90	I+II-43	40	92%	81%
Johnsson <sup>225</sup>	70-85	I-37	7	89%	--
Pinotti <sup>226</sup>	78-87	I-62	45	70%	57%
Valicenti <sup>227</sup>	74-90	I+II-77	12	40%	20%
Pasini <sup>228</sup>	75-90	I+II-53	19	89%	89%
Amer <sup>73</sup>	79-90	I+II-85	11	33%	33%
Montalban <sup>56</sup>	63-93	I-69, II-44	34-15	100%,--	100%, 73%
Bartlett <sup>229</sup>	80-91	I+II-34	15	100%	100%
Jaser <sup>69</sup>	72-77	I+II-17	7	86%	86%
Solidoro <sup>23</sup>	62-85	I+II-17	17	80% - 43%	70% - 29%
Shimodaira <sup>230</sup>	71-92	I-39, II-36	23-17	100%,90%	100%,90%
Akaza <sup>231</sup>	65-92	I-39, II-19	69/83	96% - 82%	90% - 82%
		III-18		67%	67%

Η μεγαλύτερη σειρά με 161 ασθενείς αναφέρει ποσοστά δεκαετούς επιβίωσης 87% και 60% για στάδια I και II αντίστοιχα μετά από χειρουργική εκτομή<sup>(232)</sup>.

Εντυπωσιακά αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί και για το πρώιμο (early) γαστρικό λέμφωμα, όσον αφορά την πενταετή επιβίωση, μετά από χειρουργική εκτομή. Ως γνωστόν, το πρώιμο λέμφωμα του στομάχου περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία ως νόσος εντοπιζόμενη στο βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο χιτώνα ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη διηθημένων λεμφαδένων. Οι Kitamura και συν.<sup>(98)</sup> οι οποίοι περιέγραψαν 10 περιπτώσεις πρώιμου γαστρικού λεμφώματος και ανασκόπησαν άλλες 202 από τη διεθνή βιβλιογραφία,



αναφέρουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μεγαλύτερα του 95% μετά από χειρουργική εκτομή.

Για τα στάδια I και II υπάρχει η δυνατότητα θεραπευτικής εκτομής, αλλά η ριζικότητα της επέμβασης σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως σταδίου κυμαίνεται από 52% έως 76%. Από σειρά ασθενών με λέμφωμα στομάχου που χειρουργήθηκαν στη Mayo Clinic, μόνον ποσοστό 52% είχαν δυνητικώς εξαιρέσιμες βλάβες<sup>(233)</sup>. Σε πολλές σειρές το ποσοστό πλήρους εκτομής κυμάνθηκε μεταξύ 50-60% για όγκους σταδίου IE και IIE<sup>(101, 234)</sup>.

Οι Rosen και συν.<sup>(22)</sup> από την Mayo Clinic των ΗΠΑ, διεπίστωσαν αύξηση της πενταετούς επιβίωσης στο 75% μετά από πλήρη χειρουργική αφαίρεση λεμφώματος του στομάχου, σε σύγκριση με το 32% μετά από μερική εκτομή ή μόνο βιοψία.

Η αδυναμία ριζικής επέμβασης οφείλεται συνήθως στη παρουσία μεταστατικής νόσου ή σε συνυπάρχοντες παράγοντες αυξημένης νοσηρότητας. Ο σκοπός της εγχείρησης είναι η αφαίρεση ολοκλήρου του όγκου σε υγιή όρια λαμβάνοντας συγχρόνως υπ' όψη τη νοσηρότητα από την επέμβαση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

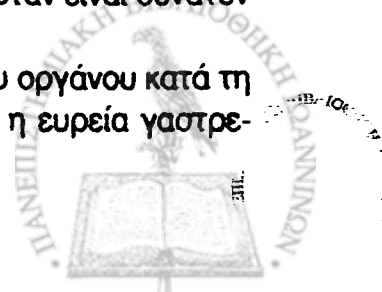
Προς το παρόν δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σχετικά με το ρόλο της εγχείρησης στα προχωρημένα στάδια του λεμφώματος (στάδια II2-IV), δεδομένου ότι έχει εφαρμοστεί κατά καιρούς πληθώρα θεραπευτικών σχημάτων. Από σειρές ασθενών σταδίου IIE2 οι οποίοι, αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά με χειρουργική εκτομή, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης κυμάνθηκαν μεταξύ 32% και 45%. Φαίνεται ότι η εγχείρηση δεν ενδείκνυται για τα παραπάνω στάδια, παρά μόνον εάν εμφανιστούν επιπλοκές από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία, ή προκειμένου να αφαιρεθεί υπολειπόμενη νόσος μετά από συντηρητική αγωγή<sup>(23, 205, 217, 229)</sup>.

Η έκταση της εγχείρησης που απαιτείται στους ασθενείς με λέμφωμα του στομάχου παραμένει αμφισβητήσιμη. Η ανάγκη ριζικών επεμβάσεων προκειμένου να εξασφαλιστούν υγιή όρια εκτομής με σκοπό την επίτευξη υψηλότερων ποσοστών επιβίωσης έχει τομστεί από αρκετούς συγγραφείς, ενώ αμφισβητείται από άλλους, με το σκεπτικό της χορήγησης μετεγχειρητικά προφυλακτικής ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας. Για ασθενείς σταδίου I και IIE με ελεύθερα όρια εκτομής, η μέση επιβίωση είναι περίπου 125 μήνες, ενώ για διηθημένα όρια εκτομής, περίπου 34 μήνες<sup>(70, 73, 216, 220, 229, 235-236)</sup>.

Μερικοί συγγραφείς συνιστούν ολική γαστρεκτομή σε πρώιμα στάδια γαστρικού λεμφώματος λόγω της πολυεσπιακότητας της νόσου (14-25%), πλην όμως θα πρέπει να συνεκτιμώνται παράμετροι όπως η γενική κατάσταση του ασθενούς, η θρέψη του, καθώς και η πιθανότητα να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Επίσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι και η χειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από κάποιο ποσοστό επιπλοκών. Ο Stewart και συν.<sup>(208)</sup>, μελετώντας σειρά 36 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, αναφέρουν τουλάχιστον 5 περιπτώσεις διάτρησης, 6 περιπτώσεις αιμορραγίας και 2 με αμφότερες τις επιπλοκές. Στην παραπάνω παρατήρηση θα πρέπει να προστεθεί το ότι η ολική γαστρεκτομή συνοδεύεται από ποσοστό ενδογενούς θνητότητας, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 0-14% (μέσος όρος 6-7%), ενώ μετά από υφολική γαστρεκτομή το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 2-3%<sup>(20)</sup>.

Υποψήφιοι για ολική γαστρεκτομή θεωρούνται από διάφορους συγγραφείς, οι ασθενείς με νεόπλασμα στην καρδιοισοφαγική συμβολή, το σώμα ή το θόλο του στομάχου, με πολυεσπιακή νόσο και με όγκους διαμέτρου μεγαλύτερης των 7 εκ. Κατ' άλλους συγγραφείς η υφολική γαστρεκτομή είναι προτιμώτερη της ολικής ή των ριζικώτερων επεμβάσεων όταν είναι δυνατόν να επιτευχθούν μακροσκοπικά υγιή όρια εκτομής<sup>(237, 238)</sup>.

Τα λεμφώματα του στομάχου καταλαμβάνουν συνήθως μεγάλο μέρος του οργάνου κατά τη διάγνωση. Επομένως, η επέμβαση που απαιτείται είναι συνήθως η ολική ή η ευρεία γαστρε-



κτομή, ενώ στις περιπτώσεις που ο όγκος διηθεί τα γύρω όργανα, όπως το πάγκρεας, το ήπαρ, το σπλήνα ή το εγκάρσιο κόλον, είναι ενδεχόμενο να απαιτηθεί εν-βίος αφαίρεση τους, εκτός εάν αυτό είναι τεχνικώς αδύνατο οπότε η περίπτωση κρίνεται ως ανεγχείρητος. Σπληνεκτομή συνήθως δεν εκτελείται παρά μόνο όταν υπάρχει διήθηση του παρεγχύματος, των λεμφαδένων κατά μήκος των σπληνικών αγγείων ή και πανκυτταροπενία.

Οι επιχώριοι του στομάχου λεμφαδένες θα πρέπει να αφαιρούνται προκειμένου να σταδιοποιηθεί πληρέστερα το νεόπλασμα. Ο δειγματοληπτικός έλεγχος των απομακρυσμένων από το στόμαχο στοίχων λεμφαδένων δεν είναι απαραίτητος στα μη Hodgkin λεμφώματα του γαστρεντερικού συστήματος. Σε περιπτώσεις, όμως, διήθησης των λεμφαδένων κατά μήκος του άξονα της κοιλιακής αρτηρίας ή της ρίζας του μεσεντερίου θα πρέπει να εκτελείται R2 ή R3 λεμφαδενεκτομή. Προσέτι δεν θα πρέπει να παραλείπεται και η λήψη πολλών βιοψιών από το ήπαρ<sup>(239)</sup>.

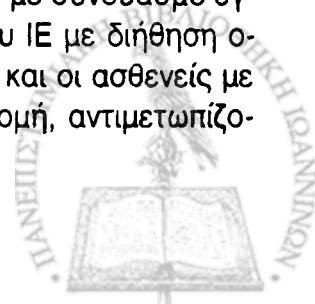
Μερικοί συγγραφείς προτείνουν συνδυασμό εγχείρησης και χημειοθεραπείας, με ή χωρίς ακτινοβολία, για όλες τις περιπτώσεις λεμφωμάτων στομάχου. Θεωρούν ότι ο ρόλος της εγχείρησης παραμένει σημαντικός για τη σταδιοποίηση, ενώ η ακτινοθεραπεία συμβάλλει στον έλεγχο της νόσου τοπικά, και η χημειοθεραπεία στον έλεγχο της διασποράς<sup>(3, 76)</sup>.

Κατά τον Shiu<sup>(101)</sup> η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου, θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους παρακάτω προγνωστικούς παράγοντες: 1) Οι όγκοι που εντοπίζονται στο βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου σπάνια υποτροπιάζουν και η χειρουργική εξαίρεσή τους είναι επαρκής θεραπεία, χωρίς την προσθήκη άλλου είδους θεραπείας, 2) Οι όγκοι που επεκτείνονται περισσότερο χωρίς όμως να διηθούν τον ορογόνο έχουν τον κίνδυνο υποτροπής και η προφυλακτική χημειοθεραπεία μπορεί να παίξει εδώ κάποιο ρόλο, 3) όταν ο όγκος διηθεί τον ορογόνο και έχει διάμετρο ( $\geq 7$  cm) ή υπάρχει διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων (στάδιο IIE1), ο κίνδυνος της υποτροπής είναι πολύ μεγάλος μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, συνεπώς η χημειοθεραπεία αποτελεί αναγκαίο θεραπευτικό βοήθημα, 4) για τους όγκους σταδίου IIE2 απαιτείται κυρίως συστηματική χημειοθεραπεία με ακτινοβολία, για τον έλεγχο της νόσου τοπικά.

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι προκειμένου να αντιμετωπιστεί επαρκώς το λέμφωμα του στομάχου θα πρέπει πρώτα να αξιολογηθούν οι βασικοί προγνωστικοί παράμετροι, όπως είναι το βάθος διήθησης του τοιχώματος, το μέγεθος του όγκου, το στάδιο της νόσου και η δυνατότητα εξαίρεσης του<sup>(9, 21, 240, 241)</sup>.

Συμφωνία υπάρχει στο γεγονός ότι η επιβίωσης διαφέρει μεταξύ IE και IIE σταδίου. Για το πρώτο στάδιο η 5ετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 68-95% για το στάδιο IE και 43-78% για το στάδιο IIE<sup>(22,25,101,205,217, 234)</sup>.

Οι Sigon και συν<sup>(76)</sup>, παίρνοντας υπ' όψη τους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως: μέγεθος, το βάθος της διήθησης, το βαθμό διαφοροποίησης, το στάδιο και την εξαιρεσιμότητα του όγκου, προτείνουν ορισμένες βασικές αρχές προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Αυτές οι αρχές είναι οι εξής: 1) ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα στομάχου σταδίου IE, με διήθηση που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή υποβλεννογόνο χιτώνα, με διάμετρο μικρότερη των 7 cm και χαμηλής κακοήθειας κατά WF, ή εγχείριση (γαστρεκτομή) είναι επαρκής θεραπεία, 2) οι ασθενείς με λέμφωμα σταδίου IE, διαμέτρου μεγαλύτερης των 7 cm, χωρίς διήθηση του ορογόνου, και διαμέσου ή υψηλού βαθμού διαφοροποίησης κατά WF, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό εγχείρισης και ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας, 3) οι ασθενείς σταδίου IE με διήθηση ορογόνου, διαμέσου ή υψηλού βαθμού διαφοροποίησης κατά WF, καθώς και οι ασθενείς με λεμφώματα σταδίου IIE, που έχουν ήδη υποστεί ριζική χειρουργική εκτομή, αντιμετωπίζο-



νται με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, 4) οι ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους θα πρέπει αρχικά να αντιμετωπιστούν με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, ενώ η εγχείρηση συμβάλλει στη σταδιοποίηση ή ως παρηγορητική μορφή θεραπεία.

Λαμβάνοντας υπ' όψη τη συνολική εμπειρία, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η γαστρεκτομή αποτελεί το πρώτο και ουσιαστικότερο μέσο αντιμετώπισης του λεμφώματος του στομάχου. Η εγχείρηση στις περιπτώσεις με εντοπισμένο όγκο θεραπεύει τον ασθενή, ενώ στις περιπτώσεις με προχωρημένο στάδιο μειώνει τον κίνδυνο της διάτρησης ή της αιμορραγίας που ενδεχομένως να προκληθεί από την ακτινοθεραπεία ή τη χημειοθεραπεία<sup>(3, 70, 101, 207)</sup>.

Ο Mittal και οι συνεργάτες του<sup>(242)</sup>, προβαίνοντας σε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από το 1983 και εντεύθεν, βρήκαν ότι από 75 ασθενείς με μη χειρουργηθέν πρωτοπαθές λέμφωμα του στομάχου οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με ακτινοθεραπεία (RT) συνέβησαν μόνον 3 διατρήσεις του στομάχου, και μόνον μία αιμορραγία μη θανατηφόρος. Φαίνεται ότι υπάρχει και ενδογενής κίνδυνος αυτόματης διάτρησης στους ασθενείς με λέμφωμα στομάχου, που δεν φαίνεται να αυξάνει εξαιτίας της συντηρητικής θεραπείας.

Από μία άλλη πηγή της διεθνούς βιβλιογραφίας<sup>(20)</sup>, επί 188 περιπτώσεων με λέμφωμα στομάχου στα οποία εφαρμόστηκε συντηρητική θεραπευτική αγωγή, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία μόνο, το ποσοστό της διάτρησης ή αιμορραγίας ήταν 3,2%, δηλαδή 5 ασθενείς.

Οι Maog και συν<sup>(205)</sup> προτείνουν συντηρητική θεραπεία σε ασθενείς σταδίου I και IIE. 34 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με CT+RT και 24 από αυτούς, ποσοστό 70%, ζουν με άθικτο στόμαχο κατά το τελευταίο follow up. Από το ίδιο ινστιτούτο επιστημαίνεται ο σπουδαίος ρόλος της χειρουργικής επέμβασης ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με στάδιο I/IIΕ διάχυτο μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα<sup>(243)</sup>.

Από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι τα διηθημένα όρια εκτομής δεν ενέχονται σημαντικά στην επιβίωση και ότι το μέγεθος του όγκου, καθώς και η έκταση της νόσου, συνιστούν αποφασιστικούς παράγοντες όσον αφορά την επιβίωση, μεταξύ ασθενών με όρια εκτομής ελεύθερα και αυτών με όρια εκτομής διηθημένα<sup>(244)</sup>.

Η ανίχνευση της νόσου σε πρώιμο στάδιο θα πρέπει να μας οδηγεί στο maximum του θεραπευτικού αποτελέσματος, ενώ όταν η βλάβη έχει επεκταθεί πέραν του ορογόνου ή έχει διηθήσει τους επιχώριους ή απομακρυσμένους λεμφαδένες η πρόγνωση είναι κακή.

Η χειρουργική θεραπεία, επί εντοπισμένης νόσου, έχει ευρέως εφαρμοστεί στο παρελθόν με εξαιρετικά αποτελέσματα και με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης μεγαλύτερα του 90%<sup>(23, 76, 224, 226, 230-231, 245, 246)</sup>. Οι Montalban και συν<sup>(65)</sup> αναφέρουν 100% πενταετή επιβίωση, σε ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα τύπου MALT, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, ενώ η θνητότητα προσέγγισε το 4%.

Από τη μελέτη μεγάλων σειρών φαίνεται ότι η εγχείρηση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τα λεμφώματα σταδίου I, τύπου MALT. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης κυμαίνονται μεταξύ 57-100%, ενώ η πλειονότης των ερευνητών αναφέρει ποσοστά μεγαλύτερα του 80% όπως απεικονίζονται στον Πίνακα 22.

Η πενταετής επιβίωση των λεμφωμάτων τύπου MALT σταδίου II ανεξαρτήτου βαθμού κακοήθειας κυμαίνεται μεταξύ 73-82% (Πίνακας 22).

Στα υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα τύπου MALT η πενταετής επιβίωση μετά από χειρουργική θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 55-73%. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση, ενώ η χημειοθεραπεία προκαλεί βελτίωση του ποσοστού αυτού (Πίνακες 23, 24, 25).

Όσον αφορά την έκταση της χειρουργικής θεραπείας στα λεμφώματα τύπου MALT, αρκε-





**Πίνακας 22:** Σχέση χειρουργικής θεραπείας και επιβίωσης, ασθενών με μη- Hodgkin λέμφωμα και λέμφωμα τύπου MALT (Στάδιο I και II).

Συγγραφείς	Έτος	Αρ. Ασθενών	5ετής Επιβίωση	
			Στάδιο I	II (%)
Lim και συν <sup>(217)</sup>	1977	36	88	32
Hermann και συν <sup>(247)</sup>	1980	10	60	40
Weingrad και συν <sup>(25)</sup>	1982	24	85	45
Paulson και συν <sup>(220)</sup>	1983	16	100	37
Maor και συν <sup>(205)</sup>	1984	12	67	40
Shiu <sup>(244)</sup>	1971-82	29	100	-
Montalban <sup>(65)</sup>	1963-93	113	100	73
Akaza <sup>(231)</sup>	1965-92	58	90	80

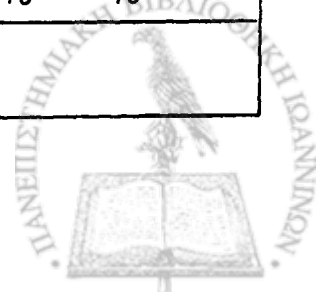
**Πίνακας 23:** Αποτελέσματα συνδυασμού χειρουργικής και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς σταδίου I και II.

Συγγραφείς	Έτος	Αρ. Ασθενών	5ετής επιβίωση (%)	
			Στάδιο I	II
Paulson και συν <sup>(220)</sup>	1974-80	25	-	50
Hermann και συν <sup>(247)</sup>	1980	10	75	100
Shiu και συν <sup>(244)</sup>	1982	21	50	67
Weingrad και συν <sup>(25)</sup>	1982	32	83	62
Maor και συν <sup>(205)</sup>	1984	12	80	28
Taal και συν <sup>(71)</sup>	1970-91	119	82	-

**Πίνακας 24:** Αποτελέσματα συνδυασμού χειρουργικής και Χ/Θ\* σε ασθενείς σταδίου I και II λεμφώματος στομάχου τύπου MALT

Συγγραφείς	Έτος	Αρ. Ασθενών	5ετής επιβίωση %	
			Στάδιο I	Στάδιο II
Paulson και συν <sup>(220)</sup>	1983	10	100	70
Maor και συν <sup>(205)</sup>	1984	5	100	20
Sheridan και συν <sup>(246)</sup>	1985	14	100	75
Economopoulos και συν <sup>(248)</sup>	1977-83	18	80	-
Schwarz και συν <sup>(3)</sup>	1980-90	56	46	56
Rackner και συν <sup>(206)</sup>	1973-84	21		45
Ravaioli και συν <sup>(222)</sup>	1973-84	25	85	60
Shimodaira και συν <sup>(230)</sup>	1971-92	35	100	90
Barlett και συν <sup>(229)</sup>	1980-91	8	75	75

\* Χ/Θ = Χημειοθεραπεία



Πίνακας 25: Αποτελέσματα συνδυασμού χειρουργικής με Χ/Θ και Α/Θ σε ασθενείς σταδίου I και II λεμφώματος στομάχου τύπου MALT

Συγγραφείς	Έτος	Στάδιο	Χειρ + Χ/Θ + Α/Θ*	
			Αρ. ασθενών	5ετής επιβίωση %
Bazzilay <sup>(221)</sup>	1972-80	I - 16	4	50
		II - 3	2	100
Shiu <sup>(101)</sup>	1971-82	I - 20	2	-
		II - 9	2	100
Johnsson <sup>(225)</sup>	1970-85	I - 37	1	82
		II - 20	4	62
Barlett <sup>(229)</sup>	1980-91	I - 23	3	85
		II - 11	2	50
Maor <sup>(205)</sup>	1984	I + II - 13	-	I-60 II-62
Schwarz <sup>(3)</sup>	1980-90	I + II - 56	11	51
Azab <sup>(249)</sup>	1975-86	I + II - 46	14	75

Χειρ: Χειρουργική θεραπεία  
Χ/Θ: Χημειοθεραπεία  
Α/Θ: Ακτινοθεραπεία

τοί συγγραφείς συνιστούν ολική γαστρεκτομή ακόμη και σε πρώιμα στάδια, λόγω της πολυεστιακότητας της νόσου (14-25%)<sup>(3,205,250)</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις πάντως συνεκτιμώνται και παράμετροι όπως η γενική κατάσταση του ασθενούς, η θρέψη, καθώς και η πιθανότητα να υποβληθεί στη συνέχεια ο ασθενής σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

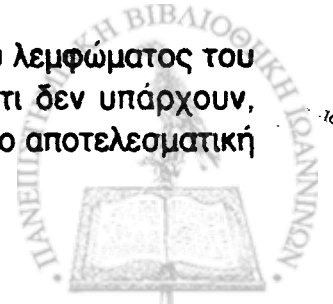
Η θνησιμότητα μετά από ολική γαστρεκτομή ανέρχεται σε 6-7%, ενώ μετά από υφολική γαστρεκτομή σε 2-3%<sup>(20,213,239)</sup>. Έχουν αναφερθεί, πάντως, περιπτώσεις μετά από υφολική γαστρεκτομή για MALT λέμφωμα στομάχου, όπου η βιοψία υλικού από τον εναπομείναντα στομάχο έδειξε επανεμφάνιση λεμφοεπιθηλιακών βλαβών, που ως γνωστό μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου<sup>(177, 251)</sup>.

Ο ρόλος της προφυλακτική χορήγησης ακτινοθεραπείας μετά από γαστρεκτομή στα MALT λεμφώματα του στομάχου, αλλά και στην επιβίωση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η ακτινοθεραπεία (25-42 Gy) χρησιμοποιείται προφυλακτικά και στα λεμφώματα τύπου MALT τα οποία προηγουμένως έχουν αντιμετωπιστεί χειρουργικά (υφολική γαστρεκτομή), και εμφανίζουν διηθημένα όρια εκτομής, λόγω του ότι το νεόπλασμα είναι συχνά πολυεστιακό<sup>(251,252)</sup>.

Η χορήγηση ακτινοθεραπείας σε δόσεις των 30 Gy για 4 εβδομάδες, έχει επίσης προταθεί από μερικούς ερευνητές για την αντιμετώπιση των χαμηλής κακοήθειας λεμφωμάτων τύπου MALT, ενώ έχουν επίσης αναφερθεί και περιπτώσεις εφαρμογής της σε ασθενείς με επιμένουσα ή εξελισσομένη νόσο, μετά από θεραπεία εκκρίζωσης του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου<sup>(252)</sup>.

Όσον αφορά τη θεραπεία των υψηλής κακοήθειας λεμφωμάτων τύπου MALT, φαίνεται ότι ένα πολυδύναμο θεραπευτικό σχήμα αποτελεί την καλύτερη εκλογή, άποψη που εκφράζεται και από αρκετούς συγγραφείς<sup>(224,244,253)</sup>.

Ως συμπέρασμα σχετικά με το ρόλο της εγχείρησης στη θεραπεία του λεμφώματος του στομάχου μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι ότι δεν υπάρχουν, προς το παρόν, αναμφισβήτητες κλινικά μαρτυρίες-αποδείξεις για το πόσο αποτελεσματική



είναι ως μέθοδος, και γι' αυτό οι ενδείξεις της εξακολουθούν να αποτελούν μεγάλο πρόβλημα.

Οι στόχοι της, όπως η ακριβής σταδιοποίηση και η αφαίρεση του όγκου, όπου αυτό είναι δυνατόν, φαίνεται ότι έχουν υποχωρήσει για πολλούς ασθενείς μπροστά στις σύγχρονες μη εγχειρητικές διαγνωστικές τεχνικές, και ιδιαίτερα στις σύγχρονες και δραστικές μορφές χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας.



## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα πρωτοπαθή μη-Hodgkin λεμφώματα του στομάχου όπως και τα αντίστοιχα των λεμφαδένων είναι όγκοι χημειοευαίσθητοι και δείχνουν ν' ανταποκρίνονται πολύ ικανοποιητικά στα διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Αν και ο ρόλος της χημειοθεραπείας στο λέμφωμα του στομάχου είναι αναμφισβήτητος επί πολλών περιπτώσεων, εν τούτοις χρήζει περαιτέρω έρευνας και μελέτης και τούτο διότι πρώτον, οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στη χημειοθεραπεία είναι αναδρομικές με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών, δεύτερον υπάρχει μεγάλη ποικιλία ιστολογικών υποτύπων και σταδίων της νόσου κάτι που δυσκολεύει μία μελέτη ν' αναδείξει τα πλεονεκτήματα της χημειοθεραπείας για τον κάθε τύπο. Η δε συνύπαρξη στις μελέτες αυτές ασθενών με λέμφωμα στομάχου καλής μεν βιολογικής συμπεριφοράς αλλά με πιθανότητα απειλητικών ή μοιραίων για τη ζωή επιπλοκών όπως αιμορραγία ή διάτρηση, εξηγεί γιατί τα θεραπευτικά αποτελέσματα ποικίλλουν στις διάφορες σειρές<sup>(20-68)</sup>. Τρίτον υπάρχει ευρύ φάσμα συνδυασμού χημειοθεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων αυτών.

Η χορήγηση της ως αρχική θεραπεία είναι προφανής σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου (στάδια II2 - IV), σε περιπτώσεις όπου προσδοκούμε τη μείωση του μεγέθους του όγκου προκειμένου να καταστεί εξαιρεσιμος, εκεί που επιδιώκουμε την ελαχιστοποίηση της εγχειρητικής και μετεγχειρητικής νοσηρότητας και εκεί όπου στοχεύουμε στην αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου σε ασθενείς που έχουν σταδιοποιηθεί κλινικά χωρίς λαπαροτομία. Προσέτι αποτελεί θεραπεία εκλογής επί πολυεστιακής νόσου (>3 εστίες), επί ασθενών οι οποίοι δεν πρόκειται να χειρουργηθούν και επί ασθενών οι οποίοι χρειάζονται πρωτίστως ανακούφιση με συντηρητικά μέσα, καθώς και σε ευμεγέθεις όγκους ( $\delta = 7-10\text{εκ}$ )<sup>(101, 234, 235, 234, 255)</sup>. Με εξαίρεση τη γενικευμένη νόσο η χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία σπανίως επιλέγεται, ενώ αποτελεί αναπόσπαστο τις περισσότερες φορές τμήμα της συνδυασμένης θεραπείας που εφαρμόζεται επί εντοπισμένης νόσου.

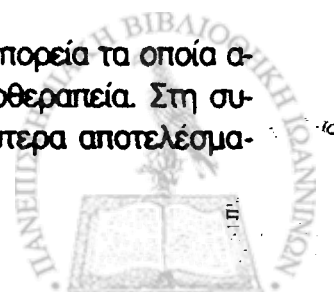
Στον Πίνακα 26 απεικονίζεται μία αναδρομική μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε η χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία<sup>(23, 73, 205, 256-258)</sup>.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μονοθεραπεία με ένα αλκυλιωτικό παράγοντα χορηγήθηκε για 12-24 μήνες. Υποτροπή συνέβη σε 5 από τους 17 ασθενείς, και πάντα στην αρχική θέση της νόσου<sup>(257)</sup>. Επίσης στη μελέτη του Salles, 6 από τους 91 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή στην αρχική εστία<sup>(256)</sup>.

Η προσθήκη χημειοθεραπείας μετά από χειρουργική επέμβαση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπών και αυξάνει τα μεσοδιαστήματα ελευθέρως νόσου σε ασθενείς με δυσμενή προγνωστικά σημεία όπως τα στάδια II και IV, τα διηθημένα όρια εκτομής, καθώς και η επέκταση της νόσου σε μυικό και ορογόνο χιτώνα<sup>(244-246, 259)</sup>. Επιπλέον δε αποτελεί απαραίτητο συμπλήρωμα θεραπείας σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η προσθήκη χημειοθεραπείας μετά από χειρουργική επέμβαση σε πρώιμο λέμφωμα στομάχου (early) φαίνεται ότι επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης<sup>(3, 22, 209)</sup>. Οι Shepherd και συν<sup>(260)</sup> αναφέρουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 84% σε ασθενείς με πρώιμο λέμφωμα στομάχου, οι οποίοι μετά από ριζική χειρουργική εκτομή έλαβαν χημειοθεραπεία.

Στα εντοπισμένα λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας με ήπια κλινική πορεία τα οποία αντιμετωπίζονται κυρίως χειρουργικά, σπάνια χορηγείται προφυλακτική χημειοθεραπεία. Στη συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας δίδει καλύτερα αποτελέσμα-



Πίνακας 26: Αποτελέσματα χημειοθεραπείας ως μονοθεραπεία στο λέμφωμα στομάχου.

Συγγραφέας	Έτος	Στάδιο	Χημειοθεραπεία			2 Έτη Επιβίωση	5 έτη Επιβίωση
			Αριθ	CHOP	CVP		
Paulson <sup>(14)</sup>	74-80	II-18	2	2		50%	-
		IV- 8	4	4			
Gobbi <sup>(2)</sup>	75-85	I+II -16	1			-	-
		II 2 - 5	2	26	38	64%	33%
		IV - 54	22				
Johnsson <sup>(15)</sup>	70-85	I - 37	3			100%	100%
		II -20	-	-	-		
		IV - 15	9			45%	22%
Rackner <sup>(16)</sup>	73-89	I / II - 22	4	23/23	-	75%	45%
		IV - 11	4			-	28%
Amer <sup>(10)</sup>	79 - 90	I - 10	10	-	-	-	-
		II - 34	34	31	7	45%	35%
		IV - 6	6	-	-	-	-
Hamme <sup>(11)</sup>	80 - 94	I - 17	17	-	24	90%	75%
		IV - 7	7			-	
Haim <sup>(12)</sup>	89 - 93	I - 15	-			86%	-
		II 1 - 1	12	26	-		
		II 2 - 6	-			40%	
Solidoro <sup>(13)</sup>	62 - 85	IV - 4	-			50%	
		IV - 36	16	15	1	78%	56%

τα<sup>(71,261)</sup>. Εάν όμως η έκταση της νόσου και η γενική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει χειρουργική επέμβαση, μπορεί να επιλεγεί ήπια από του στόματος, ή ενδοφλέβια θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή συνδυασμός με κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη. Σημαντικά δραστικός αλλά τοξικότερος είναι ο συνδυασμός των παραπάνω ουσιών με ανδριαμικίνη<sup>(263)</sup>.

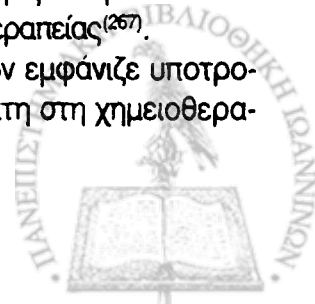
Το σχήμα CHOP (Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Prednisone) εξακολουθεί να αποτελεί το βασικό θεραπευτικό μέσο ακόμη και σήμερα επειδή δεν έχουμε σημαντικά πλεονεκτήματα με τα αντίστοιχα της δεύτερης και τρίτης γενιάς<sup>(264,265)</sup>.

