

Linfomi MALT del tratto gastroenterico: descrizione di casi clinici e revisione della letteratura

G. CASSINELLI, P. BRONZINO, P.C. RASSU, F. PARTIPILO, A.E. CUNEO, M. BIANCHI, I. RUSCA, C. LA SPISA, F. RONZITTI, M. CASACCIA

RIASSUNTO: Linfomi MALT del tratto gastroenterico: descrizione di casi clinici e revisione della letteratura.

G. CASSINELLI, P. BRONZINO, P.C. RASSU, F. PARTIPILO, A.E. CUENO, M. BIANCHI, I. RUSCA, C. LA SPISA, F. RONZITTI, M. CASACCIA

I MALT-omi sono tumori che originano dal tessuto linfoide associato alle mucose, senza il coinvolgimento primitivo di linfonodi e milza. Localizzati preferenzialmente nel tratto gastroenterico, soprattutto a livello gastrico (27%), possono avere origine anche in corrispondenza dei sistemi respiratorio ed urinario. L'associazione all'infezione da Helicobacter pylori (Hp), già nota nei linfomi primitivi dello stomaco, sembra giocare un ruolo importante in tumori localizzati in altre sedi; inoltre, anche in assenza di riscontro di infezione da Hp, sono stati descritti casi di successi con la terapia eradicante.

In questo articolo gli Autori descrivono tre casi di MALT-linfoma, due a sede gastrica, uno a localizzazione digiuno-ileale multifocale. La diagnosi si fonda su esami strumentali, diversi a seconda del tratto coinvolto, e, in caso di interessamento gastrico, la specificità diagnostica è aumentata dall'endoscopia del digerente superiore associata a biopsie; tuttavia, a causa della localizzazione extramucosa del tumore, l'esame biotico è gravato da una significativa incidenza di falsi negativi. In questi casi la diagnosi di certezza si otterrà solo dall'esame istologico del pezzo operatorio.

La terapia chirurgica raggiunge ottimi risultati negli stadi precoci e riveste comunque un ruolo centrale anche nella palliazione (associata a chemioterapia e radioterapia) in caso di MALT-linfoma B a basso grado dello stomaco e per lo stadio I, l'eradicazione dell'Helicobacter pylori sembra ridurre l'infiltrato linfocitario nel 70-90% dei casi.

SUMMARY: MALT lymphomas of the gastroenteric tract: case reports and review of the literature.

G. CASSINELLI, P. BRONZINO, P.C. RASSU, F. PARTIPILO, A.E. CUENO, M. BIANCHI, I. RUSCA, C. LA SPISA, F. RONZITTI, M. CASACCIA

MALT-lymphomas are tumors of the mucosa associated lymphoid tissue, without primitive involvement of lymphonodes and spleen. They are located preferentially in the gastroenteric tract specially in the stomach (27%), but they may occur also in the respiratory and urinary tracts. There is a very well known link between MALT-omas and Hp infection, not only in the gastroenteric tract, but also in other sites. Moreover eradication of Helicobacter pylori can, in some cases, contribute to achieve the complete remission of the tumor.

In this article the Authors report three cases of MALT- lymphomas: two of the stomach and one of the jejunum-ileum. Diagnosis is based on instrumental tests according to the involved tract and endoscopy of the upper digestive tract associated with biopsies more specific in case of gastric involvement; yet biotpic samples show a more significative incidence of false negative due to the extramucosal site of tumor. In these cases, a correct diagnosis will be obtained only through histologic examination of the surgical specimen.

Surgery obtains good results in early stages, playing also a central role in palliation in association with radio- and chemotherapy. In case of low-grade B MALT-lymphomas of the stomach and in IE stages, eradication of Helicobacter pylori can, in 70-90% of cases, reduce the extension of the lymphocytic infiltration.

KEY WORDS: MALT- Linfoma.
MALT- Lymphoma.

Premessa

I linfomi MALT sono neoplasie che originano dal tessuto linfoide associato alle mucose e possono interessare diverse strutture viscerali come il faringe, il tubo gastroenterico, il retto e la vescica (8, 27, 33, 34).

Leziologia della malattia non è ancora ben chiarita: la scoperta delle infezioni da *Helicobacter pylori* (Hp) ha permesso di considerare l'opportunità che il germe possa essere una causa scatenante in soggetti predisposti. Un esempio classico è il linfoma gastrico.

Che il germe possa essere importante nella genesi dei MALT-linfomi è anche dimostrato, in pochi lavori recentemente pubblicati, dalla remissione della malattia con la triplice terapia eradicante per localizzazioni gastriche e faringee (27). È proprio da questa esperienza che nasce l'idea di introdurre la terapia eradicante anche per i linfomi extra-gastrici.

Il ruolo della terapia chirurgica è indubbio per le forme avanzate, mentre nei casi iniziali è possibile sottoporre il paziente a chemio- o radioterapia ottenendo risultati analoghi alla chirurgia resettiva in termini di sopravvivenza.

