

УДК 616.33-006.441

## MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение

Е.В. Ледин, А.П. Серяков, В.Л. Асташов

(ФГУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко Минобороны России»)

### MALT-lymphoma of the stomach: clinical presentation, diagnostics and treatment

Ye.V. Ledin, A.P. Seryakov, V.L. Astashov

**Цель обзора.** Предоставить современные материалы о диагностике и лечении MALT-лимфомы желудка и опыте ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в лечении пациентов с данной патологией.

**Основные положения.** Не так давно в ВОЗ-классификацию опухолей, происходящих из кроветворной и лимфоидной тканей, включена ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная опухоль, которая терминологически определена как экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома MALT-типа. Доказано, что приблизительно 90% случаев MALT-лимфом желудка связано с инфицированием *H. pylori*.

Несмотря на большое количество сведений, полученных за два последних десятилетия о клинических и патоморфологических свойствах этого заболевания, его молекулярно-генетических особенностях, оптимального лечебного подхода для данной нозологической формы пока не разработано. Особенно это актуально для местно распространенных стадий заболевания. В статье сделан акцент именно на терапевтические аспекты: на зависимость вида лечения от стадии заболевания, инфицирования *H. pylori*, на роль эрадикационной и лучевой терапии, хирургического метода и химиотерапии. Основываясь на полученных данных, мы разработали алгоритм лечения, который рекомендуем к применению в клинической практике для оказания пациенту оптимального объема медицинской помощи.

**Заключение.** Открытия в области биологии MALT-лимфом позволили внедрить в практику новые научно-практические разработки, касающиеся лечения рассматриваемой категории больных.

**Ключевые слова:** MALT-лимфома желудка, *H. pylori*.

**The aim of review.** To present up-to-date data on diagnostics and treatment of MALT-lymphoma of the stomach and experience of N.N.Burdenko Chief military clinical hospital in treatment of patients with this disease.

**Original positions.** Not so long ago mucosa-associated lymphoid tumor was included in WHO classification of hemopoietic and lymphoid tissues tumors, which is terminologically determined as extranodal marginal zone B-cellular lymphoma of the MALT-type. It is proved, that approximately 90% of cases of stomach MALT-lymphomas are related to *H. pylori* infection.

Despite the extensive data obtained for the last two decades on clinical and pathomorphologic properties of this disease, its molecular genetic features, optimal medical approach for this nosological entity it is not developed yet. It is especially actual for regional stages of disease. The article stresses therapeutic aspects: correspondence of treatment approach to disease stage, presence of *H. pylori* infection, role of eradication and radiation therapy, surgery and chemotherapy. Basing on obtained data, original treatment algorithm was developed, which is proposed to application in clinical practice to provide optimal amount of medical care to the patient.

**Conclusion.** Findings in MALT-lymphoma biology allowed to introduce new scientific and practical treatment projects in practice.

**Key words:** MALT-lymphoma of the stomach, *H. pylori*.

Ледин Евгений Витальевич – кандидат медицинских наук, ординатор радиотерапевтического отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Контактная информация для переписки: ledin@inbox.ru; 105229, Москва, Госпитальная площадь, д. 3, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 32 радиотерапевтическое отделение

«Экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома, ассоциированная со слизистыми оболочками» — именно таков наиболее близкий перевод названия лимфоидной опухоли, субстратом которой являются достаточно зрелые субэпителиально трансформированные лимфоциты, происходящие из солитарных лимфоидных фолликулов слизистых оболочек [1]. MALT-лимфома — одна из самых молодых нозологических форм среди всех неходжкинских лимфом. Впервые гистологическое сходство между индолентной В-клеточной лимфомой *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и строением нормальной MALT-ткани было обнаружено британскими морфологами P. Isaacson и D. Wright в 1983 г. [13]. Еще в недавнем прошлом это заболевание часто воспринималось как псевдолимфома и рассматривалось как вариант реактивного состояния в ответ, например, на инфекционный агент. Лишь после доказательства моноклональности заболевания, т. е. происхождения всей опухолевой массы из одной клетки, вопрос о принадлежности MALT-лимфомы к онкогематологической патологии был снят. В настоящее время классификация данного варианта неходжкинской лимфомы базируется на принципах «Пересмотренной Евро-Американской классификации» лимфоидных опухолей (REAL, 1997), которые, в свою очередь, легли в основу классификации ВОЗ для опухолей кроветворной и лимфоидной ткани [14].

По распространенности среди злокачественных заболеваний с первичным поражением желудка MALT-лимфома находится в тени аденокарциномы. По данным разных авторов, на ее долю приходится 3–5% случаев и около 50% всех первичных лимфом желудка [22] (табл. 1).

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 локализо-

ванно — примерно у 70% больных MALT-лимфома диагностируется на ранних, т. е. I и II стадиях [9] (табл. 2).

MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В большинстве случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является *Helicobacter pylori*. Этот микроорганизм выявляется более чем в 90% биоптатов *слизистой оболочки желудка* (СОЖ) при заболевании MALT-лимфомой. В 5% случаев активация онкогенного пути запускается вне зависимости от инфицирования *H. pylori*, например при длительной персистенции другой инфекции и постоянной антигенной стимуляции.

