



MALT LIMFOM ŽELUCA I INFEKCIJA SA HELYCOBACTER PYLORI

**Aida ARNAUTOVIĆ-
ĆUSTOVIĆ¹**

Elmir ČIČKUŠIĆ³

Muharem ZILDŽIĆ²

Midhat SMAJIĆ²

¹Hematološki odjel
Interne klinike

²Gastroenterološki odjel
Interne klinike

³Zavod za patologiju
Univerzitetski klinički centar
Tuzla, 75000 Tuzla
Trnovac b. b.
Bosna i Hercegovina

Primljeno: 12.6.2008.
Prihvaćeno: 7.10.2008.

Kontakt adresa:

Aida Arnautović-Ćustović
Hematološki odjel Interne
klinike Univerzitetski
klinički centar Tuzla
75000 Tuzla, Trnovac b. b.
Bosna i Hercegovina
e- mail: aidahem@yahoo.com

APSTRAKT

Uvod: MALT limfom želuca čini oko 7% svih tumora želuca. Češće se javlja kod žena i to u dobi od 60 godina života. Cilj rada je utvrditi učestalost pojave MALT limfoma želuca u Endoskopskoj jedinici Odjeljenja za gastroenterologiju UKC Tuzla, histološki stepen maligniteta i korelaciju sa Helicobacter pilori infekcijom, a zatim utvrditi efikasnost trojne antibiotske terapije (inhibitori protonske pumpe i antacidi) u terapijskom tretmanu pacijenata.

Ispitanici i metode: Svim pacijentima je urađena gastroskopija i biopsija sluznice želuca u Endoskopskoj jedinici Gastroenterološkog odjela Interne klinike UKC Tuzla, a patohistološka i imunohistohemijska analiza datog materijala urađena je u Zavodu za patologiju UKC Tuzla. Analiza krvi na infekciju sa H. Pylori rađena je u Zavodu za Mikrobiologiju UKC Tuzla.

Rezultati: Od ukupno 112 pacijenata sa dijagnostikovanim tumorom želuca, 91 pacijent je imao maligni tumor, a 6 pacijenata MALT limfom želuca. Prema histološkom nalazu 4 pacijenta su svrstana u kategoriju oboljenja sa niskim stepenom maligniteta, a 2 pacijenta su svrstana u kategoriju oboljenja sa visokim stepenom maligniteta. Kod 5 pacijenata je potvrđena infekcija sa H. pylori, i to kod 4 pacijenta sa histološkim oblikom oboljenja sa niskim stepenom maligniteta i kod 1 pacijenta sa histološkim oblikom visokog stepena maligniteta. Histološke lezije su klasificirane po aktuelnoj Ann Arbor klasifikaciji. Pacijenti sa visokim stepenom maligniteta su podvrgnuti operativnom zahvatu, a zatim liječeni PHT po CHOP sa VI do VIII ciklusa. Svi pacijenti sa potvrđenom infekcijom sa H. pylori su liječeni trojnom terapijom u trajanju od 2 do 4 mjeseca, nakon čega je postignuta eradikacija infekcije sa H. pylori kod svih pacijenata, a kod pacijenata koji su prema histološkom nalazu svrstani u kategoriju oboljenja sa niskim stepenom maligniteta, nakon tretmana trojnom terapijom u trajanju od 3 do 6 mjeseci, postignuta je i histološka regresija bolesti. Osim toga, nakon tretmana trojnom terapijom, ni kod jednog pacijenta nije došlo do transformacije bolesti u drugi histološki oblik.

Diskusija i Zaključak: Rezultati ovog istraživanja su dokazali veliku učinkovitost trojne terapije u liječenju pacijenata sa MALT limfomom kod kojih je dokazana infekcija sa H. pylori. Osim toga, veoma je važna i činjenica da pacijenti nisu bili izloženi nus-efektima PHT, koja je ranije primjenjivana kod svih pacijenata bez obzira na histološki tip i stepen maligniteta Malt limfoma.

Ključne riječi: MALT limfom, Helicobacter pylori, trojna terapija, eradikacija

UVOD

Limfomi su maligne neoplazme limfnog tkiva koje se međusobno jasno razlikuju kako patološki tako i klinički. Heterogenost limfoma odražava sposobnost maligne transformacije limfoidnih ćelija na bilo kom stepenu diferencijacije B i T loze. S obzirom da su limfociti i njihove prekursorske ćelije osnovni ćelijski elementi imunog sistema, limfome definišemo kao maligne neoplazme imunog sistema. Dokazano je da limfomi, kao i leukemije i mijelomi, nastaju kao rezultat stečenog oštećenja dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) pojedinačne ćelije, odnosno limfocita koji se zatim maligno transformišu i nekontrolisano umnožavaju.