Gli Autori presentano la loro esperienza descrivendo tre casi clinici emblematici: due a sede gastrica, trattati in elezione, e uno multifocale del tenue diagnosticato e trattato in urgenza per l'occlusione intestinale consensuale.

Università degli Studi di Genova
Azienda Ospedaliera S. Martino e Cliniche Universitarie Convenzionate
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, di Anestesiologia
e dei Trapianti d'Organo (D.I.S.C.A.T.)
Cattedra di Chirurgia Generale III Scuola ad Indirizzo Chirurgia d'Urgenza
(Direttore: Prof. M. Casaccia)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Casistica clinica

Caso n. 1

Paziente di 62 anni, sesso maschile, che giungeva alla nostra osservazione presentando da circa due mesi una sintomatologia caratterizzata da anoressia, dispepsia e calo ponderale pari a circa dieci chilogrammi. In anamnesi vi erano un'infezione da malaria all'età di 15 anni, una pleurite essudativa all'età di 20 e un'infezione da HBV riscontrata all'età di 46 anni.

All'esame obiettivo dell'addome si rilevava una dolorabilità non spiccata alla palpazione profonda in epigastrio. L'esofago-gastro-duodenografia non dimostrava alterazioni di pareti viscerali. L'endoscopia mostrava la presenza di una vasta area di mucosa rilevata, in parte ulcerata, friabile ed anelastica, in corrispondenza della piccola curvatura gastrica. La tomografia computerizzata dimostrava un ispessimento della parete lungo l'antra gastrico della piccola curvatura, con linfadenomegalie lungo la stessa.

All'apertura del cavo peritoneale si repertavano una massa voluminosa, di consistenza aumentata, coinvolgente l'antra e la piccola curvatura e una splenomegalia. Posta diagnosi di neoplasia gastrica si procedeva ad intervento di gastrectomia totale con esofago-digiuno-anastomosi termino-laterale su ansa ad Y secondo Roux e splenectomia.

L'esame macroscopico del pezzo dimostrava la presenza di una lesione a placca, sessile, depressa al centro, di consistenza tesolo-elastica, colore giallo-roseo, di 12x11x1,5 cm. All'esame microscopico si dimostrava l'infiltrazione della parete gastrica fino alla tonaca sottosierosa da linfoma non Hodgking B-cellulare ad alto grado di malignità, associata a gastrite cronica antrale con atrofia di grado lieve e metaplasia intestinale completa multifocale con infezione da *H. pylori*. Sei dei venti linfonodi asportati dal tessuto adiposo periviscerale risultavano interessati dalla neoplasia. I margini di resezione erano indenni.

A distanza di 3 anni si riscontrava la comparsa di linfadenopatie laterocervicali sinistre, associate a disfagia ingravescente. Si eseguiva la biopsia di un linfonodo sottomandibolare sinistro. All'esame macroscopico si osservavano quattro frammenti irregolari, il maggiore di 4 cm, di colore grigio-rossastro con area centrale ed in parte periferica biancastra, di consistenza molle-elastica e di aspetto lardaceo. L'esame microscopico rilevava frammenti di linfonodo a struttura totalmente sovrvertita da una diffusa infiltrazione neoplastica linfomatosa B-cellulare (CD20+), costituita da elementi di grossa taglia con citoplasma basofilo e con focale differenziazione plasmocitoide, ad elevato indice proliferativo (90% Mib-1+). Si confermava la ripresa di malattia. In corso di orofaringoscopia si rilevava inoltre una neoformazione in corrispondenza della base della lingua.

Il paziente si sottoponeva allora a cicli di chemioterapia secondo lo schema CHOP. A distanza di tre mesi si ricoverava in Pronto Soccorso in seguito a comparsa di dolori addominali diffusi accompagnati da distensione addominale.

L'esame clinico dimostrava una dolorabilità diffusa alla palpazione superficiale e profonda, senza segni di peritonismo. La radiografia diretta dell'addome dimostrava dilatazione gassosa con livelli idroaerei dell'ileo. Dato il quadro di occlusione intestinale si decideva per la laparotomia d'urgenza.

All'apertura del cavo peritoneale si riscontrava una sindrome aderenziale e all'esplorazione delle anse ileali si ripertava una diffusa dilatazione dell'intestino tenue con sofferenza di parete e, in corrispondenza dell'ultima ansa ileale, una grossa neoformazione stenotante. Vi erano inoltre numerose linfadenomegalie del mesentere, alcune delle quali delle dimensioni di una nocciola. Si procedeva a resezione segmentaria dell'ileo terminale e del ceco con anastomosi latero-laterale tra ileo e colon ascendente.

Il decorso postoperatorio era regolare.