В норме СОЖ не содержит организованной лимфоидной ткани, а представлена диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки. Персистенция *H. pylori* в слое желудочной слизи стимулирует клональную пролиферацию В-лимфоцитов, что ведет к формированию организованной лимфоидной ткани. Со временем под влиянием перманентной антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают следующие генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). Хромосомная транслокация t(11;18)(q21;q21) затрагивает сайт гена API2 (Apoptosis inhibitor 2)-MALT1, который претерпевает гиперактивацию. Продукт этого гена — протеин MALT1, способный деактивировать различные каспазы, энзимы, участвующие в процессе апоптоза, обладает антиапоптотическим действием. Характерным для MALT-лимфом является также нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли — гена bcl-10 (B-cell lymphoma-10), что наблюдается при t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген bcl-10 теряет свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал. При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена MALT1 [18]. Несмотря на то, что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации NF-κB (nuclear factor-kappa B), который является ключе-

Таблица 1

Распространенность основных гистологических типов (согласно классификации REAL) неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта

Гистологический тип лимфомы	Greek study (128 пациентов), частота %	German study (371 пациент), частота %
Диффузная В-крупноклеточная	45	59
С MALT-компонентом	9	14
Без MALT-компонента	36	45
MALT-маргинальной зоны	48	38
Фолликулярная	2	0,5
Из клеток мантийной зоны	1	1
Периферическая Т-клеточная	4	1,5

Таблица 2

## Распространенность и свойства отдельных неходжкинских лимфом

Вид лимфомы	Частота, %	Средний возраст, лет	Стадия, %			
			I	II	III	IV
В-крупноклеточная	31	64	25	29	13	33
Медиастинальная	2	37	10	56	3	31
Фолликулярная	22	59	18	15	16	51
Лимфоцитарный лейкоз (лимфома из мелких лимфоцитов)	6	65	4	5	8	83
MALT-лимфома	8	60	39	28	2	31
Из клеток мантийной зоны	6	63	13	7	9	71
Периферическая Т-клеточная	7	61	8	12	15	65
Анапластическая крупноклеточная	2	34	19	32	10	39

вым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [10]. Транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B состоит из двух субъединиц p50 и p65 и существует как комплекс с белком Inhibitory subunit NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B) в неактивной форме. Активация I $\kappa$ B компонента приводит к фосфорилированию NF- $\kappa$ B с последующим отщеплением I $\kappa$ B. При этом NF- $\kappa$ B транслицируется в ядро и активирует онкогены [18] (рис. 1).

Субъективные и объективные клинические проявления MALT-лимфомы желудка на ранних стадиях либо отсутствуют, либо не отличаются от хронического гастрита или язвенной болезни.

Наиболее часто наблюдаются эпизодические ноющие боли в эпигастральной области, чаще не связанные с приемом пищи, диспептические явления – изжога, отрыжка, рвота, а также желудочные кровотечения [19]. Симптомы опухолевой природы встречаются крайне редко [4].

Диагностика MALT-лимфомы желудка основывается на эндоскопическом исследовании, при котором не всегда удается обнаружить характерные для опухоли нарушения. 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 [31]. 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 эндоскопическое ультразвуковое исследование [38]. Обязательным является исследование крови на основные клинические и биохимические показатели, включая определение уровня лактатдегидрогеназы и  $\beta$ 2-микроглобулина. Проводятся серологический тест на *H. pylori* (если еще не подтвержден), антигеновый тест кала на *H. pylori* (если еще не подтвержден), компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполняется аспирационная биопсия костного мозга. В дополнение используется иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование методом FISH или ПЦР. Роль позитронно-эмиссионной томографии при данной патологии спорна и имеет незначительное клиническое значение, что обусловлено индолентными свойствами заболевания [11].