Rasprostranjenost limfocita i njihova sposobnost migracije omogućava nastanak limfoma u svim tkivima i organima sa najčešćom primarnom lokalizacijom u limfnim žljezdama (65%) i/ili drugim limfopoeznim organima. Neoplazme limfnog tkiva se mogu, za razliku od većine drugih solidnih tumora, manifestovati i infiltracijom koštane srži i/ili prodorom tumorskih ćelija u krv (leukemijska faza limfoma).

Etiologija limfoma još uvijek je nepoznata. Mnogo opsežnije izučavanje citomorfologije, citohemije i imunoloških odlika ćelija kod non Hodgkin limfoma (NHL), dovelo je posljednjih godina do stalnog usavršavanja njihove histološke podjele, boljeg liječenja i sigurnije procjene prognoze bolesti. Najveći doprinos ovom napretku dalo je određivanje imuhofenotipa. Imunofenotipizacija malignih limfocita koristi mnoštvo monoklonalnih i/ili poliklonalnih antitijela, odnosno markera na membrani različitih limfocita koji su izraz njihove specifičnosti. S obzirom na izrazitu heterogenost limfoma, dijagnoza i terapija nije ni jednostavna ni jedinstvena.

NON HODGKIN LIMFOMI

Limfomi, a osobito NHL već godinama izazivaju konceptualnu konfuziju i razmimoilaženje histopatologa i kliničara. Rappaportova klasifikacija NHL (1966) temelji se na citomorfološkoj identifikaciji limfatičnih ćelija. Jedna od bitnih karakteristika Rappaportove klasifikacije je da se limfomi slične citološke slike javljaju i u nodularnom i u difuznom obliku. Druga karakteristika klasifikacije je da se prognoza može povezati s morfološkim tipovima, naročito s građom limfoma.

Ova prva, jednostavna klasifikacija postala je toliko popularna, da se uprkos nedostacima i danas primjenjuje iako u modificiranom obliku. Nedostatak Rappaportove klasifikacije je u neprepoznavanju limfoma folikularnog centra (FCC),

kao i naziv „histiocitni limfom“ za entitete koji nisu limfomi „pravih“ histiocita.

Nakon identifikacije T i B sistema u limfoidnom tkivu, u klasifikacijama koje nastaju 70-tih godina, bitna je spoznaja da većina limfoma nastaje iz ćelija folikularnog centra. Posljedica te spoznaje je da su skoro istovremeno predložene dvije klasifikacije, Lukes-Collinsova i Kielska klasifikacija. Iako ima razlika između ove dvije klasifikacije, konceptualno su vrlo slične, te je moguće uporediti ekvivalente jedne klasifikacije s istim ili sličnim u drugoj klasifikaciji. Lukes-Collinsova klasifikacija se temelji na morfološkom i imunološkom prepoznavanju citoloških oblika T i B ćelijskih limfoma. Kielska je klasifikacija u osnovi ista, međutim, ukazuje i na prognozu pojedinih morfoloških kategorija.

REAL klasifikacija je pokušaj sinteze američkih i evropskih klasifikacija. Revidiranoj Kielskoj klasifikaciji pridruženi su ekstranodalni limfomi. Osnov ove klasifikacije je revidirana i uprošćena Kielska klasifikacija, uz dodatak par entiteta koji su joj nedostajali.

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) smatra se širom i podobnijom za upotrebu od svih prethodnih. Bazirana je na REAL klasifikaciji i obuhvata sve hematološke malignitete, te na osnovu kliničkih manifestacija dijeli ove bolesti na nodalne, ekstranodalne i diseminirane. Osnov ove klasifikacije je revidirana i uprošćena Kielska klasifikacija, uz dodatak par entiteta koji su joj nedostajali.

