

МАLT-ЛИМФОМА ЖЕЛУДКА: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Зуховицкая Е.В.¹, Фиясь А.Т.¹, Чайковская О.П.²

** УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
УЗ «Гродненская областная клиническая больница» ** Отделение гематологии,
Гродно, Беларусь*

Цель. Предоставить современные материалы о диагностике и лечении MALT-лимфомы желудка и опыте отделения гематологии УЗ «ТОКБ» в лечении пациентов с данной патологией.

По распространенности среди злокачественных заболеваний с первичным поражением желудка на долю В-клеточных лимфом экстранодальных маргинальной зоны, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT-лимфом), приходится 3–5% случаев всех опухолей желудка и около 50% всех первичных лимфом желудка. MALT-лимфома при частоте 8% занимает третье место по распространенности среди всех В-клеточных неходжкинских лимфом. Заболевание выявляется в основном у людей второй половины жизни (средний возраст 61 год). Это одна из немногих неходжкинских лимфом, которая чаще поражает женщин, чем мужчин (соотношение 1,1:1). Обычно заболевание протекает локализованно – примерно у 70% пациентов MALT-лимфома диагностируется на ранних, т. е. I и II стадиях [1].

На стацлечении в отделении гематологии УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в 2013-2014 гг. находились две пациентки в связи с наличием MALT-лимфомы с поражением желудка. Диагноз был выставлен с учетом объективных данных, результатов гистологического и иммуногистохимического исследований. Ниже приводим основные данные по этим случаям.

Пациентка Б.Т.В., 1960 г.р., поступила 29.08.2013 с жалобами на непостоянные ноющие боли в эпигастрии в течение последних трех недель.

При осмотре: кожные покровы чистые, бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, пульс 79 в 1 мин., АД 120/85 мм рт. ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в правой половине; там же пальпируется плотное опухолевое образование. Стул и мочеиспускание без особенностей.

При обследовании данные анализов крови, мочи, гемостазиограмма, миелограмма, биохимический анализ крови без отклонений от нормы.

Выявлен *H. Pylori*.

ФГДС 14.08.2013. Слизистая желудка умеренно гиперемирована. Начиная со средней трети до антрального отдела слизистая инфильтрирована, с участками распада. Перистальтика не прослеживается по

большой кривизне. Складки утолщены, воздухом не расправляются полностью. Привратник овальный, луковица 12-перстной кишки без особенностей. Гистология № 36033 (биопсия из желудка) от 26.08.2013. Участки слизистой желудка с изъязвлением, массивной инфильтрацией незрелыми клетками лимфоидного ряда. Подобная картина может наблюдаться при MALT-лимфоме. Иммуногистохимическое исследование: CD20+, CD 79a+, CD5-, KI-67(50%).

УЗИ брюшной полости 02.09.2013. Печень и селезенка без особенностей. Парааортальные лимфоузлы увеличены до 19-30 мм. Забрюшинно слева определяется конгломерат лимфоузлов общим размером 99 мм.

Выставлен диагноз: MALT-лимфома II E ст. с поражением желудка, парааортальных и забрюшинных лимфоузлов.

Проведена эрадикация H. Pylori. В дальнейшем проведено 6 курсов СНОР-терапии в сочетании с инфузионной и гастропротекторной терапией. В настоящее время состояние удовлетворительное, жалоб нет.

МРТ от 15.03.2014 г. (после 6 курсов СНОР-терапии): Патологии со стороны печени, селезенки, поджелудочной железы не определяется. Узловых образований и увеличенных лимфоузлов в брюшной полости не найдено. Стенки желудка на уровне выходных отделов выглядят неравномерно утолщенными, нельзя исключить наличие дополнительного тканевого компонента. Рекомендуется повторная ХТ через 2 месяца.

Пациентка С.С.И., 1947 г.р., госпитализирована в отд. хирургии УЗ «Островецкая ЦРБ» 11.11.2013 в связи с желудочным кровотечением. Жалобы при поступлении на боли в верхних отделах живота, тошноту, изжогу, периодическую рвоту в течение месяца. При обследовании данные анализов крови, мочи, гемостазиограмма, миелограмма, биохимический анализ крови в норме.