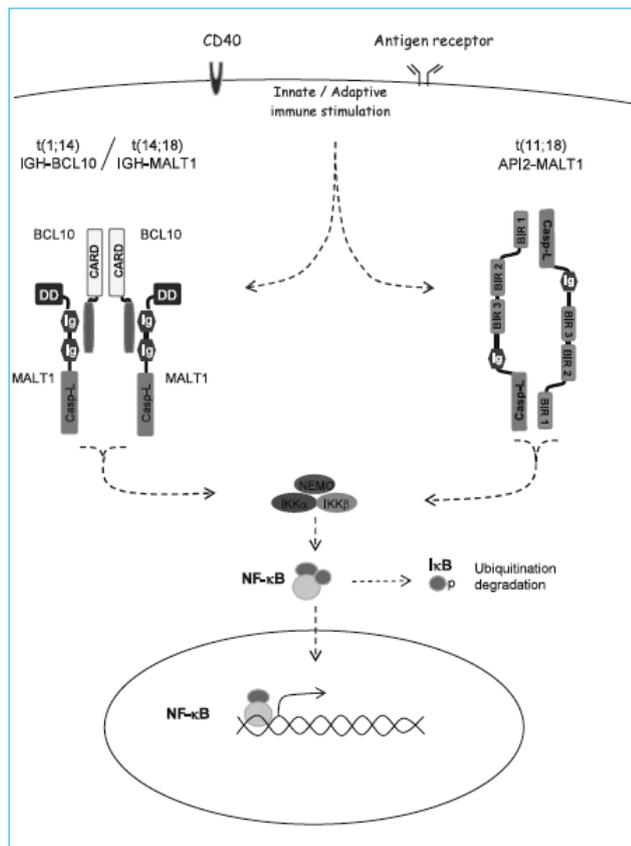


Рис. 1. Механизм патогенеза MALT-лимфомы

Таблица 3

Шкала Wotherspoon для дифференциальной диагностики MALT-лимфомы желудка и *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Баллы	Диагноз	Гистологические свойства
0	Норма	Рассеянные плазматические клетки в <i>lamina propria</i> , лимфоидные фолликулы отсутствуют
1	Хронический активный гастрит	Мелкие скопления лимфоцитов в <i>lamina propria</i> , лимфоидные фолликулы и лимфоэпителиальные повреждения отсутствуют
2	Хронический активный гастрит с выраженным образованием лимфоидных фолликулов	Явно различимые лимфоидные фолликулы с мантийной зоной и плазматическими клетками, лимфоэпителиальные повреждения отсутствуют
3	Подозрительная лимфоидная инфильтрация, предположительно реактивная	Лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими <i>lamina propria</i> , единичные проникают в эпителий
4	Подозрительная лимфоидная инфильтрация, предположительно лимфома	Лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими <i>lamina propria</i> и в виде небольших групп проникающими в эпителий
5	MALT-лимфома	Наличие плотного диффузного инфильтрата из клеток маргинальной зоны в <i>lamina propria</i> , выраженные лимфоэпителиальные повреждения

Наиболее частой сложностью при диагностировании MALT-лимфомы желудка является ее дифференциальная диагностика с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. В 1993 г. А. Wotherspoon предложил для упрощения гистологической диагностики MALT-лимфом желудка применять специальную диагностическую шкалу [34] (табл. 3). Среди гистологических свойств, присущих именно MALT-лимфоме, выделяют такие, как плотный лимфоидный инфильтрат, занимающий большую часть биоптата, существенные лимфоэпителиальные поражения, умеренная цитологическая атипия лимфоидных клеток. Именно при 4 и 5 баллах, когда наблюдаются характерные изменения для подтверждения MALT-лимфомы, необходимо выполнять иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования [3].

Клеточный состав экстранодальной лимфомы маргинальной зоны имеет разнообразный опухоле-

вый субстрат. Он представлен центроцито-подобными клетками маргинальной зоны, моноцитоидами В-лимфоцитами, малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. В пораженном органе агрегаты опухолевых клеток инфильтрируют эпителиальные структуры, что приводит к дезинтеграции эпителия и формированию так называемых зон лимфоэпителиального поражения [3] (рис. 2).

Важным элементом, характерным для MALT-лимфомы желудка, но менее многочисленным (не более 10%), являются клетки, похожие на центробласты или иммунобласты. Экстранодальная лимфома маргинальной зоны также способна претерпевать крупноклеточную трансформацию, когда центробласты или иммунобласты начинают преобладать в клеточном составе. В этом случае диагноз следует формулировать как «диффузная В-крупноклеточная лимфома», а не как «агрес-

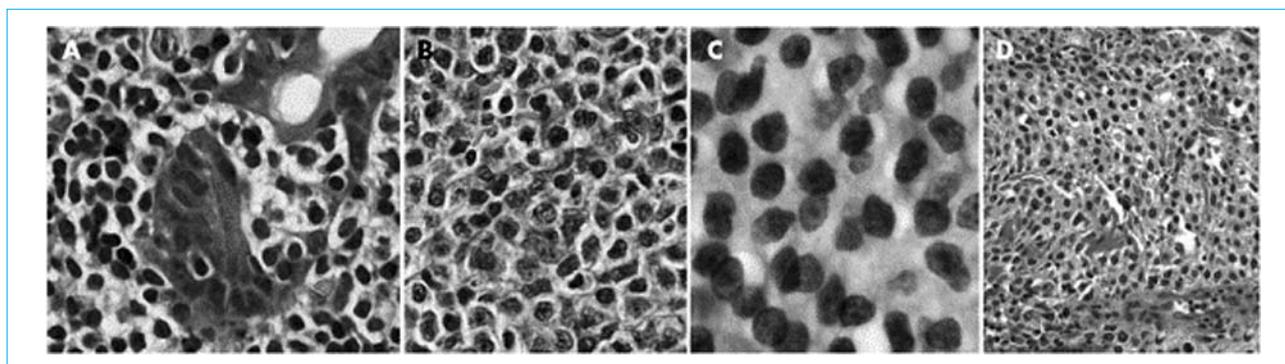


Рис. 2. Цитологический спектр опухолевых В-лимфоцитов при MALT-лимфоме

A — небольшие лимфоидные клетки с узким краем цитоплазмы формируют зоны лимфоэпителиального поражения (ГЭ); B — полиморфные центроцито-подобные клетки (ГЭ); C — небольшие трансформированные лимфоциты (ГЭ); D — моноцитоидные В-лимфоциты с избытком чистой цитоплазмы (ГЭ)

