

# KAN LYMFOM BOTAS MED ANTIBIOTIKA?

»Haben Stahl und Strahl ausgedient?« – Har stålet och strålar tjänat ut? – löd en kommentar till anekdotiska rapporter om att lymfom i magsäcken försvunnit efter behandling av *Helicobacter pylori* (HP)-infektion. Man har nu beskrivit att 23 av 33 låggradigt maligna MALT-lymfom (mucosa-associated lymphoid tissue) i ventrikeln gick tillbaka helt, fyra delvis, efter eliminering av HP. Remissionerna kvarstod under en medianuppföljningstid på ett år. Fem av de sex lymfom som kvarstod oförändrade opererades; samtliga hade härdat av höggradigt malignitet [1].

## *Helicobacter pylori* – ett humankarcinogen

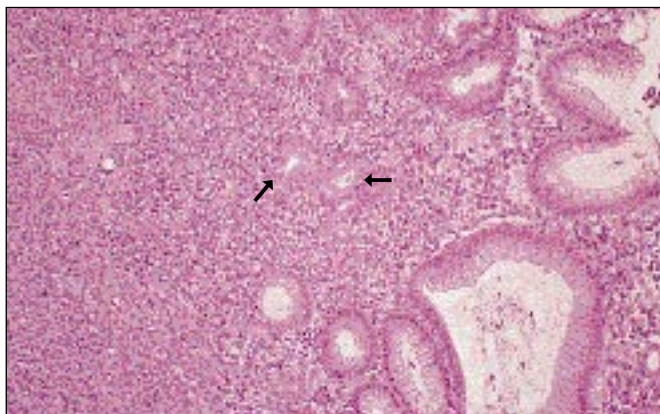
Världshälsoorganisationen (WHO) har nyligen utnämnt HP till ett »definitive carcinogen», eftersom infektion ger cirka fem gångers överrisk för att utveckla adenokarcinom i magsäcken. Bakterien tycks dock varken nödvändig eller tillräcklig för tumöruppkomsten. För lymfomutvecklingen är situationen ännu sämre kartlagd.

## Lymfom i gastrointestinalkanalen

Magsäckens slemhinna innehåller i normala fall ingen lymfatisk vävnad, utan sådan förekommer rikligare längre distalt i tunntarmen där det finns Peyerska plack. Trots detta är magsäcken

### Låggradigt malignt MALT-lymfom.

Pilarna indikerar s k lymfoepitelial lesion, dvs infiltration av maligna celler i körtelepiteliet. Hematoxylin-eosinfärgat paraffinsnitt, 124 ×.



den vanligaste lokaliseringen för primära extranodala lymfom. Förklaringen tycks vara, att lymfatisk vävnad (MALT) kan ses i ventrikelslemhinnan, men då så gott som uteslutande vid infektion med HP.

Den HP-framkallade lymfatiska vävnaden i magsäcken kan ge upphov till lymfom. Nästan alla MALT-lymfom i magsäcken uppträdde hos HP-bärare, medan bara drygt hälften av en jämförbar befolkning var infekterad [2].

MALT-lymfom av låg malignitetsgrad i magsäcken innehöll lymfomceller av B-cellstyp och icke-neoplastiska T-celler. Båda celltyperna förökade sig vid odling tillsammans med HP, och det föreföll som om bakterien via T-cellsprodukter stimulerade lymfomen [3]. I behandlingssyfte är dock bakterien lättare att påverka än T-cellerna.

### Klassifikation

Isaacson och Norton [4] har nyligen gjort en indelning av primära gastrointestinala non-Hodgkin-lymfom (se Ruta). Det slemhinnerelaterade lymfomet (MALT-lymfom) finns i två typer med låg respektive hög malignitetsgrad, den senare med eller utan en samtidig låggradigt malign komponent.

I en senare föreslagen sammanjämföring av europeiskt och amerikanskt synsätt på maligna lymfom, REAL-klassifikationen [5], kallas motsvarande lymfom »marginal zone B-lymphoma» och motsvarar i sin extranodala, ventrikellengagerande form MALT-lymfom av låg malignitetsgrad. Den

### Författare

PETER GUNVÉN

överläkare, kirurgiska kliniken

ÅKE ÖST

chefsöverläkare, avdelningen för patologi och cytologi; båda vid Karolinska sjukhuset, Stockholm

GEORG KLEIN

professor, mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Stockholm.