Για εντοπισμένη νόσο (στάδιο I και II 1) που αντιμετωπίστηκε με συνδυασμένη CHOP χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία σε μεγάλη δόση, η διετής επιβίωση έφθασε το 78-93%<sup>(205,258,266)</sup>. Αν και δεν υπάρχουν ακριβείς πληροφορίες, τα ποσοστά διετούς επιβίωσης σε διάσπαρτη νόσο είναι πολύ φτωχά, φθάνοντας το 50%<sup>(258)</sup>.

Στα τέλη του 1970 και του 1980 δύο κλινικές μελέτες καθώς και μία σημαντική θεωρία προώθησαν σε εφαρμογή τα δεύτερης και τρίτης γενιάς χημειοθεραπευτικά για τα μη-Hodgkin λεμφώματα<sup>(267)</sup>.

Κατά την πρώτη παρατήρηση της μελέτης οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν CHOP η ανάλογα σχήματα ανταποκρίνονταν αρχικά στη θεραπεία αλλά εμφάνιζαν υποτροπή του όγκου στα μεσοδιαστήματα των κύκλων. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν στα μεσοδιαστήματα παράγοντες οι οποίοι δεν επηρέαζαν τη λειτουργία του μυελού των οστών, όπως η μεθοτρεξάτη (Methotrexate), η λευκοβορίνη (Leucovorin) η μπλεομικίνη (Bleomycin), προκειμένου να εμποδίσουν την υποτροπή χωρίς να προκαλέσουν εκτεταμένη μυελοκαταστολή ή καθυστέρηση του επόμενου κύκλου της χημειοθεραπείας<sup>(267)</sup>.

Η δεύτερη σπουδαία παρατήρηση ήταν ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφάνιζε υποτροπή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), μια περιοχή ως γνωστό δυσπρόσιτη στη χημειοθερα-



πεία. έτσι μετά τη συμπλήρωση της συστηματικής χημειοθεραπείας, προστίθεντο αμέσως μετά ουσίες που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως η μεθοτρεξάτη, η κυτοσινη-αραβινοσίδη (Cytosine - arabinoside) και η προκαρβαζίνη (Procarbazine). Επίσης η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και λευκοβορίνης προφύλαξε τον ασθενή από υποτροπή του όγκου στα μεσοδιαστήματα των κύκλων και ιδιαίτερα μετά από χρήση συνδυασμού μυελοκατασταλτικών ουσιών όπως το σχήμα (M-BACOD)<sup>(268)</sup>.

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα τρίτης γενιάς όπως το MACOP-B, το ProMACE-CytaBOM και το COPBLAM-III ενσωμάτωσαν όλα τα ανωτέρω χαρακτηριστικά ώστε να χρησιμοποιούνται με αναμφισβήτητα ικανοποιητικά αποτελέσματα στη θεραπεία προχωρημένων σταδίων των μη-Hodgkin λεμφωμάτων<sup>(269)</sup>.

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποτροπιάζουν μετά από χημειοθεραπεία μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία μυελοκαταστολής η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση μυελού η αρχέγονων κυττάρων.

Η υπεροχή των δεύτερης και τρίτης γενιάς σχημάτων φαίνεται ότι μάλλον θα πρέπει να οφείλεται στην επιλογή ασθενών και ηλικίας παρά στη βελτίωση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στη μελέτη και αξιολόγηση διαφόρων προγνωστικών παραγόντων οι οποίοι θα αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για την έκβαση αλλά και το είδος της κατάλληλης θεραπείας.

Αν και το σύστημα Ann Arbor είναι πρακτικά χρήσιμο για να ξεχωρίσουμε τους ασθενείς με αρχόμενη η προχωρημένη νόσο, καθίσταται δύσκολο στο να διακρίνει τους ασθενείς με καλή πρόγνωση και αυτούς οι οποίοι δεν θα ανταποκριθούν στη θεραπεία<sup>(270,271)</sup>.

Έτσι μετά από έρευνες διαπιστώθηκε ότι μία ομάδα κλινικών χαρακτηριστικών συνδυάζονται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με λέμφωμα στομάχου. Σ' αυτά περιλαμβάνονται, η μεγάλη ηλικία, οι υψηλές τιμές HDL, το μεγάλο μέγεθος του όγκου, η εμφάνιση Β συμπτωμάτων, η κακή γενική κατάσταση, και η παρουσία μεταστάσεων<sup>(270,272)</sup>.

Άλλοι παράγοντες όπως η παρουσία T κυττάρων, ο ιστολογικός τύπος, και η διήθηση διαφόρων οργάνων είναι υπό συζήτηση<sup>(273,274)</sup>.

Δεν έχει ξεκαθαριστεί όμως ακόμη εάν οι παραπάνω παράγοντες λειτουργούν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον και εάν θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην εφαρμογή διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων.

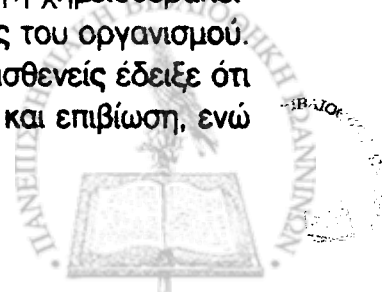
Εκτός των προαναφερθέντων παραγόντων υπάρχουν και επιπρόσθετοι, με προγνωστική σημασία<sup>(275,276)</sup>. Σε μια μελέτη προερχόμενη από το MD Anderson ογκολογικό ινστιτούτο, μόνο το 44% των ασθενών με αυξημένα επίπεδα LDH και B2 μικροσφαιρίνης (B2M) ανταποκρίθηκαν πλήρως στη θεραπεία, ενώ συνολικά ένα 82% απέτυχε<sup>(275)</sup>.

Αν και ένας αριθμός χημειοθεραπευτικών σχημάτων εμφανίζεται δραστικός απέναντι στο υποτροπιάζον λέμφωμα, η συνολική πρόγνωση είναι δυσμενής.

Ασθενείς με υποτροπιάζοντα νόσο μετά από τη χημειοθεραπεία, φαίνεται ότι ευεργετούνται από το συνδυασμό υψηλών δόσεων χημειο- ακτινοθεραπείας και μεταμόσχευση μυελού η κυττάρων (Stem cells). Προσφάτως για την αντιμετώπιση των λεμφωμάτων από Β-κύτταρα εφαρμόζεται η θεραπεία με ραδιοσημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα, με ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>(277,278)</sup>.

Ουσιαστικό θεραπευτικό στόχο αποτελεί η απόκτηση εμπειρίας με ένα η δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα προκειμένου να προβλεφθεί η τοξικότητα αλλά και να μειωθεί η θνητότητα από αυτά<sup>(214,279)</sup>.

Η μεγάλη ηλικία δεν αποτελεί απαγορευτικό παράγοντα για την εφαρμογή χημειοθεραπείας, ενώ το είδος και η ένταση της προσαρμόζεται ανάλογα με τις εφεδρείες του οργανισμού. Μία μελέτη σε σχέση με την εφαρμογή χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η ηλικία δεν αποτελεί δυσμενή παράγοντα, όσον αφορά στην ανταπόκριση και επιβίωση, ενώ



μία άλλη ανέδειξε εμφάνισε σημαντικές παρενέργειες όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παραισθησίες και σεξουαλικές διαταραχές<sup>(280,281)</sup>.

Ως πιθανές εξηγήσεις για τα αυξημένα ποσοστά τοξικότητας στους ηλικιωμένους αναφέρονται τα ελαττωμένα αποθέματα του μυελού, η αλλαγή στο μεταβολισμό των φαρμάκων και η αυξημένη ευαισθησία των οργάνων στα φάρμακα. Οι ηλικιωμένοι συνεπώς εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τους αντίστοιχους νεώτερης ηλικίας οι οποίοι έχουν λάβει το ίδιο σχήμα<sup>(282,283)</sup>.

Αντιθέτως τα παιδιά και οι νεαροί ενήλικες αν και εμφανίζουν επιθετικότερους τύπους λεμφωμάτων, έχουν να επιδείξουν μεγαλύτερα ποσοστά ίασης, ενώ πάσχουν από τον ίδιο τύπο λεμφώματος με αυτόν των ηλικιωμένων<sup>(219)</sup>. Όσο νεώτερος ο ασθενής, τόσο καλύτερα ανέχεται τα εντατικά θεραπευτικά προγράμματα. Αναμφίβολα η ηλικία εμφάνισης της νόσου αποτελεί σπουδαίο προγνωστικό παράγοντα<sup>(217)</sup>.

Συνήθως χορηγούνται 6 έως 8 κύκλοι χημειοθεραπείας. Επί εντοπισμένης νόσου η συνολική δόση δύναται να μειωθεί ώστε να προστεθεί συμπληρωματική ακτινοθεραπεία αμέσως μετά<sup>(246)</sup>.

Η ένταση της χημειοθεραπείας είναι δυνατόν να διασφαλιστεί όσον αφορά στη λευκοπενία με τη χρήση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων (GM-CSF ή G-CSF) ενώ είναι δυνατόν να εφαρμοστεί επί επιλεγμένων περιπτώσεων η χορήγηση πολλαπλασίων τιμών δόσεων χημειοθεραπείας με την υποστήριξη ταυτοχρόνως του ασθενή με προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού ή του περιφερικού αίματος<sup>(217,218)</sup>.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΜΕ ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΙΚΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ

Έχει ήδη αναλυθεί σε αρκετό βαθμό ο ρόλος του HP στην ανάπτυξη επικτήτου MALT ιστού στο στομάχο. Οι μελέτες πάνω σ' αυτή τη σχέση οδήγησαν τους Wotherspoon και συν<sup>(60)</sup> στη διαπίστωση ότι η εκρίζωση του HP προκαλεί την υποχώρηση της νόσου και τελικά ίαση στον ασθενή. Ο ίδιος το 1993 πρωτοανέφερε 6 περιπτώσεις MALT λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας, εκ των οποίων οι 5 αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με θεραπεία εκρίζωσης του HP<sup>(177)</sup>.

Στη συνέχεια ακολούθησαν δύο μεγάλες μελέτες, η μία από την Ελβετία<sup>(284)</sup>, και η άλλη από τη Γερμανία<sup>(57)</sup> στις οποίες ανεδείχθη αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης του HP με ποσοστά επιτυχίας 60% και 81% αντιστοίχως.

Στον Πίνακα 27 απεικονίζονται τα ποσοστά επιτυχούς εκρίζωσης του HP μέσα από διάφορες σειρές ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου χαμηλής κακοήθειας.

Συγγραφείς	Έτος	Σύνολο ασθενών	Εκρίζωση HP Νο%	Πλήρης ανταπόκριση ιστολογικώς Νο%
Stolte <sup>(285)</sup>	1992	10	-	6 (60%)
Wotherspoon <sup>(60)</sup>	1993	6	6 (100%)	5 (83%)
Dragosicz <sup>(286)</sup>	1995	10	-	6 (60%)
Fischbach <sup>(286)</sup>	1995	10	-	8 (80%)
Roggero <sup>(284)</sup>	1995	26	25(96%)	15 (60%)
Bayerdorffer <sup>(57)</sup>	1995	33	32 (97%)	23 (70%)
Savio <sup>(200)</sup>	1996	13	12 (92%)	12 (92%)
Stolte <sup>(286)</sup>	1996	84	-	67 (80%)
Montalban <sup>(65)</sup>	1996	8	8 (100%)	7 (88%)
Zucca <sup>(287)</sup>	1996	49	47 (97%)	33 (67%)

Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών προκύπτει ότι το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία εκρίζωσης του HP κυμαίνεται μεταξύ 60-92% για τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα τύπου MALT<sup>(57,60,177,200,284-286,288)</sup>. Αν και έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις πλήρους υποχώρησης της νόσου μετά από τη θεραπεία εκρίζωσης εν τούτοις τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητών εμφανίζουν σημαντικές αποκλίσεις. Οι διαφορές αυτές πιθανώς να οφείλονται σε αίτια όπως ο βαθμός κακοήθειας, η έκταση της νόσου αλλά και η εμπειρία του παθολογοανατόμου<sup>(57,60,284,289,290)</sup>.

Παρά το ότι στις σειρές αυτές χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά σχήματα φαίνεται ότι η υποχώρηση του λεμφώματος δεν εξαρτάται από το εκάστοτε σχήμα αλλά από την εξαφάνιση του HP. Επομένως θα πρέπει να επιλεγεί ένα σχήμα το οποίο να εξασφαλίζει ποσοστό εκρίζωσης μεγαλύτερο του 90%<sup>(291)</sup>.

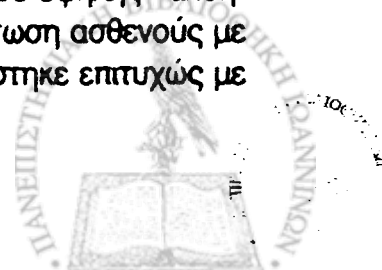
Η ανταπόκριση σ' αυτό το είδος της θεραπείας μπορεί να είναι αργή και συχνά ατελής<sup>(39,292-294)</sup>. Η αργή ιστολογική ανταπόκριση στη θεραπεία εκρίζωσης είναι αναμενόμενη δεδομένου ότι η υποστροφή της σχετιζόμενης με το ελικοβακτηρίδιο γαστρίτιδας του άντρου, παρατηρείται στο 50% των ασθενών και σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους<sup>(39)</sup>. Παράλληλα δε η ανταπόκριση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με δύο τουλάχιστον ανεξάρτητες μεταξύ τους μεθόδους, καθώς και ιστολογικά<sup>(60)</sup> (Πίνακας 28).

Πίνακας 28: Ιστολογική εκτίμηση των MALT λεμφωμάτων

Βαθμός	Περιγραφή	Ιστολογικά Ευρήματα
0	Φυσιολογικός βλεννογόνος	Διασπάρτα πλασματοκύτταρα στη βασική μεμβράνη.
1	Χρονία ενεργός γαστρίτις	Μικρά σθροσίματα λεμφοκυττάρων στη βασική μεμβράνη. Απουσία λεμφοξιδίων. Απουσία λεμφοεπιθηλιακής βλάβης (LELs).
2	Χρονία ενεργός γαστρίτις με λεμφοξιδιακούς σχηματισμούς	Υπεροχή λεμφοξιδίων περιβαλλομένων από mantle zone και πλασματοκύτταρα. Απουσία λεμφοεπιθηλιακής βλάβης
3	Υποπτη λεμφοειδής διήθηση της βασικής μεμβράνης πιθανώς αντιδραστική.	Λεμφοξίδια περικλειόμενα από μικρά λεμφοκύτταρα τα οποία διηθούν διαχύτως τη βασική μεμβράνη και κατά διαστήματα το επιθήλιο
4	Υποπτη λεμφοειδής διήθηση της βασικής μεμβράνης, πιθανώς λέμφωμα.	Λεμφοβλακία περικλειόμενα από κεντροκύτταρα (CCL) τα οποία διηθούν διαχύτα τη βασική μεμβράνη και το επιθήλιο σε μικρές ομάδες.
5	Χαμηλού βαθμού κακοήθειας B κυτ. τύπου MALT λέμφωμα.	Υπαρξη μεγάλης διήθησης της βασικής μεμβράνης από κεντροκύτταρα με εμφανείς λεμφοεπιθηλιακές βλάβες.

Η λήψη βιοψιών για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια τόσο από το σώμα του στομάχου όσο και από το άντρο θεωρούνται επιβεβλημένες<sup>(295)</sup>.

Η επανεμφάνιση του HP μετά από μία φαινομενικά επιτυχή εκρίζωση, οφείλεται σε υποτροπή και όχι σε νέα μόλυνση από το βακτηρίδιο<sup>(295)</sup>. Στις περισσότερες μελέτες ο μέσος χρόνος παρακολούθησης περιορίζεται στους 12 μήνες. Επομένως τα συμπεράσματα που αφορούν την ύφεση της νόσου, τον κίνδυνο υποτροπής, καθώς και της μετατροπής σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα είναι αμφίβολα. Οι Blecker και συν<sup>(296)</sup> αναφέρουν μία περίπτωση ασθενούς με λέμφωμα στομάχου τύπου MALT, χαμηλής κακοήθειας το οποίο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με θεραπεία εκρίζωσης και επτά έτη αργότερα εξακολουθεί ελεύθερο νόσου.





Σε γενικές γραμμές η υποχώρηση της διήθησης αναμένεται σε 3 με 6 μήνες, όμως δεν είναι ασύνηθες η υποχώρηση να συμβαίνει στους 9-12 μήνες<sup>(284,287)</sup>.

Η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη θεραπεία εκρίζωσης ως μονοθεραπεία είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση. Η συχνότης αποτυχίας της μεθόδου ανέρχεται στο 25% περίπου. Η διήθηση του μυικού χιτώνα όπως επιβεβαιώνεται από την ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία υποδηλώνει αποτυχία της μεθόδου<sup>(96)</sup>.

Σε αντίθεση με τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα τύπου MALT, φαίνεται ότι τα λεμφώματα που περιέχουν στοιχείο υψηλής κακοήθειας δεν υποχωρούν μετά από θεραπεία εκρίζωσης του HP. Σε μία μελέτη των Bayerdorfer και συν<sup>(57)</sup> σε 6 από τους 33 ασθενείς δεν επετεύχθη υποχώρηση της νόσου, ενώ σε 4 περιπτώσεις στοιχείο υψηλής κακοήθειας ανευρέθη στο γαστρικό τοίχωμα και στους συνεξαιρεθέντες περιγαστρικούς λεμφαδένες μετά από γαστρεκτομή. Το εύρημα αυτό σχετίστηκε με αποτυχία της θεραπείας εκρίζωσης.

Αναφορές σχετικά με την υποχώρηση ευμεγέθων όγκων χαμηλής κακοήθειας παραμένουν ανεπιβεβαίωτες<sup>(297-299)</sup>, ενώ υποτροπή των χαμηλής κακοήθειας MALT λεμφωμάτων μετά από θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να οφείλεται και στην πολυεστιακότητα της νόσου, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικά σφάλματα κατά την επανεκτίμηση του ασθενή<sup>(177)</sup>. Η επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών θα πρέπει να γίνει αφού πρώτα λάβουμε υπόψη την επίδραση τοπικών παραγόντων ανθεκτικότητας σ'αυτά όπως συμβαίνει με την κλαριθρομυκίνη και την μετρονιδαζόλη<sup>(288)</sup>.

Σε μία σειρά 26 ασθενών με χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα και ύπαρξη (HP) χορηγήθηκαν για 14 ημέρες συνδυασμός αντιβιοτικών (amoxicillin 500 mg X 3) + (metronidazole 400 mg X 3) + (colloidal bismuth 120 mg X 4) ή (omeprazole 20 mg X 2). Η επανεκτίμηση των ασθενών με λήψη βιοψιών από την ύποπτη εστία αλλά και από τυχαίες εστίες του στομάχου έγινε μετά από 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και διαπιστώθηκε πλήρης εκρίζωση του HP σε 21 ασθενείς (81%), ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς όπου διαπιστώθηκε επιμονή της φλεγμονής με HP χορηγήθηκε επιπρόσθετη θεραπεία για 2 εβδομάδες με omeprazole (20 mg X 2), metronidazole (400 mg X 3) και azithromycin (500 mg X 1 για 3 συνεχόμενες ημέρες κάθε εβδομάδα). Το συνολικό ποσοστό εκρίζωσης του HP έφθασε σε όλους τους ασθενείς στο 96%<sup>(284)</sup>.

Η θεραπεία εκρίζωσης συνήθως θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα καλά ανεκτό σχήμα το οποίο οι ασθενείς να ανέχονται ικανοποιητικά και να είναι οικονομικό. Με βάση τη διεθνή εμπειρία συνιστάται το θεραπευτικό σχήμα να είναι τριπλό και να βασίζεται σε ένα αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, ένα από κλαριθρομυκίνη ή αμοξυσιλίνη και ένα νιτροιμιδαζόλιο (μετρονιδαζόλη ή τινιδαζόλη), σε διάφορους συνδυασμούς.

Οι ενδείξεις για τη χρήση των διαφόρων πρωτοκόλλων προέρχονται κυρίως από μελέτες επταημέρων σχημάτων με ομεπραζόλη. Στη περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας θα πρέπει να επιλεγεί ένα νέο σχήμα. Υπάρχουν δεδομένα ότι η τετραπλή θεραπεία(ομεπραζόλη+κλασσική τριπλή θεραπεία με βάση το βισμούθιο), μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη περίπτωση αποτυχίας της τριπλής θεραπείας<sup>(284,300-303)</sup>.

## ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια που η αντιμετώπιση του λεμφώματος του στομάχου με συντηρητικά μέσα αποκτά ολοένα και περισσότερο ενδιαφέρον, η εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών όπως αιμορραγία και διάτρηση θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν.



Μακροχρόνιες μελέτες από τη δεκαετία του 60 έως και του 80 αναδεικνύουν υψηλά ποσοστά των επιπλοκών αυτών που σε αρκετές περιπτώσεις φθάνουν και ξεπερνούν το 20%<sup>(25,74,207)</sup>. Έκτοτε η συχνότης εμφάνισης των επιπλοκών αυτών εμφανίζει εντυπωσιακή ύφεση, ενώ εκτεταμένες μελέτες δείχνουν ότι ο συνολικός κίνδυνος από αιμορραγία και διάτρηση ανέρχεται στο  $\pm 5\%$  και στο 1-2% αντιστοίχως (Πίνακας 29)<sup>(20,71,73,208,225,261)</sup>.

Πίνακας 29: Συχνότης εμφάνισης αιμορραγίας και διάτρησης σε ασθενείς με λέμφωμα στομάχου που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητικά μέσα

Συγγραφείς	Έτη	Αριθμός	Αιμορραγία	Διάτρηση	%	Θεραπεία
Burgers <sup>(2)</sup> 1988	1970-82	34	1	1	6%	A/θ
Bozzetti <sup>(250)</sup> 1991	-	52	0	2	4%	A/θ
Salles <sup>(256)</sup> 1991	1984-87	37	2	1	8%	X/θ
Fischbach <sup>(304)</sup> 1992	1986-88	22	0	2	9%	X/θ
Taal <sup>(71)</sup> 1993	1970-91	46	1	1	4%	A/θ
Amer <sup>(73)</sup> 1994	1979-90	50	1	1	4%	X/θ
Randall <sup>(305)</sup> 1986	-	20	1	2	15%	X/θ
Sonnen <sup>(266)</sup> 1994	1980-92	23	3	0	13%	X/θ + A/θ
Montalban <sup>(65)</sup> 1995	1963-93	28	2	1	11%	X/θ
Haim <sup>(258)</sup> 1995	1989-93	26	3	0	12%	X/θ + A/θ
Rosenfelt <sup>(74)</sup> 1980	1970-78	42	9	0	21%	X/θ + A/θ

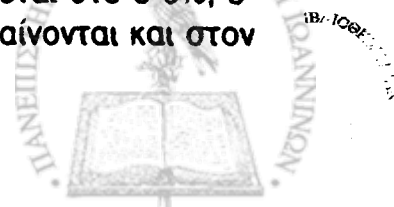
A/θ = ακτινοθεραπεία, X/θ = χημειοθεραπεία

Εκτός των παραπάνω ερευνητών υπάρχουν και άλλοι οι οποίοι αναφέρουν υψηλά ποσοστά επιπλοκών. Έτσι οι Talamonti και συν<sup>(209)</sup> αναφέρουν ποσοστά αιμορραγίας και διάτρησης που φθάνουν συνολικά το 20% μετά από ακτινοθεραπεία για ανεγχείρητο λέμφωμα στομάχου, οι List και συν<sup>(68)</sup> εμφανίζουν στις εργασίες τους υψηλότερα ποσοστά (43%), ενώ οι Rackner και συν<sup>(206)</sup> αναφέρουν διάτρηση μετά από X/θ σε ποσοστό 13%.

Η εμφάνιση των σχετιζόμενων με συντηρητικά μέσα θεραπείας, επιπλοκών, φαίνεται ότι λειτουργεί υπέρ των υποστηρικτών της χειρουργικής ως αρχική θεραπεία στα λεμφώματα του στομάχου<sup>(3,68,101,220,236)</sup>. Όμως ο κίνδυνος της διάτρησης ή της αιμορραγίας δεν εξαλείφεται τελείως με τη γαστρεκτομή, ενώ η μετεγχειρητική θνητότης μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς από την θρομβοκυττοπενία και τη λευκοπενία ως αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο<sup>(20,25,74,207,242,305)</sup>.

Ο κίνδυνος εμφάνισης των επιπλοκών αυτών φαίνεται ότι είναι πολύ χαμηλός στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα, ενώ είναι ανύπαρκτος μετά από θεραπεία εκκρίζωσης του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου<sup>(57,60,284)</sup>. Επειδή τα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα συχνά εμφανίζονται ως ευμεγέθεις όγκοι με επέκταση σε όλο το τοίχωμα του στομάχου, διεκδικούν και το μεγαλύτερο μερίδιο των επιπλοκών αυτών<sup>(36,66)</sup>.

Εκτός από τις επιπλοκές οι οποίες συμβαίνουν τοπικά στο στόμαχο, μία άλλη σοβαρή επίσης επιπλοκή που αφορά κυρίως την χημειοθεραπεία είναι η μυελοκαταστολή. Η θνητότης στα μεν λεμφαδενικού τύπου μη-Hodgkin λεμφώματα ανέρχεται στο 3-6%, ενώ στα αντίστοιχα του πεπτικού τα ποσοστά είναι συγκρίσιμα όπως φαίνονται και στον



Πίνακα 30. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η Χ/Θ χορηγήθηκε μετά από χειρουργική εκτομή ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

Πίνακας 30: Ποσοστά θνητότητας λόγω χημειοθεραπείας σε ασθενείς με λέμφωμα στομάχου %.					
Συγγραφείς	Έτη	Χημειοθεραπεία			Θνητότης
		Αρ	CHOP	CVP	
Randall <sup>(86)</sup>	-	20	20	-	3 (15%)
Liang <sup>(52)</sup>	1971-85	36	30	6	1 (3%)
Maor <sup>(8)</sup>	1975-85	34	34	-	2 (6%)
Salles <sup>(9)</sup>	1984-87	91	91	-	7 (8%)
Valicenti <sup>(26)</sup>	1974-90	48	34	13	3 (6%)
Ruskone- Furmestrauch <sup>(88)</sup>	1984-90	91	63	28	1 (1%)
Amer <sup>(10)</sup>	1979-90	122	73	11	12 (10%)
Sonnen <sup>(81)</sup>	1980-92	49	41	*	0 (0%)
Montalban <sup>(60)</sup>	1963-93	83	*	*	1 (1%)

\* Δεν υπάρχουν στοιχεία

Μία άλλη σοβαρή επιπλοκή της χημειοθεραπείας, ιδίως της κυττοσίνης-αραβινοσίδης (Ara-C) αλλά και της κυκλοφωσφαμίδης είναι η εμφάνιση ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδος. Το σύνδρομο εμφανίζεται συνήθως μία εβδομάδα μετά από σοβαρή ουδετεροπενία και χαρακτηρίζεται από διάταση της κοιλίας, άλγος, υδαρείς ή αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις και πυρετό. Επίσης έχει παρατηρηθεί μετά από χορήγηση πλατίνας και 5-Φθοριοουρακίλης<sup>(306)</sup>.

Η χορήγηση μεγάλων δόσεων χημειοθεραπευτικών ουσιών, αλλά και η μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί ίνωση και τελικά απόφραξη των τελικών ηπατικών φλεβιδίων<sup>(307)</sup>. Έτσι η εμφάνιση ικτέρου, ηπατομεγαλίας, άλγους δεξιού υποχονδρίου καθώς και ασκίτη αποτελούν τα κυριώτερα συμπτώματα ασθενών με λευχαιμία αλλά και με λέμφωμα στομάχου, και οι οποίοι εκτίθενται στις προαναφερθείσες θεραπευτικές επιλογές<sup>(308,309)</sup>.

Η οξεία παγκρεατίτις έχει συνδυαστεί με τη χορήγηση της L-ασπαραγινάσης σε ποσοστό περίπου 15%<sup>(234)</sup>, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί επίσης η βινκριστίνη και η μεθοτρεξάτη<sup>(311)</sup>.

Τέλος η πρόκληση ειλεού λόγω της απ' ευθείας δράσης ουσιών, κυρίως της βινκριστίνης έχει αναφερθεί από τη διεθνή βιβλιογραφία<sup>(312)</sup>. Αν και είναι γνωστή η νευροτοξική δράση της βινκριστίνης, δεν έχουν αναγνωριστεί εισέτι ιστολογικές αλλοιώσεις του μεντερικού πλέγματος<sup>(313,314)</sup>.



## ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θέση της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση γενικά των μη Hodgkin λεμφωμάτων είναι γνωστή και παραδεκτή, όσον αφορά τη βελτίωση της επιβίωσης, αλλά κυρίως τον έλεγχο των τοπικών υποτροπών, της νόσου.

Ο ρόλος της στην αντιμετώπιση των μη Hodgkin λεμφωμάτων του πεπτικού και ιδιαίτερα αυτών που απαντώνται στον στόμαχο δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και παραμένει αμφιλεγόμενος<sup>(215)</sup>. Δυστυχώς ελάχιστες μελέτες υπάρχουν με αναφορές στα σχήματα ακτινοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των πεδίων ακτινοβολίας και την ολική δόση ανάλογα με τη διαφοροποίηση. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών από τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης πρέπει να γίνεται σε οργανωμένο ογκολογικό κέντρο λόγω της αναγκαίας συνεργασίας πολλών ειδικοτήτων<sup>(9,215,258,315-318)</sup>.

Πριν εφαρμοστεί η θεραπεία εκρίζωσης του HP για την αντιμετώπιση των χαμηλής κακοήθειας λεμφωμάτων τύπου MALT, η ακτινοθεραπεία αποτελούσε μία αρκετά προσφιλή μέθοδο αντιμετώπισης της νόσου. Φαίνεται ότι το λέμφωμα του στομάχου ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην ακτινοθεραπεία είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χειρουργική ή χημειοθεραπεία<sup>(2,71,227,319)</sup>.

Οι διάφορες επιφυλάξεις κατά το παρελθόν που αφορούσαν τις ανεπιθύμητες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας έχουν πλέον καμφθεί με την εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών και μέσων καθώς και με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών όπως οι αυξητικοί παράγοντες και τα νεώτερα αντεμετικά.

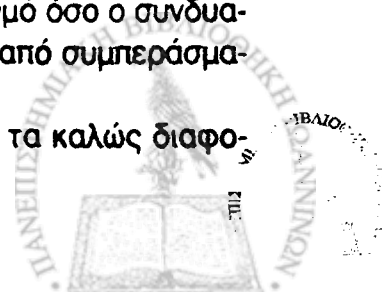
Οι κυριότεροι παράγοντες οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας είναι το στάδιο της νόσου, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός κακοήθειας (grade), η ριζικότητα της επέμβασης, η χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας και η γενική κατάσταση του ασθενούς. Δεδομένου ότι η ακτινοθεραπεία στο NHL του στομάχου αποτελεί μορφή τοπικής θεραπείας, η χορήγηση αυτή κρίνεται απόλυτα σκόπιμη επί ασθενών οι οποίοι για οποιονδήποτε λόγο δεν έχουν υποβληθεί ή δεν πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Στις περιπτώσεις αυτές δύναται να χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και αποσκοπεί στην υποκατάσταση της χειρουργικής θεραπείας ή θέση της οποίας είναι δεδομένη και αναμφισβήτητη στα αρχικά στάδια της νόσου. Επίσης στο στάδιο I, στο στάδιο II, και στο πρώιμο γαστρικό λέμφωμα (early gastric lymphoma), υποστηρίζεται ο ευεργετικός ρόλος της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας<sup>(2,3,101,215)</sup>.

Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι ο συνδυασμός χειρουργικής θεραπείας και ακτινοθεραπείας αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης<sup>(222,320)</sup>.