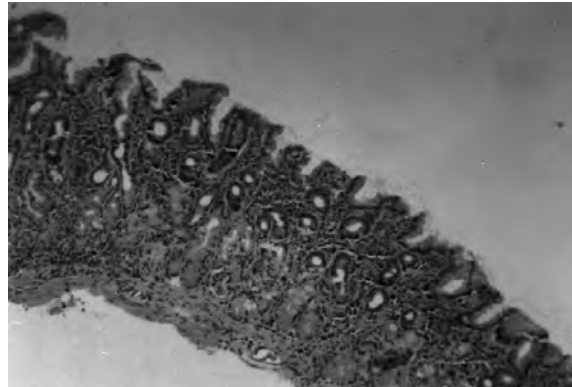
MALT LIMFOM

MALT limfomi (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) dijagnostikuje se u 7-8% pacijenata od ukupnog broja oboljelih od NHL. Radi se o neoplazmi koja se javlja kod osoba starije životne dobi, najčešće oko 60 godina, sa većom učestalosti kod osoba ženskog spola. Simptomi kod pacijenata se uglavnom mogu povezati sa primarnom lokalizacijom bolesti. MALT limfom uglavnom ostaje duže vremena lokaliziran na primarnom mjestu, širenje bolesti na druge organe nije često i odnosi se prema nekim izvještajima na 1/4 oboljelih.

Želudac je najčešće primarno mjesto lokalizacije MALT limfoma, nađe se kod 1/3 oboljelih. Ostali organi primarne lokalizacije bolesti su: pljuvačne žlijezde, orbita, štitasta žlijezda, koža, dojka i pluća. Promjene u želucu su uglavnom multifokalne i često se šire u tanko crijevo i marginalnu zonu slezene. Prateći gastrointestinalni simptomi se javljaju u oko 10% slučajeva. Diseminirana bolest je češća kod MALT limfoma druge lokalizacije². MALT limfomi mogu nastati kao posljedica specifične ekspresije gena za receptore ili adhezivne

molekule na površini većine B ćelija. MALT limfomi najčešće imaju povoljan tok sa ukupnim petogodišnjim preživljavanjem od 85%. Pacijenti sa visokim Internacionalnim prognostičkim indeksom (IPI) imaju lošiju prognozu bolesti^{2,3}. Srednje vrijeme širenja bolesti je povoljnije kod pacijenata sa gastrointestinalnom (GI) lokalizacijom bolesti, mada nema neke značajnije razlike od pacijenata sa drugom lokalizacijom bolesti. Lokalizacija bolesti može imati prognostički značaj koji je povezan sa specifičnim kliničkim problemima od kojih zavisi strategija liječenja. Uopšteno, uprkos učestalosti relapsa bolesti, MALT limfom ima indolentan tok bolesti. Histološka transformacija u krupnoćelijski B limfom je opisana kod oko 10% slučajeva, uglavnom u kasnijim stadijumima bolesti i neovisno od stepena proširenosti bolesti⁴. Morfologija ćelija je promjenjiva, a ta ćelijska promjenjivost se može dokazati na pojedinačnoj leziji. Ćelije se uglavnom opisuju kao ćelije sa umjerenom količinom citoplazme u kojima "plivaju" mala, nepravilna jedra⁵. U ćelijama koje se nalaze u epitelnim strukturama infiltrat je smješten između folikula i epitela, a neoplastične ćelije prožimaju i uništavaju epitelne strukture, formirajući limfoepitelne lezije. Oštećenje epitelne strukture se povezuje sa morfološkim promjenama u epitelnim ćelijama, što rezultira pojavom eozinofilnih granula u citoplazmi⁵. Poseban oblik MALT limfoma, koji se javlja u tankom crijevu (imunoproliferativni limfom malih ćelija) pokazuje ekspresiju gena za IgA antitijela bez produkcije lakih lanaca. Takvi limfociti imaju pozitivne receptore CD20 i CD79a, a uglavnom su negativni za CD5, CD23, CD10 i ciklin D1³. Genetske aberacije kod MALT limfoma pokazuju trisomiju na hromozomima 3, 7, 12 i 18, strukturalne abnormalnosti na 1q21 i 1p34 i translokacije t(1;14)(p22;q32), t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32) i t(3;14)(p13;q32)¹⁰. Značajno je naglasiti da je translokacija t(11;18) specifična za MALT limfom dokazana i kod drugih subtipova limfoma kao i kod nekomplikovane infekcije sa *H. pylori*. MALT limfom želuca sa t(11;18) ne reaguje na terapiju antibioticima za eradikaciju *H. pylori* i vrlo rijetko prelazi u druge histološke oblike većeg stepena malignosti. Simptomi bolesti MALT limfoma želuca su najčešće nespecifični i odnose se na gornje partije gastrointestinalnog trakta (GIT). To su dispepsija, bol u epigastriju, mučnina i anemija hronične bolesti, što često dovodi do potrebe za endoskopskim pregledom koji otkriva nespecifični gastritis ili ulkus (Slika 1), dok su ozbiljnije i veće lezije uglavnom rijetke. Dijagnoza se temelji na patohistološkom nalazu. Kao dodatak rutinskoj patohistološkoj i imunohistohemijskoj analizi (IHH) može poslužiti