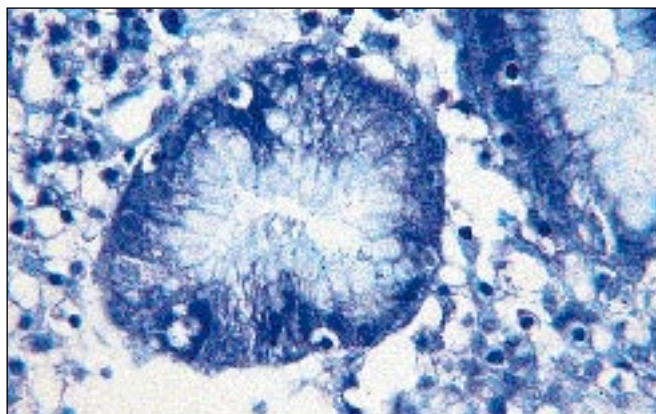
primärt lymfkörtellokaliserade varianten motsvarar vad som tidigare benämndes »B-cellslymfom av monocytoid typ» och kan möjligen uppfattas som körtelspridning av MALT-lymfom.

Dessa lymfom uttrycker de sedvanliga B-cellsassocierade antigenerna CD 19, 20 och 22, men inte CD 5 eller CD 10. Den cellpopulation som uppfattas som malign är monoklonal vad gäller uttryck av lätt immunglobulin(Ig)-kedja.

Lymfomen visar inte någon reorganisering av onkgenerna *bcl-2* eller *bcl-1*. Dessa två gener kan translokeras (cytogenetiskt 14;18 respektive 11;14) vid olika former av låggradigt maligna B-cellslymfom. Aktivering av *bcl-2* ge-

### Ventrikelslemhinna med riklig

förekomst av *Helicobacter pylori* i den centrala körtelns lumen, på epitelcellernas yta och av allt att döma även i epitelcellernas cytoplasma. Giemsa-färgat paraffinsnitt, 198 ×.



**Primära gastrointestinala non-Hodgkin-lymfom**

*B-cellslymfom*

Maligna lymfom utgångna från mucosaassocierad lymfatisk vävnad (MALT):  
av låg malignitetsgrad  
av hög malignitetsgrad med eller utan lågmalign komponent.

S k immunproliferativ tunntarms-sjukdom (IPSID):  
av låg malignitetsgrad  
av hög malignitetsgrad med eller utan lågmalign komponent.

Malignt lymfom av mantelcellstyp (lymfomatös polypos).

Malignt lymfom av Burkitt- och Burkitt-liknande typ.

Andra typer av non-Hodgkin-lymfom av låg och hög malignitetsgrad motsvarande lymfom i lymfkörtlar.

*T-cellslymfom*

Enteropatiassocierade T-cellslymfom (EATL).

Andra typer, oassocierade med enteropati.

*Ovanliga former*

inkluderande lymfomliknande tillstånd.

nom dess förflyttning till en Ig-genregion skyddar cellerna från apoptos, programmerad celledöd, vilket ses framför allt vid follikulära lymfom. Motsvarande aktivering av bcl-1, cyklin D1-genen, stimulerar celldelning vid olika former av lågmalignt non-Hodgkin-lymfom.

**Tumörprogression**

MALT-lymfomen kan antingen ha en höggradigt malign komponent redan vid debuten, eller progrediera i denna riktning. Den utveckling man således kan skönja är följande: HP-relaterad kronisk gastrit med utveckling av MALT ger underlag för uppkomst av ett MALT-relaterat malignt lymfom, företrädesvis av låg malignitetsgrad. Det kan dock progrediera dels till ett mer höggradigt malignt lymfom, dels utbredningsmässigt genom spridning till närliggande lymfkörtlar.

Ännu saknas dock bevis för att en sådan progress skulle ske inom en och samma cellklon vid MALT-lymfom i ventrikeln, även om så tycks vara vanligt vid progress av andra B-cellslymfom att döma av identisk Ig-rearrange-

ring i låg- och högmaligna tumörer hos samma individ.

