

УДК 616.34-006.441-053.9-07

**MALT-ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:  
КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ****Ю.В. Косталанова, И.А. Королева, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Т.А. Грищенко,**  
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»*Косталанова Юлия Владимировна – e-mail: kostalanova@yandex.ru*

Целью исследования явилось определение новых механизмов возникновения MALT-лимфом желудка на основе анализа клиничко-эндоскопических и морфофункциональных данных. В статье показано, что наименьшая степень экспрессии молекул Ki-67 и Bcl-2 наблюдается в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Экспрессия Ki-67 и Bcl-2 последовательно нарастает у пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, достигая максимальных значений у пациентов с мальтоймой желудка, что позволяет рассматривать данную опухоль в качестве возможного варианта прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

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

The aim of the study was to identify new mechanisms of MALT-Lymphoma of the stomach on the basis of the analysis of clinical-endoscopic and morphological data. The article shows that the lowest level of the expression of Ki-67 and the molecule Bcl-2 is observed in lymphoid follicles of gastric mucosa in patients with chronic non-atrophi *H. pylori*-associated gastritis. Expression of Ki-67 and Bcl-2 has consistently increased in patients with chronic atrophic *H. pylori*-associated gastritis, reaching maximum values in patients with MALT-lymphoma of the stomach, which allows us to consider this as an option in the tumor progression of *H. pylori*-associated gastritis.

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

Средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 1 на 100 000 населения в год [1]. При этом лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми (MALT-лимфома), составляет 7,6% всех неходжкинских лимфом. Процесс может возникать в любых экстранодальных зонах, но большую часть (треть всех случаев) составляют лимфомы желудка [2].

Наиболее часто MALT-лимфомы желудка диагностируются у лиц пожилого возраста. При этом средний возраст заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 61 год [3]. Более чем у 90% пациентов развитие MALT-лимфом желудка ассоциируется с *H. pylori* [4].

Не оставляет сомнения тот факт, что предикторами возникновения различных опухолевых заболеваний желудка,

ассоциированных с *H. pylori*, является нарушение клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки клеток, находящихся под контролем различных генов, экспрессирующих регуляторные молекулы [5]. Роль Bcl-2, p53, Ki-67 и других регуляторных молекул подробно исследовалась в реализации каскада Корреа, конечным звеном которого является возникновение рака желудка кишечного типа [5,6]. Несмотря на то, что *H. pylori*-ассоциированный гастрит практически всегда предшествует появлению MALT-лимфомы желудка [7], данный вид опухоли так и не включен в каскад Корреа. При этом роль наиболее значимых молекул, регулирующих процесс клеточного обновления (Ki-67, p53, Bcl-2) в слизистой оболочке желудка в возникновении и прогрессировании MALT-лимфом желудка, требует дальнейшего исследования [8].

**Цель исследования:** определение новых механизмов возникновения MALT-лимфом желудка на основе анализа клиничко-эндоскопических и морфофункциональных данных.

#### Материалы и методы

В динамике обследовано 30 пациентов с MALT-лимфомами желудка: до проведения эрадикационной и химиотерапии и спустя 3 месяца. Группы сравнения составили 30 пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и 30 пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, обследованные в динамике: до проведения эрадикационной терапии и спустя 3 месяца. Эрадикация *H. pylori* проводилась стандартной схемой 1-й линии и включала омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Химиотерапия MALT-лимфом включала схемы R-CHOP или R-CVP. Четырём (13,3%) пациентам с недостаточной эффективностью антихеликобактерной терапии применена схема эрадикационной квадротерапии, включающая препараты висмута.

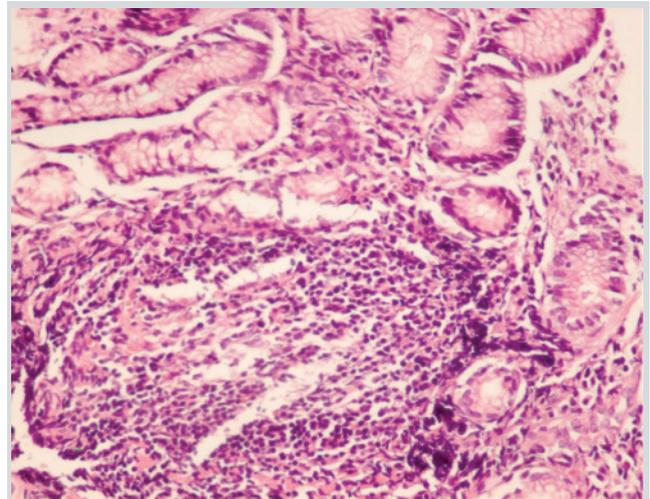
**Критерии включения:** пациенты со II стадией MALT-лимфомы желудка с отсутствием транслокации – t (11;18). Инфицированность *H. pylori*. Возраст пациентов от 60 до 74 лет.

**Критерии исключения:** пациенты с I и IV стадиями MALT-лимфомы желудка, пациенты с MALT-лимфомами с транслокацией – t (11;18). Отсутствие инфицированности *H. pylori*. Возраст моложе 60 и старше 74 лет. Наличие атрофии слизистой оболочки фундального отдела желудка.

