

Regressione di un maltoma gastrico primitivo attraverso l'eradicazione della infezione da HP: report di un caso



Ann. Ital. Chir., LXXV, 1, 2004

C. Sciumè, G. Geraci, F. Pisello, F. Li Volsi,
T. Facella, G. Modica

Università Degli Studi Di Palermo
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Dipartimento di chirurgia generale, d'Urgenza e dei Trapianti
d'Organo
Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico
Direttore: Prof. Giuseppe Modica

Introduzione

Il tumore del tessuto linfoide associato alle mucose (MALToma, mucosa-associated lymphoid tissue) a localizzazione gastrica è un raro tumore strettamente correlato all'infezione da *Helicobacter Pylori* (HP), caratterizzato da una storia clinica subdola e sovrapponibile a quella del cancro gastrico (da cui comunque differisce per comportamento biologico, trattamento e prognosi), che richiede una diagnosi differenziale precoce per la possibilità di instaurare una terapia medica efficace e risolutiva.

Riportiamo di seguito un recente caso, trattato con successo con terapia medica ed attualmente in follow-up.

Caso Clinico

Donna, di anni 72, obesa (BMI 32 [VN 18.7-23.8]), ipertesa in trattamento medico con ACE-inibitori (buon compenso emodinamico), affetta da gozzo a parziale estrinsecazione retrosternale bilaterale normofunzionante, già sottoposta presso altro nosocomio 10 anni or sono ad emicolectomia sinistra per adenocarcinoma G2 della flessura splenica e sottoposta a 6 cicli di chemioterapia (5FU e acido folinico), mai sottoposta a esame colonoscopico di controllo. All'anamnesi patologica prossima la paziente riferisce la comparsa da circa un anno di sin-

Abstract

REGRESSION OF PRIMARY LOW-GRADE GASTRIC LYMPHOMA OF MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE BY ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION: CASE REPORT

Objective: the Authors report their experience in diagnosis and treatment of one case of primary low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT); recent international literature review.

Experimental Design: complete clinical report. Diagnostic, clinical and prognostic indication, evaluation of effectiveness of eradication therapy and short follow-up.

Setting: Operative Unit of General and Thoracic Surgery. University "Paolo Giaccone" of Palermo.

Intervention: treatment of H. Pylori infection (lansoprazole, amoxicillin and metronidazole twice a day for 14 days; after that, lansoprazole for another 4 weeks), according to international guide-lines.

Results: H. Pylori was completely eradicated. Disappearance and total regression of the lymphomatous tissue was observed. No relapse were recorded at short follow-up.

Conclusions: our reports confirm the recent anecdotal reports on regression of gastric MALT lymphoma after eradication of H. Pylori and indicates that the growth of these extranodal lymphomas may depend on H. Pylori.

Key Words: Gastric MALT lymphoma, Helicobacter Pylori (HP) eradication.

tomatologia algica in epigastrio che si irradia all'ipocondrio ed al fianco sinistro, associata a nausea e vomito alimentare post-prandiale tardivo (3-4 ore dall'assunzione del pasto); riferisce inoltre un episodio di ematemesi di modesta entità, circa 7 giorni prima del ricovero: per tale motivo la paziente giunge alla nostra osservazione. Al colloquio anamnestico emerge anche un dimagrimento di circa 5 Kg in un mese, senza causa apparente.

Per tale sintomatologia, la paziente è stata sottoposta ad EGDS in analgesedazione endovenosa (Midazolam® 0.15-0.20 mg/Kg e.v.), previa anestesia locale ipofaringea con Xilocaina spray, con endoscopia Olympus GIFQ145: sono stati evidenziati numerosi coaguli in cavità gastrica e, a carico della regione antrale prepilori-

ca, a circa 3 cm dal piloro, si è evidenziata una vasta neoformazione ulcerata, a fondo sanioso nerastro, circonferenziale a 360°, a bordi rilevati, scarsamente distensibile all'insufflazione, con stigmate di recente sanguinamento (F2c) (Fig. 1). Si è eseguito campionamento biptico per test rapido all'ureasi (Cambridge Life Sciences plc®) della mucosa antrale e dell'angulus che è risultato HP positivo e della neoformazione per esame istologico. Piloro e duodeno erano normali.