L'esame macroscopico dimostrava la presenza di membrane fibrino-leucocitarie ed aree emorragiche sulla superficie sierosa e, a

2 cm dalla valvola ileociecale ed a 6 cm dal margine di resezione distale sul colon ascendente, una neoplasia anulare ulcerata estesa per 3 cm, di aspetto lardaceo, con approfondimento fino alla sierosa e invasione del meso dell'ultima ansa ileale e del cieco che inglobava i vasi in parte embolizzati. Vi era poi in questa sede un nodulo biancastro del diametro massimo di 1,2 cm. L'esame microscopico confermava la presenza di ulteriore localizzazione di linfoma maligno B non Hodgkin ad alto grado coinvolgente la parete enterica *ab estrinseco*, in alcuni punti fino alla sottomucosa con associate ulcere della mucosa. Si repertavano numerosi emboli neoplastici nei vasi ematici. Il nodulo di 1,2 cm presentava un aspetto istologico analogo alla lesione precedentemente descritta.

Il decorso post-operatorio era regolare. Il paziente è deceduto a distanza di 5 anni dal primo ricovero per recrudescenza di malattia dopo l'ultimo intervento.

Caso n. 2

Paziente, 52 anni, di sesso femminile, giungeva in Pronto Soccorso presentando dolore e distensione addominali, nausea, vomito alimentare e poi biliare, chiusura completa dell'alvo a feci e gas. Riferiva un episodio analogo due anni prima, risolto con terapia medica. In seguito a tale episodio aveva eseguito un clisma opaco del colon, un clisma del tenue ed un'ecotomografia addominale che non avevano dimostrato lesioni di rilievo.

All'esame clinico si rilevava una dolorabilità diffusa alla palpazione profonda. L'esplorazione rettale dimostrava la presenza di una massa dolorabile alla palpazione a circa 5-6 cm della rima anale.

Gli esami ematochimici non dimostravano alterazioni di alcun tipo. La radiografia diretta dell'addome evidenziava multipli livelli idroaerei con distensione di diverse anse ileali. L'ecotomografia addominale dimostrava multiple anse intestinali sovradistese con liquido da stasi, soprattutto al fianco sinistro, digiunali, discreta quantità di liquido in sede sottodiaframmatica sinistra, nella doccia parietocolica sinistra, nello spazio di Morrison, in sede periciecale e nel cavo del Douglas, edema del mesentere, dove si apprezzavano multiple adenopatie di circa 1-1,5 cm di diametro di aspetto infiammatorio. La tomografia computerizzata dell'addome dimostrava multiple anse del tenue sovradistese in tutti i settori addominali, con livelli idroaerei, senza evidenti anse con sofferenza di parete, liquido libero in sede sottodiaframmatica bilateralmente e nelle docce parietocoliche, nello spazio del Morrison, in sede periciecale e nel cavo del Douglas, edema del mesentere ove si apprezzavano multiple adenopatie di 1-1,5 cm. Al di sotto del cieco si apprezzava un tessuto isodenso che sembrava avvolgere alcune anse ileali determinandone la dilatazione a monte. Un tessuto con caratteristiche analoghe sembrava essere presente intorno ad alcuni rami distali dei rami mesenterici. L'antra gastrico presentava inoltre ispessimento infiammatorio di parete.

Si procedeva dunque a laparotomia esplorativa d'urgenza.

All'apertura del cavo peritoneale si repertavano due neoformazioni digiunali a manicotto di 2-4 cm, di cui una a ridosso del Treitz e una ileale, di 5 cm, a 1 m dalla valvola ileociecale, stenotante, con dilatazione del tratto a monte, localizzazioni miliariformi lungo la parete di tratto l'intestino tenue, linfadenomegalia nel mesentere. Si repertava un minimo versamento sieroso nel cavo del Douglas. Vi era distensione notevole di tutte le anse a monte della lesione più distale. Si procedeva a resezione ileale a circa un metro dalla valvola ileociecale con entero-entero-anastomosi laterolaterale; si praticava poi ampia resezione digiunale comprendente le due lesioni digiunali con duodeno-digiuno-anastomosi e gastro-entero-anastomosi con ansa ad omega e Braun alla base, in considerazione delle localizzazioni miliariformi sul tenue e del rischio dunque di un'occlusione. Si posizionava catetere venoso centrale.

Il decorso post-operatorio era complicato dall'insorgenza di

uno pneumotorace destro che richiedeva il posizionamento di un drenaggio toracico. L'esame citologico del liquido peritoneale non dimostrava la presenza di cellule neoplastiche.