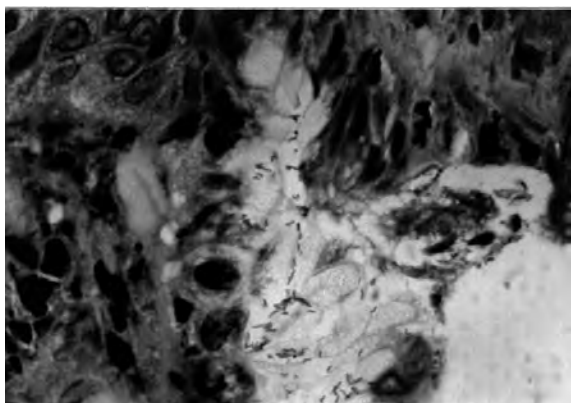
fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), koja je naročito korisna u dijagnostici bolesti koja ne reaguje na terapiju antibioticima.



Slika 1. Normalan histološki nalaz sluznice želuca
Figure 1. Normal histological finding of gastric mucosal tissue

Najbolji sistem određivanja stepena proširenosti bolesti (staging system) još nije usvojen, uglavnom se koristi Ann Arbor klasifikacija za MALT limfome GIT-a. U široj upotrebi je modifikacija Blackledge sistema, poznatijeg kao „Lugano staging system“, koji je predložen prije uvođenja endoskopije u dijagnostiku, pa ne može tačno opisati dubinu infiltracije zida želuca, parametra koji je jako važan u procjeni odgovora na terapiju kod prisutnog *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Generalno je usvojen konsenzus, po kojem dijagnostičke procedure moraju uključiti endoskopiju GIT-a sa multiplim biopsijama sluznice jednjaka, želuca i tankog crijeva. Prisustvo aktivne infekcije sa *H. pylori* se moraju potvrditi IHH i testom disanja, a serološki pregledi se preporučuju kada su histološki i IHH testovi negativni. Histološki se dijele na MALT limfome niskog i Malt limfome visokog stupnja, što određuje i njihov terapijski tretman.

Endoskopska ultrasonografija (EUZ)(Slika 7) se preporučuje prilikom kontrole pacijenata u cilju utvrđivanja dubine infiltracije želudačne sluznice i prisustva perigastričnih limfnih čvorova. Duboka infiltracija sluznice želuca korelira sa većim rizikom od širenja bolesti u limfne čvorove i sa manjim odgovorom na antibiotsku terapiju. Nakon identifikacije *H. pylori* kao uzročnika mijenja se način liječenja MALT limfoma želuca. Terapeutske strategije kod primarnog ektranodalnog MALT limfoma ranije su se zasnivale na hirurškoj intervenciji, koja je bila praćena primjenom radioterapije (RA)⁷ i polihemioterapije (PHT)⁸. Eradikacija *H. pylori* antibioticima kao jedini početni tretman lokaliziranog MALT limfoma želuca, je postala provjerena metoda terapije, što se potvrdilo u više od 20 randomiziranih studija.



Slika 2. *Helicobacter pylori* na površini epitela gastičnih foveola (Giemsa)

Figure 2. *Helicobacter pylori* on the surface of gastric foveolae (Giemsa)

Regresija MALT limfoma želuca nakon antibiotske terapije je prvi put objavljena 1993. god. od Wotherspoon-a i saradnika⁶, koji su opisali kompletnu kliničku i histološku regresiju bolesti kod 5 od 6 pacijenata oboljelih od Malt limfoma želuca, a liječenih antibioticima. Nakon toga je nekoliko grupa istraživača opisalo regresiju bolesti kod 60-100% pacijenata sa lokalizovanim MALT limfomom želuca, *H. pylori* pozitivnim. Histološka remisija se uglavnom dokazuje 6 mjeseci nakon eradikacije *H. pylori*, ali se ponekad taj period produži na godinu dana. U trojnoj terapiji se najčešće koriste inhibitori protonске pumpe i antibiotici, kao i Metronidazol kod pacijenata osjetljivih na penicilinske preparate. Cilj ovog rada je bio procijeniti učestalost MALT limfoma želuca u Endoskopskoj jedinici Gastroenterološkog odjela Interne klinike UKC Tuzla, procijeniti histološki stepen maligniteta MALT limfoma i korelaciju sa *H. pylori* infekcijom, te efikasnost liječenja trojnom terapijom (inhibitori protonске pumpe i antibiotici).