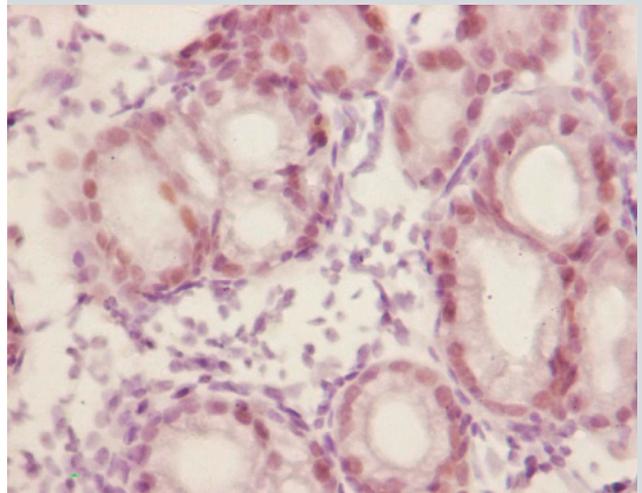
В исследовании применен стандартный набор клинических и инструментальных методов исследования. Для топографической диагностики патологических изменений слизистой оболочки желудка применяли хромоэндоскопию с метиленовым синим. Для диагностики *H. pylori*-инфекции применялся гистологический метод с использованием окраски по Романовскому-Гимзе и быстрый уреазный тест.

Общее гистоморфологическое исследование биоптатов и иммуногистохимическое исследование проводились на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН при научном консультировании д. м. н. профессора И.М. Кветного.

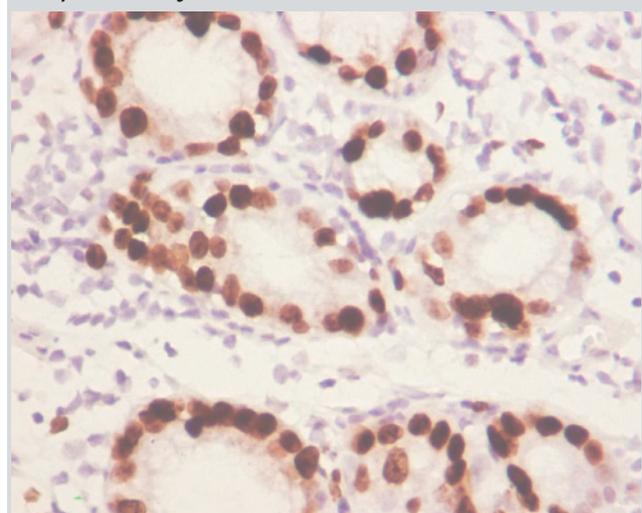
Для диагностики хронического гастрита и MALT-лимфом желудка применяли гистологический метод с окраской



**РИС. 1.**  
Мальтома желудка. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.



**РИС. 2А.**  
Экспрессия Ki-67 у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом. Иммуногистохимический метод. Увеличение x 400.



**РИС. 2Б.**  
Экспрессия Ki-67 у пациентов с MALT-лимфомой желудка. Иммуногистохимический метод. Увеличение x 400.

гематоксилином и эозином. Для выполнения морфологических исследований биопсийный материал слизистой оболочки желудка забирался из антрального, фундального отделов и тела желудка. Биоптат фиксировался в 10% забуференном нейтральном формалине, по Лилли, в течение 24 часов, с последующей промывкой в проточной воде в течение суток. После фиксации материал обезвоживался и заливался в парафин. Для обзорного гистологического изучения депарафинированные серийные срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином. Парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma).

Всем пациентам с MALT-лимфомами выполняли иммунофенотипирование биопсийного материала. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к маркеру пролиферирующих клеток – Ki-67 (1:100, Novocastra, USA), антиапоптозному белку bcl-2 (1:100, Novocastra, USA) и молекуле p53 (1:100, Novocastra, USA). Пациенты групп сравнения обследовались по той же программе, что и больные с MALT-лимфомами, но однократно.

Морфометрический анализ проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Использовали два количественных показателя – относительную площадь и оптическую плотность экспрессии. При этом относительную площадь экспрессии анализируемых молекул оценивали в процентах, а оптическую плотность экспрессии – в условных единицах.

Диагностика MALT-лимфом желудка по стадиям основывалась на классификации Lugano (1994) [9]. Эндоскопическое описание MALT-лимфом желудка базировалось на классификации Б.К. Поддубного и соавт. (1981) [10, 11].

Эффект от проводимой эрадикационной и химиотерапии оценивался по рекомендациям, предложенным И.В. Поддубной [11, 12]. Соответственно, полная ремиссия определялась при отсутствии клинической симптоматики и исчезновении всех эндоскопических и эндосонографических признаков опухолевого процесса в желудке, отрицательных результатах морфологического и иммуногистохимического исследования гастробиоптатов. Частичная ремиссия верифицировалась при уменьшении всех измеряемых опухолевых проявлений на 50% и более. Стабилизация опухолевого процесса диагностировалась при отсутствии выраженных изменений (уменьшение опухолевых проявлений менее чем на 50%, увеличение – менее чем на 25%). Прогрессирование констатировалось при отсутствии эффекта от проводимой терапии, увеличении размеров опухоли на 25% и более, появлении новых опухолевых очагов в желудке.