In attesa dell'esame istologico, ma con il forte sospetto di una neoplasia gastrica, la paziente è stata ricoverata presso il nostro Reparto di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico e sottoposta agli esami di routine preoperatori, oltre che a triplice terapia orale per l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* (Lansoprazolo 30 mg x 2 / die; Claritromicina 500 mg x 2 / die; Amoxicillina 1 g x 2 /die per 15 giorni; dopo i primi 15 giorni, Lansoprazolo 30 mg / die per 4 settimane).

Gli esami sierematologici hanno evidenziato una anemia ipocromica microcitica (Hb 9.3 g/dl [VN 12-14], Hct 26% [VN 30-42], RBC 2100000/l [VN 4500000-6000000], sideremia 26 mg/dl [VN 37-145]) che è stato compensata con 2 emotrasfusioni di sangue omogruppo, terapia marziale endovenosa ed acido folinico. E' stata anche eseguite una colonscopia di controllo che non ha evidenziato lesioni, con anastomosi colo-colica termino-terminale pervia e ben consolidata.

Alla TC dell'addome con mezzo di contrasto è stato evidenziato un ispessimento delle pareti gastriche della regio-

ne antrale, in assenza di linfonodi significativamente aumentati di volume o di lesioni ripetitive a distanza. Assenza di linfonodi patologici a carico del collo e del torace.

L'esito dell'esame istologico, deponeva per un processo linfoproliferativo con caratteri istomorfologici ed immunostochimici di MALToma B e presenza di elementi batterici sulla mucosa (HP).

La paziente è stata quindi dimessa con l'indicazione a proseguire la terapia eradicante, poiché le condizioni cliniche generali erano buone, e a ripresentarsi per un controllo endoscopico a 2 mesi.

Al follow-up è stata eseguita una EGDS di controllo (Fig. 2), la quale ha evidenziato normale mucosa del fundus e del corpo e notevole miglioramento della lesione antrale prepilorica precedentemente descritta, con permanenza di piccole aree di erosioni su cui si è comunque praticato campionamento biptico multiplo per esame istologico (flogosi cronica; assenza di segni di infiltrazione B linfocitaria) e test rapido all'ureasi che è risultato HP negativo. La mucosa duodenale (bulbo e prima porzione) è apparsa sede di numerose ulcerazioni a fondo bianco fino al ginocchio superiore con scomparsa del disegno plicare. Si è eseguito campionamento biptico multiplo (esame istologico: flogosi cronica attiva di grado moderato con ectopia di mucosa gastrica colonizzata da numerosi elementi batterici identificabili come *Helicobacter Pylori*). La seconda porzione duodenale è apparsa normale.