**Modeller**

Möjligen finns en likhet med mus- och råttplasmocytom. De förstnämnda kan framkallas hos genetiskt lämpliga stammar av ämnen som ger kronisk inflammation i bukhålan. Monoklonala tumörer uppstår när onkgenen myc förflyttas till den omedelbara närheten av en Ig-gen. Detta sker genom en reciprok translokation, ett utbyte mellan två kromosomer, genom en kombination av celldelningens och den normala Ig-genrearrangeringens i och för sig mycket sällsynta olyckshändelser. Tumörerna är dock inte helt autonoma, eftersom de bara kan transplanteras till genetiskt identiska möss som redan har en likadan lesion. Efter ett varierande antal sådana transplantationer kan tumörerna bli oberoende av närvaron av ett annat granulom.

Rättlymfomen uppstår spontant i ileocekala lymfkörtlar; dock bara hos helmintinfekterade djur, vilket kan spekuleras bero på den kroniska antigenstimuleringen. De bär också på en IgH(tung kedja)/myc-translokation. Majoriteten av dessa lymfom producerar IgE, i linje med att parasitantigen selektivt stimulerar den IgE-bildande minoriteten av B-celler.

Också människans Burkitt-lymfom har ett epidemiologiskt samband med infektion: med Epstein-Barr virus, som odödliggör infekterade cellkloner, i kombination med kronisk, s k holoendemisk, malaria som stimulerar B-cellsproliferation.

**Antibakteriell behandling**

Eliminering av HP tycks alltså kunna hejda eller kanske bota låggradigt, men inte höggradigt maligna MALT-lymfom. Lymfkörtelengagemang förefaller inte heller påverkas.

Mekanismen bakom hejdad tumörväxt kan tänkas vara antingen en upphörd antigen- eller lymfokinstimulering av den prolifererande cellklonen, eller ett hävande av en möjlig (lokal?) immunsuppression på grund av HP-infektionen. Epstein-Barr-virusbärande immunoblastom hos benmärgstransplanterade patienter, utgångna från givarceller, har gått i regress när lymfocyter från benmärgsgivaren tillförts. Detta skulle kunna vara i analogi med ett hypotetiskt hävande av immunsuppression när HP-infektionen bekämpas.

Å andra sidan talar fyndet av monoklonala B-celler i biopsier från tre pati-

enter, som till synes var i komplett remission efter HP-utrotande [1], mot en immunologisk och för en »konditionerad tumörcells»-förklaring, enligt vilken ostimulerade celler kan fortsätta att leva i vilande tillstånd i magsäcken. Att höggradigt maligna tumörer inte hämmas av utebliven HP-stimulering torde i så fall bero på att de förvärvat molekylära förändringar, till exempel onkgenaktiveringar, som lett till autonomi.

Ventrikellymfom är sällsynta och den bästa behandlingen okänd. De flesta patienterna opereras. Tillägg av strålning och/eller cytostatika tycks vara av värde vid spridning utanför magsäcken. För de utvalda, opererade patienterna har femårsöverlevnaden legat omkring 60 procent. Den korta uppföljningstiden efter behandling med HP-bekämpning, effekt bara vid låggradigt maligna lymfom, möjligheten av terapieresistenta härdar i primärtumör eller lymfkörtlar, samt lymfomrecidiv i samband med förnyad eller uppblussande HP-infektion [6, 7], gör att HP-bekämpning inte för närvarande är rutinmässigt användbart som enda lymfombehandling.

Däremot bör man alltid försöka att utrota HP vid MALT-lymfom. Längre uppföljning och stadieindelning av lymfomen med endoskopisk ultraljudsundersökning bör kunna definiera metodens plats bättre.

**Litteratur**

1. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
2. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
3. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 571-4.
4. Isaacson PG, Norton AJ. *Extranodal lymphomas*. New York: Churchill Livingstone, 1994.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
6. Horstmann M, Erttmann R, Winkler K. Relapse of MALT lymphoma associated with Helicobacter pylori after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343: 1098-9.
7. Cammarota G, Montalto M, Tursi A, Vecchio FM, Fedeli G, Gasbarrini G. Helicobacter pylori reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1995; 345: 192.