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Ukupno je pregledano 3000 pacijenata. Svim pacijentima je urađena gastroskopija, biopsija sluznice želuca, pHD i IHH analiza isječka sluznice želuca. Kod 112 pacijenata se dijagnostikovao tumor želuca, od toga 91 maligni tumor i 6 MALT limfoma želuca.

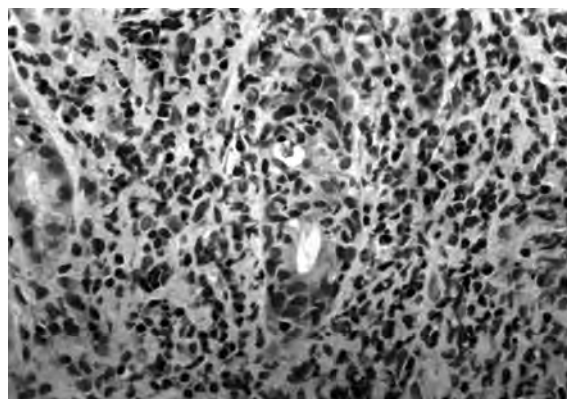
Ovaj rad je obuhvatio 6 pacijenata kod kojih je na osnovu endoskopskog nalaza, patohistološke i IHH analize dokazano da se radi o MALT limfomu želuca, a kod 4 pacijenta je serološkom analizom krvi potvrđena infekcija sa *H. pylori*.

Metode

Endoskopije (gastroskopije, Slika 5) i biopsije sluznice želuca (Slika 6) su svim pacijentima urađene u Endoskopskoj jedinici Gastroenterološkog odjeljenja Interne klinike UKC Tuzla. Dobijeni materijal je obrađen histološki i IHH analiziran u Zavodu za patologiju UKC Tuzla. Ciljano smo tražili histološke parametre koji ukazuju na postojanje MALT limfoma želuca. Dokazane histološke lezije smo klasificirali u dvije kategorije:

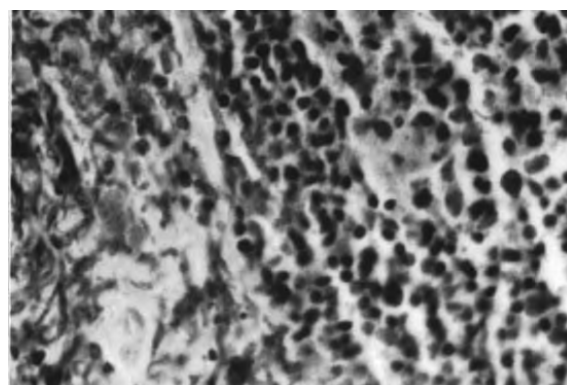
- oboljenja sa niskim stepenom maligniteta (Slika 3) i
- oboljenja sa visokim stepenom maligniteta (Slika 4)

Serološke analize krvi na *H. pylori* rađene su u Zavodu za mikrobiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla.



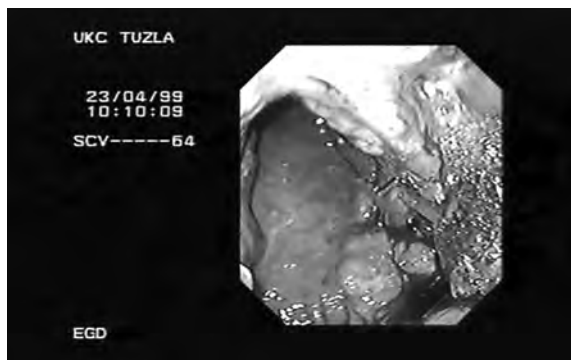
Slika 3. MALT limfom histološki niskog stepena maligniteta