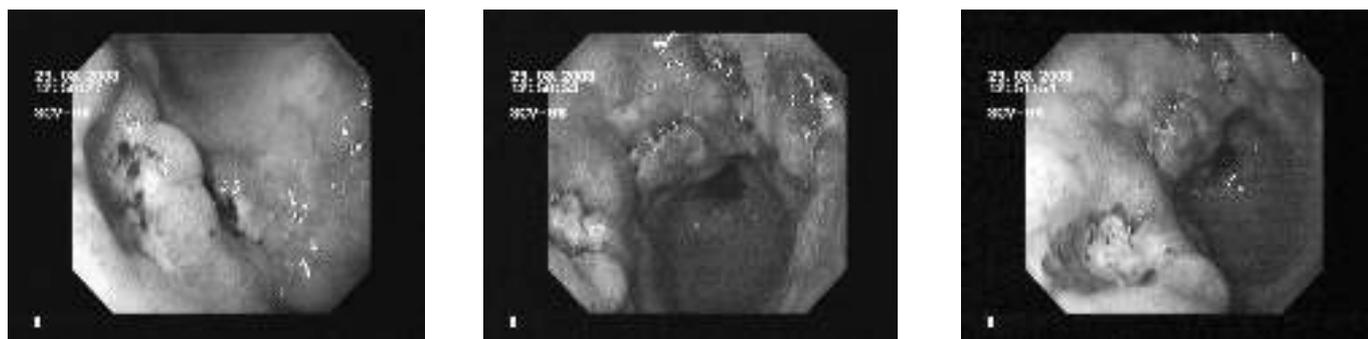


Fig. 1: aspetto endoscopico alla prima EGDS.



Fig. 2: aspetto alla seconda EGDS dopo terapia eradicante.



Fig. 3: aspetto alla terza EGDS.

Alla luce del nuovo quadro endoscopico, sospetto per Sindrome di Zollinger-Ellison, si è eseguito il dosaggio radioimmunologico della gastrinemia, che è però risultato normale (96 pg/ml [VN 0-108 pg/ml]).

La paziente è stata invitata a proseguire il trattamento con Lansoprazolo da 30 mg per altre 8 settimane, rimanendo in follow-up ambulatoriale.

La EGDS di controllo eseguita dopo 1 mese (fig. 3) ha mostrato la completa guarigione dal MALToma con mucosa duodenale normale. Il test rapido all'ureasi è risultato negativo mentre è rimasto fortemente positivo il dosaggio degli anticorpi anti HP (dosaggio ELISA radioimmunoenzimatico).

Oggi, a 6 mesi dal trattamento, la paziente gode di buona salute, è in condizioni cliniche generali buone, in assenza di sintomatologia dispeptica o di epigastralgia. In atto la paziente resta comunque in follow-up bimensile per la sorveglianza di una eventuale recidiva.

Discussione

Nel 1983 Isaacson e Wright introdussero il termine "mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma (MALToma) per caratterizzare un linfoma primitivo a basso grado di malignità ("low grade") a cellule B a localizzazione gastrica o ileale (1).

In seguito, la definizione di linfoma MALT è stata estesa a comprendere tutti gli altri linfomi B extranodali a basso grado, con istologia simile a quella delle placche del Peyer (ghiandole salivari, polmone, tiroide, anello di Waldeyer). In una recente classificazione proposta dalla World Health Organization, questi ultimi sono stati definiti come "linfomi B marginali extranodali a partenza dal tessuto linfoide associato alle mucose" (2).

Il linfoma primitivo dello stomaco è la seconda neoplasia maligna dello stomaco per frequenza, rappresentando all'incirca dall'1% al 10% di tutte le neoplasie gastriche primitive (3).

La diagnosi di primitività (3,4) deve rispondere ai seguenti criteri restrittivi fissati da Dawson:

- assenza di linfoadenopatie periferiche o mediastiniche;
- assenza di elementi patologici nel sangue periferico o nel midollo osseo;

- esclusiva localizzazione viscerale gastrica con o senza interessamento linfonodale loco-regionale.
- assenza di localizzazione splenica o epatica.

I MALTomi costituiscono oggi dal 10% al 20% di tutti i linfomi linfocitici extralinfonodali marginali, e più del 50% (24-60%) di tutti i linfomi primitivi gastrointestinali si manifestano nello stomaco (la localizzazione gastrica nell'ambito dei linfomi del tratto digestivo è più frequente nei Paesi occidentali, mentre nei Paesi medio-orientali prevale la localizzazione intestinale, probabilmente in relazione alla frequente patologia enteritica che promuoverebbe la stimolazione del tessuto linfatico intestinale), più spesso nella sua porzione distale (60%), poi nel corpo (12-70%) e nello stomaco prossimale (1-24%) (3,5,6,7).