L'esame istologico macroscopico descriveva: una formazione nodulare di 4 x 3,5 cm, di consistenza teso-elastica e di aspetto grigiastro al taglio, estesa fino ai limiti della tonaca sierosa, un'altra formazione nodulare sottomucosa di 4 cm, di caratteristiche analoghe alla prima, un'ulteriore formazione adiacente di 7 mm; linfonodo di 2,3 cm in prossimità del Treitz, quattro linfonodi da 4 mm a 1,2 cm nel tessuto adiposo periviscerale. L'esame microscopico evidenziava una proliferazione linfocitaria con pattern nodulare ed elementi di piccole dimensioni riferibili a centrociti con intercalati centroblasti, in numero inferiore a 5 per campo ad alto ingrandimento. Le indagini immunostochimiche evidenziavano l'espressione della molecola B associata a CD20, della CD10 ed un'intensa espressione dell'oncogene Bcl-2. La frazione di crescita, valutata con anticorpo monoclonale Mib-1 (Ki 67) variava dal 10 al 20%. Si poneva diagnosi di linfoma non Hodgkin di derivazione dai linfociti B periferici, di tipo follicolare e pattern follicolare di grado 1, con infiltrazione massiva dei capillari linfatici della tonaca sottomucosa. Il linfonodo era a struttura sovvertita per proliferazione linfocitaria a pattern nodulare. Nei margini di exeresi vi era un'ulteriore localizzazione neoplastica con caratteristiche analoghe, con massiva infiltrazione dei capillari linfatici della sottomucosa.

La paziente si sottoponeva a biopsia osteomidollare che dimostrava un interessamento da parte di componenti a basso grado di linfoma non Hodgkin di derivazione dai linfociti B periferici.

Una TC toraco-addominale, eseguita a scopo stadiativo, non dimostrava linfadenomegalie mediastiniche né lomboortiche.

La paziente si sottoponeva a cicli di chemioterapia con protocollo CHOP e anticorpi anti-CD20 con remissione completa di malattia a 6 mesi dal ricovero.

Caso n. 3

Paziente, 76 anni, di sesso femminile, giungeva alla nostra osservazione a seguito di ripetuti episodi lipotimici seguiti da scariche di melena. Dall'anamnesi patologica remota emergeva il riscontro endoscopico, cinque anni addietro, di ulcera gastrica *Helicobacter Pylori* - correlata, associata ad ernia iatale ed esofagite da reflusso. L'esame obiettivo permetteva di rilevare una certa dolorabilità in ipocondrio destro, con una modesta positività del segno di Blumberg. L'esplorazione rettale era positiva per melena.

La paziente, sottoposta a controlli ematochimici seriati, presentava dei valori di emoglobina compresi tra 10.2 ed 8.6 g/dl. Veniva quindi eseguita una esofago-gastro-duodenoscopia la quale metteva in luce, in sede sottocardiale verso la piccola curva gastrica, la presenza di un'area di mucosa marcatamente irregolare e congesta, rigida alla palpazione con sonda, retratta al centro, ove si apprezzava una piccola ulcera a bordi irregolari. Venivano eseguite biopsie multiple e l'esame istologico dei frammenti di mucosa inviati mostrava, in corrispondenza della lamina propria, un infiltrato linfocitario diffuso, costituito da elementi di piccole dimensioni, a profilo nucleare irregolare e talora con piccolo nucleolo evidente ed ampio citoplasma chiaro, estendentesi, in alcuni casi, agli epitelii ghiandolari, con formazione di lesioni linfoepiteliali e focale distruzione degli elementi ghiandolari. Le indagini immunostochimiche evidenziavano, negli elementi linfocitari osservati, l'espressione della molecola CD20 e del prodotto dell'oncogene Bcl-2. Il quadro morfologico deponeva, pertanto, per linfoma non Hodgkin dello stomaco, di derivazione dai linfociti B periferici, a basso grado di malignità.

Venivano a questo punto eseguiti ulteriori accertamenti strumentali a scopo stadiativo: un'ecotomografia dell'addome, negativa se si esclude la presenza di microlitiasi nel contesto di una colecisti normale, ed una tomografia computerizzata spirale dell'addome. Quest'ultima mostrava: ispessimento ed iperemia delle pareti

gastriche da sospetta lesione produttiva coinvolgente circonferenzialmente grande e piccola curvatura, linfadenomegalie di circa 2 cm lungo la piccola curvatura, una iperdensità pseudonodulare in corrispondenza del pilastro destro del diaframma di sospetta natura linfo nodale, una sfumata ipodensità a carico del V segmento epatico in sede paracolecistica ed una piccola ipodensità di aspetto cistico nel terzo superiore della milza.

La paziente veniva successivamente sottoposta ad intervento chirurgico. All'apertura dell'addome si repertava un ispessimento a livello antrale e sulla grande curvatura gastrica, con linfadenomegalie in corrispondenza della piccola curvatura e del tripode celiaco. Veniva eseguito un prelievo biotico della lesione per l'esecuzione di un esame istologico estemporaneo, che dimostrava la presenza di un infiltrato linfocitario diffuso costituito da elementi di piccole dimensioni, monomorfi, sospetti per interessamento della parete da parte di un processo linfoproliferativo, i eseguiva pertanto una gastrectomia totale con ricostruzione della continuità intestinale mediante ansa ad Y secondo Roux.