Figure 3. Histologically confirmed low grade MALT lymphoma



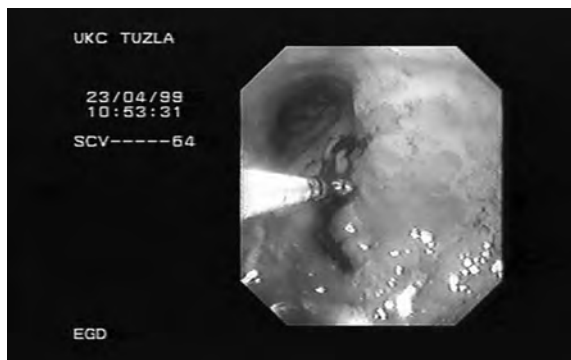
Slika 4. MALT limfom histološki visokog stepena maligniteta

Figure 4. Histologically confirmed high grade MALT lymphoma



Slika 5. Endoskopski izgled sluznice želuca kod MALT limfoma

Figure 5. Endoscopic presentation of gastric mucosa with MALT lymphoma



Slika 6. Biopsija sluznice želuca tokom endoskopskog pregleda

Figure 6. Gastric mucosa biopsy during endoscopic investigation

REZULTATI

Istraživanje se sprovodilo na 6 pacijenata oboljelih od MALT limfoma želuca, koji su dijagnostikovani među 3000 pregledanih pacijenata, kod kojih je još dijagnostikovano 112 tumora želuca, a među njima 91 maligni tumor (Tabela 1). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da oko 7% svih malignih tumora želuca čine MALT limfomi želuca (Slika 2).

Od 6 pacijenata oboljelih od MALT limfoma 4 pacijenta su prema histološkom nalazu svrstani u kategoriju oboljenja sa niskim stepenom maligniteta, 2 pacijenta su svrstana u kategoriju oboljenja sa visokim stepenom maligniteta, a kod 4 pacijenta je IHH i serološki potvrđeno prisustvo infekcije sa *H. pylori*, što ukazuje na značajnu učestalost infekcije MALT limfoma sa *H. pylori*. Histološke lezije su klasifikovane po aktuelnoj Ann Arbor klasifikaciji.

Pacijenti sa MALT limfomom niskog stepena maligniteta (4) i istovremeno prisutnom *H. pylori* infekcijom su liječeni trojnom terapijom (inhibitori protonske pumpe i antibiotici).

Pantoprazol u dozi od 40 mg 2x1 tbl. dnevno 7 dana, a zatim 1x1 tbl. dnevno još mjesec dana, Amoxicillin u dozi od 1 gr. 2x1 tbl. dnevno 7 dana i Metronidazol u dozi od 500 mg. 2x1 tbl. dnevno 7 dana. Kod svih pacijenata je nakon terapije u trajanju od 2 do 4 mjeseca, postignuta eradikacija infekcije sa *H. pylori*, a nakon 6 mjeseci i histološka regresija bolesti, što je bolest svrstalo u kompletnu kliničku remisiju.

Kod jednog od dva pacijenta sa MALT limfomom visokog stepena maligniteta potvrđena je infekcija sa *H. pylori*. Oba pacijenta su podvrgnuta operativnom zahvatu (resekcija tumorske mase), a zatim su liječeni polihemioterapijom (PHT) po CHOP protokolu (Cyclophosphamid, Endoksan, Oncovin, Pronison), inicijalno sa VI do VIII ciklusa.

Reevaluacijom bolesti nakon 1-1,5 godine od početka liječenja kod oba pacijenta je dokazana histološka regresija bolesti, a kvalitet života je procenjen kao maksimalan.

Pacijent sa potvrđenom prisutnom infekcijom sa *H. pylori* je liječen trojnom terapijom (Pantoprazol, Amoxicillin i Metronidazol po istoj šemi) u trajanju od 3 mjeseca, nakon čega je došlo do eradikacije infekcije sa *H. pylori*. Jedan od pacijenata je 22 mjeseca nakon završene terapije imao opetovane simptome od strane GIT-a (bol u epigastriju i mučnina), što je nakon sprovedenih dijagnostičkih procedura dovedeno u vezu sa reinfekcijom sa *H. pylori*, te je ponovljeno liječenje trojnom terapijom.

DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja su potvrdili ranije poznate tvrdnje nekih autora, koji su vršili slična istraživanja, da MALT limfomi želuca čine oko 7% svih tumora želuca.