Nei rari casi di disseminazione a distanza, il maltoma gastrico preferibilmente migra verso altri siti mucosali come il piccolo intestino, le ghiandole salivari, e la milza (zona splenica marginale) (8,9).

Istologicamente, le cellule neoplastiche infiltrano la zona reattiva marginale attorno ai follicoli linfatici, invadendo le ghiandole gastriche e formando le caratteristiche lesioni linfoepiteliali. La neoplasia può anche infiltrare ed invadere gli strati inferiori della parete gastrica.

Dal punto di vista microscopico il linfoma gastrico è quasi sempre del tipo non Hodgkin a linfociti B; raramente vengono riscontrate forme di Hodgkin. La classificazione in varietà istologiche, agevole per i linfomi di Hodgkin, è invece complessa per i linfomi non Hodgkin. La classificazione attualmente in uso è la REAL Classification (Revised European American Lymphoma) (Tabelle I, II) (2,10).

I maschi risultano più colpiti delle femmine con un rapporto di 1,5-7,5:1. La fascia di età più interessata è quella compresa tra la VI e la VII decade, sebbene la malattia possa essere riscontrata anche in età giovanile e infantile.

La mucosa gastrica normale è priva di tessuto linfoide organizzato: al fine di sviluppare un linfoma, la mucosa gastrica deve per prima cosa acquisire tale tessuto, che compare e si accumula come reazione all'infezione da HP. Il tessuto linfoide così acquisito ha le caratteristiche del MALT, compresa la presenza di epitelio linfatico molto simile a quello delle placche del Peyer (2).

TAB. I - CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA DEL LINFOMA GASTROINTESTINALE PRIMITIVO DI TIPO B

1. Linfoma tipo MALT a cellule B a basso grado
2. Linfoma tipo MALT a cellule B ad alto grado, con o senza evidenza di componenti a basso grado
3. Linfoma mediterraneo (malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue), a grado basso, misto, o alto
4. Linfoma maligno, centrocitico (poliposi linfomatosa)
5. Linfoma Burkitt-simile
6. Altri tipi di linfoma a grado basso o alto corrispondenti alle forme equivalenti dei linfonodi periferici

[Modificata da 2].

TAB. II - RISULTATI DELLA ERADICAZIONE DELL'HP NEL LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO (16)

Autore, anno	Totale	Remissione istologica
Stolte, 1992	10	6 (60%)
Wotherspoon, 1993	6	5 (83%)
Dragosics, 1995	10	6 (60%)
Finshbach, 1995	10	8 (80%)
Roggero, 1995	26	15 (60%)
Savio, 1996	13	12 (92%)
Montalban, 1996	8	7 (88%)
Zucca, 1996	49	33 (67%)
Bayerdorffer, 1999	120	95 (79%)
Totale	252	187 (74.2%)

Esistono forti evidenze sulla stretta correlazione tra HP, acquisizione di MALT e formazione di un MALToma: 1) HP è dimostrato in circa il 90% dei pazienti con MALToma; 2) Nel nord-est Italia una alta percentuale di MALToma è legata alla infezione da HP [11]; 3) Studi caso-controllo hanno dimostrato che la infezione da HP rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo del MALToma; 4) La International Agency for Research on Cancer ha classificato HP come un carcinogeno di tipo 1 [12]. L'HP spinge alla proliferazione cellulare dei cloni B sia con influenze antigeniche dirette (HP) che con la stimolazione dei linfociti T che producono Interleuchina 2 (IL2), la quale stimola a sua volta la proliferazione dei linfociti B. La stimolazione cronica dei linfociti B può portare alla formazione di anomalie geniche (traslocazioni, delezioni, inattivazione della p53, anomalie del c-myc, instabilità dei micorsatelliti), responsabili del passaggio del linfoma da un "low grade" ad un "high grade" (cluster confluenti di cellule B al di fuori dei follicoli) più spesso indipendente dall'HP e quindi maggiormente aggressivo e a prognosi infausta: foci di MALToma "high grade" possono essere ritrovati in lesioni definte "low grade" e viceversa (13). La presentazione clinica del MALToma è aspecifica e ricorda da vicino quella del carcinoma gastrico: i sintomi più comuni sono dolore epigastrico o addominale (53-85%) o dispepsia (32%). Sono rari la nausea e il