Η μη επαρκής χειρουργική εξαίρεση του όγκου, η διήθηση των ορίων εκτομής ιστολογικώς επιβεβαιωμένη, η εκτεταμένη διήθηση του τοιχώματος του στομάχου, η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων εγγύς του όγκου (στάδιο II<sub>1</sub>), καθώς και ο υψηλός βαθμός κακοήθειας, αποτελούν απόλυτες ενδείξεις χορήγησης μετεγχειρητικά ακτινοθεραπείας. Η ενδεχόμενη χορήγηση δε και χημειοθεραπείας είναι δυνατόν να τροποποιήσει όχι μόνο τις ενδείξεις για χορήγηση ακτινοθεραπείας αλλά και την έκταση του πεδίου<sup>(320,321)</sup>.

Αποτελεσματική απεδείχθη επίσης, όσον αφορά τη πρόγνωση, η ακτινοβολία της περιοχής του στομάχου μετά από βιοψία του όγκου και μάλιστα στον ίδιο περίπου βαθμό όσο ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς σταδίου IΕ από συμπεράσματα μελετών των Burgers-Rao και συν<sup>(244,319)</sup>.

Λεμφώματα στομάχου καλής ιστολογικής πρόγνωσης όπως τα οζώδη, τα καλώς διαφο-



ροποιημένα, τα διάχυτα λεμφοκυτταρικά, τα μικτά ιστιοκυτταρικά ή λεμφοκυτταρικά, είναι όγκοι ευαίσθητοι με ανταπόκριση 85-90% σε δόσεις ακτινοβολίας 3.500-4.000 cGy. Σε περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκαν μικρότερες δόσεις κυμαινόμενες μεταξύ 1.500-3.000 cGy παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό αποτυχίας στην τοπική θεραπεία σε ποσοστό 20-37%<sup>(2,322)</sup>.

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας μπορεί να επιτύχει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τελευταία υπάρχει μια τάση να αντιμετωπίζονται επιθετικού τύπου λεμφώματα όπως τα ενδιάμεσου ή υψηλού βαθμού κακοήθειας με συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας<sup>(323)</sup>.

Τα μη Hodgkin λεμφώματα του στομάχου είναι γενικά ευαίσθητα στην ακτινοθεραπεία και ανταποκρίνονται σε ικανοποιητικό βαθμό. Η ακτινοθεραπεία ως αρχική θεραπεία μπορεί να ελέγξει τη νόσο τοπικά, ιδίως εάν το μέγεθος του όγκου δεν υπερβαίνει τα 5 εκ, αλλά και να προκαλέσει σε πολλές περιπτώσεις υποχώρηση της<sup>(2,71,225,227,247,317,319)</sup>. Τα ποσοστά δε πενταετούς επιβίωσης όπως έχουν ήδη εκτιμηθεί από διάφορες σειρές ερευνητών, κυμαίνονται μεταξύ 37-100%. Τα διαστήματα δε πλήρους υποχώρησης της νόσου είναι συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται μετά από χειρουργική εκτομή και ακτινοθεραπεία<sup>(71,225,227,319)</sup>.

Στον Πίνακα 31 καταγράφονται τα αποτελέσματα πέντε μελετών στις οποίες εφαρμόστηκε η ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση των λεμφωμάτων του στομάχου.

Πίνακας 31: Αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας ως μονοθεραπεία στα λεμφώματα του στομάχου.					
Συγγραφείς	Έτος	Στάδιο	Ακτινοθεραπεία Μόνο	Δόση	Πενταετής επιβίωση %
Mittal <sup>(242)</sup>	1952-79	I-22	3	40-45Gy	37
		II-15	5		-
Johnsson <sup>(225)</sup>	1970-85	I-37	7	40-50Gy	100
		II-20	2		100
Taal <sup>(71)</sup>	1970-91	I-80	39	40Gy	71
		II-39	7		
Valiccenti <sup>(227)</sup>	1974-90	I-38	7	30-50Gy	51
Rao <sup>(319)</sup>	1966-77	I-26%	5	31% 20-40Gy	100
		II-26%	1		100
		III-11%	2	45% 30-40 Gy	0
		IV-31%	3		0

Από τεχνικής απόψεως υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι χορήγησης ακτινοβολίας ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το στάδιο της νόσου, την έκταση της χειρουργικής επέμβασης, τη χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας, την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι παραπάνω παράγοντες καθορίζουν εν πολλοίς και την επέκταση του πεδίου καθώς και τη δόση.

Κατά τον σχεδιασμό των πεδίων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο τρόπος εξάπλωσης των λεμφωμάτων, καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τη βιολογική συμπεριφορά των λεμφωμάτων.



Σχετικά με την έκταση του πεδίου υπάρχουν αμφιλεγόμενες απόψεις όσον αφορά στο βαθμό κακοήθειας, το στάδιο της νόσου και τη χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας. Στα χαμηλής κακοήθειας (low grade) μη Hodgkin λεμφώματα σταδίου IE και IIE εφόσον αποφασιστεί η χορήγηση ακτινοθεραπείας, το πεδίο περιλαμβάνει ολόκληρη την κοιλιακή χώρα (abdominal bath) και ακολούθως περιορίζεται στην περιοχή του όγκου μετά από μια συγκεκριμένη δόση. Πρόκειται για την ολοκοιλιακή ακτινοβολία που αποσκοπεί στην ομοιόμορφη ακτινοβολία της προσβεβλημένης περιοχής ή οργάνου, καθώς και του συνόλου των υποδιαφραγματικών λεμφαδένων, ιδίως των μεσεντερίων οι οποίοι είναι συχνά διηθημένοι στα μη Hodgkin λεμφώματα, καθώς και του σπληνός. Η θεραπευτική αυτή μέθοδος ευρίσκει εφαρμογή στα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα σταδίου IE και IIE (70,217,224,230,231,244).

Κλασική είναι η άποψη η οποία επικρατεί στα περισσότερα κέντρα, της ακτινοβολίας του κοιλώματος του στομάχου επί υπολικής γαστρεκτομής ή της κοίτης αυτού μετά από ολική γαστρεκτομή σε μη Hodgkin λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας, ιδίως μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας. Στην περίπτωση αυτή ακτινοβολούνται και οι λεμφαδένες της περιοχής του στομάχου.

Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η τοποθέτηση μεταλλικών clips διεγχειρητικά μετά το πέρας της επέμβασης για τον ακριβή καθορισμό του πεδίου.

Κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας χρησιμοποιούνται όλες οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική τομογραφία (CT), η υπερηχοτομογραφία (U/S), υπολογιστές (Computers), καθώς και εξομοιωτής (Simulator) για την κατανομή των δόσεων και την έκταση των πεδίων. Οι απαιτούμενες δόσεις για τα υψηλού βαθμού κακοήθειας (high grade) μη Hodgkin λεμφώματα ανέρχονται σε 4.600 cGy και για τα χαμηλού βαθμού (low grade) σε 3.000-3.600 cGy.

Οι προαναφερθείσες δόσεις είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ελαφρές διακυμάνσεις ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο και ανάλογα με την ύπαρξη ή μη υπολεμμματικής νόσου. Η ημερησία δοσολογία κυμαίνεται μεταξύ 160-180 cGy.

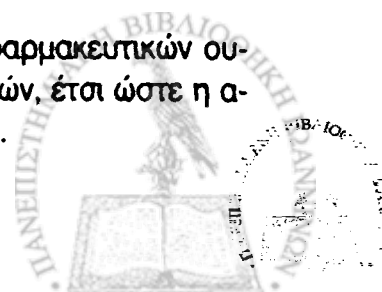
Κατά τον σχεδιασμό ειδική μέριμνα λαμβάνεται για την προστασία των νεφρών και του ήπατος με ειδικά block στα 1.400 cGy και 2.500 cGy αντίστοιχα όταν χρησιμοποιούνται τα προσθοπίσθια πεδία.

Η ακτινοθεραπεία όπως και κάθε είδος θεραπείας είναι δυνατόν να προκαλέσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών, κυρίως από το αιμοποιητικό σύστημα (λευκοπενία, θρομβοπενία), καθώς και από το γαστρεντερικό (διάρροια, εμετοί).

Τα ποσοστά νοσηρότητας μετά από ακτινοθεραπεία κυμαίνονται από 0-2% και είναι συγκρίσιμα με αυτά της χειρουργικής και της χημειοθεραπείας<sup>2,71,247</sup>. Η ναυτία αποτελεί συνήθως πρώιμο σύμπτωμα ενώ καταστολή του μυελού συνήθως παρατηρείται μετά από ολοκοιλιακή ακτινοβολία. Επίσης έχει αναφερθεί παροδικός ίκτερος με αυξημένες τις βιοχημικές παραμέτρους που αφορούν την ηπατική λειτουργία. Υπέρταση οφειλόμενη στην ακτινοθεραπεία, δυνατόν να συμβεί λόγω ισχαιμίας των αρτηριολίων του νεφρού η οποία εκτιμάται με πνευλογραφία μετά από χορήγηση <sup>99m</sup>Tc-DTPA, καθώς και με αγγειογραφία, ενώ εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας ξαφνικά, θεωρείται ασυνήθης<sup>(324)</sup>. Πυλωρική απόφραξη λόγω ίνωσης της περιοχής μετά από ακτινοθεραπεία όγκων με προπυλωρική εντόπιση, βράχυνση του ελάσσονος τόξου, χρόνια ελκωτική βλάβη, χρόνια ηπατίτις, αλλά και εντεροπάθεια με έλλειψη βιταμίνης B<sub>12</sub> είναι μερικές ακόμη ανεπιθύμητες επιπλοκές.

Για τον λόγο αυτό είναι σκόπιμη η στενή παρακολούθηση του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στον αιματολογικό έλεγχο (μία ή δύο φορές εβδομαδιαίως) καθώς και στην διατροφή αυτών.

Οι σύγχρονες μέθοδοι ακτινοθεραπείας αλλά και η είσοδος νεώτερων φαρμακευτικών ουσιών έχουν ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών, έτσι ώστε η ακτινοθεραπεία να γίνεται πλέον χωρίς προβλήματα στο σύνολο των ασθενών.



## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Πολλοί είναι οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί σε σχέση με την πρόγνωση των μη Hodgkin λεμφωμάτων του στομάχου. Αν και τα αποτελέσματα των μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα αρκετές φορές, υπάρχει μία γενική ομοφωνία ότι το κλινικό στάδιο της νόσου αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα. Σε αυτό το αποτέλεσμα κατέληξε μία ανασκόπηση από τους Azab και συν<sup>(249)</sup> του 1989 και επιβεβαιώθηκε από νεώτερες μελέτες<sup>(65,70,72)</sup>.

Πρόσφατα, εφαρμόσθηκε για αυτό το σκοπό ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (International Prognostic Index IPI), ο οποίος αρχικά χρησιμοποιήθηκε στα μη Hodgkin λεμφώματα με επιθετική κλινική πορεία<sup>(325)</sup>. Στη συνέχεια, όμως, εφαρμόσθηκε σε λεμφώματα όλων των βαθμών κακοήθειας κατά Working Formulation<sup>(325)</sup>. Αυτός ο δείκτης (IPI) περιλαμβάνει παραμέτρους όπως η ηλικία, η γενική κατάσταση (performance status), το στάδιο της νόσου, η εξωλεμφαδενική επέκταση και η γαλακτική δευδρογενάση (LDH)<sup>(326-328)</sup> (Πίνακας 32).

Πίνακας 32: Διεθνής προγνωστικός δείκτης (IPI)	
Κατηγορία κινδύνου	Παράγοντες κινδύνου*
Χαμηλή	0-1
Χαμηλή – ενδιάμεση	2
Υψηλή – ενδιάμεση	3
Υψηλή	4-5

\* Παράγοντες κινδύνου

Ηλικία >60χρ ή <60χρ

Στάδιο I/II – III/IV

Εξωλεμφαδενική εντόπιση (0 ή 1 έναντι 2, 3, 4)

Γενική κατάσταση (0 ή 1 έναντι 2, 3, 4)

LDH (φυσιολογική τιμή – μεγαλύτερη του φυσιολογικού)

Σ' αυτή την ταξινόμηση δεν περιλαμβάνεται ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας η απώλεια του σωματικού βάρους διότι από τους περισσότερους ερευνητές θεωρείται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης.

Οι ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα του στομάχου έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Αν και η συνολική επιβίωση εξαρτάται από τη γενική κατάσταση και την επάρκεια της θεραπείας, οι περισσότερες σειρές με μεγάλο αριθμό ασθενών ανακοινώνουν πενταετή επιβίωση που κυμαίνεται μεταξύ 50-60%<sup>(18,220,256)</sup>. Σε μερικές πρόσφατες ανακοινώσεις, στις οποίες η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε αρχόμενο (early) λέμφωμα, ή πενταετής επιβίωση ξεπερνούσε το 70%<sup>(205)</sup>, ενώ αντίθετα σε άλλες η συνολική επιβίωση ήταν πολύ φτωχή, περί το 21%<sup>(21)</sup>. Τα ποσοστά της πενταετούς επιβιώσεως ασθενών με πρώιμο λέμφωμα του στομάχου δεν διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα του πρώιμου αδενοκαρκινώματος του στομάχου. Ήταν, δε, 95% για το πρώιμο λέμφωμα και 96,9% για το πρώιμο αδενοκαρκίνωμα.



Φαίνεται, ότι σημαντικό ρόλο για τη μείωση της επιβίωσης διαδραματίζει η εμφάνιση τοπικής υποτροπής, η υποτροπής σε άλλους βλεννογόνους. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν στο ότι οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν στα πρώτα δύο χρόνια μετά τη θεραπεία<sup>(17,84)</sup>. Οι υποτροπές είναι συνήθως πολλαπλές και εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο δακτύλιο Waldayer<sup>(2, 19, 329, 330)</sup>.

Επίσης, ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα, που συνήθως είναι επιθηλιακής προέλευσης<sup>(19, 329)</sup>.

Το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός κακοήθειας, η έκταση της διήθησης, ο μακροσκοπικός τύπος, ο φαινότυπος, η ηλικία του ασθενούς, η γενική του κατάσταση και το είδος της θεραπείας, αποτελούν επίσης σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η έκβαση της νόσου.

Το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση παραμένει η πλέον αξιόπιστη παράμετρος για την εκτίμηση της τελικής έκβασης των ασθενών με λέμφωμα στομάχου. Αυτό έχει γίνει σαφές επί τη βάσει πολλών πολυπαραγοντικών αναλύσεων με μεγάλο αριθμό ασθενών<sup>(9, 17, 19, 100, 329)</sup>.

Στον Πίνακα 33 αποτυπώνεται η πενταετής επιβίωση των ασθενών σε σχέση με το στάδιο.

Πίνακας 33: Πενταετής επιβίωση σε σχέση με το στάδιο της νόσου						
Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Πενταετής επιβίωση %				
		Στάδιο				
		IE	II <sub>E1</sub>	III	III <sub>E2</sub>	IV
Brooks Entertine <sup>(17)</sup>	58	82	44	-	-	-
Burgers et al <sup>(2)</sup>	58	65		35	-	-
Cogliatti et al <sup>(9)</sup>	145	87		61	-	-
Dragosiscs et al <sup>(19)</sup>	105	70	52		32	0
Dworkin et al <sup>(329)</sup>	50	78		29	-	-
Jaser et al <sup>(99)</sup>	66	85	75		50	3
Lim et al <sup>(217)</sup>	50	88		33	-	0
Maor et al <sup>(253)</sup>	79	76		42	-	-
Ravaioli et al <sup>(222)</sup>	45	86		60	12	10
Shiu et al <sup>(101)</sup>	46	95		78	-	25
Taal et al <sup>(24)</sup>	85	63		38	-	-

Για τους ασθενείς σταδίου IE η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 75 και 95%, ενώ παρατηρείται σημαντική μείωση της επιβίωσης στους ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες, που φθάνει το 40-60%. Αν και τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών σταδίου IV είναι συνήθως μηδαμικά, νεώτερες μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα ακόμη και επιβίωση για μακρό χρονικό διάστημα μετά από εντατική χημειοθεραπεία<sup>(101)</sup>. Οι Shiu και συν<sup>(101)</sup>, από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSCC), έχουν συμπεριλάβει την ακτινοθεραπεία στην αντιμετώπιση όλων των ασθενών με λέμφωμα του στομάχου σταδίου IE και II<sub>E1</sub>, και τη

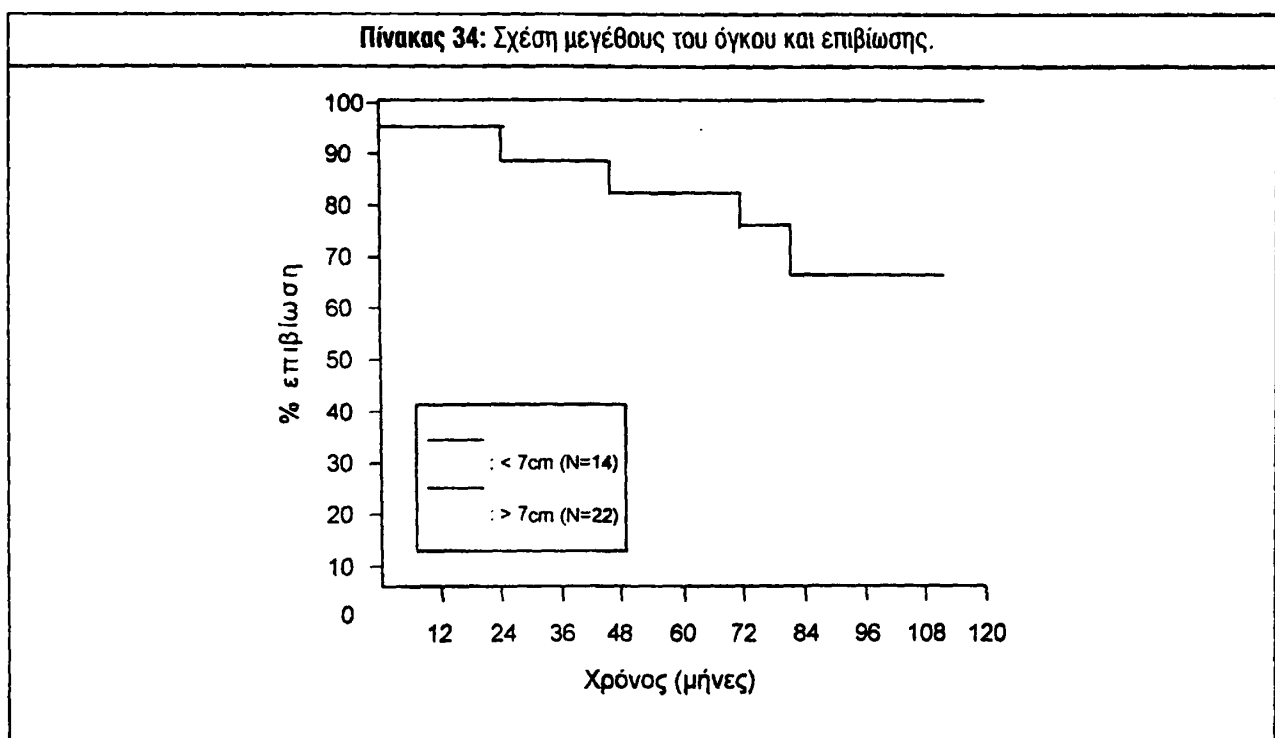




χημειοθεραπεία για πιο προχωρημένα στάδια, με αποτέλεσμα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης.

Σημαντική προγνωστική αξία έχει και το μέγεθος του όγκου. Από διάφορες μελέτες<sup>(17,21,100)</sup> διαπιστώθηκε ότι όσο μεγαλύτερο ήταν το μέγεθος του όγκου τόσο χειρότερη ήταν η πρόγνωση. Λεμφώματα με μέγεθος μεγαλύτερο των 10 εκ έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνα των οποίων το μέγεθος κυμαίνεται μεταξύ 5-7 εκ<sup>(17,21,64)</sup>. Υπάρχουν, όμως, και μελέτες στις οποίες δεν διαπιστώθηκε απ' ευθείας συσχέτιση του μεγέθους του όγκου με την πρόγνωση των ασθενών<sup>(20,331)</sup>. Πάντως, η διήθηση του ορογόνου του στομάχου συνιστά επιβαρυντικό παράγοντα που προκαλεί σημαντική μείωση της επιβίωσης<sup>(9,222)</sup>. Η πενταετής επιβίωση από 91-71% μειώνεται στο 54-31%, ανάλογα με το εάν το νεόπλασμα διηθεί εν μέρει ή εξ' ολοκλήρου το στόμαχο<sup>(9,332)</sup>.

Στον Πίνακα 34 απεικονίζεται η επιβίωση των ασθενών σε σχέση με το μέγεθος<sup>(100)</sup>.



Αν και τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση, ούτε η ιστολογική ταξινόμηση, ούτε ο βαθμός κακοήθειας φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση, γεγονός που υποστηρίζεται από διάφορους ερευνητές<sup>(20,21,329)</sup>. Από μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών με λέμφωμα στομάχου τα ενδιαμέσου και χαμηλής κακοήθειας νεοπλασμάτα ταξινομηθέντα σύμφωνα με τη Working Formulation, παρουσίασαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης από τα αντίστοιχα υψηλής κακοήθειας. Επίσης, τα λεμφώματα κεντροβλαστικού τύπου σύμφωνα με την ταξινόμηση του Κιέλου είχαν καλύτερη πρόγνωση από τα λεμφοβλαστικά ή ανοσοβλαστικά λεμφώματα<sup>(19)</sup>.

Η επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη για τα Β κυτταρικής αρχής λεμφώματα παρά για τα Τ κυτταρικής αρχής.

Στον Πίνακα 35 αναγράφονται τα αποτελέσματα μιας πολυπαραγοντικής μελέτης και η σχέση των προγνωστικών παραγόντων με την επιβίωση των ασθενών<sup>(333)</sup>.



Πίνακας 35: Προγνωστικοί παράγοντες και επιβίωση

Παράγοντες	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό επιβίωσης %		P-value
		5 χρ.	10 χρ.	
Φαινότυπος				
Β κύτταρα	203	78	71	< 0,001
Τ κύτταρα	13	39	39	
Βαθμός κακοήθειας				
Β κυτ αρχής τύπου MALT				
Χαμηλού	68	96	89	< 0,001
Χαμηλού με εστίες υψηλού	27	80	68	
Υψηλού	93	67	61	
Μακροσκοπικός τύπος				
Επιπολής αναπτυσσόμενος	93	91	83	< 0,001
Λοιποί	129	66	59	
Στάδιο νόσου				
IE	117	94	87	< 0,001
II <sub>1</sub>	44	79	60	
II <sub>2</sub>	38	39	39	
Ηλικία				
<55 χρ.	96	83	79	< 0,008
≥55 χρ.	126	70	59	
Βάθος διήθησης				
Υποβλεννογόνος	108	88	80	< 0,002
Πέραν του υποβλεννογονίου	114	65	59	
Δείκτης MIB-1				
Χαμηλός < 33%	109	85	76	< 0,006
Υψηλός 33%	101	67	61	

Από τον παραπάνω πίνακα είναι εμφανές ότι το ποσοστό της επιβίωσης για τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας MALT λεμφώματα ήταν σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας που περιείχαν περιοχές υψηλού βαθμού κακοήθειας και σε σχέση με τα αμιγώς υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Γενικά οι ασθενείς με MALT λέμφωμα του στομάχου φαίνεται ότι έχουν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με εκείνους που έχουν λέμφωμα διαφορετικού ιστολογικού τύπου<sup>(16)</sup>.

Οι περισσότερες σειρές που αναφέρονται στα MALT λεμφώματα του στομάχου εμφανίζουν ποσοστά διετούς επιβίωσης περισσότερο του 70%. Το βάθος της διήθησης φαίνεται ότι παίζει το σπουδαιότερο ρόλο στην πρόγνωση<sup>(17,70,334)</sup>, ενώ σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες είναι ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, η ηλικία και το στάδιο της νόσου (Πίνακας 36).

Στις περισσότερες μελέτες υποστηρίζεται ότι τα λεμφώματα του στομάχου εμφανίζονται ως εντοπισμένη νόσος, χωρίς λεμφαδενική ή εξωλεμφαδενική διήθηση<sup>(17,70)</sup>. Η διήθηση εξωλεμφαδενικών περιοχών, όπως ο μυελός των οστών, το ήπαρ, οι νεφροί, οι ωοθήκες, οι πνεύμονες κ.α. συμβαίνουν σε μικρό μόνο ποσοστό, περίπου 9% στη μελέτη των Radaszkiewicz και συν<sup>(70)</sup>.

Η σύγκριση των μελετών σχετικά με την επιβίωση είναι δύσκολη λόγω των διαφορών που



Πίνακας 36: Προγνωστικοί παράγοντες και ποσοστά επιβίωσης ασθενών με MALT λέμφωμα του γαστρεντερικού

Συγγραφείς	Προγνωστικοί Παράγοντες	Συνολική επιβίωση %		Επιβίωση ελεύθερας νόσου %	
		5ετής	10ετής	5ετής	10ετής
Cogliati et al. <sup>(9)</sup>	Στάδιο - βαθμός διαφοροποίησης	76	58	74	58
Radaszkiewicz et al. <sup>(70)</sup>	Στόμαχος: Βαθμός διαφοροποίησης, βάθος διήθησης, στάδιο νόσου, ριζικότητα εκτομής	55	46	78	-
Rigacci et al. <sup>(335)</sup>	-	86	81	-	93
Tondini et al. <sup>(72)</sup>	Για συνολική επιβίωση: ηλικία, LDH, ιστολογικός τύπος	-	Χαμηλής διαφοροποίησης 91	-	Χαμηλής διαφοροποίησης 97
Taal et al. <sup>(24)</sup>	-	-	-	-	-
Wotherspoon et al. <sup>(11)</sup>	-	Πλήρης ανταπόκριση σε 5 από 6 ασθενείς	-	-	-
D'Amore et al. <sup>(116)</sup>	Για συνολική επιβίωση: ιστολογικός τύπος	-	-	-	-
Berger et al. <sup>(336)</sup>	Για συνολική επιβίωση: Β μικροσφαιρίνη	84	50	49	30
Lim et al. <sup>(217)</sup>	B-cell λέμφωμα > T-cell λέμφωμα	-	-	-	-
Eidt et al. <sup>(334)</sup>	Βάθος διήθησης - διήθηση λεμφαδένων	-	-	-	-
Kath et al. <sup>(337)</sup>	Επιβίωση ασθενών με MALT έναντι άλλων, χωρίς σημαντική διαφορά	10	-	-	-

προκύπτουν στον τρόπο επιλογής των περιστατικών, του συστήματος σταδιοποίησης καθώς και των θεραπευτικών επιλογών (Πίνακας 37).

Ο επιφανειακώς εξαπλούμενος τύπος λεμφώματος (superficial spreading) είχε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με τον ελκωτικό και τον πολυποειδή τύπο. Παρομοίως, τα λεμφώματα σταδίου IE παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση από τα αντίστοιχα του σταδίων II<sub>1</sub> και II<sub>2</sub>.

Ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει σαφής άποψη σχετικά με την πρόγνωση, όσον αφορά το φύλο ή την ηλικία, εν τούτοις νεώτερες μελέτες εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών ηλικίας <55 ετών συγκριτικά με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (> 55 έτη).<sup>(16,325,334)</sup>

Οι θεραπευτικές μέθοδοι, η έκταση της εγχείρησης, τα πεδία ακτινοβολίας, καθώς και το είδος της χημειοθεραπείας αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην τελική έκβαση των οποίων ο ρόλος σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να αμφισβητηθεί.

Η χειρουργική θεραπεία, κυρίως στα πρώιμα στάδια της νόσου, βελτιώνει σε σημαντικό βαθμό την επιβίωση, σε σημείο μάλιστα να υποστηρίζεται από κάποιους ερευνητές ο ισότιμος ρόλος της με το στάδιο της νόσου.<sup>(206)</sup> Από μελέτη σειράς ασθενών χειρουργημένων για λέμφωμα του στομάχου, η συνολική πενταετής επιβίωση ήταν 75% ενώ στους μη χειρουργημένους 28% (p=0,01). Στην ίδια σειρά, η μέση επιβίωση για τα στάδια IE και IIE με όρια εκτομής υγιή ήταν 125 μήνες ενώ για τους ασθενείς με διηθημένα όρια ιδίου σταδίου η επιβίωση ήταν 34 μήνες (p: 0,19)<sup>(76)</sup>. Σημαντική βελτίωση εμφάνισαν οι χειρουργηθέντες ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία ως συμπληρωματική αγωγή.

Πίνακας 37: Συγκριτική μελέτη θεραπευτικών επιλογών σε σχέση με το Grade και την εντόπιση

Συγγραφείς	Αρ. Ασθενών	Εντόπιση	Βαθμός Κακοήθειας	Θεραπεία
Cogliatti et al. <sup>(9)</sup>	145 (MALT)	Στόμαχος	71 χαμηλής, 49 υψηλής 25 υψηλής με στοιχείο χαμηλής	X, X+X/θ+A/θ, ή X+A/θ+X/θ
Radaszkiewicz et al. <sup>(70)</sup>	344 (MALT)	Στόμαχος: 244 Έντερο: 63 Γαστρεντερικό: 29	100 χαμηλής 50 χαμηλής υψηλής 13	X για 307
Rigacci et al. <sup>(335)</sup>	66 (MALT)	Στόμαχος	43 χαμηλής 23 υψηλής	X ή X + X/θ
Tondini et al. <sup>(72)</sup>	135 (53 MALT)	Γαστρεντερικό	40 χαμηλής 13 υψηλής	X+X/θ ή X+A/θ σε 10 ασθενείς
Taal et al. <sup>(24)</sup>	119 (109 MALT)	Στόμαχος	48 χαμηλής 61 υψηλής	A/θ, A/θ+X, ή X/θ+A/θ
Wotherspoon et al. <sup>(11)</sup>	6 (MALT)	Στόμαχος	-	Αντιβιοτικά
D'Amore et al. <sup>(16)</sup>	306 (MALT)	Γαστρεντερικό	62 χαμηλής	X, A/θ, X/θ ή συνδυασμό
Berger et al. <sup>(336)</sup>	206 (27 MALT)	Γαστρεντερικό	-	Ανάλογα με τη διήθηση
Lim et al. <sup>(217)</sup>	31 (4 MALT)	Έντερο: 21 B-cell; 10 T-cell	1 χαμηλής 3 υψηλής	-
Eidt et al. <sup>(334)</sup>	145 (MALT)	Στόμαχος	-	-
Kath et al. <sup>(337)</sup>	41 (18 MALT)	Στόμαχος	19 χαμηλής 22 υψηλής	X+X/θ ή A/θ

X: Χειρουργική θεραπεία,  
X/θ: Χημειοθεραπεία,  
A/θ: Ακτινοθεραπεία.

Αντιθέτως στην ομάδα των ασθενών που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία για τα στάδια ΙΕ και Ι-ΙΕ, τα ποσοστά επιβίωσης κυμάνθηκαν σε χαμηλά επίπεδα.

Στον Πίνακα 38 απεικονίζεται η σχέση μεταξύ των διαφόρων μεθόδων θεραπείας και της επιβίωσης.

Πίνακας 38: Ο ρόλος της θεραπείας στην επιβίωση των ασθενών με λέμφωμα στομάχου.

Είδος θερ/ας	Στάδιο I/II					Στάδιο III/IV					Όλε τα Στάδια			
	Αριθμός Ηλικία Ασθενών	M.O. επιβ. (μήνες)	% 5 χρ. Επιβ.	P value	Αριθμός Ασθενών	M.O. επιβ. (μήνες)	% 5 χρ. επιβ.	P value	Αριθμός ασθενών	M.O.επιβ. (μήνες)	% 5 χρ. επιβ.	P value		
Εκτομή	64	15	140	80	0,01	3	18	0	0,76	18	137	75	0,04	
Όχι εκτομή	62	7	27	19		8	24	28		15	27	25		
Χημειο- θεραπεία	62	11	58	45	0,30	10	13	28	0,22	21	46	45	0,39	
Όχι χημειο- θεραπεία	66	11	130	65		1	1	0		12	125	62		
Ακτινο- θεραπεία	60	10	129	65	0,27	4	13	25	0,78	14	104	56	0,24	
Όχι ακτινο- θεραπεία	66	12	44	60		7	20	14		19	52	48		

Ο ρόλος της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) ως προγνωστικός δείκτης, δεν φαίνεται να έχει διασαφηνισθεί. Πάντως, αρκετοί ερευνητές συμφωνούν στο γεγονός ότι υψηλά επίπεδα LDH συνυπάρχουν με χαμηλό ποσοστό επιβίωσης, ενώ φυσιολογικές τιμές LDH με υψηλό ποσοστό επιβίωσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η πενταετής επιβίωση σε ασθενείς με αυξημένες τιμές LDH αντιστοιχεί στο 28% ενώ σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές στο 80%<sup>(3)</sup>.