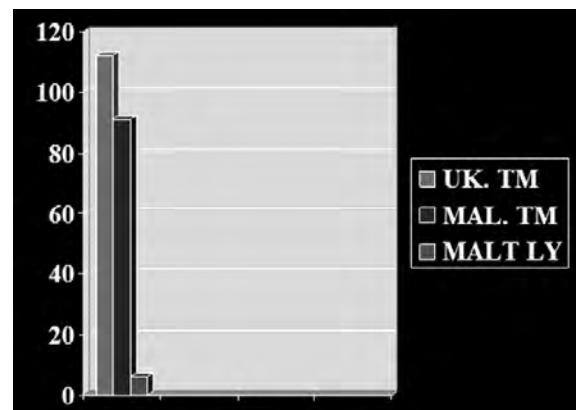


Tabela 1. Učestalost tumora želuca i MALT limfoma
Table 1. Incidence of gastric tumors and MALT lymphoma



Slika 7. Echsonografski izgled sluznice želuca kod MALT limfoma

Figure 7. Echsonographic presentation of gastric mucosa with MALT lymphoma

Od 6 pacijenata sa dijagnostikovanim MALT limfomom želuca, bez obzira na histološki tip i stepen malignosti, njih 4 je imalo potvrđenu infekciju sa *H. pylori*. Ova činjenica sugerira na značajno prisustvo infekcije sa *H. pylori* kod svih tipova Malt limfoma, bez obzira na stepen malignosti. Također je dokazana i velika učinkovitost trojne terapije (inhibitori protonsku pumpe i antibiotici) u eradikaciji infekcije sa *H. pylori*, te postizanja histološke regresije MALT limfoma koji su niskog stepena malignosti, nakon pravilne primjene ove terapije. Ova činjenica nije zanemariva i veoma je važna, jer se pacijenti ne izlažu nus-efektima PHT koja je ranije primjenjivana kod svih bolesnika bez obzira na histološki tip i stepen malignosti MALT limfoma.

U Italiji su 2000. god¹³. objavljeni rezultati studije koja je rađena od juna 1995. god. do juna 1999. god. U tom periodu je dijagnostikovano 7 pacijenata sa MALT limfomom želuca histološki oblik niskog stepena maligniteta i sa prisutnom *H. pylori* infekcijom. Odmah nakon primijenjene trojne terapije (inhibitori protonske pumpe i antibiotici) kod svih pacijenata je postignuta eradikacija *H. pylori* infekcije, a 4-6 mjeseci nakon primjene trojne terapije došlo je do histološke remisije bolesti. Slično istraživanje je rađeno 2000 god. u Japanu u koje je bilo uključeno 48 pacijenata sa histološki dokazanim MALT limfomom želuca i prisutnom infekcijom sa *H. pylori* i 28 pacijenata sa hroničnim gastritisom i prisutnom infekcijom sa *H. pylori*. Pacijenti sa hroničnim gastritisom i *H. pylori* infekcijom su odmah nakon primjene trojne terapije (inhibitori protonske pumpe i antibiotici) postigli eradikaciju *H. pylori* infekcije i potpunu regresiju bolesti. Od 48 pacijenata sa histološki potvrđenim MALT limfomom želuca

niskog stepena maligniteta i prisutnom *H. pylori* infekcijom, njih 43 je nakon primijenjene trojne terapije u periodu 3-6 mjeseci postiglo eradikaciju infekcije sa *H. pylori* i potpunu histološku remisiju bolesti. Remisija je u prosjeku trajala oko 43 mjeseca¹¹.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata naše studije, a koji se slažu sa rezultatima drugih autora, koji su se bavili sličnim istraživanjima, može se zaključiti da se primjena trojne terapije kod MALT limfoma sa prisutnom infekcijom sa *H. pylori*, pokazala vrlo učinkovita. Naime, kod svih pacijenata koji su prema histološkom nalazu svrstani u oboljenje sa niskim stepenom maligniteta, je nakon tretmana trojnom terapijom došlo do potpune eradikacije infekcije sa *H. pylori*.

Svi pacijenti oboljeli od MALT limfoma želuca sa verifikovanom infekcijom sa *H. pylori*, a koji su prema histološkom nalazu svrstani u kategoriju oboljenja sa niskim stepenom maligniteta, su nakon tretmana trojnom terapijom u trajanju od 3 do 6 mjeseci, postigli i histološku regresiju bolesti. Osim toga, nakon tretmana trojnom terapijom ni kod jednog pacijenta nije došlo do transformacije bolesti u drugi histološki oblik.