vomito (14-28%), il sanguinamento (7-23%: ematemesi e/o melena) o la perforazione (0-6%), così come sono rari febbre, sudorazione, prurito e perdita di peso (11-68%). I livelli sierici di LDH e β 2-microglobulina possono essere aumentati ma più spesso sono nella norma [3,14,15] e solo nei casi avanzati può essere apprezzato alla palpazione manuale dell'addome.

Oltre che sulla base dell'anamnesi (sintomi, anamnesi farmacologica) e dell'esame obiettivo (esame delle stazioni linfonodali periferiche), la diagnosi di MALToma si basa su parametri ematochimici (emocromo completo con formula, transaminasi, bilirubinemia, LDH, creatinina, azotemia), sull'esame endoscopico (campionamento biptico per test rapido all'ureasi e per esame istologico) ed ecoendoscopico (infiltrazione e coinvolgimento linfonodale periferico), TC di torace, collo ed addome (ricerca di linfadenopatie significative), scintigrafia al Gallio e prelievo di midollo osseo (per esclusione di lesioni secondarie) (16).

L'aspetto endoscopico è polipoidale nel 25-37% dei casi mentre lesioni piane appaiono nel 18-25% dei pazienti; la presentazione ulcerata è variabile dal 34 al 73% dei casi (3): la morfologia endoscopica non è differente da quella di una neoplasia o da una ulcera gastrica, per cui è necessaria l'esecuzione di biopsie seriate sui margini della lesione. Raro è il ricorso ad una seconda endoscopia per potere formulare diagnosi di natura (8% dei casi) (3,5). La massa tumorale, che origina dal tessuto linfatico sottomucoso, presenta frequentemente un aspetto infiltrativo, determinando ispessimento e rigidità della parete gastrica: le pliche mucose sono notevolmente ingrandite, cerebriformi, di consistenza aumentata, spesso diffusamente ulcerate; può inoltre avere le caratteristiche di una lesione ulcerata grossolana cosiddetta "a vulcano" in quanto i bordi hanno un aspetto francamente polipoidale o un aspetto nodulare con rilevatezze del diametro di 0,5-2 cm, rivestite da mucosa normale.

Il ruolo dell'ecoendoscopia è centrale nella stadiazione dell'invasione della parete gastrica.

Nel 1993, Whoterspoon e coll. trattarono 6 pazienti affetti da MALToma HP positivo con antibiotici ed inibitori di pompa protonica: a 9 mesi dall'inizio del trattamento, 5 pazienti mostrarono la completa regressione endoscopica ed istologica della neoplasia (avvalorata dalla assenza di tumore allo studio di biologia molecolare) [15]: questo reperto è stato successivamente avvalorato e confermato da numerosi studi (vedi tabella II), in cui, in più della metà dei pazienti l'eradicazione dell'HP è avvenuta mediante triplice terapia per os, in un periodo di tempo in media abbastanza breve (in genere 1-3 mesi dall'avvenuta eradicazione): gli antibiotici rappresentano quindi il trattamento di prima linea, mentre la chemioterapia e/o la chirurgia devono essere limitate agli insuccessi del trattamento di eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* (ovvero a una persistenza a distanza di almeno 6 mesi dal completamento della terapia antibiotica) o alle complicanze (perforazione, emorragia).

Va tenuto presente comunque che la guarigione endoscopica ed istologica (assenza di malattia residua) da sole non sono sufficienti per definire la guarigione dal MALToma, poiché è necessaria la regressione del clone di linfociti B (evidenza immunohistochimica e di biologia molecolare) (17).