L'esame istologico definitivo dimostrava trattarsi di linfoma non Hodgkin, di derivazione dai linfociti B periferici, di tipo marginale, ulcerato in superficie ed esteso alla parete gastrica a tutto spessore, compreso il tessuto adiposo perigastrico e la sierosa. La neoplasia, a partenza dalla zona marginale di follicoli linfatici reattivi, si estendeva alle regioni interfollicolari e all'epitelio ghiandolare con formazione di lesioni linfoepiteliali, ed era costituita da elementi di piccole e medie dimensioni, monomorfi, con nucleo rotondeggiante o reniforme ed ampio citoplasma chiaro, a cui erano commisti più rari elementi di maggiori dimensioni, ad habitus blastico. La proliferazione neoplastica interessava anche alcuni linfonodi della piccola curva. Venivano condotte, inoltre, indagini immunofenotipiche, che evidenziavano negli elementi linfocitari descritti l'espressione della molecola CD20 e del prodotto dell'oncogene Bcl-2.

Il decorso post-operatorio si presentava regolare e la paziente veniva dimessa in dodicesima giornata.

La paziente, a distanza di un anno, non presenta ripresa di malattia.

Discussione

Per MALT-oma s'intende una lesione tumorale a partenza dal tessuto linfoide associato alle mucose dei tratti gastroenterico, respiratorio e urinario senza il coinvolgimento primitivo di linfonodi e milza (10, 17, 21-23, 34, 33).

Gli studi anatomo-patologici hanno permesso di localizzare il 37% dei linfomi extranodali nel tubo digerente, con sede gastrica preferenziale (23% dei casi) seguita, in ordine di frequenza, da digiuno-ileo (7,5%) e colon-retto (5,5%) (33).

La mucosa gastrica sottoposta a stimoli cronici come l'infezione da *Helicobacter pylori* o malattie autoimmuni, può diventare sede di proliferazione atipica di tessuto linfatico che può tralagnare in forme linfomatose di vario grado di malignità (2, 7, 26, 30, 31, 33). Lo stomaco, infatti, non possiede tessuto linfoide, per cui stimoli cronici come l'infezione da *H.pylori* possono indurre la comparsa di follicoli linfatici B da stimolo T-CD4⁺ nella tonaca sottomucosa (1). Studi molecolari hanno dimostrato una somi-

glianza antigenica tra gli epitopi di *H. pylori* e antigeni delle cellule gastriche che possono innescare una risposta simil-autoimmune. La risposta anticorpale segue un andamento bimodale caratterizzato da una fase Hp-dipendente, nella quale l'aggressione terapeutica eradicante può determinare una regressione del quadro, ed una seconda fase Hp-indipendente irreversibile (26, 30, 31, 33).

L'associazione ad infezione da *Hp* (72-98%) (2, 24, 27, 30, 31), già nota nei linfomi primitivi dello stomaco, sembra estendersi, pur non essendo chiaro il meccanismo, anche ad altre sedi come laringe, esofago e colon-retto (10, 26, 27). In questi casi, mancando l'evidenza sierologico-microbiologica dell'infezione da Hp, sono stati descritti successi con la triplice terapia eradicante (10, 27).

La sintomatologia è variabile ed è in rapporto con la sede: quadri dispettico-emorragici per le localizzazioni gastro-duodenali e ostruttivi per quelle digiuno-ileali (15).

La casistica che riportiamo comprende tre casi di MALT-linfoma: due con sede gastrica, associati a Hp e uno con localizzazione digiuno-ileale multifocale. I primi due presentavano sintomi aspecifici quali dispepsia, anoressia e calo ponderale, mentre nel terzo caso la paziente giungeva in Pronto Soccorso con un quadro di occlusione intestinale.

La diagnostica del MALT-linfoma si fonda su esami morfologici, diversi a seconda del tratto interessato. Il transito con pasto opaco può dimostrare la presenza di ulcerazioni, ispessimenti plicali o rigidità di parete, ponendo il sospetto di una neoplasia intraparietale. L'endoscopia del digerente superiore associata a biopsie e l'eco-endoscopia (1, 3, 4, 5, 13, 17, 26, 32) consentono di aumentare la specificità diagnostica fino al 75-90%. L'endoscopia può dimostrare le caratteristiche morfologiche, come la presenza di ulcerazioni, stati flogistici acuti/cronici, ispessimenti di significato tumorale.

Dawson riporta un criterio diagnostico complesso che si basa su valutazioni cliniche (assenza di linfonodi palpabili, di epatomegalia e di splenomegalia), ematologiche (non alterazioni linfocitarie nel sangue periferico e del midollo osseo), radiologiche (non malattia mediastinica alla radiografia standard del torace), operatorie (presenza di massa tumorale gastrica con coinvolgimento dei linfonodi di drenaggio) (9).