Veoma važna i nezanemariva je činjenica da se pacijenti liječeni trojnom terapijom ne izlažu nus-efektima PHT koja je ranije primjenjivana kod svih pacijenata oboljelih od MALT limfoma, bez obzira na histološki tip i stepen malignosti, a sa verifikovanom infekcijom sa *H. pylori*.

LITERATURA

1. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*; 2006; 107: 4643-4649.
2. Chen L, Lin J, Tai J. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst*; 2005;1345-1353.
3. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkins lymphoma resistant to or not eligible for anti-H.pylori therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23, 1979-1983.
4. Thieblemont C, Coiffier B. MALT lymphoma: sites of presentations, clinical features and staging procedures. In *MALT lymphomas*. Georgetown, TX: Landes/Kluwer, 2004; 60-80.
5. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*; 2003; 101, 2489-2495.
6. Wotherspoon A, Savio A. Molecular follow-up in gastric MALT lymphomas. In *MALT Lymphomas*, ed Zucca E and Bertoni F. (Georgetown, TX: Landes/Kluwer), 2004; 91-98.
7. Tsang R, Gospodarowicz M. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkins lymphomas. *Hematol. On-*

- col., 2005; 23, 10-17. Eradication of H.pylori. Department of Pathology of Tokushima School of Medicine, Japan, 2004.
8. Cononi A, Cavalli F, Zucca E. MALT lymphomas: the role of chemotherapy. In MALT lymphomas, ed. Zucca E, Bertoni F. Georgetown, TX: Landes/Kluwer, 2004; 99-103.
 9. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid and Helicobacter pylori. Department of Gastroenterology, Technical University of Dresden, Germany, 2000.
 10. Bertoni F, Conconi A, Capella C. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue. Blood, 2002; 99, 2541-2544.
 11. Comparasion of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without Helicobacter pylori infection. Department of Endoscopy, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan, 2006.
 12. Ferrand J, Roumanes D, Pitard V, Moreau JF, Megraud F, Lehours P. Modulation of lymphocyte proliferation induced by gastric MALT lymphoma-associated Helicobacter pylori strains. INSERM Bordeaux and University Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France, 2008.
 13. Papa A, Cammarota G, Tursi A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Helicobacter pylori eradication and remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a

GASTRIC MALT LYMPHOMA AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Aida ARNAUTOVIĆ-ĆUSTOVIĆ, Elmir ČIČKUŠIĆ, Muharem ZILDŽIĆ, Midhat SMAJIĆ

ABSTRACT

Introduction: Gastric MALT lymphoma accounts approximately 7% of all gastric tumors. Women are mostly affected by this disease (mean age 60 years). The aim of this study was to determine the incidence of gastric MALT lymphoma in the Endoscopy Unit of the Department of Gastroenterology Of University Clinical Center Tuzla, the degree of histological malignancy and correlation with the Helicobacter pylori infection and then to evaluate the effectiveness of triple-antibiotic therapy (protonic pump inhibitors and antacides) in treatment of these cases.

Patients and methods: All the patiens in the study were performed with gastroscopy and mucosal tissue biopsy in the Endoscopy Unit of the Department of Gastroenterology of UKC Tuzla. PHD and IHH analysis of the given material were performed in the Patology Department of UKC Tuzla. The blood analyses on H. Pylori were done in the Department of Microbiology of UKC Tuzla.

Results: 112 patients with gastric tumors were involved in this study, 91 of whom suffered from malignant tumors, six of them had MALT lymphoma (five of them had confirmed H. pylori infection, four had histologically confirmed low-grade tumors and two was categorised as high grade malignancies). Histological lesions were classified according to the actual Ann Arbor classification. Patients with high malignancy risk underwent the operative procedures, and then were treated by polychemiotherapy (CHOP protocole, VI-VIII cikluses). All the patients with confirmed H. pylori infection were treated with antibiotics for 2-4 months, after which complete eradication was accomplished in all cases. Patients histologically diagnosed with low grade malignancy showed complete histological regression. In addition to that, after triple antibiotic therapy none of the patients presented with the disease transformation into another histological form.

Discussion and Conclusion: The results of this study proved high incidence in use of triple antibiotic therapy in treatment of patients who suffer from MALT lymphoma with confirmed H. pylori infection. Besides, it is very important to emphasise the fact that patients had no side-effects during polychemiotherapy which was used to treat all the patients regardless of their histological type and malignancy degree of MALT lymphoma.

Key words: MALT lymphoma, Helicobacter pylori, triple therapy, eradication

Received: 12.6.2008.

Accepted: 7.10.2008.