Dal punto di vista prognostico, circa l'80-90% dei MALTomi "low grade" si presentano allo stadio I, con prognosi favorevole e tassi di sopravvivenza a 5 anni che vanno dall'80 al 90%. La prognosi è invece infausta nei soggetti con malattia avanzata ("high grade") e nel 10-20% dei casi di MALToma "low-grade" che non risponde alla terapia eradicante e che quindi richiede il trattamento radioterapico (la chemioterapia è ritenuta una "salvation therapy") (2) (tabella III).

Va ricordato che i tumori MALT possono progredire verso un linfoma ad alto grado di malignità ("high grade"), poiché le 2 possono coesistere e probabilmente costituiscono un "continuum" (18).

Secondo le attuali linee guida (19), la chirurgia non è prevista nel trattamento del MALToma "low-grade".

Il follow-up si basa sul monitoraggio endoscopico (EGDS + biopsie multiple eseguite da 6-8 settimane dopo il completamento della terapia medica, per confermare l'avvenuta eradicazione dell'HP e la regressione della malattia) (20). Pazienti con infezione persistente dovrebbero essere sottoposti nuovamente a triplice terapia eradicante (21). Dopo questa fase di follow-up il paziente andrà sottoposto ad EGDS di controllo ogni 6 mesi per i successivi 2 anni (22).

Conclusioni

La evoluzione del MALToma è un processo multifasico non ancora del tutto compreso: nella maggior parte dei

casi il linfoma gastrico MALT sembra correlarsi eziopatogeneticamente con l'infezione gastrica sostenuta dall'HP. La terapia eradicante l'HP rappresenta quindi il trattamento di prima linea, mentre la radioterapia e/o la chirurgia devono essere limitate agli insuccessi del trattamento di eradicazione dell'HP (ovvero a una persistenza a distanza di almeno 6 mesi dal completamento della terapia antibiotica) o alle complicanze (perforazione emorragica).

In questi soggetti è fondamentale uno stretto follow-up per evidenziare eventuali recidive ed eventualmente impostare terapie più aggressive.

Studi clinici controllati su grandi campioni ed ulteriori scoperte nel campo della biologia molecolare potranno non solo chiarire la storia naturale di questa neoplasia, ma anche migliorarne la strategia terapeutica, che deve sempre essere intesa come approccio multidisciplinare, coinvolgendo il chirurgo, l'endoscopista, l'ematologo, l'anatomo-patologo, l'oncologo ed il gastroenterologo. Nella nostra seppur breve ed iniziale esperienza con questa patologia, possiamo affermare, in accordo con la letteratura internazionale (1,23,24), che l'eradicazione dell'HP mediante triplice terapia per os può indurre una regressione completa del MALToma, che avviene comunque in un periodo di tempo abbastanza breve (in genere 1-3 mesi dall'avvenuta eradicazione), quando l'infiltrazione neoplastica è in uno stadio precoce (E_1 o E_2).

Riassunto

Obiettivo: gli Autori riportano la loro esperienza nella diagnosi e nel trattamento di un caso di un caso di MALToma gastrico primitivo; review della letteratura internazionale recente.

TAB. III - Sistemi di stadiazione per il linfoma gastrico primitivo correlati alla sopravvivenza

<i>Lugano Staging System</i>	<i>TNM Staging System (Modificato per MALToma)</i>	<i>Ann Arbor Staging System</i>	<i>Sedi coinvolte dal tumore</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
<i>Stadio I:</i> confinato al tratto gastrointestinale	T1 N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	I_E I_E I_E	Mucosa, sottomucosa, muscolare propria, sierosa	81-85
<i>Stadio II:</i> estensione extra-addominale				
II_1 = linfonodi locoregionali	T1-3 N1 M0	II_E	Linfonodi perigastrici	38-75
II_2 = linfonodi a distanza	T1-3 N2 M0	II_E	Linfonodi a distanza	38-80
Stadio IIE: penetrazione nella sierosa	T4 N0 M0	I_E	Invasione di strutture e organi adiacenti	30
<i>Stadio IV:</i> disseminato extranodale				
	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 11-30	III_E IV_E	Linfonodi su entrambi i lati del diaframma. Metastasi a distanza	11-30 5-8

Modificato da (2) e (20).