Таблица 4

## Иммунофенотипические свойства неоплазий из В-лимфоцитов

Тип лимфомы	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT-лимфома	—	—	—	+
Лимфома из мелких лимфоцитов	+	—	+	+
Фолликулярная лимфома	—	+	—/+	—
Лимфома из клеток мантийной зоны	+	—/+	—	+

Таблица 5

Уровень полных ремиссий после эрадикации *H. pylori* у пациентов с MALT-лимфомой желудка

Автор	Публикация исследования	Количество пациентов	Частота полных ремиссий, %	Медиана наблюдения, мес
Fischbach et al.	Gut 2004;53:34–7	95	62,0	44,6
Todorovic et al.	World J Gastroenterol 2008;14:2388–93	34	64,7	60,0
Nakamura et al.	Am J Gastroenterol 2008;103:62–70	86	65,1	42,2
Nakamura et al.	Cancer 2006;107:2770–78	73	75,0	37,0
Wündisch et al.	J Clin Oncol 2005;23:8018–24	120	80,0	75,0
Chen et al.	J Natl Cancer Inst 2005;97:1345–53	30	80,0	10,0
Hong et al.	Helicobacter 2006;11:569–73	90	94,4	45,0

сивная MALT-лимфома» и применять совершенно другие подходы к лечению [14].

В настоящее время специфичных иммуногистохимических маркеров для MALT-лимфом не выявлено. Отмечается реакция только с общими маркерами В-лимфоцитов CD20, CD43, CD79. Реакция с антителами к CD5, CD10 и CD23 обычно отрицательная, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомами из малых лимфоцитов, из клеток мантии и с фолликулярными лимфомами [8] (табл. 4).

Определение стадий MALT-лимфомы желудка основывается на системе, разработанной Международной группой исследования экстра nodальных лимфом (IELSG) специально для лимфом ЖКТ [24]. Согласно этой классификации, выделяют 3 стадии заболевания.

I стадия — процесс локализуется в желудочно-кишечном тракте:

I<sub>1</sub> — ограничен слизистым слоем с/без подслизистого слоя;

I<sub>2</sub> — переходит на мышечный слой, субсерозный и/или серозный слой.

II стадия — в процесс, кроме желудка, вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и соседние органы:

П<sub>1</sub> — вовлечены парагастральные лимфоузлы;

П<sub>2</sub> — вовлечены отдаленные лимфоузлы (мезентериальные, парааортальные, паракавальные, малого таза, подвздошные);

П<sub>E</sub> стадия — пенетрация в соседние органы и ткани.

IV стадия — диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких экстралим-

фатических органов или поражение ЖКТ с вовлечением наддиафрагмальных лимфоузлов\*.

После установления этиологической связи между *H. pylori* и развитием первичной MALT-лимфомы желудка стали предприниматься попытки лечения данного заболевания с помощью эрадикации этого микроорганизма. Многие клинические исследования показали, что меры по устранению *H. pylori* приводят к полной ремиссии MALT-лимфомы примерно в 80% случаев у пациентов с подтвержденным инфицированием и с I стадией заболевания [30] (табл. 5). Однако до недавнего времени не было достаточных сведений по отдаленным результатам лечения и стабильности ремиссии. В исследование T. Wündisch и соавт. с длительной медианой наблюдения (75 мес) включено 120 пациентов. Пятилетняя выживаемость составила 90%. В среднем 80% больных 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 [36]. Недавно T. Nakamura и соавт. в своем исследовании отметили, что пациенты, страдающие MALT-лимфомой и ответившие на антигеликобактерную терапию, имеют благоприятный прогноз (уровень полных ремиссий составил 65%), а у больных, не ответивших на указанную терапию, к полной ремиссии приводит вторая линия лечения [21]. Полученные данные доказали, что большая часть

\* III стадия не выделяется.

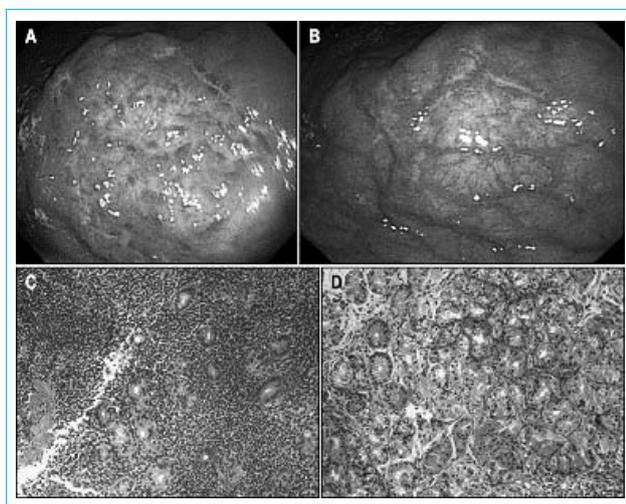


Рис. 3. А — эндоскопическая картина участков поражения слизистой оболочки тела желудка MALT-лимфомой у женщины 46 лет через 1 мес после эрадикации *H. pylori*, отображающая очаговые изменения с фрагментами красных пятен на бледном фоне; В — эндоскопическое исследование слизистой оболочки желудка данной пациентки, выполненное через 22 мес после эрадикации *H. pylori* с картиной регрессированной MALT-лимфомы; С — гистологическая картина слизистой оболочки желудка через месяц после эрадикационной терапии; небольшие клетки лимфомы инфильтрируют железы желудка и формируют зоны лимфоэпителиального поражения; D — гистологическое исследование слизистой оболочки желудка, выполненное спустя 22 мес после эрадикации *H. pylori*; клетки лимфомы исчезли, заметна лишь сохраняющаяся инфильтрация мононуклеарными клетками

пациентов может быть излечена путем проведения антибактериальной терапии. Резидуальная болезнь может сохраняться у небольшого процента больных, но, учитывая индолентные свойства опухоли и проявляемую настороженность, оправданной является выжидательная тактика [35].