Τελευταία μεγάλο ενδιαφέρον έχει παρατηρηθεί στη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων Ki-67 και MIB-1 και στη συσχέτιση της έκφρασης τους με προγνωστικούς παράγοντες.

Το Ki-67 αντιγόνο ανιχνεύει ένα πυρηνικό αντιγόνο το οποίο επηρεάζεται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, εκτός από τη φάση G<sub>0</sub>, και αποτελεί ένα αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης του ρυθμού ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού των νεοπλασμάτων<sup>(334,338)</sup>. Σε μία αναφορά των Villar και συν<sup>(338)</sup> το αντίσωμα Ki-67 εφαρμόστηκε σε ιστολογικές τομές υλικού από βιοψίες στομάχου ασθενών με λέμφωμα, με σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής του αξίας. Πρόσφατα, χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα το MIB-1, το οποίο παρασκευάστηκε έναντι ανασυνδυασμένου Ki-67 αντιγόνου, και το οποίο ανιχνεύει το αντιγόνο αυτό και σε τομές παραφίνης. Από μία μελέτη διαπιστώθηκε στενή συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του MIB-1, του βαθμού κακοήθειας των λεμφωμάτων τύπου MALT, της μακροσκοπικής εικόνας, και του βάθους διήθησης του νεοπλάσματος<sup>(339-342,169)</sup> (Πίνακας 39).

Πίνακας 39: Ο δείκτης MIB-1 ως προγνωστικός παράγων σε ασθενείς με λέμφωμα στομάχου (%).				
Χαρακτηριστικά	Εύρος	Μέσος όρος	P-value	
Αρ Ασθενών	221			
<b>Φαινότυπος</b>				
B κύττ	201	3.1 - 74.3	31.5	0.001
T κύττ	14	25.6 - 70.8	50.3	
<b>Βαθμός κακοήθειας</b>				
Χαμηλή	68	3.1 - 17.7	9.1	
Χαμηλή με στοιχείο				
υψηλής	26	8.6 - 40.7	23.1	< 0.001
Υψηλή	92	18.4 - 74.3	50.7	
<b>Μακροσκοπική εικόνα</b>				
Επιπολής τύπος	93	3.1 - 69.7	16.9	< 0.001
Άλλοι τύποι	128	5.2 - 74.3	44.8	
<b>Στάδιο</b>				
IE	115	3.1 - 69.7	27.8	
II E	1 45	5.2 - 74.3	36.5	< 0.001
III E	2 37	6.0 - 70.8	41.9	
<b>Βάθος διήθησης</b>				
Υποβλεννογόνιος	110	3.1 - 69.7	24.7	< 0.001
Μυϊκός-ορογόνο	111	5.2 - 74.3	41.3	

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του MIB-1 μας δίνει τη δυνατότητα προσδιορισμού του δείκτη πολλαπλασιασμού (Proliferating Index) των νεοπλασματικών κυττάρων, χρησιμοποιώντας μία απλή ποσοτική μέθοδο σε τομές παραφίνης<sup>(169)</sup>.



Αν και απο την ανάλυση πολυπαραγοντικών μελετών δεν αναδείχθηκε ο ρόλος του δείκτη MIB-1 ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα, εν τούτοις δύναται να χρησιμεύσει σε ειδικές περιπτώσεις, όπως είναι η παρακολούθηση της πορείας της νόσου με τη λήψη βιοψιών προεγχειρητικά, δεδομένου ότι τα κύτταρα του λεμφώματος εμφανίζουν ομοιογενή θετικότητα σε αυτό το δείκτη<sup>(340-342)</sup>.



---

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---



## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη περιλαμβάνει 65 ασθενείς με πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα του στομάχου (NHL) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν στο Νοσοκομείο "Ο Άγιος Σάββας" τη χρονική περίοδο 1977-1996.

Το λέμφωμα χαρακτηρίστηκε ως πρωτοπαθές σύμφωνα με τα κριτήρια του Dawson, που συνίστανται σε: 1) απουσία ψηλαφητών λεμφαδένων, 2) απουσία διογκωμένων λεμφαδένων μεσοθωρακίου στην απλή ακτινογραφία θώρακος, 3) αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων εντός των φυσιολογικών ορίων, 4) ογκωτική εξεργασία εντοπιζόμενη στο στόμαχο με ή χωρίς διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων κατά τη λαπαροτομία και 5) απουσία όγκου στο ήπαρ ή σπλήνα.

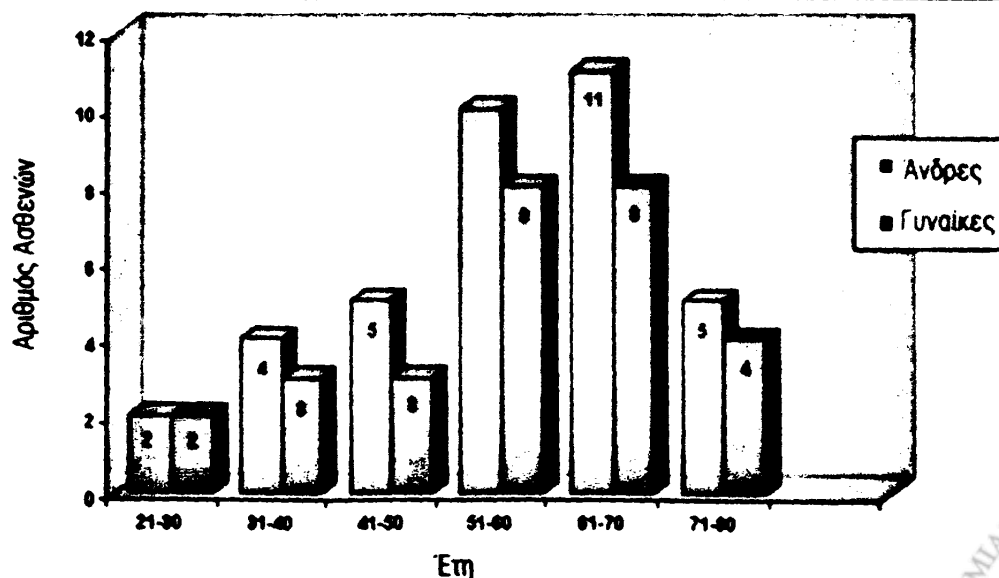
Από την παρούσα μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με προσβολή δευτεροπαθώς του στομάχου από Hodgkin ή μη-Hodgkin λέμφωμα, καθώς επίσης και ασθενείς με μυελοπλαστικό σύνδρομο.

Η διαγνωστική προσέγγιση στην πλειονότητα των περιπτώσεων περιελάμβανε: 1) κλινική εξέταση, 2) πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, 3) ακτινογραφίες θώρακος (οπισθοπρόσθια και πλαγία F+P), 4) υπερηχοτομογράφημα άνω κοιλίας, 5) αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας, 6) ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού, ενώ εξέταση του στοματοφάρυγγα και οστεομυελική βιοψία πραγματοποιήθηκε σε λίγους ασθενείς.

Η ανάλυση των περιπτώσεων περιλαμβάνει: τα κλινικά ευρήματα, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και των ιστολογικών εξετάσεων, το είδος ή τα είδη των θεραπειών στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς και τα αποτελέσματα, καθώς και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων.

Πρόκειται για 37 άνδρες και 28 γυναίκες. Η ηλικία των μεν ανδρών ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 25-80 ετών, με μέσο όρο τα 57 έτη, των δε γυναικών ασθενών, από 20-80 έτη, με μέσο όρο τα 53 έτη, ενώ ο συνολικός μέσος όρος ήταν 55 έτη (Πίνακας 1). Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες ήταν 1,3:1.

Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με NHL του στομάχου





## ΑΡΧΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η αρχική συμπτωματολογία στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν ακαθόριστη. Το επιγαστρικό άλγος, η ναυτία ή ο έμετος, η ανορεξία, η καταβολή των δυνάμεων και η απώλεια βάρους ήταν τα συχνότερα αρχικά συμπτώματα (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Αρχική συμπτωματολογία των ασθενών με NHL του στομάχου		
Σύμπτωμα	Αρ. Ασθενών	%
Κοιλιακό άλγος	39	60
Ναυτία – έμετος	25	35
Ανορεξία – καταβολή	10	15
Απώλεια βάρους	20	30
Αιμορραγία	4	6
Ψηλαφητή μάζα	3	5

Μερικοί εκ των ασθενών παρουσίασαν συμπτωματολογία που χαρακτηρίζει την κατηγορία Β των λεμφωμάτων, δηλαδή, καταβολή, πυρετό, ιδρώτες, ενώ διάτρηση του στομάχου ή αιμορραγία, υπό τη μορφή της αιματέμεσης ή μέλαινας, εμφανίστηκε ως επιπλοκή της χημειοθεραπείας σε τέσσερις περιπτώσεις.

Το χρονικό διάστημα από την εμφάνιση των συμπτωμάτων έως ότου να τεθεί η διάγνωση κυμάνθηκε μεταξύ 10 ημερών έως και 15 μηνών, με μέσο χρονικό διάστημα περίπου τους 3 μήνες (αυτή η πληροφορία ήταν καταγεγραμμένη σε 56 ασθενείς).

Η απώλεια βάρους στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα ήταν μεγαλύτερη από ότι στα χαμηλής (72% έναντι 28%).

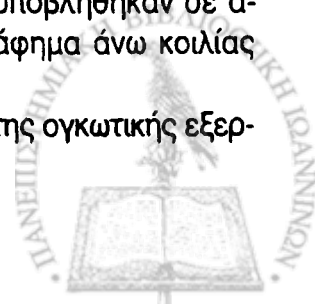
Στον Πίνακα 3 καταγράφονται οι παθολογικές τιμές των αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων που παρουσίασαν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Πίνακας 3: Παθολογικές τιμές εργαστηριακών εξετάσεων		
	Αρ. Ασθενών	%
Ht < 30%	5	6
Hb < 9 mg/lit	4	4
LDH > 330 iu/lit	6	7
TKE > 30 mm/h	4	6

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Όλοι οι ασθενείς, εκτός τριών, υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού, με ταυτόχρονη λήψη βιοψιών από τις ύποπτες εστίες, ενώ απεικόνιση του στομάχου με βαριούχο γεύμα σε δεκαέξι ασθενείς. Η πλειονότητα των ασθενών (75%) υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία (CT) άνω και κάτω κοιλίας, ενώ σε υπερηχοτομογράφημα άνω κοιλίας το 52% των ασθενών.

Από την ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού, η μακροσκοπική εικόνα της ογκωτικής εξερ-



γασίας προσέλαβε μία από τις κατωτέρω μορφές, όπως αναγράφεται στον Πίνακα 4, ενώ σε 3 περιπτώσεις δεν κατέστη δυνατή η ταξινόμηση (Εικόνες 1,2,3,4).

Πίνακας 4: Μακροσκοπική εικόνα της ογκωτικής εξεργασίας		
Μακροσκοπική εικόνα	Αρ. Ασθενών	%
Ελκωτική μορφή	31	45
Πολυποειδής μορφή	21	30
Διάχυτη διηθητική μορφή	10	15
Αταξινόμητη	3	4

Ο ελκωτικός τύπος προσέλαβε τη μορφή γραμμοειδών εξελκώσεων σε αστεροειδή διάταξη, ενώ παρατηρήθηκαν και διαπυρραίνοντα έλκη. Τα μικρά έλκη και οι διαβρώσεις, μακροσκοπικά, έθεσαν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με καλοήγη πεπτικά έλκη ή γαστρίτιδα.

Ο πολυποειδής τύπος διαπιστώθηκε σε διαφορετικά μεγέθη της βλάβης, ενώ οι όγκοι με διάχυτη ανάπτυξη, άλλοτε με αζώδη μορφή και άλλοτε με τη μορφή μεγάλων πτυχών, έθεσαν πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης με το αδενοκαρκίνωμα του τύπου της πλαστικής λιπίδας, αλλά και με καλοήγεις παθήσεις, όπως τη νόσο του Menetrier.

Από την ενδοσκοπική μελέτη, υποψία κακοήθειας τέθηκε σε 39 ασθενείς, ενώ καλοήθειας σε 25 (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Ενδοσκοπική διάγνωση ασθενών με NHL του στομάχου.	
Πιθανή καλοήθης νόσος	Αρ. Ασθενών
Καλοήθης έλκος	15
Γαστρίτις - διάβρωση	9
Άλλα	2
<b>Σύνολο</b>	<b>26</b>
Πιθανή κακοήθης νόσος	Αρ. Ασθενών
Λεμφώμα	17
Αδενοκαρκίνωμα	22
<b>Σύνολο</b>	<b>39</b>

Στον Πίνακα 6 απεικονίζεται η συσχέτιση μεταξύ της ενδοσκοπικής εικόνας και του βαθμού κακοήθειας του λεμφώματος.

Ο αριθμός των βιοψιών που πάρθηκαν κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης κυμάνθηκε μεταξύ 3-8 ανά ασθενή, ενώ στην περίπτωση όπου το δείγμα δεν ήταν επαρκές ή κατάλληλο χρειάστηκε επανάληψη της γαστροσκόπησης, με λήψη μεγαλύτερου τεμαχίου από μεγαλύτερο βάθος.

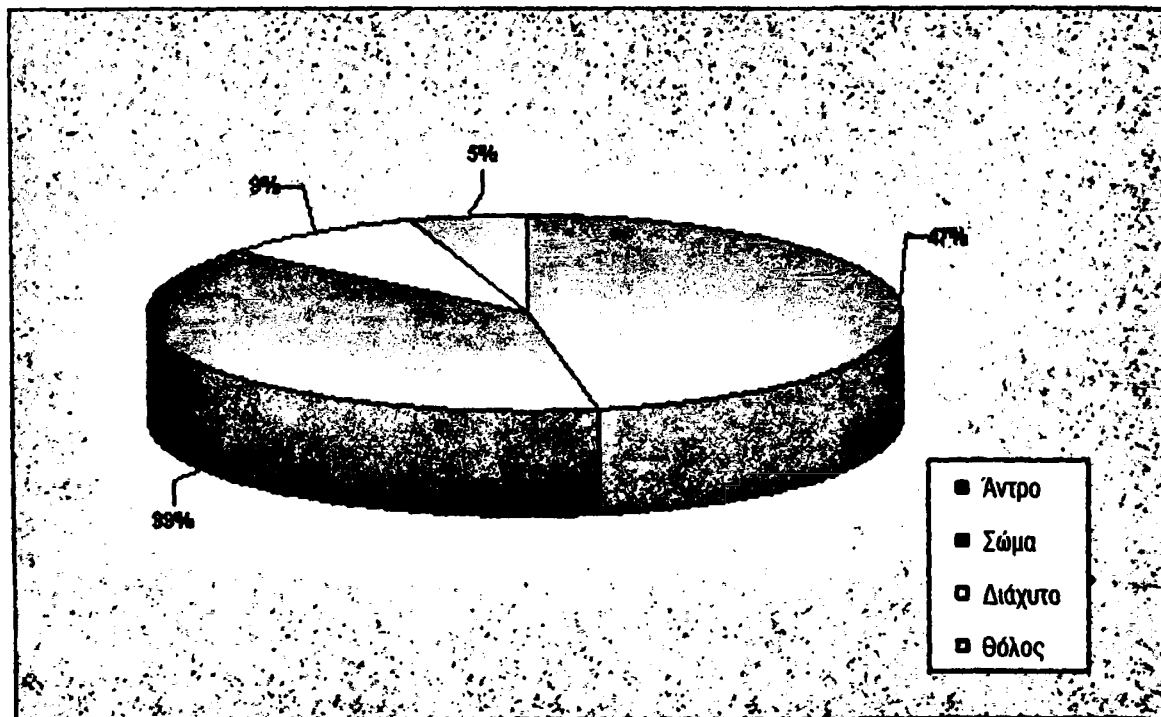
Η αξονική τομογραφία, από το 1983 και μετά, εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς. Μετά από χορήγηση σκιαγραφικού, ανέδειξε πάχυνση του τοιχώματος του στομάχου σε 7 ασθενείς, ενώ ύπαρξη μάζας στο στόμαχο σε 12 ασθενείς. Στις περισσότερες περιπτώσεις προσετέθη και αξονική τομογραφία θώρακος, εκεί δε όπου υπήρχε υποψία μεταστατικής νόσου, η σταδιοποίηση ήταν πιο ενδεδεχής.



Πίνακας 6: Συσχέτιση της ενδοσκοπικής εικόνας με το βαθμό κακοήθειας του λεμφώματος του στομάχου				
Ενδοσκοπική εικόνα	Χαμηλό Grade	%	Υψηλό Grade	%
Ελκωτική	17	51	14	46
Πολυποειδής	9	31	12	33
Διάχυτη διηθητική	4	13	6	16
Αταξινόμητη	1	3	2	5

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), αν και προσδιορίζει με ακρίβεια το βάθος της διήθησης από τον όγκο, καθώς και την ύπαρξη διογκωμένων λεμφαδένων εγγύς του στομάχου, στα περιστατικά που μελετούμε δε χρησιμοποιήθηκε.

Όσον αφορά την εντόπιση του νεοπλασματος, η περιοχή του άντρου ήταν η συχνότερη (31 ασθενείς), το σώμα ή μέσο τριτημόριο (25 ασθενείς), ενώ εντόπιση του λεμφώματος στο θόλο διαπιστώθηκε σε 3 ασθενείς. Σε μερικές όμως περιπτώσεις ο όγκος καταλάμβανε το μεγαλύτερο τμήμα του στομάχου (6 ασθενείς) (Εικόνα 5).

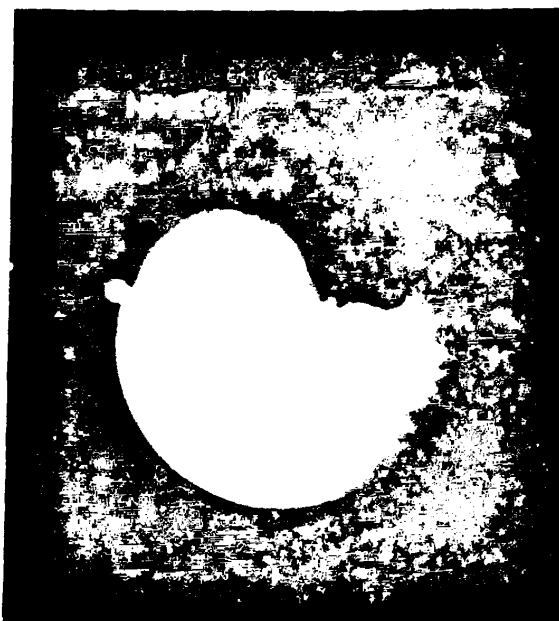


Εικόνα 5. Εντόπιση του λεμφώματος.

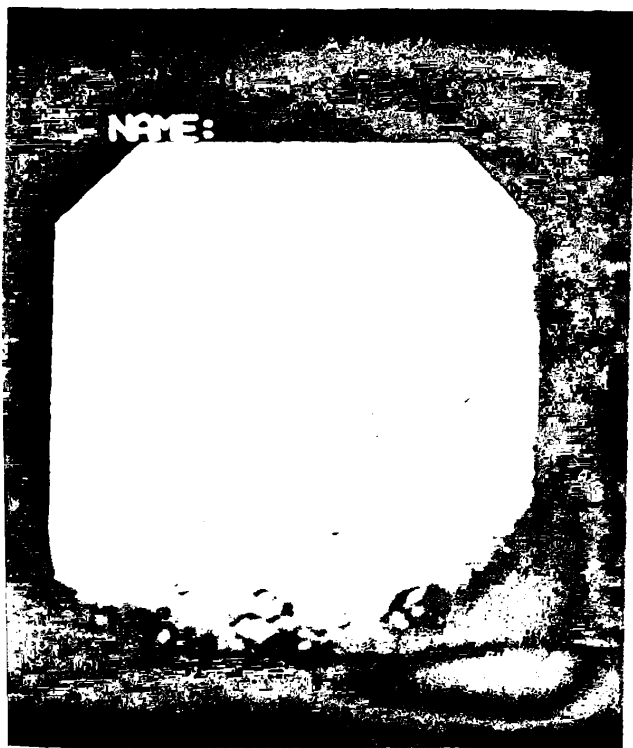
Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισε μονήρη βλάβη, σε ποσοστό (82%), ενώ πολυεστιακή μορφή ανάπτυξης παρατηρήθηκε σε ποσοστό (18%). Το μέγεθος του όγκου κυμάνθηκε μεταξύ 4-12 εκ.



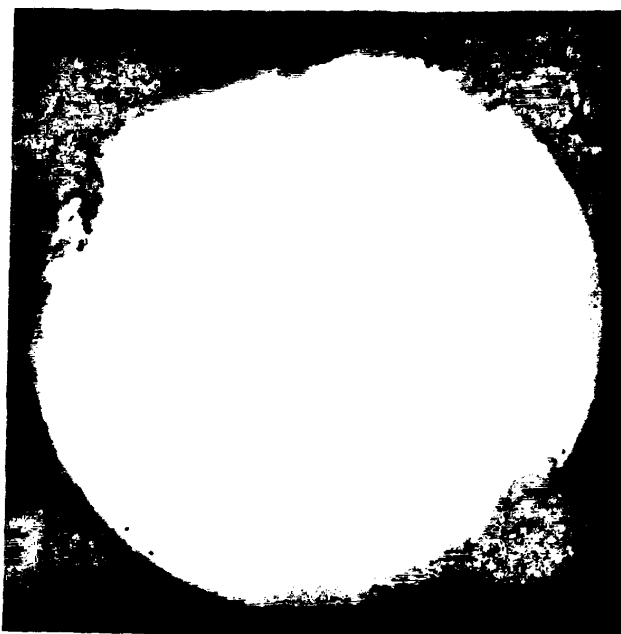
Εικόνα 1. ΝΗΙ στομαχίου. Έκταση βλάβης



Εικόνα 2. ΝΗΙ στομαχίου. Έκταση βλάβης



Εικόνα 3. ΝΗΙ στομαχίου. Διακτυτού τύπου



Εικόνα 4. ΝΗΙ στομαχίου. Οξείας διαχωροποίηση βλεννογόνου

## ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο ακριβής προσδιορισμός του σταδίου έχει ιδιαίτερη σημασία τόσο για την πρόγνωση όσο και για τη θεραπεία του λεμφώματος του στομάχου. Το τροποποιημένο κατά Musshoff σύστημα Ann Arbor προτάθηκε το 1977 και χρησιμοποιείται έκτοτε ευρέως από τους περισσότερους ερευνητές. Το 1994, το παραπάνω σύστημα αναθεωρήθηκε και δόθηκε έμφαση στο βάθος της διήθησης του τοιχώματος του στομάχου αλλά και των γειτονικών ιστών.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης. Τα στάδια III και IV τα συμπεριλάβαμε σε ένα, καθώς θεωρούμε ότι η νόσος στα δύο αυτά στάδια είναι προχωρημένη. Επιπλέον, αυτή η σταδιοποίηση παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Σταδιοποίηση του λεμφώματος του στομάχου σύμφωνα με την πρόσφατη αναθεώρηση του συστήματος Musshoff		
Στάδιο	Αρ. Ασθενών	%
I	27	42
II 1	9	
II 2	17	39
III+IV	12	19

Όπου: **στάδιο I:** Εντόπιση του όγκου στο στομάχο.  
**στάδιο II 1:** Ο όγκος επεκτείνεται στους γύρω ιστούς με διήθηση των περιγαστρικών λεμφαδένων.  
**στάδιο II 2:** Επέκταση του όγκου στους γύρω ιστούς με διήθηση απομακρυσμένων λεμφαδένων, όπως μεσευτερικών, παρααστρικών, ηπατοδωδεκαδακτυλικών, παραπυελικών, πυελικών, βουβωνικών.  
**στάδιο III:** Διήθηση λεμφαδένων εκατέρωθεν του διαφράγματος  
**στάδιο IV:** Ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Είναι γνωστό ότι η εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς αποτελεί πολύτιμη πληροφορία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του λεμφώματος, αλλά και σημαντικό προγνωστικό δείκτη. Στην παρούσα μελέτη η γενική κατάσταση των ασθενών (performance status) εκτιμήθηκε σύμφωνα με την κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ταξινόμηση, που είναι συγκρίσιμη προς την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας WHO (World Health Organization) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Εκτίμηση της γενικής κατάστασης κατά ECOG* στους ασθενείς με λέμφωμα στομάχου		
Κλίμακα ECOG	Αρ. Ασθενών	%
1	17	27
2	37	57
3	7	11
4	2	1
Άγνωστη	2	4

\*(Eastern Cooperative Oncology Group)

1. Ο ασθενής διάγει φυσιολογική ζωή εκτός από βαριές δουλειές
2. Περιπατητικός > 50% της ημέρας, αλλά αδύναμος για εργασία.
3. Επιβαρυσμένη κατάσταση. Κλινίρης > 50% της ημέρας.
4. Απαραίτητη η νοσηλεία και η υποστήριξη. Ανίκανος για αυτοεξυπηρέτηση.



Στους πίνακες 9 και 10 αποτυπώνεται η σχέση μεταξύ της γενικής κατάστασης των ασθενών της μελέτης μας, του βαθμού της κακοήθειας και του σταδίου της νόσου.

Πίνακας 9: Σχέση μεταξύ σταδίου και βαθμού κακοήθειας(Grade) ασθενών με λέμφωμα στομάχου						
Στάδιο	Χαμηλό Grade	%	Υψηλό Grade	%	Σύνολο	
I	14	49	13	36	27	
II 1	3	10	6	16	9	
II 2	5	17	12	33	17	
III+IV	2	7	10	27	12	
Σύνολο					65	

Πίνακας 10: Σύγκριση του βαθμού κακοήθειας με την αρχική γενική κατάσταση των ασθενών		
Γενική κατάσταση κατά ECOG	Χαμηλό Grade	Υψηλό Grade
1	10	7
2	16	21
3	3	4
4	0	2
Σύνολο	29	34



## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η μελέτη των περισσότερων ιστοτεμαχίων έγινε από δύο Παθολογοανατόμους, ενώ σε μερικές μόνον περιπτώσεις από ένα. Τα πρωτοπαθή μη-Hodgkin λεμφώματα του στομάχου μελετήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Isaacson (Πίνακας 11).

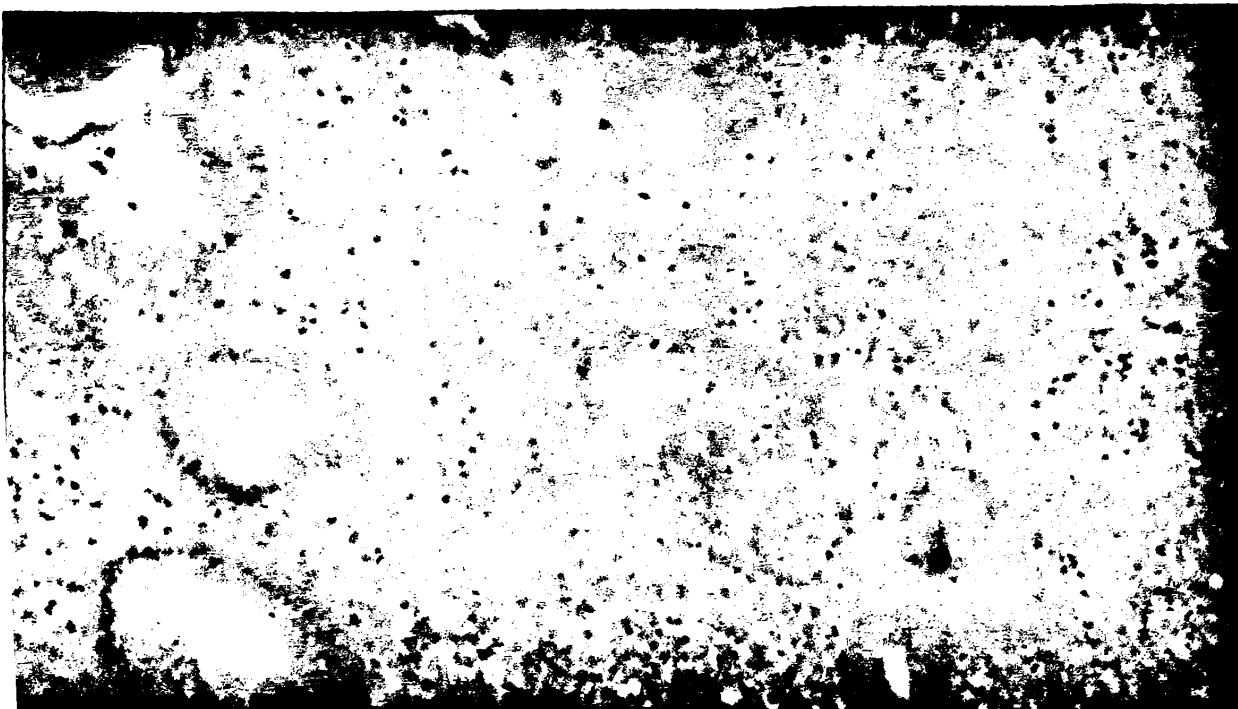
Πίνακας 11: Ταξινόμηση των λεμφωμάτων του στομάχου κατά Isaacson.	
B Κυτταρικού τύπου	Αρ. Ασθενών
Χαμηλού βαθμού κακοήθειας τύπου MALT	28
Υψηλού βαθμού κακοήθειας τύπου MALT με ή χωρίς την παρουσία στοιχείων χαμηλού βαθμού κακοήθειας	34
Λέμφωμα Μεσογειακού τύπου (χαμηλού-μικτού ή υψηλού βαθμού κακοήθειας).	
Κακόηθες λέμφωμα κεντροκυτταρικού τύπου	
Άλλοι τύποι λεμφώματος υψηλού ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα που ανταποκρίνονται σε αυτά των λεμφαδένων	
<b>T – Κυτταρικού τύπου</b>	
T – κυττ. Τύπου λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια	
Άλλοι τύποι λεμφωμάτων μη συνδεόμενοι με εντεροπάθεια	2

Στα υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λεμφώματα συμπεριελήφθη και μία περίπτωση K1 υψηλής κακοήθειας μη-Hodgkin λέμφωμα αναπλαστικού τύπου (Εικόνες 6-10).