Le biopsie eseguite in corso di endoscopia sono l'unico metodo per cercare di ottenere una diagnosi preoperatoria (1); tuttavia, a causa della localizzazione extramucosa, vi è un'incidenza di falsi negativi significativa. Sarà l'esame istologico del pezzo operatorio a confermare poi la diagnosi di MALT-linfoma.

Il linfoma gastrico si presenta in genere come una lesione di grosse dimensioni, più frequentemente localizzata nei terzi medio e distale dello stomaco, tal-

volta multifocale, con diffusione ai linfonodi perigastrici (soprattutto quelli della piccola e della grande curva) e a volte interessamento fino alla sierosa (3, 5, 14, 26). Ha una lenta crescita con interessamento dei linfonodi nel 42% dei casi e non presenta invasione peritoneale (5, 6).

I due casi di MALT-linfoma gastrico giunti in elezione sono stati sottoposti a radiografie del tubo digerente superiore con pasto baritato, endoscopia con prelievo biotico e, una volta posta la diagnosi di neoplasia gastrica, TC toraco-addominale stadiale (29). Delle due neoformazioni gastriche, una è arrivata in sala operatoria con la diagnosi di linfoma. Ovviamente la diagnostica nel caso presentatosi in urgenza si è limitata agli esami necessari per dirimere rapidamente la causa dell'occlusione intestinale.

I pazienti con neoplasia gastrica sono stati sottoposti ad intervento di gastrectomia totale e ricostruzione esofago-digiunale con ansa ad Y secondo Roux. L'esame anatomico macroscopico descriveva le neoformazioni come lesioni a placca, ulcerate e infiltranti a tutto spessore la parete del viscere, associate a linfadenopatie consensuali. La microscopia poneva finalmente la diagnosi di linfoma gastrico di tipo non Hodgkin, di derivazione dai linfociti B periferici della zona marginale di tipo MALT. Nel terzo caso il sospetto diagnostico è stato posto nel corso dell'intervento vista la caratteristica distribuzione multifocale delle lesioni ostruenti. Le masse di aspetto bianco-giallastro, distribuite in modo miliariiforme sul peritoneo viscerale di tenue e colon, si organizzavano in tre manicotti occludenti in sede duodenale, digiunale media e ileale distale. In questo caso la scelta terapeutica si è basata unicamente sulla necessità di risolvere l'occlusione intestinale: la distanza intercorrente fra una lesione e l'altra era tale da richiedere una resezione ileale ed un'ampia resezione del digiuno con limite prossimale adiacente alla flessura del Treitz. Viste la disseminazione miliariiforme delle lesioni e l'alta probabilità di recidiva stenosante digiunale, si è deciso di by-passare il contenuto gastrico con il confezionamento di una gastro-entero-anastomosi. L'esame anatomico-patologico ha confermato la diagnosi di MALT-linfoma.

Il problema dei MALT-linfomi è ancora dibattuto soprattutto in merito alla loro classificazione. La letteratura è ricca di classificazioni anatomo-cliniche, come la *Working Formulation* e la classificazione di Friedman e Rappaport (1, 8, 11, 17) per la localizzazione gastrica, ma è carente per le altre sedi. La valutazione dell'estensione della malattia si basa su criteri strumentali riconosciuti validi anche per altre neoplasie, quali: ecografia addominale, TC toraco-addominale, biopsia osteo-midollare e biopsia linfonodale (13, 26). Classicamente per i linfomi dello stomaco si adotta la stadiazione di Ann-Arbor modificata sec. Musshoff (13).

La prognosi dipende da diversi parametri: a) la sede: per i linfomi gastrici la prognosi è migliore rispetto alla localizzazione ileale e, per lo stomaco, la sopravvivenza varia in rapporto alla zona; a 5 anni le percentuali sono: 75% per l'antro, 25% per il corpo e 25% per il fondo (3); b) la multicentricità (3, 17); c) lo stadio (sopravvivenza superiore a 5 anni per gli stadi IE e IIE) (3, 19); d) la presenza o assenza di marcatori, quali CD5 per la localizzazione rettale e correlato alla maggiore aggressività (27), mentre l'aumento della espressione di p53 e di PCNA, associato alla riduzione di p21, indica un peggioramento prognostico per i linfomi gastrici (24).

La sopravvivenza a 5 anni per i linfomi a basso grado varia dal 91 al 96%; per il linfoma misto (diffuso a grandi cellule a basso grado di malignità) è del 73%, mentre per i linfomi ad alto grado di malignità la stima è del 56% (29).