Вопрос об эффективности эрадикационной терапии при II стадии лимфомы остается спор-

ным. Антибактериальное лечение при этой стадии бывает успешным у 40% больных [25]. Но в любом случае показана тактика наблюдения с эндоскопическим контролем. Согласно выводам текущих исследований, рекомендуется выжидать, по крайней мере, 12 мес после эрадикации, прежде чем констатировать резистентность к проведенному лечению и переходить ко второй линии терапии [19, 30] (рис. 3).

В течение долгого времени стандартом лечения MALT-лимфомы желудка было оперативное вмешательство. При мета-анализе 80 исследований, в которых участвовало более 3500 больных, установлено, что 83% из них получали терапию в объеме только хирургического вмешательства [5]. Пятилетняя 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 больных. Несмотря на хорошие показатели выживаемости пациентов с локализованными стадиями болезни, хирургическое лечение не является оправданным в связи с повышенным уровнем летальности в результате как ранних, так и отсроченных осложнений [15].

MALT-лимфома желудка обладает высокой чувствительностью к лучевой терапии [33]. При включении в зону облучения парагастральных и чревных лимфатических узлов локальный контроль составляет более 95% при суммарной общей дозе 30–35 Гр. Оптимальным является проведение лечения в условиях, позволяющих обеспечивать конформное, т. е. высокоточное, облучение для исключения повреждения печени и почек, имеющих низкую толерантность к лучевым нагрузкам. При отсутствии такой возможности рекомендуется снизить дозу до 25 Гр, что позволяет также обеспечивать контроль опухолевого процесса, снижая риск повреждения критических органов [27].

Таблица 6

Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с *H. pylori*-негативным вариантом MALT-лимфомы желудка

Автор	Год	Количество пациентов	Стадия	Период наблюдения, мес	Уровень ответа, n/%
Hyung Soon Park et al. [12]	2010	6	I	6–27	3/50
Steinbach et al. [29]	1999	6	I	>5	0/0
Ye et al. [37]	2003	5	I	4–12	0/0
Raderer et al. [23]	2006	6	I	12–19	5/83
Stathis et al. [28]	2009	14	I	–	5/35
Ruskone-Fourmesttraux et al. [25]	2001	10	I, II <sub>1</sub>	2–21	0/0
Nakamura et al. [20]	2006	7	I, II <sub>1</sub>	1–15	2/29
Akamatsu et al. [2]	2006	9	I, II <sub>1</sub>	>6	1/11
Terai et al. [32]	2008	4	I, II <sub>1</sub>	–	1/25

Таблица 7

Эффективность лучевой терапии у *H. pylori*-негативных пациентов с MALT-лимфомой желудка

Автор	Год	Количество пациентов	Стадия	Период наблюдения, мес	Уровень ответа, %
Schechter et al. [26]	1998	12	I	—	100
Ye et al. [37]	2003	1*	I	12	100
Hyung Soon Park et al. [12]	2010	6 (3*)	I	6–27	100
Akamatsu et al. [2]	2006	12 (5*)	I, II <sub>1</sub>	—	100
Chung et al. [7]	2009	4	I, II <sub>1</sub>	12–39	100

\* Неэффективная эрадикационная терапия в первой линии лечения.

Таблица 8

Индивидуальная характеристика 11 случаев MALT-лимфом желудка

№ случая	Возраст, лет	Стадия	Лечение	Ремиссия	Период наблюдения, мес
1	72	I	Э	—	3
2	50	I	“	+	20
3	33	I	“	+	11
4	36	I	ЛТ + Э	+	106
5	45	I	ХВ→ЛТ + Э→ХТ	+	98
6	42		Э	+	21
7	43	II	ЛТ + Э	+	94
8	45	II	ХВ + Э	+	21
9	41	II	“	+	17
10	43	IV	ХТ	+	31
11	67	IV	“	+	25

**Примечание.** Э – эрадикация, ЛТ – лучевая терапия, ХВ – хирургическое вмешательство, ХТ – химиотерапия

Все остальные принципы лучевой терапии при MALT-лимфоме соответствуют таковым при аденокарциноме желудка. Таким образом, лучевая терапия является эффективным, а по сравнению с хирургическим лечением безопасным методом и рекомендуется в качестве метода выбора у пациентов с ранними стадиями MALT-лимфомы после неэффективно проведенной эрадикационной терапии.