Disegno sperimentale: report di un caso clinico completo. Indicazioni, valutazione dell'efficacia del trattamento medico eradicante e follow-up.

Ambiente: Unità Operativa di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico. Policlinico Universitario "Paolo Giaccone, Università degli studi di Palermo.

Intervento: trattamento medico dell'infezione da HP (lansoprazolo, amoxicillina e metronidazolo due volte al giorno per 14 giorni, poi lansoprazolo per altre 4 settimane), secondo le linee guida internazionali.

Risultati: eradicazione dell'infezione da HP. Scomparsa e regressione totale del tessuto linfomatoso. Assenza di recidiva al follow-up a breve termine.

Conclusioni: il caso clinico da noi riportato conferma i report sulla regressione del MALToma gastrico primitivo in seguito ad eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* e indica che la crescita di questi linfomi extranodali è, almeno all'inizio della storia clinica di questo tumore, strettamente dipendente dall'infezione da *Helicobacter Pylori*. Parole Chiave: linfoma MALT gastrico; terapia eradicante HP.

Bibliografia

- 1) Isacson P., Wright D.H.: *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma.* Cancer 1983; 52:1410-1416.
- 2) Du M.Q., Isacson P.G.: *Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment.* The Lancet Oncology 2002; 3:97-104.
- 3) Stephens J., Smith J.: *Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* Am Coll Surg 1998; 187(3):312-320.
- 4) Isaacson P.G., Spencer J., Wright D.H.: *Classifying primary gut lymphomas.* Lancet 1998; 2(8620):1148-1149.
- 5) Fischbach W., Dragosics B., Kolve-Goebeler M.E., et al.: *Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study.* Gastroenterology 2000; 119:1191-202.
- 6) Thieblemont C., Berger F., Dumontet C., et al.: *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed.* Blood 2000; 95:802-6.
- 7) Raderer M., Vorbeck F., Formanek M., et al.: *Importance of extensive staging in patients with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma.* Br J Cancer 2000; 83:454-7.
- 8) Du M.Q., Xu C.F., Diss T.C., et al.: *Intestinal dissemination of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.* Blood 1996; 88:4445-51.
- 9) Diss T.C., Peng H.Z., Wotherspoon A.C., et al.: *Brief report: a single neoplastic clone in sequential biopsy specimens from a patient with primary gastric-mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma and Sjögren's syndrome.* N Engl J Med 1993; 329:172-5.
- 10) Du M.Q., Peng H.Z., Dogan A., et al.: *Preferential dissemination of B cell gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma to the splenic marginal zone.* Blood 1997; 90:4071-7.
- 11) Doglioni C., Wotherspoon A.C., Meschini A., De Boni M., Issacson P.G.: *High incidence of primary gastric lymphoma in Northeastern Italy.* Lancet 1992; 339:834-835.
- 12) *Infection with Helicobacter pylori.* In: IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol. 61. IARC:1994:177-240.
- 13) Isaacson P.G.: *Gastric lymphoma and Helicobacter pylori.* N Engl J Med 1994; 330(18):1310-1311.
- 14) Pinotti G., Zucca E., Roggero E., et al.: *Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma.* Leuk Lymphoma 1997; 26:527-537.
- 15) Wotherspoon A.C., Doglioni C., Isaacson P.G.: *Low-grade gastric B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease.* Histopathology 1992; 20:29-34.
- 16) Morgner A., Bayerdorffer E., Neubauer A., Stolte M.: *Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter Pylori.* Gastroent Clin 2000; 29(3):593-607.
- 17) Vanaganas A.: *Eradication of Helicobacter pylori and regression of B-cell lymphoma.* Biomed & Pharmacother 1997; 51:156-160.
- 18) Castrillo J.M., Montalban C., Obeso G., Piris M., Rivas M.C.: *Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic study in 56 patients.* Gut 1992; 33:1307.
- 19) *NCCN proceedings.* Oncology 1997; 11(11a):304-315.
- 20) Zucca E., Bertoni F., Roggero E., Cavalli F.: *The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type.* Blood 2000; 96:410-419.
- 21) Hunt R.H.: *Peptic ulcer disease: Defining the treatment strategies in the era of Helicobacter pylori.* Am J Gastroenterol 1997; 92:S36-S40.
- 22) Yamashita H., Watanabe H., Ajioka Y., et al.: *When can complete regression of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue be predicted after Helicobacter pylori eradication?* Histopathology 2000; 37:131-140.
- 23) Misiewicz J.J.: *Management of Helicobacter Pylori related disorders.* Eur J Gastroenterology and Hepatology 1997; 9(S):17-21.
- 24) Wotherspoon A.C., Doglioni C. et al.: *Regressive of low-grade B-cell gastric lymphoma of MALT type following eradication of Helicobacter Pylori.* Lancet 1993; 342:576-577.