Il trattamento è un altro argomento dibattuto. Per il linfoma gastrico la letteratura si divide in due filoni di pensiero: a) linfoma come malattia d'organo e b) linfoma come malattia sistemica. Per lungo tempo la chirurgia resettiva ha rappresentato il *gold standard* (13) del trattamento degli stadi precoci, raggiungendo ottimi risultati con sopravvivenza a 5 anni superiore all'90-95% (18) per gli stadi IE-IIE (4, 5, 13, 14, 17, 19). Anche la scelta dell'approccio chirurgico è dibattuta, ma presenta come punto fermo la linfadenectomia D1-D2 (4, 5, 6, 14). La gastrectomia totale sarebbe indicata secondo alcuni Autori per la multifocalità, per le dimensioni superiori di 7 cm e per il coinvolgimento di cardias, corpo e fondo (4, 17) o in condizioni d'urgenza (5, 8). La resezione gastrica subtotale con ricostruzione sec. Billroth II verrebbe considerata come un'alternativa per neoplasie di dimensioni inferiori a 7 cm, con sede esclusivamente antrale, tenendo però in considerazione il rischio di multifocalità (8, 17). La splenectomia viene giustificata dalla presenza di irregolarità del parenchima, di linfadenomegalie della catena splenica e della pancitopenia correlata alla splenomegalia (4). Il ruolo dell'intervento chirurgico rimane comunque centrale nella palliazione e nel corretto *staging* della malattia (19).

Gli stadi IE-IIE possono giovare di opzioni terapeutiche alternative quali la chemioterapia (gravata da tos-

sicità sistemica e complicanze d'organo come la perforazione (5) o la radioterapia (complicata anch'essa da perforazione e sanguinamento) (26, 28).

Ciò nonostante anche se per gli stadi IE e IIE è possibile una sola di queste scelte, con analoghi risultati sulla sopravvivenza (6, 7, 11, 15, 16, 18, 26), la possibile multifocalità della malattia e le metastasi linfonodali spingono ad avere un atteggiamento aggressivo con chirurgia e chemioterapia adiuvante (6) oppure chirurgia e radioterapia post-operatoria (4, 10, 12, 24, 33).

Una strategia terapeutica, non ancora standardizzata, per lo stadio IE e per le forme di MALT- linfoma B a basso grado è rappresentata dalla eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* con omeprazolo, claritromicina e metronidazolo (9, 20, 25, 26) che permette di ottenere una riduzione dell'infiltrato linfocitario nel 70-90% dei casi (31, 32). I dati sono al momento preliminari e in letteratura fino ad oggi è stato riportato un solo caso di regressione totale; per questo, qualora si decidesse di adottare tale metodica, è consigliato eseguire un attento *follow-up*. Rimane isolato anche il caso di remissione di MALT-linfoma del laringe dopo terapia eradicante dell'Hp che potrebbe suggerire l'estensione della triplice terapia alle localizzazioni extra-gastriche (10).

Negli stadi avanzati (III, IV) l'atteggiamento più corretto prevede l'intervento chirurgico a cui segue la chemioterapia con vincristina, prednisone, ciclofosfamide e doxorubicina (3-5, 13, 14, 16, 19) con aumento della sopravvivenza a 5 anni dal 32-45% al 60-70% (4). Secondo altri Autori il trattamento sarebbe basato prima sulla chemioterapia quindi sul trattamento chirurgico con significato palliativo per i pazienti *non responders* e per l'insorgenza di complicanze (4, 6).

Per le localizzazioni extragastriche il trattamento non è standardizzato né standardizzabile. Come linea generale è possibile avere un atteggiamento simile alle forme gastriche. Nei casi di tumore ben localizzato è auspicabile sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico ablativo qualora le condizioni possano far precipitare una complicanza, come ad esempio l'occlusione intestinale, altrimenti può essere tentato un approccio chemioterapico. Nei casi avanzati il ruolo della chirurgia è palliativo, ma necessario, associato a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante (14, 26).

Bibliografia

1. Pradella P, Maculotti L, Sesana G: Linfoma gastrico primitivo. *Min Chir* 1995; 50: 637-641, .
2. Rodolico A, Di Lorenzo R, Gulotta G, Profita G, Di Bernardo G, Salemi S, Militello G, Cocorullo G, Vaccaro B, Leonardi V: Linfoma a cellule B (maltoma) dello stomaco ed infezione da *Helicobacter Pylori*. *Ann It Chir* 1996; 1: 27-34.
3. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Munizzi F, Aste H, Nicolò G: Primary gastric Lymphoma. *J Surg Oncol* 1993; 54: 157-162 .
4. Lucandri G, Stipa F, Mingazzini PL, Ferri M, Sapienza P, Stipa S.: The role of surgery in the treatment of primary gastric Lymphoma. *Anticancer Res*, 1998; 18: 2089-2094 .
5. Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T: The role of radical gastrectomy with systematic Lymphadenectomy for