Приблизительно в 10% случаев MALT-лимфома желудка развивается при отсутствии *H. pylori*. В настоящее время не существует руководства для ведения *H. pylori*-негативных пациентов, как и не определен стандарт лечения при более поздних стадиях заболевания [22]. В ограниченное количество исследований включены *H. pylori*-негативные пациенты с MALT-лимфомой желудка, получившие в качестве первой линии лечения антибактериальную терапию (табл. 6). Из 67 пациентов, включенных в данные исследования, 17 (25%) ответили только на антибактериальную терапию. В работе М. Raderer и соавт. 5 из 6 пациентов ответили на антибактериальное лечение (4 полных ремиссии и 1 частичная) [23]. Однако G. Steinbach и соавт., Н. Ye и соавт. отметили

нулевой уровень ответа [29, 37]. Положительные результаты ответа на эрадикационную терапию позволили отложить или вовсе не применять более агрессивные методы лечения. Хотя данное положение и является спорным, антибактериальная терапия может успешно проводиться и быть рекомендована в первой линии лечения больных с локализованной стадией *H. pylori*-негативной MALT-лимфомы желудка [12].

У пациентов, страдающих *H. pylori*-негативной MALT-лимфомой, отмечаются обнадеживающие результаты лучевой терапии (табл. 7). Из 35 больных все ответили на такое лечение. Только у одного пациента в исследовании Т. Akamatsu и соавт. отмечена частичная ремиссия заболевания, тогда как у остальных больных была достигнута полная ремиссия [2]. На основании представленных результатов можно говорить об обоснованности проведения лучевой терапии при лечении пациентов с ранними стадиями *H. pylori*-негативных MALT-лимфом.

Число наблюдений по применению химиотерапии при MALT-лимфомах желудка достаточно ограничено. Этот метод показан пациентам, не ответившим на антибактериальную и лучевую

терапию, а также при диссеминированной стадии заболевания [8]. В лечении применяются схемы с алкилирующими препаратами (циклофосфан или хлорамбуцил), антрациклин-содержащие схемы, схемы с митоксантроном и преднизолоном, пуриновые аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин) [4]. Преимущество последних состоит в том, что транслокация t(11;18), которая является неблагоприятным фактором при прогнозе ответа на лекарственную терапию, не влияет на уровень ответа при использовании аналогов нуклеозидов [16]. Эффективность указанных выше схем составляет от 80 до 100% при I стадии заболевания до 50–60% при IV стадии [19].

В последнее десятилетие в лечении большинства лимфом В-клеточного ряда и MALT-лимфом желудка с успехом используется ритуксимаб, который является химерным моноклональным антителом к CD-20 рецепторам В-лимфоцитов. Среди достаточно значительного количества работ по изучению эффективности и безопасности ритуксимаба можно выделить исследование, в котором проведен анализ менее гетерогенной когорты пациентов с ранними стадиями *H. pylori*-негативной MALT-лимфомы с уровнем общего ответа более 70% и частотой полных ремиссий в 45% случаев [6]. Монотерапия ритуксимабом является допустимым терапевтическим подходом для индуцирования полной ремиссии MALT-лимфомы, к тому же при применении этого препарата транслокация

t(11;18) не оказывает влияния на эффективность лечения [17].

Нами на основе имеющихся данных разработан алгоритм ведения пациентов, страдающих MALT-лимфомой (рис. 4). Принципиальное значение отдается распространенности процесса. При диссеминированной форме необходимо проводить химиотерапию. При локализованных стадиях независимо от инфицированности *H. pylori* имеет смысл начинать лечение с эрадикационной терапии. У большинства пациентов такая терапия приводит к регрессии или длительному клиническому контролю заболевания. При резистентности к лечению в случае инфицирования *H. pylori* целесообразно изменить схему эрадикации, при отсутствии данных о наличии инфекции переходить к лучевым методам. 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 его проведение в объеме системной химиотерапии.

За последние 10 лет в нашей практике диагностировано 11 случаев MALT-лимфом желудка (табл. 8). Средний возраст пациентов, проходивших лечение по поводу данного заболевания, составил 47 лет, что на 15 лет меньше указываемых в литературных источниках. Такая особенность