Commento

Commentary

Prof. Pietro LEO

Professore Ordinario di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Palermo

*La diagnosi clinica di MALToma si è evoluta nel tempo con l'ausilio di numerosi studi clinici (diagnosi endoscopica, classificazione istologica, nuove teorie eziopatogenetiche), ma soprattutto con la scoperta, nel 1993, dell'associazione tra la terapia eradicante l'*Helicobacter pylori* e la regressione del MALToma: da allora, in 12 tra studi clinici e case report condotti su più di 400 pazienti si è evidenziata la stretta correlazione tra queste due entità con un tasso di regressione del MALToma ("low grade" in stadi clinici precoci) dell'80% circa.*

Come ben evidenziato da Sciumè e coll., il trattamento del MALToma è necessariamente multidisciplinare (endoscopista, chirurgo, gastroenterologo, ematologo, oncologo, anatomico-patologo), ma è importante anche determinare la corretta invasione nella parete gastrica (staging) e questo può essere fatto soprattutto con il ricorso alla ecoendoscopia, che sempre più sta prendendo piede nei nostri reparti.

È necessario comunque un follow-up di 5-10 anni per potere definire il reale valore dell'eradicazione dell'infezione da HP nella regressione del MALToma.

*With the help of many clinical studies, the diagnosis and therapy of gastric MALT lymphoma have evolved. Major progress has been seen in this area, including improvement of biopsy diagnosis, better histologic classification, new information concerning pathogenesis, and, especially, the start of a revolution in the treatment of low-grade gastric MALT lymphomas by eradicating *H. pylori*. About 12 clinical studies with almost 400 patients and case reports have shown that cure of *H. pylori* infection is associated with complete remission in approximately 80% of patients with low-grade MALT lymphoma in an early clinical stage.*

According to the report presented by Sciumè e coworkers, the MALToma treatment is multidisciplinary (endoscopist, surgeon, gastroenterologist, haematologist, oncologist, pathologist).

*Because of the supposition that *H. pylori*-related growth support may play a role only in the early stages of low-grade gastric MALT lymphoma, the importance of determining the depth of lymphoma infiltration in the gastric wall is evident. Examinations by endosonographic ultrasonography have been shown to be the most reliable method to differentiate the layers of the gastric wall and to determine the infiltration depth of lymphomas.*

*A 5- to 10-year follow-up is necessary before the definitive value of *H. pylori* eradication can be established, but long-term results are excellent thus far.*

Autore corrispondente:

Prof. Carmelo SCIUMÈ

Via Eduardo Carapelle 12

90129 PALERMO

Tel: 3398537308 – 0916552644

Fax: 0916554508

E-Mail: carmesci@hotmail.com - girgera@tin.it