- diagnosis and treatment of primary gastric Lymphoma *Ann Surg* 1998; 227 (1): 45-50 .
6. Steinau G, Reisener KP, Schleef J, Steinau B, Schumpelick V: Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach-role of surgery. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1513-1518.
 7. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, Biondi A, Cavalli F: Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338 (12): 804-810.
 8. Jost L, Duron J, Keilani K, Vayre P: Les lymphomes gastriques du M.A.L.T. de faible degré de malignité. *Chirurgie*, 1995; 120: 464-471.
 9. Pytel J, Sigon R, Bidoli E, Pasuotti B, Bertola G, Botner G, Pytel M: Primary gastric non Hodgkin's lymphoma - does surgery still play any role? *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 525-536.
 10. Lepicard A, Hammel P, Haioun C, Reyes F: Traitements Lymphomes gastriques à grandes cellules: comparaison de l'efficacité d'une radio - chimiothérapie seule ou associée à une gastrectomie première. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 20: 525-536.
 11. Pannella A, Brunati S, Negri R, Zambianchi M, Bonacas R: I Linfomi gastrici dell'età geriatrica. *Min Chir* 1996; 51: 527-531.
 12. Jelic S, Kovcin V, Iovanovic V, Opric M, Milanovic N: Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma localized to the gastric wall: no adjuvant treatment following radical surgery. *Oncology* 1994; 51: 270-272.
 13. Boschi L, Del Gaudio GA, Mandrioli M, Lecce F, del Gaudio A: Il linfoma gastrico primitivo. *Min Chir* 1995; 50: 319-323.
 14. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Katai H, Maruyama K, Takenaka T, Nakanishi Y: Total gastrectomy for primary gastric Lymphoma at stages IE and II: a prospective study of fifty cases. *Surgery* 1997; 121: 501-505.
 15. Prandella P, Maculotti L, Sesana G: Linfoma gastrico primitivo. *Min Chir* 1995; 50, 637.
 16. Dickey W., Porter K.: Options in the therapy of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1994; 126: 714.
 17. Colecchia G, Saragani C, del Cimmuto P, Astolfi A, Saggese M, Proserpi A, De Berardinis O: Il linfoma gastrico primitivo. *Min Chir* 1996; 51: 1061.
 18. Tanaka Y, Takao T, Watanabe H, Kido T, Ogawa N, Iwase K, Sunada S, Sando K, Kawamoto K, Sataui N, Ono N: Early stage gastric lymphoma: is operation essential? *World Surg* 1994; 18: 896-899.
 19. Bartlett D, Karpeh M, Filippa D, Brennan MF: Long term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 1996; 223: 53-62.
 20. Sepulveda R, Luis Gonzaga V, Coelho: *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. *Helicobacter* (Suppl. 1), 2002; 37-42.
 21. Ely SA: Distinction between "high grade MALT" and diffuse large B cell lymphoma. *Gut* 2002; 51: 893-890.
 22. Parrens M, Vergier B, Fitoussi O, Lahet C, Belleannee G, Marit G, Dubus P, De Mascarel A, Delfau-Larue MH, Merlio JF: Sequential development of Hodgkin's disease and CD30+ diffuse Large B-Cell lymphoma in a patient with MALT-type lymphoma. *Ann J Surg Pathol* 2002; 26 (12): 1634-1642.
 23. Krober SM, Aepinus C, Ruck P, Muller-Hermelink HK, Horny HP, Kaiserling E: Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type involving the mucosa of both the urinary bladder and stomach. *J Clin Pathol* 2002; 55: 554-557.
 24. Roukos D, Encke A: Early stage gastric lymphoma: is operation essential? *World J Surg* 1996; 20 (1): 116-7.
 25. Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostick P, Greiner A, Muller-Hermelink HK: Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 2002; 360: 547-548.
 26. Boot H, De Jong D: Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scand J Gastroenterol* (Suppl.) 236: 27-36.
 27. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, De Boni M, Isaacson PG: Regression primary low-grade E-cell gastric Lymphoma mucosa associated Lymphoid, tissue type after eradication *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1993; 342, 575.
 28. Schein M, Stein M, Haim N: Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: am old problem revisited. *Br J Surg* 1994; 81: 772-779.
 29. Rassa PC, Bronzino P, Strata F, Cassinelli G, Arena E, La Spisa C, Ronzitti F, Ieracitano VM, Casaccia M.: Primary gastric lymphoma: A case report. *G Chir* 2002; 23 (3): 71-73.
 30. Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P.: Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa - associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a *Helicobacter pylori* - infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17, 1033-1036.
 31. Vorbeck F, Osterreicher C, Puspok A, Dragosics B, Fiebiger W, Chott A, Radere M: Comparison of spiral - computed tomography with water - filling of the stomach and endosonography for gastric lymphoma of mucosa - associated lymphoid tissue-type. *Digestion* 2002; 65: 196-199.
 32. Wotherspoon AC: Extragastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 51: 148-150.
 33. Hosaka S, Nakamura N, Akamatsu T, Fujisava T, Ogiwara Y, Kiyosawa K, Hidaka E, Ota H, Katsuyama T, Inagaki H: A case of primary grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the oesophagus. *Gut*. 2002; 51: 281-284.