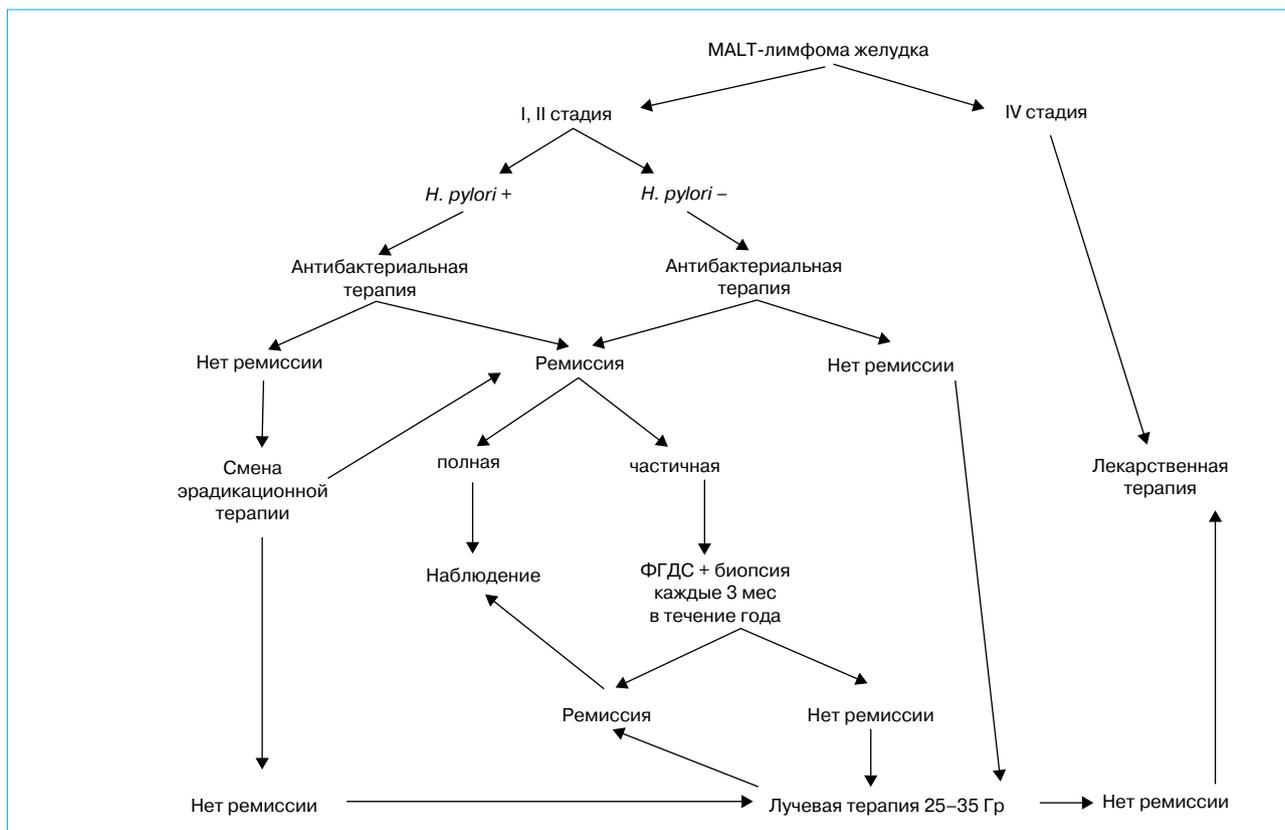


Рис. 4. Алгоритм терапии MALT-лимфомы желудка.

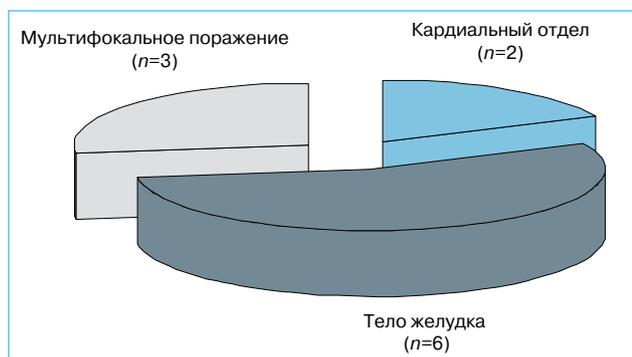


Рис. 5. Частота поражения различных отделов желудка

объясняется структурой больных, находящихся на лечении в военно-медицинском учреждении. Наиболее часто (у 6 пациентов) поражалось тело желудка, реже (у 2) – кардиальный отдел, в 3 случаях было многоочаговое поражение (рис. 5).

У большинства больных (9) заболевание диагностировано на ранней стадии. Двум пациентам с распространенной стадией болезни проводилась системная химиотерапия с положительными результатами. Показанием для выполнения оперативных вмешательств у 3 человек была острая хирургическая патология как осложнение MALT-лимфомы. Двум больным в первой линии проводилось комбинированное лечение с одновременным использованием гамма-терапии и эрадикации *H. pylori*.

У 10 пациентов констатирована ремиссия заболевания. Причиной отсутствия ремиссии у пациента «1» является небольшой срок наблюдения на момент публикации работы. Рецидив у пациента «5» был зарегистрирован дважды, по поводу чего с положительным эффектом проводилась следующая линия терапии. У этого же больного зафиксирован единственный летальный исход в исследуемой когорте, однако смерть наступила в период ремиссии заболевания от причины, не связанной с MALT-лимфомой. Пациенту «9» после оператив-

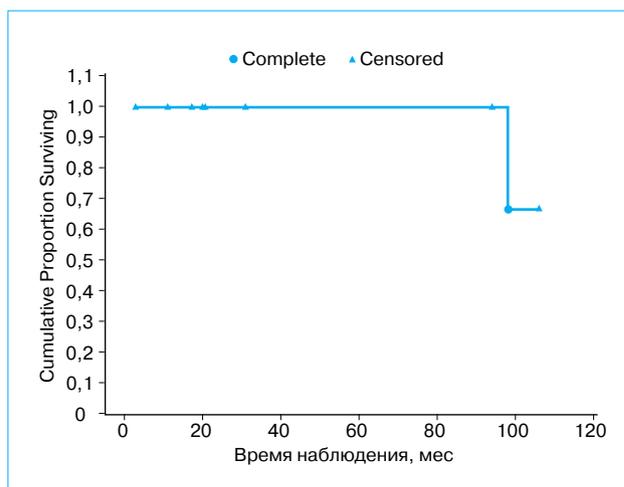


Рис. 6. Общая выживаемость больных MALT-лимфомой желудка (n=11)

ного вмешательства в течение месяца выполнено 4 релапаротомии в связи с развитием послеоперационных осложнений, что является подтверждением обоснованности исключения хирургического метода из алгоритма лечения.