ФГДС 11.11.2013. Слизистая н/3 пищевода очагово гиперемирована. В желудке умеренное количество черного цвета жидкости до 75 мл. На расстоянии 75 см от передних резцов по передней стенке желудка определяется язва 1,2x1,8 см с неровными краями и дном, покрытым фибрином с наличием красных тромбированных сосудов. По задней стенке язва 1,0x1,2 см с дном белого цвета. Перистальтика в зоне язв снижена. По малой кривизне определяется рубцовая деформация в выходном отделе. Привратник проходим. Слизистая луковицы 12-перстной кишки очагово гиперемирована.

УЗИ органов брюшной полости 20.11.2013: данные со стороны печени, селезенки, почек, поджелудочной железы без особенностей. 03.12.2013 выполнена субтотальная дистальная резекция желудка. Гистологическое исследование № 51902 от 18.12.2013: В-клеточная MALT-лимфома желудка. Иммуногистохимическое исследование: CD20+, CD5-, KI-67(50%).

Диагноз: Диффузная MALT-лимфома с поражением желудка.

Проведены 4 курса R-СНОР-терапии.

Состояние пациентки удовлетворительное, жалоб в настоящее время нет. Рекомендовано прибыть для очередного курса ПХТ через 1,5 месяца.

Обсуждение. Субъективные и объективные клинические проявления MALT-лимфомы желудка на ранних стадиях либо отсутствуют, либо не отличаются от хронического гастрита или язвенной болезни. Симптомы опухолевой природы встречаются крайне редко [2]. MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. Фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является *Helicobacter pylori*. Этот микроорганизм выявляется более чем в 90% биоптата слизистой оболочки желудка (СОЖ) при заболеваниях MALT-лимфомой. Персистенция *H. Pylori* в слое желудочной слизи стимулирует клональную пролиферацию В-лимфоцитов, которые накапливают генетические абберации: $t(11;18)(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$ и $t(14;18)(q32;q21)$.

Диагностика MALT-лимфомы желудка основывается на эндоскопическом исследовании. Как правило, наблюдаются изменения слизистой оболочки, свойственные хроническому гастриту или язвенной болезни, т. е. очаги гиперемии, отека, эрозий или язвы. В связи с этим диагноз основывается на морфологической характеристике СОЖ, причем гистологический диагноз MALT-лимфомы часто является неожиданной находкой, как во втором случае [3]. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) выполняется с множественными биопсиями из каждой области желудка, двенадцатиперстной кишки, желудочно-эзофагеального перехода и из каждой подозрительной области. Остальные исследования помогают установить стадию заболевания или являются дополняющими. Так, для визуализации регионарных лимфатических узлов и определения степени инфильтрации стенки желудка проводится ультразвуковое исследование [4]. Обязательным является исследование крови на основные клинические и биохимические показатели, включая определение уровня ЛДГ и β_2 -микроглобулина. Проводятся серологический тест на *H. pylori*, антигеновый тест кала на *H. pylori*, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, при необходимости – аспирационная биопсия костного мозга. Дополнительно проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование методом FISH или ПЦР.

После установления этиологической связи между *H. pylori* и развитием первичной MALT-лимфомы желудка стали предприниматься попытки лечения данного заболевания с эрадикацией этого микроорганизма. Показано, что устранение *H. pylori* приводит к полной ремиссии MALT-лимфомы примерно в 80% случаев у пациентов с подтвержденным инфицированием и с I стадией заболевания [5]. До недавнего времени не было достаточных сведений по отдаленным результатам лечения, включающего эрадикацию *H. Pylori*, химиотерапию (ХТ), лучевую терапию и