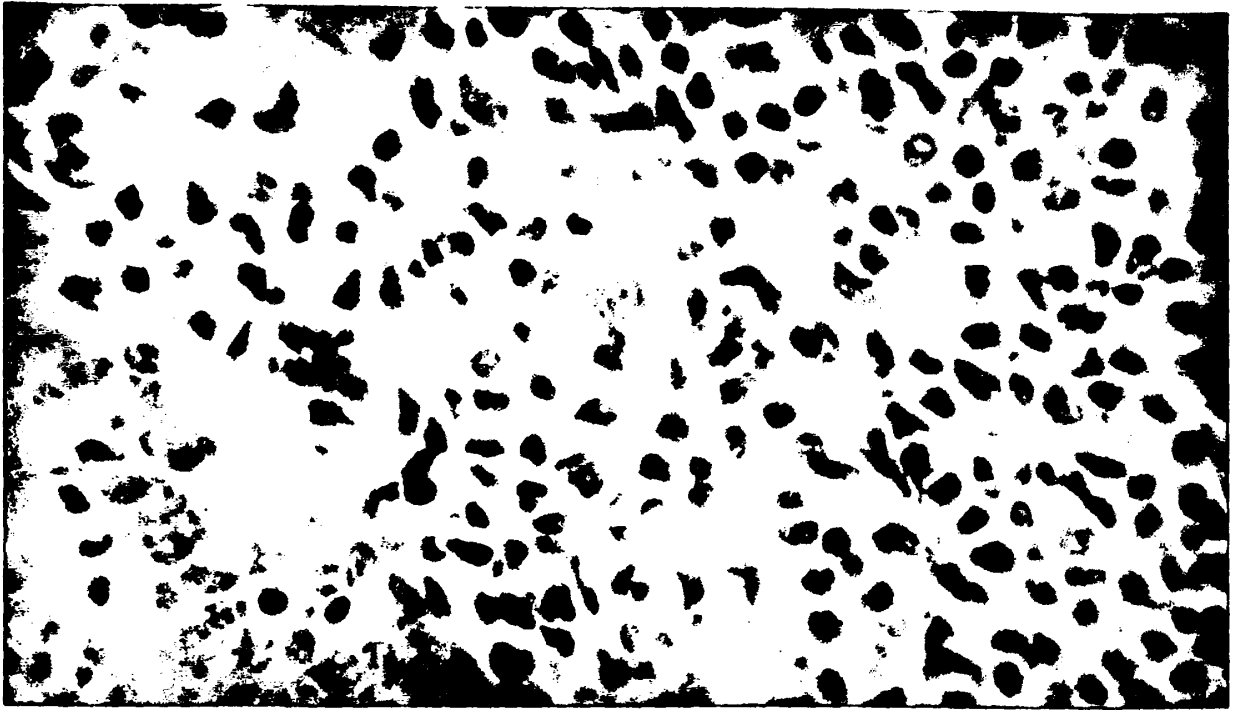
Εικόνα 6. Χρώση αιματοξυλίνης - ηρωίνης (x 100) βλεννογόνος στομάχου με έντονη διήθηση από κακήθες μη Hodgkin B κυτ. λέμφωμα τύπου MALT με ανδραστικά υπερπλαστικά λεμφοκύτταρα.



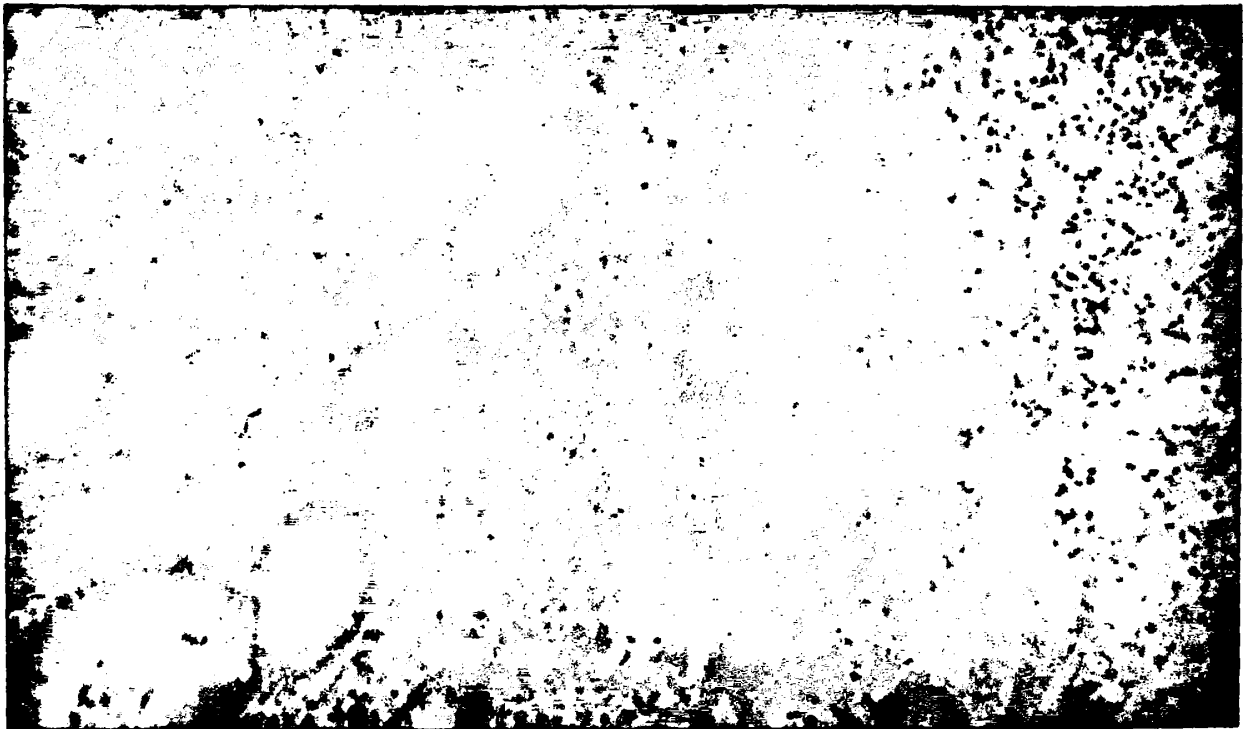
όνα 7. Χρώση αιματοξυλίνης - ηρωίνης (x 200). Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση στο κέντρο με διήθηση του επιθηλίου από λεμφοκύτταρα εξερχόμενη στον αυλό.







Εικόνα 8. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (x 400). Χαμηλού βαθμού κακοήθειας NHL. Κεντροκυτταροειδή λεμφοκύτταρα διηθούν το επιθήλιο των γαστρικών αδένων.



Εικόνα 9. Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (x 200). Υψηλού βαθμού κακοήθειας B κυτταρικό λέμφωμα τύπου MALT.



Εικόνα 10. Χρώση αιματοξιλίνης-ημοσίνης (x 200) Επένεση λεμφοζιδίου από Β κεντροκυτταροειδή λεμφοκύτταρα.



## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Από τους 65 ασθενείς της μελέτης μας με μη Hodgkin λέμφωμα στομάχου, 47 υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Εξ' αυτών οι ένδεκα σε ολική γαστρεκτομή, τριάντα ένας σε υφολική γαστρεκτομή, ενώ σε πέντε περιπτώσεις το νεόπλασμα χαρακτηρίστηκε ως ανεγχείρητο και ελήφθησαν μόνο βιοψίες (Πίνακας 12).

Επέμβαση	Αρ. Ασθενών	%
Ολική γαστρεκτομή	11	23
Υφολική γαστρεκτομή + ΓΕΑ	31	65
Ολ. Γαστρεκτομή + σπληνεκτομή	4(11)	8
Υφολική γαστρεκτομή + σπληνεκτομή	2(31)	4
Ερευνητική λαπαροτομία + βιοψία	5	10

Τρεις ασθενείς οδηγήθηκαν επειγόντως στο χειρουργείο λόγω ραγδαίας αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό, ενώ ευρίσκοντο υπό χημειοθεραπεία (CHOP), ενώ ένας ασθενής εμφάνισε διάτρηση μετά από ακτινοθεραπεία. Παρά την προσπάθεια να ελεγχθεί η αιμορραγία με μαζικές μεταγγίσεις, αυτό δεν κατέστη δυνατό και οι ασθενείς οδηγήθηκαν στο χειρουργείο. Από τον έλεγχο της κοιλίας διαπιστώθηκε ότι το νεόπλασμα ήταν ανεγχείρητο και η αιμορραγία και στις τρεις περιπτώσεις αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εκλεκτική αποαρτηριοποίηση της περιοχής του στομάχου η οποία φιλοξενούσε τον όγκο. Στην περίπτωση της διάτρησης έγινε υψηλή γαστρεκτομή και γαστρεντεροαναστόμωση.

Στο σύνολό τους οι ασθενείς ανέχθηκαν την επέμβαση χωρίς σοβαρές επιπλοκές. Το ποσοστό πλήρους εκτομής για το στάδιο I ήταν 100%, ενώ για το στάδιο II 65%.

Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων έδειξε πλήρη αφαίρεση της βλάβης ενώ διηθημένα όρια εκτομής διαπιστώθηκαν σε 6 περιπτώσεις.

Μετά τη μετεγχειρητική ανάνηψη, τη συμπλήρωση της κλινικής σταδιοποίησης, λαμβάνοντας υπ' όψη την ιστολογική εξέταση αλλά και τη γενική κατάσταση των ασθενών, οι θεραπευτικές επιλογές στη συνέχεια περιελάμβαναν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, συνδυασμό των δύο, ενώ τρεις ασθενείς αρνήθηκαν περαιτέρω θεραπεία.

Από τους 65 ασθενείς της μελέτης μας, οι 11 αντιμετωπίστηκαν εξ' αρχής με χημειοθεραπεία, 3 με ακτινοθεραπεία, και 4 με συνδυασμό των δύο. Στους ασθενείς στους οποίους προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά χορηγήθηκε χημειοθεραπεία δεν εφαρμόστηκε ενιαίο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Συνήθως, η χημειοθεραπεία περιελάμβανε συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης, ανδριαμικίνης, βινκριστίνης και πρεδνιζόνης (CHOP), ενώ υπήρξαν και περιπτώσεις χορήγησης άλλων συνδυασμών, όπως CHOP-Bleo (Μπλεομυκίνης), COP (κυκλοφωσφαμίδη-βινκριστίνη-πρεδνιζόνη), μεφλαλάνη + κορτιζόλη, BACOP κλπ. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας στους περισσότερους ασθενείς εμφανίστηκαν τα συνήθη ανεπιθύμητα συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος, διάρροιες, αλωπεκία, τα οποία και αντιμετωπίστηκαν στο σύνολό τους ικανοποιητικά, ενώ δεν έλειψαν και διαταραχές από το αιμοποιητικό, όπως λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία, καθώς και σε ορισμένες περιπτώσεις διαταραχές από το ανοσοποιητικό.

Από το 1992 και εντεύθεν, 10 ασθενείς με λέμφωμα στομάχου υποβλήθηκαν σε ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (CLO test) σε ιστολογικά δείγματα που ελήφθησαν από το πυλωρικό άντρο και



το σώμα του στομάχου κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης για ανίχνευση του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου. Και οι τρεις ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα είχαν θετική τη δοκιμασία, ενώ από τους υπόλοιπους επτά με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα, η δοκιμασία αναδείχθηκε θετική σε τέσσερις ασθενείς

Σε δύο ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας Β-κυτ μη-Hodgkin λέμφωμα τύπου MALT χορηγήθηκε θεραπεία εκκρίζωσης του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου με κλαριθρομυκίνη + αμοξυκιλίνη + αναστολέα της αντλίας πρωτονίων για 10 ημέρες και ακολούθως επανεκτίμηση με γαστροσκόπηση ένα με δύο μήνες μετά το πέρας της θεραπείας.

Στους ασθενείς που χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία, αυτή κυμάνθηκε μεταξύ 40-50 Gy συνολική δόση, διηρημένη σε ημερήσια σχήματα πέντε ημερών των τεσσάρων έως πέντε εβδομάδων. Τα δε πεδία ακτινοβολήσης σχεδιάστηκαν με βάση το στάδιο της νόσου. Το πεδίο στο στάδιο I περιλάμβανε την περιοχή του στομάχου, ενώ στο στάδιο II τους περιγαστρικούς και τους περιοχικούς λεμφαδένες (μεσεντέριοι, παραορτικοί, ηπατοδωδεκαδακτυλικοί). Παράλληλα, ελαμβάνοντο όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να προφυλαχθούν ζωτικά όργανα της κοιλίας από την επίδραση της ακτινοβολίας.

Η παρακολούθηση των περισσότερων ασθενών κυμάνθηκε από 23 έως 260 μήνες. Οι πληροφορίες για την πορεία τους συλλέχθηκαν από τους ίδιους, κατά την προσέλευσή τους στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου μας, σε τακτά χρονικά διαστήματα, ενώ για ορισμένους μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας

Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, η παραμονή τους στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά κυμάνθηκε από 8 έως 24 ημέρες, με μέσο χρόνο νοσηλείας τις 12 ημέρες. Στο διάστημα αυτό δύο ασθενείς εμφάνισαν θανατηφόρες επιπλοκές, οι οποίες αποδόθηκαν σε γενικευμένη σήψη λόγω διάσπασης της αναστόμωσης στη μία περίπτωση, και λόγω αιμορραγίας στη δεύτερη. Η θνητότητα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής πορείας ανήλθε στο 6%, ενώ όσον αφορά τη νοσηρότητα, στο σύνολο των ασθενών που χειρουργήθηκαν ανήλθε στο 19% (εννέα ασθενείς). Σε δύο ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν και σε σπληνεκτομή, αναπτύχθηκε υποδιαφραγματική συλλογή αριστερά, η οποία αντιμετωπίστηκε στη μεν πρώτη περίπτωση με διαδερμική παρακέντηση μέσω του αξονικού τομογράφου, ενώ στη δεύτερη ο ασθενής οδηγήθηκε ξανά στο χειρουργείο. Διαπύηση τραύματος παρατηρήθηκε σε τέσσερις ασθενείς, ενώ δύο ασθενείς εμφάνισαν στελεκτασία και υπεζωκοτική συλλογή η οποία υποχώρησε με συντηρητική αγωγή.

Σε τέσσερις περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά (ένας με υφολική και τρεις με ολική γαστρεκτομή), χορηγήθηκε ολική παρεντερική διατροφή, λόγω αδυναμίας έγκαιρης επανασίτισης και κακής θρέψης, ενώ δύο ασθενείς έλαβαν ολική παρεντερική διατροφή προεγχειρητικά για διάστημα περίπου πέντε ημερών.

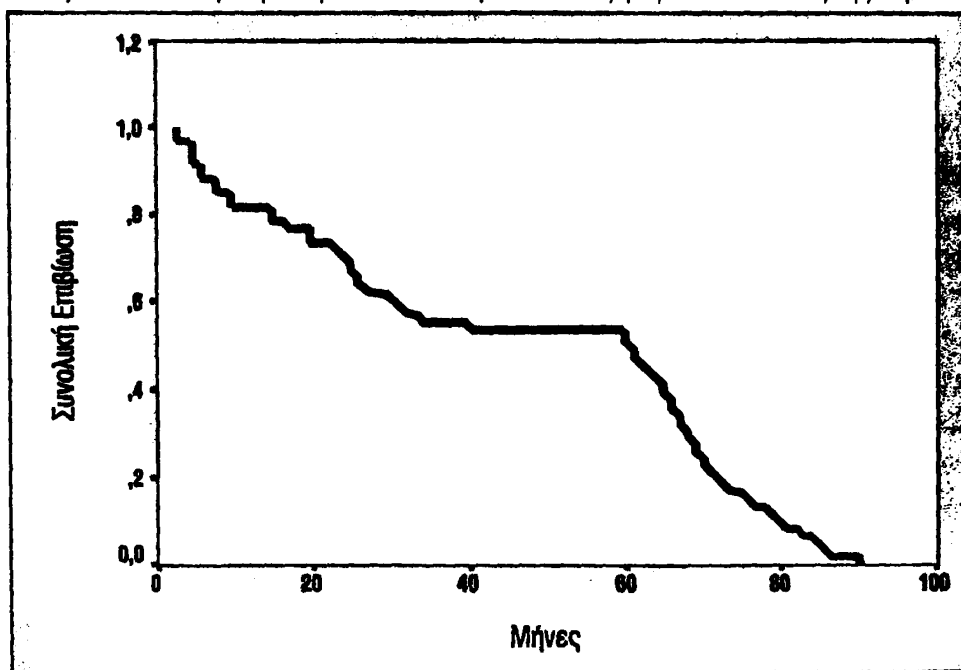


## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

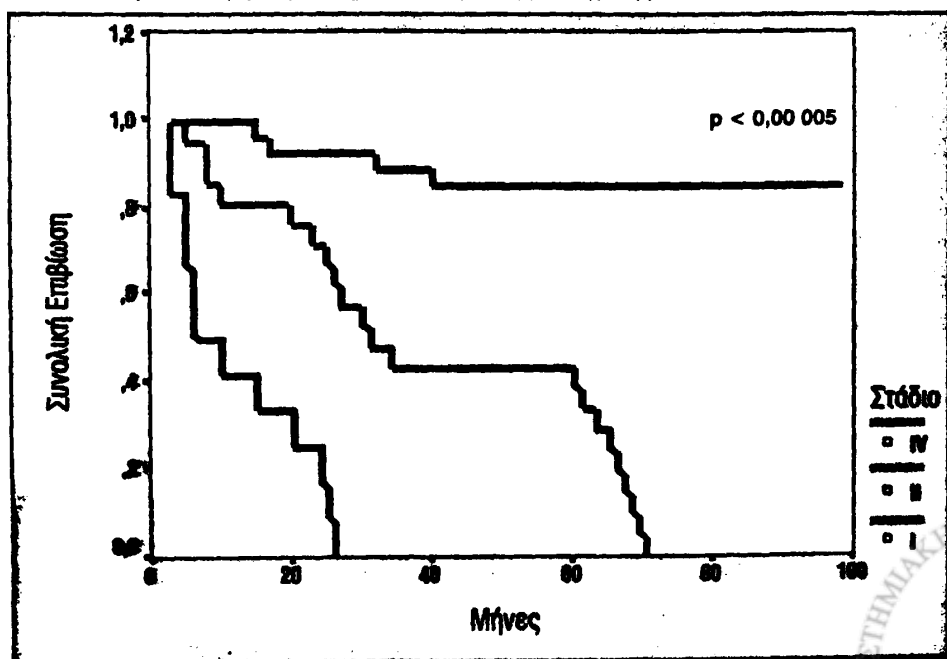
Για το σύνολο των ασθενών η διητής και πενταετής επιβίωση ήταν 70% και 50%, αντίστοιχα (Πίνακας 13). Αναλύοντας τα αποτελέσματα, ανάλογα με το στάδιο, παρατηρούμε ότι τα ποσοστά διητούς και πενταετούς επιβίωσης ήταν 93% και 81% για το στάδιο I, 76% και 50% για το στάδιο II, ενώ για τα στάδια III και IV ήταν 20% και 0% ( $P < 0,00005$ ) (Πίνακας 14).

Για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό χειρουργικής, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας τα ποσοστά διητούς και πενταετούς επιβίωσης συνολικά ήταν 80% και 65% αντίστοιχα (Πίνακας 15). Αναλύοντας τα αποτελέσματα ανάλογα με το στάδιο παρατη-

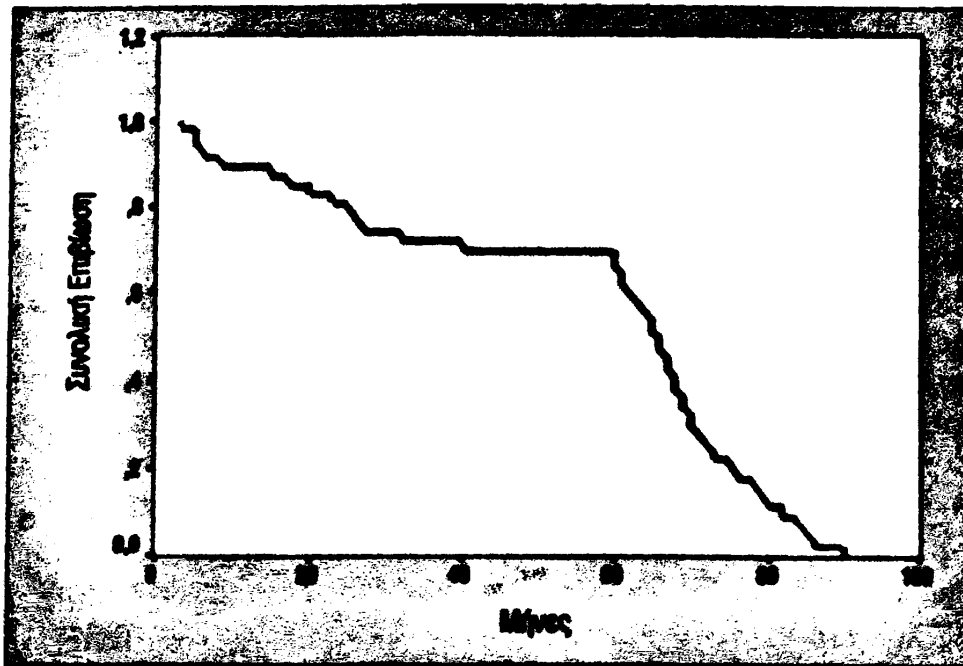
Πίνακας 13. Συνολική επιβίωση των ασθενών με NHL ανεξαρτήτα από το είδος της θεραπείας



Πίνακας 14. Σύγκριση του χρόνου επιβίωσης σε σχέση με το στάδιο της νόσου.

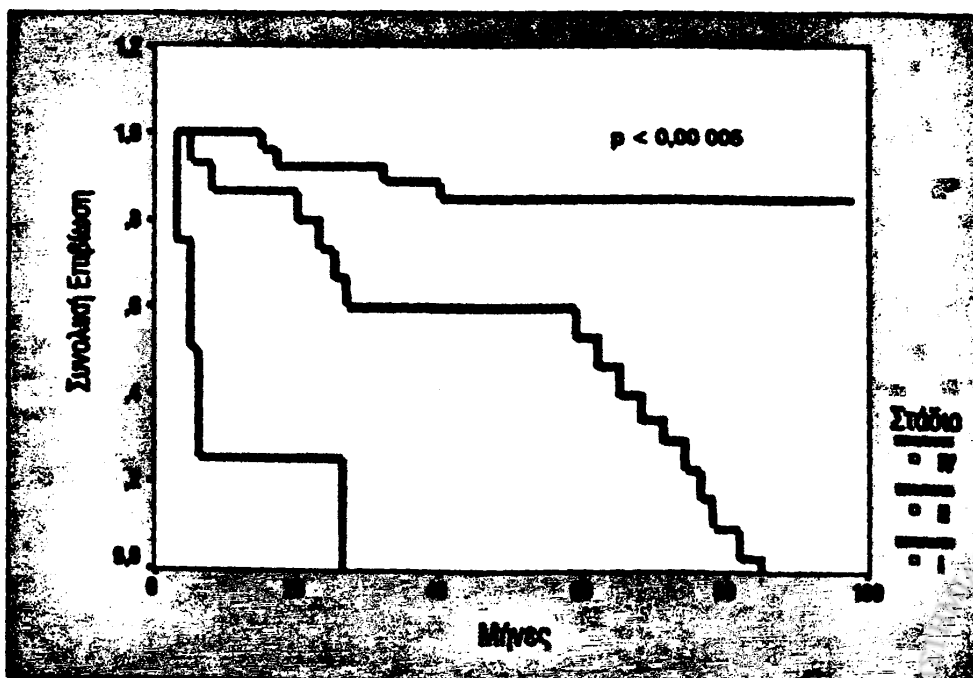


Πίνακας 15. Συνολική επιβίωση των ασθενών με NHL που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική ή και με συνδυασμό χημειο-ακτινοθεραπείας



ρούμε ότι τα ποσοστά διετούς και πενταετούς επιβίωσης συνολικά ήταν 90% και 81% για το στάδιο I, 75% και 55% για το στάδιο II, και τέλος 20% και 0% για τα στάδια III και IV ( $P < 0,00005$ ) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Σύγκριση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική ή και με συνδυασμό χημειο- ακτινοθεραπείας σε σχέση με το στάδιο της νόσου.



Η παραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι μεταβλητές που σχετίζονται με υψηλά ποσοστά επιβίωσης είναι η ριζική αφαίρεση του όγκου ( $P < 0,035$ ), η εντόπιση του όγκου περιφερικά (άντρο) ( $P < 0,0005$ ), μέγεθος του όγκου  $< 5$  εκ ( $P < 0,007$ ), ο χαμηλός βαθμός κακοήθειας ( $P < 0,002$ ) και τα πρώιμα στάδια της νόσου (I και II 1) ( $P < 0,01$ ).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η εντόπιση του όγκου στο θόλο του στομάχου ( $P < 0,002$ ), μέγεθος του όγκου  $> 5$  εκ ( $P < 0,005$ ), και ο υψηλός βαθμός κακοήθειας ( $P < 0,03$ ) σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση.

Η εισαγωγή και η ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS ver 8.00. Μονοπαραγοντική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το Χ τετράγωνο τεστ (Chi-square test), με τη διόρθωση του Yate's και το Student's t-test. Πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της παλινδρόμησης του Cox και τη μέθοδο Stepwise (Cox's Stepwise Regression Analysis). Οι καμπύλες επιβίωσης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier και οι συγκρίσεις μεταξύ αυτών έγιναν με τη χρήση του Log-rank test. Όλες οι τιμές παρουσιάζονται με τη μορφή μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση. Η τιμή  $P < 0,05$  θεωρήθηκε το κριτήριο για το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας.

Ως συμπέρασμα μπορεί να λεχθεί ότι η εγχείρηση για τα αρχικά στάδια NHL στομάχου συνιστά την πλέον επαρκή θεραπευτική μέθοδο με την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί ακριβής σταδιοποίηση.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς μη- Hodgkin λεμφώματος του στομάχου έχει υποστεί αρκετές τροποποιήσεις από το 1970 έως σήμερα. Παλαιότερα, η εγχείρηση αποτελούσε την κυριώτερη μέθοδο θεραπείας του. Ο σύγχρονος ρόλος της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του λεμφώματος του στομάχου, αν και αναμφισβήτητος ιδίως για τα πρώιμα στάδια (I και II), συνεχίζει να αποτελεί στοιχείο αντιπαράθεσης.

Υπάρχει, πάντως, η σύγχρονη τάση να αποφεύγεται η εγχείρηση όταν στοχεύει στη διάγνωση ή στη σταδιοποίηση του λεμφώματος. Ειδικά, δε, η ολοένα αυξανόμενη εξάπλωση των συγχρόνων διαγνωστικών μεθόδων, όπως η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία, η λαπαροσκόπηση καθώς και τεχνικές λήψης βιοψιών, έχουν αυξήσει τη δυνατότητα προεγχειρητικής διάγνωσης και σταδιοποίησης στο 85-90% των περιπτώσεων<sup>(211, 233)</sup>.

Η διάγνωση των λεμφωμάτων με ενδοσκόπηση είναι συχνά δύσκολη και αυτό γιατί το νεόπλασμα εμφανίζεται με ποικίλλες μακροσκοπικές μορφές, το φάσμα των οποίων κυμαίνεται από την απλή γαστρίτιδα μέχρι την εικόνα του αδενοκαρκινώματος. Αν και η παρουσία σχετικών ευμεγέθων ελκών με αστεροειδή διάταξη είναι χαρακτηριστική του λεμφώματος<sup>(343)</sup>, εν τούτοις υπάρχει συχνά δυσκολία το λέμφωμα να διαφοροδιαγνωστεί από το καλόηθες έλκος, ή στην περίπτωση που το λέμφωμα εμφανίζεται ως μικρό έλκος, επφανειακό με πολυεσπακή κατανομή, δύσκολα διαφοροδιαγνώσκεται από την καλοήγη γαστρίτιδα και από τις διαβρώσεις του βλεννογόνου<sup>(87)</sup>.

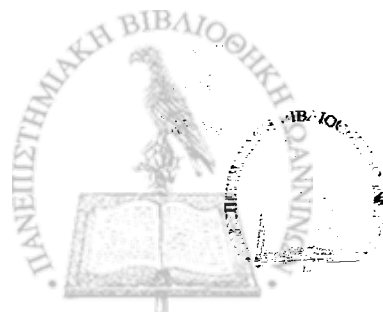
Γνωρίζουμε ότι τρεις κυρίως παράγοντες δυνατόν να καταστήσουν την ενδοσκοπική βιοψία ως μη διαγνωστική. Πρώτον, το λέμφωμα του στομάχου συχνά αναπτύσσεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και διηθεί τον βλεννογόνο μόνο σε προχωρημένη νόσο. Δεύτερον, μεγάλες ελκωτικές βλάβες μπορούν να δώσουν νεκρωτικό υλικό το οποίο δύσκολα είναι διαγνωστικό. Τρίτον, η λήψη μη επαρκούς υλικού καθιστά τη διαφορική διάγνωση μεταξύ λεμφώματος και αναπλαστικού καρκινώματος, σχεδόν αδύνατη<sup>(213)</sup>.

Η πολυποειδής μάζα συχνά συγχέεται με το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, ενώ τα λεμφώματα διαχύτου, διηθητικού τύπου συγχέονται με το αδενοκαρκίνωμα του τύπου της πλαστικής λινίτιδας, ή με μεταστατική νόσο του λοβιακού καρκινώματος του μαστού<sup>(344)</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα μερικές φορές εκλήφθησαν ως καλοήγη έλκη, ενώ τα υψηλής κακοήθειας ως αδενοκαρκινώματα σε 13 ασθενείς.

Με την αρχική ενδοσκόπηση ακριβής ιστολογική διάγνωση τέθηκε σε ποσοστό 77%, ενώ από την επανάληψη της ενδοσκόπησης το ποσοστό ανήλθε σε 91%.

Η ιστολογική επιβεβαίωση των λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας τέθηκε τις περισσότερες φορές μετά από επανάληψη της ενδοσκόπησης και λήψη βιοψιών. Η διαγνωστική ακρίβεια από την ιστολογική εξέταση του βιοπτικού υλικού ανέρχεται σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία σε ποσοστά 44-96%<sup>(87)</sup>.





Από πρόσφατη μελέτη, η επιβεβαίωση της ενδοσκοπικής διάγνωσης με λήψη βιοψιών, εμφανίζεται να έχει σχέση με την ενδοσκοπική μορφή της βλάβης. Έτσι, σε εξωφυτικού τύπου νεοπλάσματα η ενδοσκοπική διάγνωση τίθεται με ακρίβεια σε ποσοστό 77%, ενώ στο διηθητικό τύπο σε ποσοστό που προσεγγίζει το 32%<sup>(345)</sup>.

Μερικοί ερευνητές επισημαίνουν το ρόλο των λαβίδων λήψης βιοψίας προκειμένου να ληφθεί επαρκές υλικό από βαθύτερα στρώματα. Έτσι, οι Hintze και συν<sup>(346)</sup>, αναφέρουν επιτυχή λήψη υλικού από τον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου, σε ποσοστό 53%, χρησιμοποιώντας λαβίδα βιοψίας των 5 mm, ενώ το ποσοστό επιτυχούς λήψης μειώνεται στο 5% όταν χρησιμοποιούνται λαβίδες των 3,5 mm.

Μία νέα μέθοδος που υπόσχεται πολλά στο μέλλον είναι η εκτομή τμήματος του βλεννογόνου μέσω ενδοσκόπησης (endoscopic mucosal resection), η οποία δίνει τη δυνατότητα αφαιρέσεως τεμαχίων για βιοψία μεγέθους 1,0-2,5 εκ<sup>(78)</sup>.

Η εφαρμογή τεχνικών μοριακής βιολογίας, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, PCR (polymerase chain reaction) στα τεμάχια της βιοψίας από τη βλάβη, με σκοπό ν' ανιχνευθούν μονοκλωνικοί πληθυσμοί Β κυττάρων, αποτελεί μέθοδο με μεγάλη συνεισφορά στη διαγνωστική τεχνική<sup>(197,347)</sup>. Έτσι, προβλήματα στη διαφορική διάγνωση ασθενών με λέμφωμα υψηλής κακοήθειας, το οποίο εκλήφθηκε ως αδενοκαρκίνωμα, αναμένονται σε μεγάλο βαθμό να λυθούν.

Αν και η ιστολογική διάγνωση είναι πολλές φορές δύσκολο να τεθεί, οι Seifert και συν<sup>(345)</sup>, σε μία εργασία τους αναφέρουν ότι ο βαθμός κακοήθειας του λεμφώματος μετά από εξέταση του βιοπτικού υλικού δεν διαφέρει από εκείνον που προέρχεται από την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι το λέμφωμα του στομάχου αντιμετωπίζεται σήμερα με αυξανόμενη συχνότητα με συντηρητικές μεθόδους<sup>(71,205)</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, αναλύσαμε τις διάφορες ενδοσκοπικές μορφές της βλάβης, και την πρόγνωση στα χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας μη- Hodgkin λεμφώματα τύπου MALT.

Οι χαρακτηριστικές λεμφοεπιθηλιακές βλάβες που παρατηρήθηκαν στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα του στομάχου, ανευρέθησαν και σε μικρό αριθμό ασθενών με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα (τρεις). Ευρήματα που αφορούσαν στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα περιελάμβαναν μικρότερη ηλικία, πρώιμα στάδια και καλή γενική κατάσταση των ασθενών. Αντιθέτως, στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, προχωρημένου σταδίου της νόσου και με σχετικά κακή γενική κατάσταση.