При создании кривой выживаемости не было достигнуто медианы выживаемости вследствие недостаточного времени наблюдения (рис. 6). Уровень 100-месячной выживаемости составил 66,7%, что сопоставимо с данными литературы.

Таким образом, в исследовании MALT-лимфомы желудка многие вопросы остаются пока без ответа, в том числе касающиеся терапевтических подходов. Например, недостаточно проработаны необходимость проведения консолидирующей лучевой терапии, значение эрадикации *H. pylori* при крупноклеточной трансформации, лечебная роль ритуксимаба и др. Углубленное изучение данной патологии, внедрение новых методов и схем терапии, основанных на доказательной медицине, позволят продлить жизнь пациентов и, что не менее важно, улучшить ее качество.

#### Список литературы

1. Гематология / Под ред. О.А. Рукавицына. – СПб: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
2. Akamatsu T., Mochizuki T., Okiyama Y. et al. Comparison of localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma with and without *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. – 2006. – P. 11:86–95.
3. Bacon C., Ming-Qing Du, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 361–372.
4. Bertoni F., Zucca E. State-of-the-art therapeutics: Marginal-zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6415–6420.
5. Brands F., Monig S.P., Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma // *Eur. J. Surg.* – 1997. – Vol. 163. – P. 803–813.
6. Chaudhary N., Ozer H., Huard D. et al. Successful treatment of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma with rituximab // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 775–778.
7. Chung S.J., Kim J.S., Kim H. et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is comparable to that of *h. pylori*-positive lymphoma // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 43. – P. 312–317.
8. Cohen S., Petryk M., Varma M. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *The Oncologist*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1100–1117.
9. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. *Cancer. Principles and practice of oncology*. – 2008. – P. 2098–2143.
10. Farinha P., Gascoyne R. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6370–6378.
11. Hoffmann M., Kletter K., Becherer A. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma // *Oncology*. – 2003. – Vol. 64. – P. 336–340.

12. *Hyung Soon Park, Yu Jin Kim, Woo Ick Yang et al.* Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, N 17. – P. 2158–2162.
13. *Isaacson P., Wright D.* Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma // *Cancer.* – 1983. – Vol. 52. – P. 1410–1416.
14. *Jaffe E., Harris N., Stein H. et al.* World Health Organisation classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC Press, 2001. – P. 157–160, 351.
15. *Koch P., Probst A., Berdel E. et al.* Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7050–7059.
16. *Levy M., Copie-Bergman C., Gameiro C. et al.* Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5061–5066.
17. *Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A. et al.* Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1979–1983.
18. *Ming-Quing Du.* MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics // *J. Clin. Exp. Hematopathol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 31–42.
19. *Morgner A., Schmelz R., Christian Thiede C. et al.* Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 26. – P. 3554–3566.
20. *Nakamura S., Matsumoto T., Ye H. et al.* *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinicopathologic and molecular study with reference to antibiotic treatment // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 2770–2778.
21. *Nakamura T., Seto M., Tajika M. et al.* Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 62–70.
22. *Psyrril A., Papageorgiou S., Economopoulos T.* Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1992–1999.
23. *Raderer M., Streubel B., Whrer S. et al.* Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 616–618.
24. *Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B. et al.* Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 397–400.
25. *Ruskone-Fourmestreaux A., Lavergne A., Aegerter P.H. et al.* Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment // *Gut.* – 2001. – Vol. 48. – P. 297–303.
26. *Schechter N., Portlock C., Yahalom J.* Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1916–1921.
27. *Schmelz R., Thiede C., Dragosics B. et al.* HELYX Study Part I & II: Treatment of lowgrade gastric non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type stages I & III1, an interim analysis // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – P. 295 (Abstract).
28. *Stathis A., Chini C., Bertonni F. et al.* Longterm outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1086–1093.
29. *Steinbach G., Ford R., Globber G. et al.* Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 88–95.
30. *Suzuki H., Saito Y., Hibi T.* *Helicobacter pylori* and gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated review of clinical outcomes and the molecular pathogenesis // *Gut and Liver.* – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 81–87.
31. *Taal B., Boot H., van Heerde P. et al.* Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern ad prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept // *Gut.* – 1996. – Vol. 39. – P. 556–561.
32. *Terai S., Iijima K., Kato K. et al.* Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 214. – P. 79–87.
33. *Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al.* Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4157–4164.
34. *Wotherspoon A., Doglioni C., Diss T. et al.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 575–577.
35. *Wündisch T., Mosch C., Neubauer A., Stolte M.* *Helicobacter pylori* eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Results of a 196-patient series // *Leuk Lymphoma.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2110–2114.
36. *Wündisch T., Thiede C., Morgner A. et al.* Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8018–8024.
37. *Ye H., Liu H., Raderer M. et al.* High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2547–2550.
38. *Zucca E., Dreyling M.* Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 175–176.