стабильности ремиссии. В исследование Т. Wündisch и соавт. с длительной медианой наблюдения (75 мес.) включены 120 пациентов. Пятилетняя выживаемость составила 90%. В среднем 80% пациентов достигли полной гистологической ремиссии, а у 80% из этого числа ремиссия сохранялась на протяжении длительного времени. Только в 3% случаев произошел рецидив заболевания, что привело к необходимости использовать другие методы. Недавно Т. Nakamura и соавт. в своем исследовании отметили, что пациенты, страдающие MALT-лимфомой и ответившие на антихеликобактерную терапию, имеют благоприятный прогноз (уровень полных ремиссий составил 65%), а у пациентов, не ответивших на указанную терапию, к полной ремиссии приводит вторая линия лечения – системная ХТ [6]. Полученные данные доказали, что большая часть пациентов могут быть излечены путем проведения антибактериальной терапии. Резидуальная болезнь может сохраняться у небольшого процента пациентов, но, учитывая индолентные свойства опухоли и проявляемую настороженность, оправданной является выжидательная тактика. Антибактериальное лечение при распространенных стадиях бывает успешным у 40% пациентов. Но в любом случае показана тактика наблюдения с эндоскопическим контролем. Согласно выводам текущих исследований, рекомендуется выжидать, по крайней мере, 12 месяцев после эрадикации; при резистентности к проведенному лечению – переходить ко второй линии терапии [6]. В течение долгого времени стандартом лечения MALT-лимфомы желудка было оперативное вмешательство. При мета-анализе 80 исследований, в которых участвовали более 3500 пациентов, установлено, что 83% из них получали терапию в объеме только хирургического вмешательства. 5-летняя выживаемость находилась на уровне 60%, что сравнимо с консервативными методами лечения, однако различные послеоперационные осложнения развивались более чем у 50% пациентов. Недавно эти данные были подтверждены в многоцентровом исследовании, включавшем 750 пациентов. Хирургическое лечение не является оправданным в связи с повышенным уровнем летальности в результате как ранних, так и отсроченных осложнений. MALT-лимфома желудка обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии. При включении в зону облучения парагастральных и чревных лимфатических узлов эффективность составляет более 95% при суммарной общей дозе 30–35 Гр. Число наблюдений по применению ХТ при MALT-лимфомах желудка достаточно ограничено. Этот метод показан пациентам, не ответившим на антибактериальную и лучевую терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания [6]. В лечении применяются схемы СНОР или R-СНОР. Преимущество последних состоит в том, что t (11;18), которая является неблагоприятным фактором при прогнозе ответа на лекарственную терапию, не влияет на уровень ответа при использовании аналогов нуклеозидов. Эффективность указанных выше схем составляет от 80 до 100% при I стадии заболевания до 50–60% при IV стадии. В последнее десятилетие в лечении большинства лимфом В-клеточного ряда и MALT-

лимфом желудка с успехом используется ритуксимаб.

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что принципиальное значение при выборе терапии отдается распространенности процесса. При диссеминированной форме необходимо проводить ХТ. При локализованных стадиях независимо от инфицированности *H. pylori* имеет смысл начинать лечение с эрадикационной терапии, что приводит к регрессии или длительной клинической ремиссии. У пациентов с недостаточным эффектом от эрадикационной терапии имеет смысл активно выжидать в течение года. В случае отсутствия ответа на эрадикационную терапию следует переходить к лучевой терапии. Пациентам, не ответившим на предыдущее лечение, показано проведение ХТ.

В нашем наблюдении одной пациентке в первой линии терапии в связи с диссеминацией процесса проводилось комбинированное лечение с одновременным использованием эрадикации *H. Pylori* и системной ХТ. Второй пациентке по неотложным показаниям проведена дистальная резекция желудка с последующей ХТ. У обеих пациенток констатирована ремиссия заболевания. Высказаться о прогнозе заболевания невозможно в связи с малым сроком наблюдения.

Литература:

1. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma / Bertoni F. [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6415–6420.
2. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. *Cancer. Principles and practice of oncology.* – 2008. – P. 2098–2143.
3. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept / Taal B. [et al.] // *Gut.* – 1996. – Vol. 39. – P. 556–561.
4. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / Zucca E. [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 175–176.
5. *Helicobacter pylori* and gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis / Suzuki H. [et al.] // *Gut and Liver.* – 2009. – Vol. 3. - N 2. – P. 81–84.
6. Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status / Nakamura T. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 62–70.