Από τη μελέτη μας, παρ' ότι διαπιστώσαμε ότι δεν υπάρχει ειδική χαρακτηριστική εικόνα για τα λεμφώματα, φαίνεται ότι τα χαμηλής κακοήθειας ομοιάζουν περισσότερο με καλοήγη έλκη, ενώ τα υψηλής κακοήθειας, συχνά δίνουν την εικόνα αδενοκαρκινώματος. Από την ενδοσκοπική εκτίμηση της παρακολούθησης των ασθενών μετά τη θεραπεία τους, αυτοί με λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας εμφάνισαν σε γενικές γραμμές πολύ καλύτερα αποτελέσματα, όσον αφορά την τοπική υποτροπή, την πλήρη υποχώρηση της νόσου και τη συνολική επιβίωση, συγκριτικά με τους ασθενείς με λέμφωμα υψηλής κακοήθειας.

Τοπική υποτροπή διαγνώστηκε σε ποσοστό 14% (6 ασθενείς), μετά από χειρουργική επέμβαση, η οποία αντιμετωπίστηκε με χημειοθεραπεία ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό αυτών.

Πρόσφατα, η θεραπεία εκρίζωσης του πυλωρικού ελικοβακτηριδίου στα χαμηλής κακοήθειας μη- Hodgkin λεμφώματα τύπου MALT, με διπλό ή τριπλό σχήμα, που περιλαμβάνει αντιβιοτικά και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, φαίνεται ότι υπόσχεται ικανοποιητικά αποτελέσματα, όπως περιγράφηκε και υποστηρίχθηκε το 1993 από τους Wotherspoon και συν<sup>(11)</sup>. Το



γεγονός ότι ο βαθμός κακοήθειας του όγκου καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και το είδος της θεραπείας υποδεικνύει ότι ο ρόλος της ενδοσκόπησης και λήψης βιοψιών αποκτά μεγάλη σημασία τόσο στη διαγνωστική, όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με λέμφωμα στομάχου.

Η ανάπτυξη και η εφαρμογή νέων ενδοσκοπικών τεχνικών μας παρέχει σήμερα τη δυνατότητα να αναθεωρήσουμε τις επιλογές μας σχετικά με τη θεραπεία των λεμφωμάτων του στομάχου. Αν και πολλές ανασκοπήσεις της τελευταίας κυρίως δεκαετίας επισημαίνουν το σημαντικό ρόλο της ενδοσκόπησης στη διάγνωση του λεμφώματος του στομάχου, εντούτοις η χειρουργική εξακολουθεί να παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα γι' αυτό το σκοπό<sup>(78,345)</sup>.

Η λήψη μεγάλων ιστοτεμαχίων για ιστολογική διάγνωση και ταξινόμηση, η εξάλειψη των επικίνδυνων για τη ζωή επιπλοκών, όπως η διάτρηση και η αιμορραγία μετά από ή κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας, η ακριβής σταδιοποίηση και η δυνατότητα αφαιρέσεως ευμεγέθων βλαβών πριν την έναρξη των ως άνω θεραπειών, αποτελούν τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα που μας παρέχει η εγχείρηση. Παρ' όλ' αυτά, η συμβολή της εγχείρησης μόνο στην περίπτωση της ακριβούς ιστολογικής διάγνωσης μπορεί να θεωρηθεί ως αμφισβητούμενη. Παρά τις όποιες δυσκολίες, η συνεχής βελτίωση στην εκπαίδευση λήψης επαρκούς βιοψίας έχει ανεβάσει το επίπεδο της ακριβούς διάγνωσης στο 95% επί του συνόλου των περιπτώσεων<sup>(11)</sup>.

Από τη μελέτη μας, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης των ασθενών σταδίου I, οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν μόνο με εγχείρηση, ανήλθε στο 85%, ενώ η διετής επιβίωση στο 93%. Για το στάδιο II, τα αντίστοιχα ποσοστά κυμάνθηκαν μεταξύ 67% και 100%, ενώ σε αυτούς που χορηγήθηκε συμπληρωματικά χημειοθεραπεία τα ποσοστά ήταν 78% και 90%, αντίστοιχα για το στάδιο I, ενώ για το στάδιο II ήταν 65% και 88% (8 ασθενείς).

Σε δύο ασθενείς σταδίου I, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό χειρουργικής, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, τα ποσοστά διετούς επιβίωσης ήταν 100%, ενώ σε πέντε ασθενείς σταδίου II που αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο τα ποσοστά διετούς επιβίωσης ήταν 80% ενώ πενταετούς 60%.

Γενικώς, οι ασθενείς με λέμφωμα πρώιμου σταδίου, που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση, εμφανίζουν πενταετή επιβίωση σε ποσοστά που κυμαίνονται από 43-100%, όπως αυτά αποτυπώνονται σε διάφορες σειρές<sup>(9, 17, 22, 25, 78, 98, 206, 209, 217, 220, 232)</sup>.

Οι Talamonti και συν<sup>(209)</sup> αναφέρουν πενταετή επιβίωση 82% δεκαοκτώ ασθενών με λέμφωμα στομάχου, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με εγχείρηση, ενώ η πενταετής επιβίωση ήταν μόνο 18% σε αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητικό τρόπο.

Σε μία άλλη σειρά δεκαπέντε ασθενών με λέμφωμα σταδίου I και II, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, η πενταετής επιβίωση ήταν περίπου 80%<sup>(206)</sup>.

Από τη μελέτη δε με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών<sup>(161)</sup>, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με εγχείρηση, τα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης ήταν 87% και 60% για το στάδιο I και II αντίστοιχα<sup>(232)</sup>. Μπορεί, επομένως, να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι για τα στάδια I και II η εγχείρηση αποτελεί την αποτελεσματικότερη θεραπευτική αγωγή.

Η χειρουργική επέμβαση συνιστά τον αποφασιστικότερο τρόπο αντιμετώπισης των επιπλοκών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της συντηρητικής αντιμετώπισης του λεμφώματος του στομάχου. Τα τελευταία χρόνια, όπου η συντηρητική αντιμετώπιση έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, η εμφάνιση επιπλοκών όπως αιμορραγία ή διάτρηση κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου, με συνέπεια τον έντονο προβληματισμό στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας.

Από πολλές μελέτες φαίνεται ότι ο συνολικός κίνδυνος αιμορραγίας ή διάτρησης, συνεπεία



της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, ανέρχεται στο 5% και 1-2%, αντίστοιχα (2.71.73.250,256.304.), ενώ παλαιότερες μελέτες ανεβάζουν αυτό το ποσοστό στο 20% και πλέον. Είναι αλήθεια ότι η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών φαίνεται να μειώνεται σημαντικά<sup>(20.71.73.205,225,227,250)</sup> και όπως διαπιστώνεται από τους Mittal και συν<sup>(242)</sup> ο κίνδυνος πρέπει να έχει υπερεκτιμηθεί.

Στη μελέτη μας, ένας ασθενής με NHL υψηλού βαθμού κακοήθειας ο οποίος αντιμετωπίστηκε αρχικά με ακτινοθεραπεία εμφάνισε διάτρηση (1%), ενώ τρεις ασθενείς (4%) εμφάνισαν αιμορραγία ευρισκόμενοι υπό χημειοθεραπεία (CHOP). Αντιθέτως οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία δεν εμφάνισαν αυτές τις επιπλοκές. Ο ασθενής με διάτρηση αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με υφολική γαστρεκτομή, ενώ οι ασθενείς με μαζική αιμορραγία από το στόμαχο αντιμετωπίστηκαν με εκλεκτική αποαρθριοποίηση της περιοχής που φιλοξενούσε τον όγκο, ενώ δεν κατέστη δυνατή οποιαδήποτε άλλη επέμβαση λόγω του ότι και στις τρεις περιπτώσεις διαπιστώθηκε ότι το νεόπλασμα ήταν ανεγχείρητο<sup>(242A)</sup>.

Η αυτόματη διάτρηση του στομάχου πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε μορφής θεραπείας είναι γνωστό φαινόμενο. Υποστηρίζεται, μάλιστα, ότι υπάρχει ενδογενής κίνδυνος αυτόματης διάτρησης του στομάχου που δεν αυξάνεται ουσιαστικά με την εφαρμογή χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας σε μη χειρουργημένους ασθενείς και είναι περίπου της τάξεως του 4%<sup>(17,21,74,100-102,207,216-218,348-351)</sup>.

Όσον αφορά, όμως, την έκταση της εκτομής δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών. Μερικοί συνιστούν ολική γαστρεκτομή στα πρώιμα στάδια, λόγω του ότι το λέμφωμα του στομάχου είναι συχνά πολυεστιακό σε σημαντικό ποσοστό (14-25%), με συνέπεια επί περιορισμένων εκτομών τα όρια της εκτομής να είναι διηθημένα<sup>(205,352,353)</sup>. Σε άλλες πάλι σειρές, υγιή όρια εκτομής διαπιστώθηκαν σε ποσοστά που κυμάνθηκαν μεταξύ 52% έως 76%, ανεξάρτητα από την έκταση της εκτομής<sup>(17,21,174,217,253)</sup>.

Υποψήφιοι για ολική γαστρεκτομή θα πρέπει να θεωρούνται οι ασθενείς με λέμφωμα του στομάχου εντοπιζόμενο στην καρδιοοισοφαγική συμβολή ή στο θόλο, ή αυτοί με πολυεστιακές βλάβες και με μέγεθος όγκου μεγαλύτερο των 7 εκ.<sup>(17,20,215,216,237,238,354)</sup>. Η ολική γαστρεκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει συνήθως και D2 λεμφαδεκτομή ή D3, όταν υπάρχουν διογκωμένοι λεμφαδένες στη ρίζα του μεσεντερίου ή της κοιλιακής αορτής. Σπληνεκτομή απαιτείται όταν ο σπλήνας διηθείται από το λέμφωμα ή υπάρχει διήθηση των λεμφαδένων κατά μήκος των σπληνικών αγγείων καθώς και επί πανκυτταροπενίας<sup>(239,355)</sup>. Τέλος, φρόνιμο είναι να λαμβάνονται πολλές βιοψίες από το ήπαρ.

Στη δική μας σειρά ασθενών, τα αποτελέσματά είναι συγκρίσιμα με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Σε 31 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε υφολική γαστρεκτομή, διηθημένα όρια βρέθηκαν σε 4 ασθενείς, ποσοστό 13%.

Ο σκοπός της χειρουργικής επέμβασης είναι η αφαίρεση του όγκου σε μακροσκοπικώς αλλά και μικροσκοπικώς υγιή όρια, κάτι που φαίνεται να επιτυγχάνεται με την ολική γαστρεκτομή. Η ανάγκη για μεγαλύτερης διάρκειας χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με τις περιορισμένες εκτομές, η γενική κατάσταση του ασθενούς, περιλαμβανομένης της κατάστασης της θρέψης του, αλλά και η δυνατότητα να λάβει ή όχι μετεγχειρητικά προφυλακτική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, αποτελούν παραμέτρους που θα πρέπει να συνεκτιμούνται. Ακόμα, η θνητότητα η σχετιζόμενη με την ολική γαστρεκτομή για λέμφωμα του στομάχου ανέρχεται σε 6-7%, ενώ στην υφολική γαστρεκτομή σε 2-3%. Φαίνεται, έτσι, ότι θα πρέπει να επιλέγεται η υφολική γαστρεκτομή εκεί όπου υπάρχει η δυνατότητα αφαίρεσης του όγκου σε υγιή όρια, ενώ η μικροσκοπική διήθηση των ορίων της εκτομής αντιμετωπίζεται κατόπιν με συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>(25,256,356)</sup>.



Η χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε δόσεις των 25-42 Gy, υποστηρίζεται από αρκετούς ερευνητές. Οι Shiu και συν<sup>(244)</sup> παρατήρησαν αύξηση της πενταετούς επιβίωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιορισμένη γαστρεκτομή και ακτινοθεραπεία, σε ποσοστό 85% έναντι 33% εκείνων που δεν έλαβαν. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τους Dorfman και συν<sup>(241)</sup> (67% έναντι 33%), ενώ οι Lim και συν<sup>(217)</sup> παρατήρησαν μείωση του ποσοστού των τοπικών υποτροπιών από 10% στο 0%, σε όσες περιπτώσεις χορήγησαν προφυλακτική ακτινοθεραπεία<sup>(357)</sup>. Παρ' όλα αυτά, αρκετοί ερευνητές δεν κατόρθωσαν να καταλήξουν σε παρόμοια αποτελέσματα με τη χορήγηση ακτινοθεραπείας, ενώ η διήθηση των ορίων δεν απέτελεσε, κατά την άποψή τους, σημαντικό προγνωστικό παράγοντα<sup>(25,206,244)</sup>.

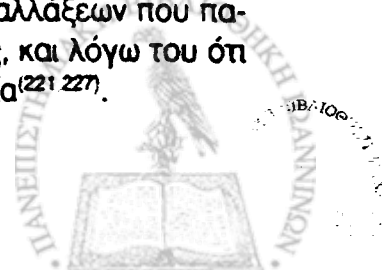
Οι Shimm και συν<sup>(332)</sup> υποστηρίζουν ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δεν επηρεάζει τη συνολική επιβίωση, αλλά μία υπο-ομάδα ασθενών με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες όπως διήθηση των ορίων εκτομής, εν τω βάθει ανάπτυξη του νεοπλασματος και διηθημένους λεμφαδένες. Η δε βελτίωση της επιβίωσης κυμαίνεται κατ' αυτούς από 25% έως 38% μετά τη χορήγηση ακτινοθεραπείας. Παρομοίως, οι Weingrad και συν<sup>(25)</sup> αναφέρουν βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών σταδίου II που έλαβαν μετεγχειρητικά ακτινοθεραπεία, όχι όμως αυτών σταδίου I. Αύξηση της πενταετούς επιβίωσης από 50% σε 60-70% παρατήρησαν και οι Bozzetti και συν<sup>(352)</sup> σε ασθενείς σταδίου II που έλαβαν μετεγχειρητικώς ακτινοθεραπεία.

Όσον αφορά τη δοσολογία και τα πεδία, φαίνεται ότι και εδώ δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών. Η μικρότερη συμιστώμενη δόση είναι 20Gy ενώ κατά άλλους αυτή θα πρέπει να ανέρχεται στα 40 Gy, ενώ η χορήγηση ολοκυκλικής ακτινοβολίας δεν φαίνεται να είναι αναγκαία<sup>(332,355)</sup>.

Στη μελέτη μας, 14 ασθενείς όλων των σταδίων έλαβαν μετεγχειρητικά προφυλακτική ακτινοθεραπεία, εκ των οποίων τρεις, σταδίου I, έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία, τα δε ποσοστά διετούς επιβίωσης ήταν 100%, ενώ δεν είχαμε ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Χημειοθεραπεία χορηγήθηκε σε 8 ασθενείς σταδίου II, σε 9 ασθενείς σταδίου I μετεγχειρητικώς, και σε 4 ασθενείς σταδίου III και IV. Προτιμήθηκε δε το σχήμα CHOP για 6 κύκλους ενώ μερικοί ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό CHOP - Bleo.

Για τα στάδια II2 - IV φαίνεται ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν αποκρυσταλλωμένες απόψεις σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους, αν και έχουν εφαρμοστεί κατά καιρούς αρκετοί συνδυασμοί<sup>(20)</sup>. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών σταδίου II2 οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μόνο με εγχείρηση κυμάνθηκε μεταξύ 32-45%<sup>(25,205,217,229)</sup>. Από μελέτες έχει δείχθει ότι η χορήγηση προφυλακτικής χημειοθεραπείας σε αυτά τα στάδια είναι δυνατόν να βελτιώσει την πενταετή επιβίωση μέχρι και στο 60 - 70%<sup>(237)</sup>. Από μελέτες των Gobbi<sup>(20)</sup> και Montalban<sup>(65)</sup> σε ασθενείς προχωρημένων σταδίων η χορήγηση μετεγχειρητικώς χημειοθεραπείας δεν προσέφερε σημαντικά οφέλη σε αντίθεση με τους Shimodaira και συν<sup>(230)</sup> οι οποίοι ανακοίνωσαν ικανοποιητικά ποσοστά επιβίωσης ασθενών σταδίου III κατά TNM, οι οποίοι έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία (CHOP). Σε μια μελέτη των Salles και συν<sup>(256)</sup> χορηγήθηκε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, με βάση την αδριαμικίνη (πρωτόκολλο NLH - 84), σε ασθενείς πάσχοντες από λέμφωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας ή προχωρημένου σταδίου. Από τα αποτελέσματα, επί 80% περίπου των ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν προηγουμένως σε χειρουργική επέμβαση, τα ποσοστά ανταπόκρισης στη συνδυασμένη αυτή θεραπεία δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή.

Η αφαίρεση ευμεγέθων όγκων (debulking), επί προχωρημένων σταδίων αποτελεί έναν επιπλέον στόχο της χειρουργικής επέμβασης, λόγω του ότι ο αριθμός των μεταλλάξεων που παρατηρείται στις μεγάλες μάζες (κυτταροκινητική του όγκου) είναι αυξημένος, και λόγω του ότι είναι δύσκολη η αντιμετώπισή τους μόνο με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία<sup>(221,227)</sup>.



Στη μελέτη μας, από τους 29 ασθενείς με προχωρημένη νόσο (στάδιο II2 - IV), ο συνδυασμός χειρουργικής και χημειοθεραπείας εφαρμόστηκε σε 8 ασθενείς σταδίου II, με πενταετή επιβίωση 65%.

Η πρόγνωση των ασθενών με πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα στομάχου έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία 25 χρόνια, ενώ είναι σαφώς καλύτερη από αυτή του αδενοκαρκινώματος καθώς και του πρωτοπαθούς λεμφώματος του εντέρου<sup>(21,70,358,359)</sup>. Τα λεμφώματα τύπου MALT έχουν καλύτερη πρόγνωση λόγω του ότι παραμένουν εντοπισμένα για μακρό χρονικό διάστημα<sup>(9)</sup>. Φαίνεται ότι αυτή η τάση οφείλεται στο φαινόμενο "homing", που χαρακτηρίζει τα νεοπλασματικά κύτταρα του λεμφώματος με το να επιστρέφουν στην αρχική θέση του βλεννογόνου που αναπτύχθηκαν, παρά να μεθίστανται<sup>(52)</sup>.

Προγνωστικοί παράγοντες, όπως το στάδιο της νόσου, ο βαθμός κακοήθειας, το μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης, η ριζικότητα της επέμβασης, κατά κύριο λόγο, αλλά και η απώλεια σωματικού βάρους, ο βαθμός αναιμίας και οι υψηλές τιμές LDH, δευτερευόντως, έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές<sup>(76,103,249,331,360-362)</sup>.

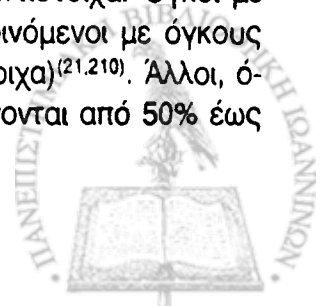
Το στάδιο, και ο βαθμός κακοήθειας αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, που επηρεάζουν, ανεξαρτήτως των υπολοίπων, την έκβαση της νόσου σε μεγάλο βαθμό<sup>(103,217,249,253,360,331,361-365)</sup>. Κυρίως το στάδιο της νόσου αποτελεί αποφασιστικό παράγοντα, κάτι που επιβεβαιώθηκε από ανασκόπηση πολλών μελετών από τους Azab και συν<sup>(249)</sup>, το 1989, αλλά και από άλλους ερευνητές<sup>(1,11,36,51,366,367)</sup>. Σε μία μελέτη, η πενταετής επιβίωση σε ασθενείς σταδίου I-II ανήρχετο στο 87% και 61%, αντίστοιχα, ενώ για τα υψηλής και χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα τα ποσοστά ήταν 56% και 91% αντίστοιχα<sup>(9)</sup>. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν την ύπαρξη αναλογίας σχετικά με την επιβίωση στα στάδια I-II, εμφανίζοντας για το στάδιο I ποσοστά που κυμαίνονται από 68-95% ενώ για το στάδιο II ποσοστά 43-78%<sup>(2,17,97)</sup>.

Στη μελέτη μας, ανεξαρτήτως του είδους θεραπείας η διετής και πενταετής συνολική επιβίωση ασθενών σταδίου I ήταν 93% και 81% αντίστοιχα του σταδίου II ήταν 76% και 50% αντίστοιχα ενώ για τα στάδια III-IV ήταν 20% και 0%. Για τα στάδια II2-IV επίσης η επιβίωση μετά από χειρουργική επέμβαση είναι φτωχή και ανέρχεται σε 32-42%<sup>(25,205,217,229)</sup>. Με τα παραπάνω ποσοστά συμφωνούν σε γενικές γραμμές τα ποσοστά από τη δική μας μελέτη.

Το σύστημα TNM που χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη σταδιοποίηση του λεμφώματος, εγκαταλήφθηκε προς χάριν του τροποποιημένου κατά Musshof συστήματος Ann Arbor<sup>(2,71,73,217)</sup> λόγω του ότι δεν ήταν επαρκές στο να προσδιορίζει με ακρίβεια ανά στάδιο την προσβολή ή μη των λεμφαδένων. Έτσι η επιβίωση των ασθενών με διήθηση των επιχωρίων λεμφαδένων (στάδιο II1) ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών με στάδιο I, όπου δεν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες, κάτι το οποίο επαληθεύθηκε και από τη μελέτη μας. Δεν συμβαίνει, όμως, το ίδιο για το στάδιο II2, όπου η ύπαρξη διηθημένων μεσεντερίων, παρα-αορτικών, ηπατοδωδεκαδακτυλικών αλλά και υποδιαφραγματικών λεμφαδένων προμηνύει άσχημη πρόγνωση συγκρίσιμη με αυτή των σταδίων III και IV.

Από την ανάλυση των δικών μας περιστατικών, οι ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (στάδιο I) αλλά και αυτοί με θετικούς επιχώριους (περιγαστρικούς) (στάδιο II), μόνο τρεις κατέληξαν από τη νόσο, ενώ παρατηρήθηκε υποτροπή σε 6 ασθενείς προχωρημένου στάδιο (στάδιο II2 - IV).

Το βάθος της διήθησης αλλά και το μέγεθος του όγκου φαίνεται ότι επηρεάζουν δυσμενώς την επιβίωση των ασθενών με λέμφωμα του στομάχου. Σε μία αναφορά των Lim και συν<sup>(217)</sup> η πενταετής επιβίωση για όγκους T1, T2 και T3 ήταν 82%, 65% και 24%, αντίστοιχα. Όγκοι με διάμετρο μεγαλύτερη των 5 εκ. εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση συγκρινόμενοι με όγκους διαμέτρου μικρότερης των 5 εκ. (πενταετής επιβίωση 8% και 63% αντίστοιχα)<sup>(21,210)</sup>. Άλλοι, όμως, συγγραφείς αναφέρουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης που κυμαίνονται από 50% έως



και 100% για όγκους διαμέτρου μεγαλύτερης των 7 εκ. και μικρότερης των 7 εκ. αντίστοιχα<sup>(3,17,64,75,101,240,241,368-370)</sup>. Στη μελέτη μας, ασθενείς με όγκους μικρότερους των 5 εκ. εμφάνισαν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 75% ενώ αυτοί με όγκους μεγαλύτερης των 5 εκ διαμέτρου 38%, χωρίς να προσμετρώνται άλλες παράμετροι.

Όγκοι που εντοπίζονται μόνο στο βλεννογόνο ή στον υποβλεννογόνο μυϊκό χιτώνα σπανίως υποτροπιάζουν<sup>(76,235)</sup>, ενώ αντίθετα η διήθηση του ορογόνου αποτελεί δυσμενές προγνωστικό σημείο<sup>(70,217,249,332)</sup>.

Αναφέρθηκε πιο πάνω ότι ο βαθμός της κακοήθειας και το στάδιο αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες για την έκβαση των ασθενών με λέμφωμα στομάχου. Από μελέτες αναδεικνύεται ότι ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς με υψηλής κακοήθειας<sup>(9,103,247,364,371)</sup>. Σε άλλη μελέτη, η πενταετής επιβίωση ασθενών με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα ήταν 91%, ενώ αυτών με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα υποχώρησε στο 56%<sup>(9)</sup>. Παρόμοια, περίπου αποτελέσματα ανέδειξε και άλλη μελέτη όπου η εξαετής επιβίωση για μεν τα χαμηλής κακοήθειας ανήλθε στο 91%, ενώ για τα υψηλής κακοήθειας στο 56%<sup>(9)</sup>.

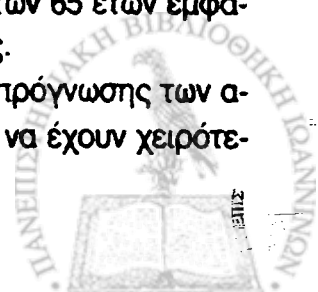
Στη μελέτη μας, η πενταετής επιβίωση στους ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα, ανεξαρτήτως σταδίου, ανήλθε στο 91%, ενώ στα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα στο 54%.

Ο ιστολογικός τύπος των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του στομάχου αποτελεί για πολλούς συγγραφείς ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη<sup>(17,217,371,372)</sup>. Οι Aozasa και συν<sup>(331)</sup> το 1988, έδειξαν ότι ασθενείς με διαχύτου τύπου μεγαλοκυτταρικά λεμφώματα (ενδιαμέσου βαθμού κακοήθειας κατά W.F) εμφάνισαν πενταετή επιβίωση κάτω του 50%, που ήταν παρόμοια με αυτή των υψηλής κακοήθειας λεμφωμάτων, ενώ άλλα λεμφώματα ενδιαμέσου βαθμού κακοήθειας κατά W.F συμπεριφέρθηκαν ως χαμηλής κακοήθειας αντίστοιχα, με πενταετή επιβίωση που προσέγγιζε το 90%. Γι' αυτό το λόγο πολλοί συγγραφείς πρότειναν την ταξινόμηση του Κιέλου για τα πρωτοπαθή λεμφώματα του γαστρεντερικού, που τα διαχωρίζει μόνο σε υψηλής και χαμηλής κακοήθειας<sup>(373-375)</sup>. Τα T-κυτταρικού τύπου λεμφώματα είναι σπανιότερα και περισσότερο επιθετικά από τα B κυτταρικού τύπου<sup>(27,70)</sup>. Νεοπλάσματα με υψηλό μπτωτικό δείκτη, προσδιοριζόμενο με τη βοήθεια μονοκλωνικού αντισώματος Ki-67 ή MIB-1, είναι πιο επιθετικά, ενώ όγκοι ανευπλοειδικοί, παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση και μικρότερο μεσοδιάστημα ελεύθερου νόσου συγκρινόμενοι με τους ευπλοειδικούς<sup>(217,338,371,376-378)</sup>.

Στη μελέτη μας, είχαμε μόνο δύο περιπτώσεις λεμφωμάτων T-κυτταρικού τύπου και συνεπώς δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, ενώ δεν εφαρμόστηκε η κυτταρομετρία ροής προκειμένου να προσμετρηθεί η ευπλοειδικότητα ή μη στην επιβίωση.

Η ηλικία και το φύλο αποτελούν παραμέτρους των οποίων ο ρόλος στην πρόγνωση αμφισβητείται από αρκετούς ερευνητές. Οι Rackner και συν<sup>(206)</sup> αναφέρουν χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 63 ετών συγκριτικά με τη πρόγνωση ασθενών μικρότερης ηλικίας (5ετής επιβίωση 38% έναντι 75%). Συνήθως η καμπύλη κατανομής του λεμφώματος, σε σχέση με την ηλικία, εμφανίζει δύο κορυφές. Στη μία περιλαμβάνονται μικρότερες ηλικίες με πρωτοπαθή λεμφώματα του εντέρου και στην άλλη μεγαλύτερες ηλικίες με πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου, που είναι πιο συχνά<sup>(17,359,369,379)</sup>. Η μεγάλη ηλικία ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης φαίνεται σε μερικές μελέτες να εμπλέκεται στην πρόγνωση. Όμως είναι φυσικό, οι ηλικιωμένοι ασθενείς να εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους νεότερους. Από τη μελέτη μας, φαίνεται ότι ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς νεαρότερης ηλικίας.

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ του φύλου και της πρόγνωσης των ασθενών με λέμφωμα στομάχου. Σε μερικές μελέτες οι άνδρες εμφανίζονται να έχουν χειρότε-



ρη πρόγνωση<sup>(331)</sup>, ενώ σε άλλες κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται<sup>(217)</sup>. Η δυσμενέστερη πρόγνωση στους άρρενες ασθενείς έχει αποδοθεί στο γεγονός της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης πρωτοπαθών λεμφωμάτων στο γαστρεντερικό σωλήνα των ανδρών<sup>(64,69,248)</sup>.

Πέραν των πιο πάνω ανεξαρτήτων προγνωστικών παραγόντων, υπάρχουν και άλλοι που παίζουν σημαντικό ρόλο, είτε επιδρώντας ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό. Τέτοιοι είναι η απώλεια του σωματικού βάρους, ο πυρετός, οι νυχτερινοί ιδρώτες κ. ά.<sup>(97,380,381)</sup>. Επειδή το λέμφωμα του στομάχου επηρεάζει τη θρέψη του ασθενούς, ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της απώλειας του σωματικού βάρους (> 5 Kg) στην έκβαση της νόσου. Στη μελέτη μας, η απώλεια του σωματικού βάρους ήταν σημαντική στους ασθενείς με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα και παρατηρήθηκε σε ποσοστό 67%, ενώ στα χαμηλής κακοήθειας 28%. Η απώλεια του σωματικού βάρους μαζί με άλλα συμπτώματα, όπως ο πυρετός, έχει συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση<sup>(380)</sup>. Από την άλλη μεριά, φαίνεται ότι και το είδος της θεραπείας επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη θρεπτική κατάσταση του ασθενούς<sup>(382)</sup>. Στη μελέτη μας, παρατηρήσαμε ότι ασθενείς με κακή θρέψη είχαν χειρότερη έκβαση συγκριτικά με εκείνους που είχαν καλή θρέψη. Τούτο δε αντανακλά και το ρόλο της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς στην έκβαση της νόσου. Η γενική κατάσταση των ασθενών της μελέτης μας, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά ECOG, ήταν καλύτερη σε εκείνους με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα του στομάχου.

Αποκλίσεις στις εργαστηριακές εξετάσεις δεν ήταν ειδικές, ούτε και σημαντικές. Η Τ.Κ.Ε. (ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών), αν και μετρήθηκε σε λίγους σχετικά ασθενείς, εμφάνισε μικρή άνοδο σε εκείνους με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα. Η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), αν και έχει θεωρηθεί από πολλούς ερευνητές ως προγνωστικός δείκτης, εν τούτοις στη μελέτη μας παρουσίασε άνοδο πέραν του φυσιολογικού ορίου μόνο σε έξι ασθενείς εκ των οποίων οι τέσσερις είχαν υψηλής κακοήθειας λέμφωμα. Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών, στις λίγες περιπτώσεις όπου εκτιμήθηκε και ιδιαίτερα της β και α2 μικροσφαιρίνης, ήταν στις περισσότερες των περιπτώσεων εντός των φυσιολογικών ορίων.

Ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (IPI: International Prognostic Index) βασίζεται σε κλινικές μόνο πληροφορίες και συνδυάζει χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, γενική κατάσταση), καθώς και κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά του όγκου (στάδιο, LDH ορού, εξωλεμφαδενική διασπορά). Αν και σχεδιάστηκε αρχικά για ασθενείς με επιθετικό μη-Hodgkin's λέμφωμα των λεμφαδένων, αποδείχθηκε εφαρμόσιμος και σε ασθενείς με μη-Hodgkin's λέμφωμα όλων των βαθμών κακοήθειας καθώς και εξωλεμφαδενικής εντόπισης<sup>(325,328,383,384)</sup>.

Αναλύοντας τα στοιχεία της δικής μας μελέτης μπορούμε να διαπιστώσουμε ότι η πρόγνωση των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του στομάχου δύναται, σε μεγάλο βαθμό, να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους του διεθνούς προγνωστικού δείκτη (IPI). Ανάμεσα στις κλινικές παραμέτρους που αναλύθηκαν στη μελέτη μας μόνο η απώλεια σωματικού βάρους και κατ' επέκταση η θρεπτική κατάσταση του ασθενούς, μπορεί να θεωρηθούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες.



---

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

- Το πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα του στομάχου συνιστά σπάνιο κακοήθη όγκο ο οποίος αντιστοιχεί στο 1 - 7% των κακοήθων όγκων που εντοπίζονται στο όργανο αυτό.
- Τα συμπτώματα των ασθενών με NHL στομάχου δεν είναι ειδικά της νόσου, και προσομοιάζουν προς αυτά της γαστρίτιδας ή του πεπτικού έλκους.
- Στην ενδοσκοπική μελέτη αυτοί οι όγκοι δεν έχουν ειδική χαρακτηριστική εικόνα. Η ελκωτική μορφή εμφανίζεται συχνότερα της πολυποειδούς ή της διαχύτου διηθητικής. Η συχνότερη εντόπιση αφορά το άντρο.
- Η εφαρμογή σύγχρονων διαγνωστικών μέσων, όπως η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS), στους ασθενείς με NHL στομάχου, συμβάλλει στην ακριβέστερη σταδιοποίηση και ορθότερη αντιμετώπισή τους.
- Η ανεύρεση του HP στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα του στομάχου τύπου MALT, σε ποσοστό 100%, αλλά και σε αρκετά υψηλής κακοήθειας, ενισχύει το ρόλο του μικροοργανισμού στην αιτιοπαθογένεια του λεμφώματος του στομάχου.
- Το στάδιο της νόσου καθώς και ο βαθμός κακοήθειας, φαίνεται να αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες στην επιβίωση των ασθενών με NHL στομάχου.
- Παράμετροι όπως η LDH, η μικροσφαιρίνη β και α<sub>2</sub>, η ηλικία καθώς και η γενική κατάσταση των ασθενών, αποκτούν σημασία σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις και θα πρέπει να συνεκτιμώνται στα πλαίσια εφαρμογής του Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (International Prognostic Index, I.P.I.).
- Η εγχείρηση στα πρώιμα στάδια της νόσου (I - II1) αποτελεί επαρκή θεραπευτική μέθοδο, επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά επιβίωσης, ενώ αποτελεί και θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση των επιπλοκών από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας στα στάδια αυτά δε φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης.
- Η σύγχρονη αντιμετώπιση των πρωτοπαθών NHL του στομάχου περιλαμβάνει τη χειρουργική θεραπεία, τη χημειοθεραπεία, τη θεραπεία εκρίζωσης του HP και την ακτινοθεραπεία. Από τη διερεύνηση της διεθνούς αρθρογραφίας αλλά και από την ανάλυση των περιστατικών της μελέτης μας αναδεικνύεται ότι η χειρουργική θεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι η πλέον επαρκής και αποτελεσματική, με την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί ακριβής σταδιοποίηση.





---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Το πρωτοπαθές μη-Hodgkin λέμφωμα του στομάχου (NHL) αποτελεί ένα ιδιαίτερος ενδιαφέρον κεφάλαιο της ογκολογίας. Η ποικιλία των μακροσκοπικών και μικροσκοπικών μορφών, η συσχέτιση του με το πυλωρικό ελικοβακτηρίδιο, τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης καθώς και οι τροποποιήσεις τους, τα σύγχρονα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέσα, καθώς και η ανάμειξη πολλών ειδικών στην αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασμάτων κρατούν αμείωτο το ενδιαφέρον των ερευνητών, γεγονός που αποτυπώνεται έκδηλα στην πληθώρα των δημοσιεύσεων που αφορούν το NHL του στομάχου.

Σκοπός της δικής μας μελέτης ήταν κυρίως η διερεύνηση του ρόλου της εγχείρησης στην αντιμετώπιση του NHL του στομάχου, αναλόγως με το στάδιο στο οποίο έγινε η διάγνωση.

Μελετήσαμε αναδρομικά 65 περιπτώσεις NHL του στομάχου που αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά στο νοσοκομείο ο "Άγιος Σάββας" την χρονική περίοδο Ιανουάριος 1977 - Δεκέμβριος 1996.

Προβήκαμε σε καταγραφή και αξιολόγηση όλων των στοιχείων που περιλαμβάνοντο στους φακέλους των ασθενών, ενώ το ιστολογικό υλικό επανεκτιμήθηκε από δύο παθολογοανατόμους και κατατάχθηκε επί τη βάση της ταξινόμησης κατά Isaacson.

Για τα στάδια I και II, η όσο το δυνατόν ριζικότερη εγχείρηση φαίνεται να προσδίδει ικανοποιητικά ποσοστά επιβίωσης (93% η διετής και 85% η πενταετής για στάδιο I ενώ για το στάδιο II τα αντίστοιχα ποσοστά κυμάνθηκαν μεταξύ 67% - 100%), τα οποία συγκρίνονται με τα διεθνώς ισχύοντα χωρίς να δύναται να υποστηριχθεί ότι η προσθήκη συμπληρωματικών θεραπειών όπως η χημειο ή ακτινοθεραπεία βελτιώνουν την επιβίωση, με την προϋπόθεση ότι η σταδιοποίηση είναι ακριβής.

Για τα στάδια II2 - IV η αρχική αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι η συστηματική χημειοθεραπεία η οποία και αποτελεί την ουσιαστικότερη θεραπευτική επιλογή, ενώ η εγχείρηση ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως κυτταρομοιωτική ή στις επιπλοκές από την χημειο- ή ακτινοθεραπεία.

Ως συμπέρασμα μπορεί να λεχθεί ότι η εγχείρηση για τα αρχικά στάδια NHL στομάχου συνιστά την πλέον επαρκή θεραπευτική μέθοδο με την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί ακριβής σταδιοποίηση.



---

## SUMMARY

---

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach is a well define clinicopathologic entity with a distinctive histological spectrum and clinical course and represents one of the most controversial areas of the modern oncology. Despite the large number of published series on PGL, the optimal management remains a matter of controversy, primarily because, the lack of prospective randomised trials, the variety of different histologic and staging systems, and different strategies in the treatment of this disease.

The purpose of our study was to analyse the results of the surgical treatment in early and advanced non Hodgkin's lymphoma of the stomach.

We retrospectively analysed sixty-five patients with primary gastric NHL who were managed in "Saint Savas" Hospital during the period between January 1977 - December 1996.

The medical records of all the above patients were reviewed and follow up information was obtained from out patients charts and phone interviews. Histologic material has reviewed and reestimated by two pathologists according to Isaacson classification system.

Breaking down the results for early stages (I - II<sub>1</sub>) radical resection seems to be beneficial with 2 year survival between 100% - 93%, and 5 year survival between 85% and 67% respectively. The addition of chemotherapy or radiotherapy in these stages does not seem to improve the overall survival.

Adversely for advanced stages (II<sub>2</sub> - IV) primary chemotherapy is the best choice for initial treatment, surgery beeing considered for cytoreduction or in cases of chemotherapy or radiotherapy induced complications.

In conclusion, considering the results of our study and compairing them with the results reported in the literature it appears that surgery consists the principal therapy of early stages of PGL with the prerequisite of accurate staging.

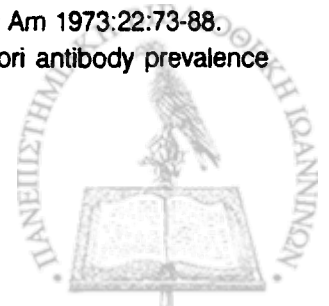


## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

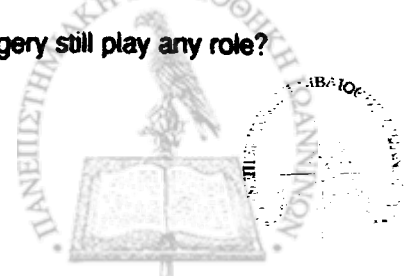
1. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in north-western Italy. *Lancet* 1992; 339:834-835.
2. Burgers JMV, Taal BG, Van Heerde P, et al. Treatment results of primary stage I and II non Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Radiother Oncol* 1988; 11:319-326.
3. Schwartz RJ, Connors JM, Schmidt N. Diagnosis and management of stage IE and stage IIE gastric lymphomas. *Am J Surg* 1993; 165:561-565.
4. Cushieri A. Malignant tumors of the stomach. *Prog Med* 1990; 81:374-386.
5. Rubin E, Farber JL. The gastrointestinal tract. In: Rubin E, Farber JL (eds). *Essential pathology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990:352-392.
6. A.C.Wotherspoon. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and helicobacter pylori. *Annu. Rev. Med* 1998;49:289-99.
7. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416.
8. Anon: National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of Working Formulation of clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-2135.
9. Cogliatti S, Schmid V, Schumacher U, et al. Primary gastric lymphoma. A clinicopathologic study of 145 patients. *Gastroenterol* 1991;101:1159-1170.
10. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-1275.
11. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falcon MR, et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338:1175-1176.
12. Boring CS, Squires TS, Tong T. *Cancer statistics*. CA 1992; 42:19.
13. Orlando R, Pastuszak W, Preissler PL et al. Gastric lymphoma: a clinicopathologic reappraisal. *Am J Surg* 1982; 143:450-55.
14. Sandler RS. Has primary gastric lymphoma become more common? *Clin Gastroenterol* 1984 ;6:101-107.
15. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 6:1283-87
16. D'Amore F, Brincker H, Gronback K, et al. Non Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features and prognosis. *J Clin Oncol* 1994; 12:1673-1684.
17. Brooks JJ, Enterline HT. Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study of 58 cases with long term follow-up and literature review. *Cancer* 1983; 51:701-711.
18. Burgess JN, Dockerty MB, Re Mine WH. Sarcomatous lesions of the stomach. *Ann Surg* 1979; 173:758-765.
19. Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 1985; 55:1060-73.
20. Cobbi PG, Diogini P, Barbier F et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary non Hodgkin's lymphomas: a report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 1990; 65:2528-36.
21. Hockey MS, Powell J, Grockert J et al. Primary gastric lymphoma. *BR J Surg* 1987; 74:483-87.
22. Rosen CB, VanHeerden JA, Martin JK et al. Is an aggressive surgical approach to the patients with gastric lymphomas warranted? *Ann Surg* 1987; 205:634-640.
23. Solidoro A, Payet C, Sanchez-Lihon J et al. Gastric lymphomas: chemotherapy as a primary treatment. *Semin Oncol* 1990; 6:218-225.



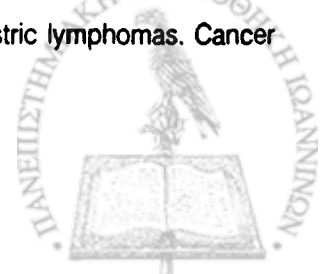
24. Taal BJ, Jager DH, Burger JMV et al. Primary non Hodgkin's lymphoma of the stomach: changing aspects and therapeutic choices. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:439-450.
25. Weingrad DN, Decosse JJ, Sherlock P et al. Primary gastrointestinal lymphoma: a 30 year review. *Cancer* 1982; 49:1258-1265.
26. Barnes N, Cartwright RA, O'Brien C et al. Spatial patients in electoral wards with high lymphoma incidence in Yorkshire Health region. *Br J Cancer* 1987; 56:169-172.
27. Weisenberger DD. Lymphoma malignancies in Nebraska: a hypothesis. *N Eng J Med* 1985; 70:300-305.
28. Pearce N, Reif JS. Epidemiologic studies of cancer in agricultural workers. *Am J Indus Med* 1990; 18:133-148.
29. Kelly SJ, Guidotti TL. Phenoxyacetic acid herbicides and chlorophenols ad the etiology of lymphoma and soft tissue neoplasms. *Pud Health Rev* 1989; 17:1-37.
30. Bond GG, Bodner KM, Cook RP. Phenoxy herbicides and cancer: insufficient epidemiologic evidence for a casual relationship. *Fund Appl Toxicol* 1989; 12:172-188.
31. Clark JW, Tucher MA, Green MH. Clinical and laboratory observations in a lymphoma family. *Cancer* 1987; 60:864-869.
32. Lynch HT, Marcus JN, Weisenberger D et al. Genetic and immunopathologic findings in a lymphoma family. *Br J Cancer* 1989; 59:622-626.
33. Genci KA, Buse M, Temnick B et al. High incidence of stomach cancer in relatives of patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Cancer Detect Prev* 1987; 1 (suppl.):121-125.
34. Kinlen LJ, Webstern ADB, Bird AG et al. Prospective study of cancer patients with hypergammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 2:263-266.
35. Yunis JJ. Chromosomal translocations and gene rearrangements in non Hodgkin's lymphomas. *Cancer Detec Prec* 1988; 12:291-296.
36. Eidt S, Stolte M, Fisher R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47:436-439.
37. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 1994; 25:1020-1029
38. Zukerberg LR, Ferry JA, Southern JF, et al. Lymphoid infiltrates of the stomach: evaluation of histologic criteria for the diagnosis of low-grade lymphoma on endoscopic biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:1087-1099.
39. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in helicobacter pylori infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24:577-583.
40. Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991; 325:1170-1171.
41. Benito C, Hernandez JL, Sola J et al. Lymphoma of the gastric stump: report of a case. *Surgery* 1991; 109:339.
42. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high grade lymphoma and low grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; 136:1153.
43. Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342:571-574.
44. Wyatt JL, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11:445-462.
45. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B et al. Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter Pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328:308-312.
46. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of Helicobacter Pylori infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-708.
47. The Eurogast Study Group. An International Association between helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341:1359-1362.
48. Holcombe C. Helicobacter pylori: the African enigma. *Gut* 1992; 33:429-431.
49. Megraud F: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1973;22:73-88.
50. Forman D, Sitas F, Newell DG, et al: Geographic association of Helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46:608-611.



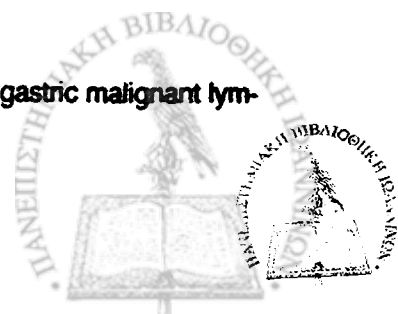
51. Parsonnet J, Hansen S, Rodriquez L: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N.Engl J Med* 1994; 330:1267-70.
52. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11:445-462.
53. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of the thyroid gland and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19:1315-1326.
54. Wotherspoon AC, Hardmanlea S, Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the human conjunctiva. *J Pathol* 1994; 174:33-37.
55. Smith J, Helwig E. Malignant lymphomas of the stomach (Abstract). *Am J Pathol* 1958; 34:553.
56. Pinotti J, Roggero E, Zucca E, et al. Primary low-grade gastric MALT lymphoma. *Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:393.
57. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345:1591-94.
58. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K: *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma: A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1996;79:3-11.
59. Xu WS, Ho FCS, Ho J, et al: Pathogenesis of gastric lymphoma: The enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 1997;8:41-44(Suppl 2).
60. 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* 1993; 342:575-577.
61. Isaacson P. Gastric lymphoma and *helicobacter pylori*. *N Engl J Med* May 5, 1994: 1310-1311.
62. Moore I, Wright DH. Primary gastric lymphoma tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: a histological and immunohistochemical study of 36 cases. *Histopathology* 1984, 8:1025.
63. Isaacson PG, Spencer J, Finn T. B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 1986; 17:72.
64. Shutze WP, Halpern NB. Gastric lymphoma. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:33.
65. Montalban C, Castrillo JM, Abaira V, et al. Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995;6:355-362.
66. Taal BG, Boot H, van-Heerde P et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 1996;39:556-561.
67. Moore J, Wright DH. Primary gastric lymphoma tumor of mucosa-associated lymphoid tissue: an histological and immunohistochemical study of 36 cases. *Histopathology* 1984; 8:1025.
68. List AF, Greer JR, Cousar JC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1125-1133.
69. Jaser N, Sivula A, Franssila K. Primary gastric non Hodgkin's lymphoma in Finland. 1972-1977: clinical presentation and results of treatment. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:1052-1059.
70. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992; 102:1628-1638.
71. Taal BG, Burgers JMV, Heerde PV, et al. The clinical spectrum and treatment of primary non Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Ann Oncol* 1993; 4:839-846.
72. Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non Hodgkin's lymphoma. The Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol* 1993; 4:831-837.
73. Amer MH, El-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994;106:846-858.
74. Rosenfelt F, Rosenberg SA. Diffuse histiocytic lymphoma presenting with gastrointestinal tract lesions: the Stanford experience. *Cancer* 1980; 45:2188-2193.
75. Dawson IMP, Comes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract: report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49:80-89.
76. Pytel J, Sigon R, Bidoli E, et al. Primary gastric non Hodgkin's lymphoma. Does surgery still play any role? *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:525-526.



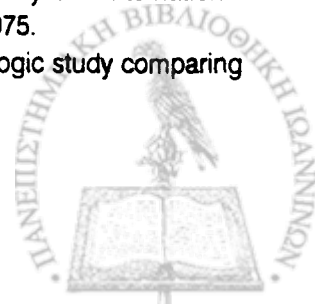
77. Stergiou G, Malamos N, Matsouka C, et al. Primary non Hodgkin's lymphoma in the stomach and intestine. *Iatriki* 1993; 64(1): 57-63.
78. Suekane H, Iida M, Kuwano Y, et al. Diagnosis of primary early gastric lymphoma. *Cancer* 1993; 71:1207-1213.
79. Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn D et al. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: a review of 100 cases. *Ann Surg* 1969; 170:232-38.
80. Rolatinez A, D' Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 397-400.
81. Kosling S., Stengruber K, Heywang-Kobrunner SH, et al. Spiral CT of the stomach in hypotonia. *Eur Radiol* 1995; 5: 255-258.
82. Morson BC, Dawson IMP. Non epithelial tumors. In: Morson BL, Dawson IMP (eds). *Gastrointestinal pathology* 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990; 170-79.
83. Tada M, Shimada M, Murakami F. Development of the strip-off biopsy. *Gastrointestinal endosc* 1984; 26: 833-39.
84. Karita M, Tada M, Okita K, et al. Endoscopic therapy for early colon cancer: The strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc* 1991; 1: 128-32.
85. Nakamura S, Iida M, Suekane H, et al. Endoscopic removal of gastric lipoma, diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 619-21.
86. Halpert RD, Feczko PJ. Role of radiology in the diagnosis and staging of gastric malignancy. *Endoscopy* 1993; 25: 39-45.
87. Spinelli P, Lo Gullo C, Pizzetti P. Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy* 1980; 12: 211-14.
88. Schuder G, Hildebrandt V, Kreiber-Haag D et al. Role of endosonography in the surgical management of non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1993; 25: 509-12.
89. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25: 502-08.
90. Galetti G, Ferrari A, Brachi F et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 113: 14-27.
91. Ziegler K, Sannft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography and intraoperative assesment in TNM staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 604-10.
92. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A, et al. Staging and follow up of primary gastric lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 719-24.
93. Aibe T, Okita K, Takemoto T. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 6-15.
94. Galetti GC, Lorena Z, Bolondi L, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. *Surgery* 1988; 103: 315-20.
95. Fischbach W, Kolve ME, Wilms K, for the Multicenter Study Group "Gastrointestinal Lymphoma". Endoscopic and clinicopathological features of primary gastric lymphoma (ogNHL). Results of the German - Austrian prospective multicenter study. *Gastroenterol* 1996; 110:A512.
96. Sackman M, Morgner A, Rudolph R et al. Regression of MALT lymphoma following eradication of helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterol* 1996; 110:A586.
97. Hermanek P, Sogin LH. *UICC TNM classification of malignant tumors* (4th ed.). Berlin: Springer - Verlag, 1987.
98. Kitamura K, Yamaguchi T, Ocamoto K, et al. Early gastric lymphoma: a clinicopathologic study of ten patients. Literature Review and Comparison with Early Gastric Adenocarcinoma. *Cancer*, March 1, 1996; V 77/5:850-857.
99. Seo S, Binkley WB, Wurner FCS, et al. A combined morphologic and immunologic approach to the diagnosis of gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 1982; 49:493-501.
100. Economopoulos T, Alexopoulos N, Stathakis S, et al. Primary gastric lymphoma. The experience of a General Hospital. *Br J Cancer* 1985; 52:391-397.
101. Shiu MH, Wisce LZ, Pinna A, et al. Recent results of multimodal therapy of gastric lymphomas. *Cancer* 1986; 1389-1399.



102. Jones RE, Willis S, Innes DJ, et al. Primary gastric lymphoma. *Am J Surg* 1988; 155:118-123.
103. Mohri N. Primary gastric non Hodgkin's lymphomas in Japan. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411:459-466.
104. Kitoh T, Sakamoto J, Yasui K, et al. Surgical treatment for gastric lymphoma at early stage. *Geka* 1987; 49:1023-1028.
105. Kannda H, Hachisuka K, Yamaguchi A, et al. A study of treatment and prognostic factor for gastric lymphoma. *Jpn J Cancer Clin* 1988; 34:1568-1571.
106. Abe M, Okamoto T, Motohashi H, et al. Surgical evaluation for malignant lymphoma of the stomach. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1988; 21:20-25.
107. Kitamura M, Arai K, Miyashita K, et al. Surgical Treatment and Post-Operative Adjuvant Chemotherapy in Gastric Malignant Lymphoma. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1990; 23:2215-2220.
108. Yamaguchi H, Yoshida S, Oguro Y. Endoscopic Diagnosis of Malignant Lymphoma of the stomach. *Endoscopia Digestiva* 1991; 3:1285-1290.
109. Banndoh T, Isoyama T, Toyoshima H. A study of surgical results of malignant gastric lymphoma and factors affecting its prognosis. *J Jpn Soc Clin Surg* 1992; 53:26-42.
110. Shimohira M, Tsukamoto J, Gotoh H, et al. New staging system and prognosis of primary gastric malignant lymphoma. *Gastroenterology* 1992; 17:377-383.
111. Sakamoto E, Nakajima T, Ota K, et al. Clinicopathological study of gastric malignant lymphoma. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1992; 25:985-991.
112. Furukawa H, Kusakabe H, Hiratsuka M, et al. A clinicopathological study on malignant lymphoma of the stomach. *Geka Chiryō* 1993; 68:774-778.
113. Kawaguchi M, Mori M, Sanji T, et al. Changes in Endoscopic Diagnosis of Primary Malignant Lymphoma of the stomach. *Stomach and Intestine* 1993; 28:1053-1063.
114. Oleagoitia JM, Echevarra A, Santidnan JI, et al. Early gastric cancer. *Br J Surg* 1986; 73:804-806.
115. Bringaze WL, Chappuis CW, Cohn I, et al. Early gastric cancer. *Ann Surg* 1986; 204:103-107.
116. Lehnert T, Sternberg SS, Sprossmann M, et al. Early gastric cancer. *Ann J Surg* 1989; 157:202-207.
117. Echardt VF, Giebler W, Kanzler G, et al. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. *Gastroenterology* 1990; 98:708-714.
118. Guadagni S, Reed PI, Johnston BJ, et al. Early gastric cancer: follow-up after gastrectomy in 159 patients. *Br J Surg* 1993; 80:325-328.
119. Heesakkers JPFA, Gourma DJ, Thunnissen FBJM, et al. Non radical therapy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1994; 81:551-553.
120. Furukawa H, Iwanaga T, Ichikawa T, et al. Gastric resection and lymph nodes dissection for early gastric cancer. *Gerka Chiryō* 1984; 50:445-449.
121. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, et al. Complete Ten-Year Postgastrectomy Follow-up of Early Gastric Cancer. *Am J Surg* 1989; 158:14-16.
122. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, et al. Radical Surgery for Gastric Cancer. *Cancer* 1989; 64:2053-2062.
123. Kitoh T, Yakamura Y, Hirai T, et al. Surgical treatment for early gastric cancer (in Japanese). *Jpn J Gastroenterol Surg* 1989; 22:24-31.
124. Inoue K, Tobe T, Kan N, et al. Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg* 1991; 78:818-821.
125. Sano T, Kobori O, Muto T. Lymph node metastasis from early gastric cancer: endoscopic resection of tumour. *Br J Surg* 1992; 79:241-244.
126. Maehara Y, Okuyama T, Oshiro T, et al. Early carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:593-587.
127. Yasui A, Hirase Y, Miyake M, et al. Pathology of superficial spreading type of gastric cancer. *Stomach and Intestine* 1973; 8:1305-1310.
128. Tagaki K. Primary gastric lymphoma (in Japanese). *Naika* 1987; 60:1258-1265
129. Kitoh T, Yamamura Y, Hirai T, et al. A clinical study on superficial spreading type of gastric malignant lymphoma. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1992; 25:2455-2459.

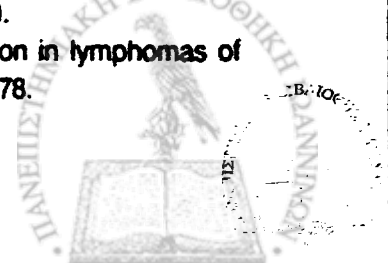


130. Ishido T, Nishizawa M, Nishimata Y, et al. Assessment of new macroscopical classification of gastric malignant lymphoma. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82:1271-1276.
131. Kitamura M, Arai K, Miyashita K. Surgical approach for early gastric cancer with special reference to lymph metastasis. *Jpn Gastroenterol Surg* 1991; 24:21-7.
132. Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer. *Stomach and Intestine* 1993; 28:139-146.
133. Moreaux J, Bougaran J. Early gastric cancer. *Ann Surg* 1993; 217:347-355.
134. Senno K, Hirota E, Komatsu M, et al. Clinicopathologic study for 32 cases of primary gastric lymphoma. *Jpn J Cancer Clin* 1980; 26:537-547.
135. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, et al. Recurrence in early gastric cancer. *Surgery* 1990; 107:489-495.
136. Suzuki H, Kitamura Y, Sasagawa T, Tetsuka H, et al. A study of reasonable lymph node dissection for early gastric cancer. *Geka Chiryu* 1991; 64:311-320.
137. Nakamura K, Sugano H, Kamakura K, et al. Malignant lymphoma of the gastro-intestinal tract. Report of 41 cases and review of the literature. *Stomach and Intestine* 1973; 8:177-186.
138. Takemoto N, Baba Y, Shimizu H, et al. Endoscopic findings of malignant lymphoma of the stomach with reference to differentiation form RLH. *Digestiva Endoscopia* 1991; 3:1291-1302.
139. Noguchi Y, Ohta H, Takagi K, et al. Synchronous multiple early gastric carcinoma: a study of 178 cases. *World J Surg* 1985; 9:786-793.
140. Nashimoto A, Tanaka K, Miyashita K, et al. Clinicopathological study for early gastric cancer – Indication of conservative and radical endoscopic treatment for early gastric cancer. *J Jp Surg Soc* 1988; 89:1780-1787.
141. Iwashita A, Nomiya Y, Kitamura K. Clinicopathological findings of synchronous multiple gastric cancer. *Geka* 1994; 56:143-149.
142. Ohta H, Tagasi K, Ohashi I, et al. Studies of the 1000 cases of early gastric cancer – with special reference to macroscopic classification. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1981; 14:1399-1408.
143. Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, et al. Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Am J Surg* 1988; 155:476-480.
144. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79:245-247.
145. Tagaki K, Yakamoto H, Kishimoto H, et al. Malignant lymphoma of the stomach: surgical treatment and its results. *Stomach and Intestine* 1981; 16:493-501.
146. Tomasi TB. Mechanisms of immune regulation at mucosal surfaces. *Rev Infect Dis.* 1983;5(4):784-92.
147. Ανδρουλάκη Α. Πρωτοπαθή μη Hodgkin λεμφώματα στομάχου. Διαγνωστική προσέγγιση της ενδοσκοπικής βιοψίας. Αρχεία παθολογικής ανατομικής 1999- 1-Παράρτ 2- 60-68.
148. Kagnoff MF. Immunology and disease of gastrointestinal tract. In Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease*. Philadelphia, Saunders, 1989;114-144.
149. Bjerke K, Brandtzaeg P, Fausa O. T cell distribution is different in follicle- associated epithelium of human Peyer's patches and villous epithelium. *Clin Exp Immunol* 1988; 74:270-75.
150. Spencer J, Finn T, Isaacson PG. Human Peyer's patches: an immunohistochemical study. *Gut* 1986; 27:405-410.
151. Wolf JL, Bye W.A. The membranous epithelial (M) cell and the mucosal immune system. *Annu Rev Med* 1984; 35:95-112.
152. Sternberg S. *Histology for Pathologist*. Raven Press, New York, 1992.
153. Isaacson PG: Recent Developments in our understanding of Gastric Lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996, 20 (Suppl 1):1-7.
154. Berard CW. Reticuloendothelial system. An overview of neoplasia. In: Rebeck JW, Berard CW, Abe MR (eds). *The reticuloendothelial system*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1975:301-317.
155. Rappaport H, Braylan RC: Changing concepts in the classification of malignant neoplasms of the hematopoietic system. In Rebeck JW, Berard CW, Abl MR: *The reticulo-endothelial system*. International Academy of pathology. Monograph # 16 pp 1-19. Baltimore, Williams and Wilkins 1975.
156. Nathwani B, Kim H, Rappaport H, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. A clinicopathologic study comparing two classifications *Cancer* 1978; 41: 303-25.

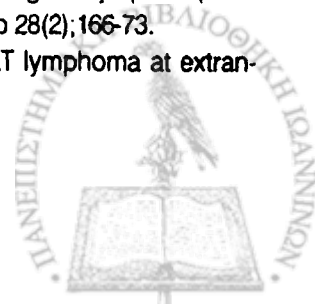




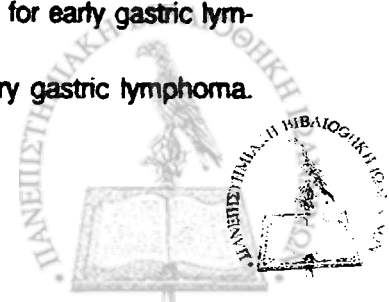
157. The non Hodgkin's lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classification of non Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49:2112-2135.
158. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-503.
159. Stanfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1:292-293.
160. Dorfman RF. Classification of non Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1974; 1:1295-1296.
161. Henry K, Bennett MH, Farrer-Brown G. Classification of the non Hodgkin's lymphomas. In: Athony PP, Woolf N (eds). *Recent advances in histopathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978; 10:275-302.
162. Morton J.E, Leyland N.J, Vauglan G, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. *Br. J. Cancer* 1993; 67: 776-82.
163. Mathe G, Rappaport H, O'Connor GT, et al. Histological and cytological typing of neoplastic disease of haematological and lymphoid tissues. WHO International Histological Classification of Tumours. Geneva: WHO, 1976: No 14.
164. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
165. Lennert K in collaboration with Stein H. *Histopathology of non Hodgkin's lymphomas*. Berlin: Springer-Verlag, 1981.
166. Stanfeld AG. *Lymph node biopsy interpretation*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.
167. Hoshida Y, Kusakabe H, Furukawa H, et al. Reassessment of gastric lymphoma in light of the concept of mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1997; Sep 15; 80(6):1151-58.
168. Isaacson P, Wright DH, Judd MA, et al. Primary gastrointestinal lymphomas. A classification of 66 cases. *Cancer* 1979; 43:1805-19.
169. Isaacson P.G, Spencer D, Wright D.H. Classifying primary gut lymphomas. *Lancet* 1988; 2: 1148-49.
170. Bateman AC, Wnght DH. Epitheliotropism in high grade lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue. *Histopathol* 1993;23:409-15.
171. Montalban C, Manzanol A, Castrillo JM, et al. Low grade gastric B-cell MALT lymphoma progressing into high grade lymphoma. Clonal identity of the two stages of the tumor, unusual bone involvement and leukemic dissemination. *Histopathology* 1995; 27:89-91.
172. Wyatt JL, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988;23;(Suppl 142):44-49.
173. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in the antral mucosa: immune response to *campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42:1269-71.
174. Ichiyoshi Y, Toda T, Nagasaki S, et al. Surgical approaches in primary gastric lymphoma and carcinoma. *Int Surg* 1993;78:103-106.
175. Isaacson PG, Norton AJ. *Extranodal lymphomas*. Edinburg: Churchill Livingstone 1994.
176. Papadaki L, Wotherspoon AC, Isaacson PG. The lymphoepithelial lesion of gastric low grade B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue(MALT); an ultrastructural study. *Histopathol* 1992;21:415-21.
177. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. Low grade gastric B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue(MALT); a multifocal disease. *Histopathol* 1992;20:29-34.
178. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Follicular colonization in B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1991;15:819-28.
179. Jacobs DS. Primary malignant lymphoma and pseudolymphoma. *Am J Pathol* 1963;40:379-394.
180. Perez CA, Dorfman RF. Benign lymphoid hyperplasia of the stomach and duodenum. *Radiol* 1966;57:505-10.
181. Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, et al. A genotypic study of low grade B cell lymphomas, including lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *J Pathol* 1990;162:135-40.
182. Horsman D, Gascoyne R, Klasa R, et al. t(11;18)(q21;q21.1); a recurring translocation in lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue(MALT). *Genes Chromosom. Cancer* 1992;77:74-78.



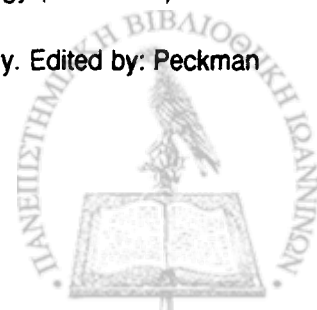
183. Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, et al. Cytogenetic study of B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer Genet. Cytogenet* 1992;58:35-38.
184. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low grade B cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:575-77.
185. Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Numerical abnormalities of chromosomes 3 and 7 in lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue and the splenic marginal zone. *Lab Invest* 1994;70:124A.
186. Bateman AC, Wright DH. Epitheliotropism in high grade lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1993; 23:409-415.
187. Inagaki H, Nowaka M, Nagaya S et al. Monoclonality in gastric lymphoma detected in formalin fixed, paraffin-embedded endoscopic biopsy specimens using immunohistochemistry, in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Diag Molec Patho* 1995; 4:32-38.
188. Peng H, Du M, Diss TC, et al. Genetic evidence for a clonal link between low and high grade components in gastric MALT B-cell lymphoma. *Histopathol* 1997; May 30(5);425-29.
189. Kluin PM, Van Krieken JHJM, Kleiverda K, et al. Discordant morphologic characteristics in B-cell lymphomas in bone marrow and lymph node biopsies. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:50-66.
190. Warnke RA, Weiss LM, Chan JKC, et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. Chapter 17. Armed Forces Institute of Pathology. Bethesda 1995.
191. De Jong D, Voetdik BMH, Beverstock GC, et al. Activation of the C-myc oncogene in a precursor B-cell blasts crisis of follicular lymphoma presenting as a composite lymphoma. *N Engl J Med* 1983; 318:1373-1378.
192. Mc Cormick C, Philp E, Mansi J, et al. Clonal analysis of three morphologically distinct lymphomas occurring in the same patient. *J Clin Pathol* 1994; 47:1038-1042.
193. Wickert RS, Weisenburger DP, Tierens A, et al. Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large cell lymphoma of B lineage. *Blood* 1995; 86:2312-2320.
194. Spencer J, Diss TC, Isaacson PG. Primary B cell gastric lymphoma. A genotypic analysis. *Am J Pathol* 1989;135:557-564.
195. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. Helicobacter pylori specific tumor infiltrating T cells provide contact dependant help for the growth of malignant B cells in low grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-27.
196. Dixon MF. The gastric lymphomas and the role of helicobacter pylori in tumor development. Have criteria been set for diagnosis? In: Hurt RH and Tytgat GNS (eds): *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*, 1996. Ottawa 1996, in press.
197. Algara P, Martinez P, Sanchez L et al. The detection of B-cell monoclonal population by polymerase chain reaction. Accuracy of approach and application in gastric endoscopic biopsy specimens. *Hum Pathol* 1993; 24:1184-1188.
198. Almasri NM, Zaer FS, Iturraspe JA, et al. Contribution of flow cytometry to the diagnosis of gastric lymphomas in endoscopic biopsy specimens. *Mod Pathol* 1997; Jul 10(7); 650-56. *Αρχεία*.
199. Fend F, Schwaiger A, Weyrer K et al. Early diagnosis of gastric lymphoma. Gene rearrangement analysis of endoscopic biopsy samples. *Leukemia* 1994; 8:35-39.
200. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC et al. Diagnosis and post-treatment follow up of helicobacter pylori-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996; 87:1255-1260.
201. Calvert RJ, Evans PAS, Randerson JA et al. The significance of B-cell clonality in gastric lymphoid infiltrates. *J Pathol* 1996; 180:26-32.
202. HSI ED, Greenson JK, Singleton TP et al. Detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement chain reaction in chronic active gastritis associated with helicobacter pylori. *Hum Path* 1996; 27:290-296.
203. Torlakovic E, Cherwitz DL, Jessurun J, et al. B-cell gene rearrangement in benign and malignant lymphoid proliferations of mucosa associated lymphoid tissue and lymph nodes. *Hum Pathol* 1997; Feb 28(2);166-73.
204. Harris N, Isaacson P. What are the criteria for distinguishing MALT from non MALT lymphoma at extranodal sites. *Am. J. Clin. Pathol* 1999;111(suppl 1);s126-s132.



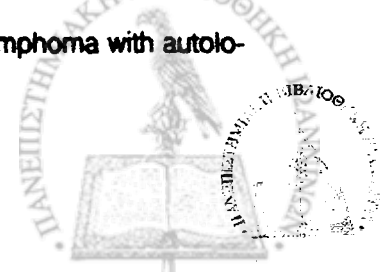
205. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, et al. Stomach conservation in IE and IIE gastric NHL. *J Clin Oncol* 1990, 8:266-271.
206. Rackner VI, Thirlby RC, Ryan JA, et al. The role of surgery in multinodal therapy for gastrointestinal lymphoma. *Am Surg* 1991, 161:570-575.
207. Flemming ID, Mitchell S, Dilawari R. The role of surgery in the management of gastric lymphoma. *Cancer* 1982, 49:1135-42.
208. Steward WP, Harris M, Wugstaff J et al. A prospective study of the treatment of high grade histology NHL involving the gastrointestinal tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985, 21:1195-200.
209. Talamonti MS, Dawes LG, Joehl RJ et al. Gastrointestinal lymphoma: A case for primary surgical resection. *Arch Surg* 1990, 125:972-76.
210. Al-Sheneber I, Shibata H. Primary gastric lymphoma. *Cancer Control Vol 4 No 3 May-June 1997*; 245-253.
211. Bolondi L, Casanova P, Galetti G, et al. Primary gastric lymphoma versus gastric carcinoma: endoscopic US evaluation. *Radiology* 1987;165:821-26.
212. Galetti G, Barbara L. Gastric lymphoma: difficult to diagnose, difficult to stage? *Endoscopy* 1993;25:528-30.
213. Sandler RS. Primary gastric lymphoma: A review. *Am J Gastroenterol* 1984, 79: 621-625.
214. Norton L, Simon R. Tumor size sensitivity to therapy and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 1977, 61: 1307-1317.
215. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, et al. Curability of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma with combined surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:3-9.
216. Feil A, Wenzl E, Radaskiewicz S, Schiessel R. Das non-Hodgkin's lymphoma des magens: Chirurgische therapie und prognose. *Wien Klin Wochenschr* 1987;99:426-30.
217. Lim FE, Hartman AS, Tan GC, et al. Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 1977, 39:1715-1720.
218. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Gastrointestinal lymphoma in China: A retrospective analysis. *Hematol Oncol* 1987, 5:15-126.
219. Danova M, Riccardi A, Vadala G, et al. Rapid response to chemotherapy of an enormous gastric lymphoma. *Riv It Biol Med*, 5:227-231.
220. Paulson S, Sheelan RC, Stone MJ et al. Large cell lymphomas of the stomach. Improved prognosis with complete resection of all intrinsic gastrointestinal disease. *J Clin Oncol* 1983;1:263-69.
221. Barsilay J, Raowsky E. Gastric lymphoma: A clinical study of 28 cases and evaluation of prognostic factors. *Clin Oncol* 1984;10:233-40.
222. Ravaioli A, Amadori M, Faedi M et al. Primary gastric lymphoma. A review 45 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1461-65.
223. Vereet PR, Borchard F, Stoltzing H, et al. Stellenwert der Gastrectomie in multimodalen therapiekonzept des primären Non-Hodgkin's-Lymphomes des Magens. *Langenbecks Arch Chir* 1990;375:151-55.
224. Seifert E, Schulte F, Stolte M. Long term result of treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Z Gastroenterol* 1992;30:505-8.
225. Johnsson A, Brun E, Akerman M, et al. Primary gastric non-Hodgkins lymphoma. A retrospective clinicopathologic study. *Acta Oncol* 1992;31:525-31.
226. Pinotti G, Novario R, Berrino F, et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma in a population based registry. *Haematologica* 1992; 77:405-12.
227. Valicenti RK, Wasserman TH, Kucik NA. Analysis of prognostic factors in localized gastric lymphomas. The importance of bulk of disease. *IntJ Rad Oncol Biol Physics* 1993;27:591-98.
228. Pasini 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* 1994;30A:33-36.
229. Bartlett DL, Karpeh MS, Filippa DA, et al. Long term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996;223:53-62.
230. Shimodaira M, Tsukamoto T, Niwa Y, et al. A proposed staging system for primary gastric lymphoma. *Cancer* 1994;73:2709-15.



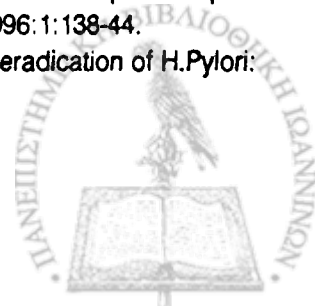
231. Akaza K, Motoori T, Nakamura S, et al. Clinicopathologic study of primary gastric lymphoma of B cell phenotype with special reference to low grade B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue among the Japanese. *Pathol Intern* 1995;45:832-45.
232. Nacamura S, Akazawa K, Yao T, et al. A clinicopathologic study of 233 cases with special reference to evaluation with the MIB-1 index. *Cancer* 1995;76:1313-24.
233. Nemeth A, Gabriel F, Martinoli S. La diagnostica dei linfomi gastrici primitivi. *Min. Chir* 1992;47:295-302.
234. Bonadonna C, Valagussa P. Should lymphomas of gastrointestinal tract be treated differently from other disease presentations? *Eur J Clin Oncol* 1986, 22:1295-1299.
235. Rossini F, Poyliani EM, Pioltelli R, et al. Surgery and chemotherapy in the treatment of gastric NHL. *Prog Med* 1990, 81:448-452.
236. Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter Ph, Delmer A, et al. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterol* 1993;105:1662-71.
237. Caravati F, Furlan L, Ginelli S, et al. Il rudo della chirurgia nei linfoma primitivo dello stomaco. *Chirurgia* 1994;7:498-502.
238. Ben-Yosef R, Hoppe RT. Treatment of early stage gastric lymphoma. *J Surg. Oncol* 1994;57:78-86.
239. Manfe AZ, Bonea M, Fornasiero A, et al. Linfoma gastrico primitivo. Analisi clinica e prognostica della nostra esperienza di 20 ani di litteratura. *Min Chir* 1989;44:1325-33.
240. Muller AF, Maloney A, Jenkins, et al. Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut* 1995;36:679-83.
241. Dorfmann RF. Pathology of the non-Hodgkin's lymphoma: a new classification. *Cancer Treat Rep* 1997;61:947-49.
242. Mittal B, Wassermann TH, Griffith RC. NHL of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1983, 78:780-787.
- 242A. Kelessis N, Vassilopoulos P.P., Lambrinakis P, et al. Treatment-related acute gastric bleeding managed succesfully with surgical devascularization. *J Surg. Oncol* 2000; 74: 138-40.
243. Romagueara JE, Velasquez WS, Silvermintz KB et al. Surgical debulking is associated with improved survival in stage I-II diffuse large cell lymphomas. *Cancer* 1990, 66:267-272.
244. Shiu MH, Karas M, Nisce L, et al. Management of primary lymphoma. *Ann Surg* 1982, 195:196-202.
245. Bellesi G, Alterini R, Messori A et al. Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary gastrointestinal intermediate or high grade NHL. *Br J Cancer* 1989, 60:244-248.
246. Sheridan WP, Medley G, Brodie GN. NHL of the stomach: A prospective pilot study of surgery plus chemotherapy in early and advanced disease. *J Clin Oncol* 1985, 3:495-500.
247. Hermann R, Panahon AM, Barcos MOP, et al. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-22.
248. Pologeorgis G, Agnantis N, Economou G. Prognostic factors of gastric non-Hodgkin's lymphoma of the adult. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1993; 19:549-559.
249. Azab MB, Henry - Amar M, Rougier PH, Bognel C. et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkins lymphoma. A multivariate analysis, report of 106 cases, and review of the literature. *Cancer* 1989: 64: 1208-1217.
250. Bozzetti F, Audisio RA, Fissi S et al. Ruolo della chirurgica nel trattaento del linfoma gastrico primitivo. *Argomenti di Oncologica* 1991;12:413-22.
251. McNeer G, Berg JW. The clinical behavior and management of primary malignant lymphoma of the stomach. *Surgery* 1995;46:829-40.
252. Boot H, deJong D, van Heerde P, et al. Role of helicobacter pylori eradication in high grade MALT lymphoma. *Lancet* 1995;346:448-49.
253. Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al: Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. Comparison of treatment modalities. *Cancer* 1984: 54:2330-37.
254. Longo, 1993. *Lymphocytic lymphomas: Cancer principles and practice of Oncology* (4th edition). Edited by: De Vita VT Jr, Helliman S, Rosenberg SA. JB Lippincott, Co Philadelphia.
255. Cavaliili, 1995. *Non Hodgkin's lymphoma in adults*. Oxford Text Book of Oncology. Edited by: Peckman M, Pinedo HM and Veronesi V.



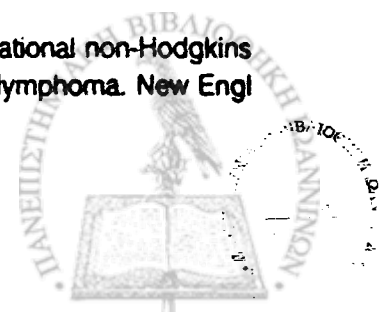
256. Salles G, Herbrecht R, Tilly H, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with LNH-84 regimen. A study of the Groupe d'Etude des Lymphomes Aggressifs. *Am J Med.* January 1991; 90(1):77-84.
257. Hammel P, Haioun C, Chaumette M-Th, et al. Efficacy of single agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma with predominant gastric expression. *J.Clin.Oncol* 1995;13:2524-29.
258. Haim N, Leviot M, Ben-Arieh Y, et al. Intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: A prospective study of non surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. *Leukemia and Lymphoma* 1995;17:321-26.
259. Donohue HJ, Habermann T. The management of gastric lymphoma. *Surg Oncol Clin North Am*, April 1993:213-232.
260. Shepherd FA, Evans WK, Kutas G et al. Chemotherapy following surgery for stages IE and IIE non Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 6:253, 1988.
261. Valcenti RK, Wasserman TH, Kucik NA. Analysis of prognostic factors in localized gastric lymphoma: the importance of bulk of disease. *Int. J. Radiat Oncol Biol Physics* 1993;27:591:98.
262. Goldie JH, Coldman AJ, Gudauskas GA. Rationale for the use of alternating non cross resistant chemotherapy. *Cancer Treat Pep* 66:439, 1982.
263. Gottlieb JA, Guterman JU, McCredie KB, et al. Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. *Cancer Res* 1973;33:3024-28.
264. Gordon LJ, Harrington D, Anderson J, et al. Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med*;1992;327:1342-49.
265. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Engl. J. Med* 1993;328:1002-6.
266. Sonnen R, Calavrezos A, Grimm HA, et al. Kombinierte Konservative Behandlung von lokalisierten Magenlymphomen. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:863-68.
267. Schein PS, De Vita VT Jr, Hubbard S et al. Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 85:417, 1976.
268. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOM). *J Clin Oncol* 1:91, 1983.
269. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. 5-year update of the Minal Cancer Institute randomized trial of high dose sequential (HDS) vs MACOP-B therapy for diffuse large cell lymphomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:373a, 1994.
270. Danieci L, Wong G, Koziner B et al. Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 46:5372, 1986.
271. Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL et al. Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood* 74:551, 1989.
272. Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell lymphoma treated with M-BACOD or M-BACOD. *Ann Intern Med* 104:757, 1986.
273. Colffler B, Brousse N, Peuchmaur M et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with LNH-86 regimen. *The GELA Ann Oncol* 1:45, 1990.
274. Kwak LW, Wilson M, Weiss LM et al. Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large cell lymphomas. The Stanford experience. *J Clin Oncol* 9:1426, 1991.
275. Swan F, Velasquez W, Tucker S et al. A new serologic staging system for large cell lymphomas based on initial B2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7:1518, 1989.
276. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S et al. Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 67:792, 1993.
277. Press OW, Eary JP, Appelbaum FR et al. Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 329:1219, 1993.



278. Press O, Eary J, Martin P et al. A phase II study of iodine-131 labeled anti-CD20 (B1) antibody therapy with bone marrow transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:388a, 1995.
279. Stewart WP, Harris M, Wagstaff J et al. A prospective study of the treatment of high grade histology non Hodgkin's lymphoma involving the gastrointestinal tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985, 21:1195-1200.
280. Cabanillas F, Burke JS, Smith TC et al. Factors predicting for response and survival in adults with advanced non Hodgkin's lymphoma. *Arch Intern Med* 138:413, 1978.
281. Armitage JO, Fyle MA, Lewis J. Long term remission durability and functional status of patients treated for diffuse histiocytic lymphoma with the CHOP regimen. *J Clin Oncol* 7:898, 1984.
282. Solar-Celigny P, Chastang C, Herrera A et al. Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 83:1075, 1987.
283. Dixon DO, Neilan B, Jones SE et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma. The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 4:295, 1986.
284. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Medicine* 1995;122:767-69.
285. Stolte M, Eidt S, Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *H. Pylori*. *Lancet* 1993;342:568.
286. Stolte M, Morgner A, Meining A, et al. Clinical presentation, diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* related gastric lymphoma. In Hunt RH and Tytgat GNJ (eds) *Helicobacter pylori: Basic mechanisms to clinical cure* 1996. Ottawa 1996.
287. Zucca E, Roggero E. Biology and treatment of MALT lymphoma: the state of the art in 1996. *Ann Oncol* 1996;7:787-92.
288. De Boer WA, Tytgat GNJ. How to treat *Helicobacter pylori* infection. Should treatment strategies be based on testing bacterial susceptibility. *Eur J Gastr Hepatol* 1996;8:709-16
289. Wotherspoon AC, Doglioni C, Boni N, et al. Antibiotics treatment for low grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994;343:1503.
290. Musshoff K. Klinische stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin Lymphome. *Strahlentherapie* 1997;153:218-21.
291. Graham DY, de Boer WA, Tytgat GNJ. Choosing the best anti-*Helicobacter pylori* therapy. Effect of antimicrobial resistance. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1072-76.
292. Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-95.
293. Cammarota G, Montaldo M, Tursi A, et al. *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low grade gastric lymphoma. *Lancet* 1995;345:192.
294. Thiede C, Alpen B, Morguez A, et al. Monoclonal PCR after histologic remision in gastric low grade MALT B-cell lymphoma. A common phenomenon. *Blood* 1997;(Suppl 1 abstr 1740) 90;391a.
295. Van der Hulst RWM, Rauw EAJ, Koycu B, et al. *H. Pylori* reinfection is virtually absent after succesfull eradication analysed by DNA-fingerprinting. *J Inf Dis* 1997: in press.
296. Blecker U, McKeithan TW, Hart J, et al. Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterol* 1995;109:973-77.
297. Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, et al. Regression of gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994;107:1835-38.
298. Moayyedi P, Sahay P, Tompkins DS, et al. Efficacy and optimum dose of omeprazole in a new 1- week triple therapy regimen to eradicate *H.Pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:835-40.
299. Labenz J, Stolte M, Ruhl GH, et al. One week low-dose triple therapy for the eradication of *H.Pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:9-11.
300. Jaup BH, Norby A. Low dose, short-term triple therapy for cure of *H.Pylori* infection and healing of peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 1995;90:943-45.
301. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *H.Pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH 1 study. *Helicobacter* 1996;1:138-44.
302. Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week low-dose triple therapy for eradication of *H.Pylori*: a large multicentre, randomised trial{abstract}. *Gastroenterol* 1996;110:A198.



303. Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, et al. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of H.Pylori infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997(in press).
304. Fischbach W, Kestel W, Kirchner T, et al. Malignant lymphomas of the upper gastrointestinal tract. Results of a prospective study in 103 patients. *Cancer* 1992;70:1075-80.
305. Randall J, Obeid ML, Blackledge GRP. Hemorrhage and perforation of gastrointestinal neoplasms during chemotherapy. *Ann Royal Coll Surg* 1986;68:286-89.
306. Petruzzelli GJ, Johnson JT, deVris EJ: Neutropenic enterocolitis. A new complication of head and neck cancer chemotherapy. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1990;116:208.
307. Gottesman L, Turnbull AD, O'Reilly RJ: Surgical implications of hepatic veno-occlusive disease following bone marrow transplantation. *J. Surg Oncol* 1988;37:113.
308. Ayask LJ, Hunt M, Antman K, et al: Hepatic veno-occlusive disease in autologous bone marrow transplantation of solid tumors and lymphomas. *J. Clin Oncol* 1990;8:1699.
309. Brodsky R, Topolsky D, Crilley P, et al: Frequency of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation with a modified busulphan/cyclophosphamide preparative regimen. *Am. J Clin Oncol* 1990;13:221.
310. Chabner BA, Myers CE: Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*, ed 3. Philadelphia, JB Lippincot, 1989, p 390.
311. Wolley PV III: Hepatic and Pancreatic damage produced by cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 1983;10:117.
312. Kemeny MM, Magrath IT, Brennan MF: The surgical complications of chemotherapy in the cancer patient. *Curr Prob Surg* 1987;24:607.
313. D'Agostino AN, Jarcho LW: A new neuropathy associated with vincristine therapy. *Clin Res* 1964;12:106.
314. Gubisch NJ, Norena D, Peria CP, et al: Experience with vincristine in solid tumors. *Cancer Chemother Rep* 1963;32:19.
315. Kaminski MS, Coleman N, Colby TV, et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Int Med* 1986;194:747-56.
316. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, et al. Clinical stage I non-Hodgkin's lymphoma: long term follow up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69:1088-93.
317. Paryani SB, Hoppe RT, Cox RS, et al. Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies stage I and II. *Cancer* 1983;52:2300-07.
318. De Vita V, Hellman S. Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S (eds), *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1982:1331-1401.
319. Rao AR, Kagan AR, Poty KD et al. Management of gastrointestinal lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1984, 7:213.
320. Zinzani PL, Frezza G, Bendandi M, et al. Primary gastric lymphoma: a clinical and therapeutic evaluation of 82 patients. *Leuk Lymphoma*, November 1995; 19(5-6):461-466.
321. Cerizza L, Varinelli D, Antognoni P, et al. Role of postoperative radiation therapy in the management of early stage primary gastric non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis. *Tumori*, 31 October 1994; 80 (5):357-361.
322. Jones SE, Fuks Z, Kaplan HS, et al. Non Hodgkin's lymphoma: results of radiotherapy. *Cancer* 1973, 32:682-691.
323. Mauch P, Leonard R, Skarin A, et al. Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin Oncol* 1985;3:1301-8.
324. Verheij M, Dewit L, Valdes Olmos RA, et al. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994;30:677-83.
325. Shipp MA: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkins lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive Hodgkins lymphoma. *New Engl J Med* 1993;329: 987.



326. Lopez – Guillerino A, Montserrat E, Bosch F, et al. Applicability of the international index for aggressive lymphomas to patients with low grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12: 1343-48.
327. Bastion Y, Coiffier B: Is the international prognostic index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? *J Clin Oncol* 1994;12: 1340.
328. Gordon L., Andersen J., Colgan J., et al. Advanced diffuse non – Hodgkins lymphoma. Analysis of prognostic factors by the International Index and by lactic dehydrogenase in an Intergroup study. *Cancer* 1995: 75: 865-73.
329. Dworkin B, Lightdale CJ, Weingrad DN et al. Primary gastric lymphoma. A review of 50 cases. *Dig Dis Sci* 1982;27:986-92.
330. Lee JR, Gray SW, Brown BC, et al. Diffuse histiocytic lymphomas of the gastrointestinal tract in adult. *Surg Gynecol Obstet* 1983;157:286-89.
331. Aozasa K, Veda T, Kurata A et al. Prognostic value of histologic and clinic factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer* 1988;61:309-315.
332. Shimm DS, Dosoretz DE, Anderson T et al. Primary gastric lymphoma. An analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy. *Cancer* 1983;52:2044-48.
333. Shotaro N, Kouhei A, Takashi Y, et al. Primary gastric lymphoma. A clinicopathologic study of 233 cases with special reference to evaluation with the MIB-1 index.
334. Gerdes J, Dallenbach F, Lennert K. Growth fractions in malignant non-Hodgkin's lymphomas (NHL) as determined in situ with the monoclonal antibody Ki-67. *Hematol Oncol* 1984; 2:365-371.
335. Rigacci L, Bellessi G, Alterini R, et al. Combined surgery and chemotherapy in primary gastric non Hodgkin's lymphoma: a retrospective study in sixty-six patients. *Leuk-Lymph* 1994: 14: 483-89.
336. Berger F., Felman P, Sonet A, et al. Non follicular small B-cell lymphomas: a heterogeneous group of patients with distinct clinical features and outcome. *Blood* 1994: 83: 2829-35.
337. Kath R, Donhuijsen K, Hayangs J, et al. Primary gastric non Hodgkin's lymphoma: A clinicopathological study of 41 patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol* 1995: 121: 51-56.
338. Villar HV, Wong R, Paz B, et al. Immunophenotyping in the management of gastric lymphoma. *Am J Surg* 1991; 61:171-176.
339. Cattoretti G, Becker MHG, Key G, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detected proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992;168:357-63.
340. Pich A, Ponti R, Valente G, Chiusa L, et al. MIB-1, Ki-67, and PCNA scores and DNA flow cytometry in intermediate grade malignant lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:18-22.
341. Kerns B-JM, Jordan PA, Faerman LL, et al. Determination of proliferation index with MIB-1 in advanced ovarian cancer using quantitative image analysis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:192-97.
342. Skalova A, Lehtonen H, von Boguslawsky K, et al. Prognostic significance of cell proliferation in mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland: clinicopathological study using MIB-1 antibody in paraffin sections. *Hum Pathol* 1994;25:929-35.
343. Fork FTH, Haglund U, Hogstrom H, et al. Primary gastric lymphoma versus gastric cancer: an endoscopic and radiographic study of differential diagnostic possibilities. *Endoscopy* 1985;17:5-7.
344. Taal BG, Den Hartog Jager FCA, Steinmetz R, et al. The spectrum of gastrointestinal metastases of breast carcinoma in stomach. *Gastrointest Endoscop* 1992;38:130-135.
345. Seifert E, Schulte F, Weismuller J, et al. Endoscopic and bioptic diagnosis of malignant non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 1993;25:497-501.
346. Hintze RE. Endoscopische diagnostik der gastrointestinalen Lymphome. *Verdaungs krankheiten* 1989;7:18-24.
347. Arista-Nasr J, Jimener A, Keitns C, et al. The role of endoscopic biopsy in the diagnosis of gastric lymphoma: a morphologic and immunohistochemical reappraisal. *Hum Pathol* 1991;22:339-348.
348. Hoerr SO, Mc Cormack LJ, Hertzner NR. Prognosis in gastric lymphoma. *Arch Surg* 1973;107:155-157.
349. Bettini R, Cervini P, Steidl L, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. Analysis of 20 consecutive cases. *Hematologica* 1983;68:638-645.
350. Ampil FL. Primary gastrointestinal lymphoma. *Oncology* 1987;44:214-218.





351. De Poda D, Beluffi L, Fattori A, et al. I linfomi gastrici primitivi: Considerazioni diagnostico-terapeutiche su 12 casi. *Minerva Chir* 1988;43:265-269.
352. Bozzetti F, Audisio RA, Giardini R, et al. Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: an old problem revisited. *Br J Surg* 1993;80:1101-1106.
353. Carli A, Ruggieri G, Savelli V, et al. Valore prognostico dei fattori clinici e dati istologici nei linfomi gastrici. *Min Chir* 1992;47:285-288
354. Fuller CM, Maor MH, Kong JS, et al. Extranodal lymphomas of the stomach and head and neck. In: RJ Ford, LM Fuller, FB Hagemester(eds). *Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. New perspectives in immunopathology, diagnosis and treatment.* New York: Raven Press, 1984:341-355.
355. Puri P, D'Armiento FP, Fimiani F, et al. Aspetti prognostici, clinici ed anatomopatologici del linfoma gastrico. *Minerva Med* 1985;76:705-710.
356. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM, et al. Outcome analysis of localized gastrointestinal lymphoma treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1990;19:1351-55.
357. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985;4:211-223.
358. Thirlby RC. Gastrointestinal lymphoma: a surgical perspective. *Oncology* 1983;7:29-32.
359. Skudder PA Jr, Schwartz SI. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:5-8.
360. Rudders R, Ross ME, De Lellis RA. Primary extra nodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 1978;42:406-16.
361. Haber DA, Mayers RJ. Primary gastrointestinal lymphoma. *Sem Oncol* 1988;15:154-69.
362. Hendrics JC. Malignant tumors of the stomach. *Surg Clin North Am* 1986;66:683-93.
363. Dajani YF, Al- Jitawi S. Primary gastrointestinal lymphoma in Jordan. *Trop Geogr Med* 1983;35:375-79.
364. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract. A study of 117 cases presenting with Gastrointestinal disease. *Cancer* 1978;93:693-707.
365. Rambaud JC, Najman A. Les lymphomes malins primitifs du tube digestif de l'adult ont des traits particuliers. La laparotomie garde une place pour le diagnostic et le traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:432-35.
366. de jong D, Boot H, van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: pre-treatment criteria and clinical Relevance. *Gastroenterol* 1997;112(5):1466-74.
367. Parsonet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
368. Lukandri G, Stipa F, Mingazzini P, et al. The role of surgery in the treatment of primary gastric lymphoma. *Anticancer Res* 1998;18:2089-94.
369. Pazyani S, Hoppe RT, Burke JS, et al. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983;1:682.
370. Buyukunal E, Demirelli FH, Serdengeci S, et al. Primary gastrointestinal nonHodgkin's lymphomas. *Int Exp Clin Chem* 1990;3:52-56.
371. Joensu H, Soderstrom KO, Klemi PJ, et al. Nuclear DNA content and its prognostic value in lymphoma of the stomach. *Cancer* 1987;60:3042-48.
372. Sarpel SC, Paydas S, Tuncer J, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Turkey. *Cancer* 1989;62:1653-57.
373. Lenert K, Stein H. In *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas(Based on Kiel classification).* Berlin: Springer, 1980:1-118.
374. Lenert K, Mohri N, Stein H, et al. *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease.* Berlin:Springer, 1978:87-98.
375. Schultz HB, Ersboll A, Nissen NI, et al. A simplified Working Formulation of non-Hodgkin's lymphoma based on quantifiable histologic criteria. *Cancer* 1989; 64:2532-40.
376. Weiss LM, Strickler JG, Medeiros LJ, et al. Proliferative rates of non-Hodgkin's lymphomas as assessed by Ki-67 antibody. *Hum Pathol* 1987;18:1155-1159.

377. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, et al. The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 1988;154:223-35.
378. Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* 1990;17:489-503.
379. Ossencoppelle GL, Moll JJ, Snow GB et al. Radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stages I and II non-Hodgkin's lymphoma of the upper digestive and respiratory tract. *Cancer* 1987;60:1505-09.
380. Al-Katib A, Koziner B, Kurland E et al. Treatment of diffuse purly differentiated lymphocytic lymphoma. An analysis of prognostic variables. *Cancer* 1984;53:2404-12.
381. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-61.
382. Delarue J, Lerebours E, Tilly H, et al. Effect of chemotherapy on resting energy expenditure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1990;64:2455-59.
383. Hagemester FB, Khetan R, Allen P, et al. Stage, serum LDH, and performance status, predict disease progression and survival in HIV-associated lymphomas. *Ann Oncol* 1994;5(suppl 2):541-46.
384. Hermans J, Krol AD, van Groningen K, et al. International prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 1995;86:1460-63.