#### Результаты и их обсуждение

Наиболее частым клиническим проявлением MALT-лимфомы желудка являлась умеренная боль в эпигастральной области, определяющаяся у 27 (93,3%) пациентов, не купирующаяся после приема антацидных препаратов. Более редко встречались изжога (у 8 человек – 26,7%), тошнота (у 4 человек – 13,3%), частая отрыжка (у 7 человек

– 23,3%), похудание до 10% от исходной массы тела (у 9 человек – 30%), нечастая рвота (у 2 человек – 6,7%).

При эндоскопическом исследовании наиболее часто верифицировалась инфильтративно-язвенная форма MALT-лимфомы желудка (у 9 человек – 30% пациентов). Реже диагностировалась инфильтративная форма роста опухоли (у 6 человек – 20%). Язвенная форма определялась у 4 (13,3%) человек. Более редко выявлялись смешанный вариант роста (у 5 человек – 16,7%), гастритоподобный вариант роста (у 3 человек – 10%) и экзофитный вариант роста опухоли (у 3 человек – 10%). Эндоскопическое исследование показало, что очаги MALT-лимфомы у 10 (33,3%) больных располагались в теле желудка, у 7 (23,3%) – в антральном отделе желудка, у 13 (43,3%) пациентов в фундальном или кардиальном отделе желудка.

При окраске гематоксилином и эозином во всех образцах слизистой оболочки желудка выявлено характерное строение мальтом – экстранодальных лимфом, характеризующихся процессом хоуминга лимфоцитов в эпителиальные ткани (рис. 1). У 10 (33,3%) пациентов с MALT-лимфомами определена незначительная степень обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori*, у 16 (53,3%) – умеренная степень и у 4 (13,3%) – высокая степень обсемененности.

При проведении иммуногистохимического исследования установлено, что площадь экспрессии Ki-67 и антиапоптозной молекулы Bcl-2 в MALT-лимфомах желудка более чем в 4 раза превышает этот показатель у пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и в 2 раза – у пациентов с хроническим атрофическим гастритом (рис. 2А, рис. 2Б). При этом у пациентов с MALT-лимфомами желудка наблюдается достоверное увеличение оптической плотности экспрессии Ki-67 и Bcl-2 по сравнению с пациентами с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Оптическая плотность экспрессии Ki-67 и антиапоптозной молекулы Bcl-2 у пациентов с MALT-лимфомами достоверно не различалась с таковой у больных с хроническим атрофическим гастритом. При этом площадь экспрессии и оптическая плотность p53 в мальтомах желудка достоверно превышают соответствующие показатели у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, но достоверно не отличаются от таковых при хроническом атрофическом *H. pylori*-ассоциированном гастрите (таблица).

При обследовании пациентов через 3 месяца от начала лечения у 23 (76,7%) пациентов определялась полная ремиссия заболевания и у 7 (23,3%) – частичная ремиссия заболевания.

Иммуногистохимическое исследование, проведенное у пациентов с MALT-лимфомами желудка через 3 месяца после выполнения химиотерапии и эрадикационной терапии *H. pylori*, показало улучшение показателей экспрессии молекул Ki-67 и Bcl-2 при отсутствии достоверной динамики экспрессии молекулы p53 (таблица).

#### Заключение

Наименьшая степень экспрессии молекул Ki-67 и Bcl-2 наблюдается в лимфоидных фолликулах слизистой оболочки желудка у пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Экспрессия

Ki-67 и Vcl-2 последовательно нарастает у пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, достигая максимальных значений у пациентов с мальтмой желудка, что позволяет рассматривать данную опухоль в качестве возможного варианта прогрессирования *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Экспрессия молекулы p53 у пациентов с мальтомами, хотя и превышает таковую у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, но достоверно не отличается от экспрессии p53 у лиц с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

#### ТАБЛИЦА.

**Иммуногистохимические показатели экспрессии молекул Ki-67, Vcl-2 и p53 у пациентов с хроническими *H. pylori*-ассоциированными гастритами и MALT-лимфомой желудка**

Показатели	Хронический неатрофический <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	Хронический атрофический <i>H. pylori</i> -ассоциированный гастрит	MALT-лимфома желудка
	(N=30)	(N=30)	(N=30)
Площадь экспрессии Ki-67, %	4,72±0,34 4,58±0,31	11,53±0,72* 9,45±0,65***	21,1±1,56** 12,21±0,88***
Оптическая плотность Ki-67, усл. ед.	0,18±0,03 0,17±0,03	0,26±0,04* 0,24±0,04	0,28±0,04 0,28±0,04
Площадь экспрессии p53, %	4,56±0,32 4,38±0,3	7,3±0,56* 7,1±0,51	8,34±0,61 7,63±0,58
Оптическая плотность p53, усл. ед.	0,17±0,03 0,17±0,03	0,25±0,04* 0,24±0,04	0,26±0,04 0,25±0,04
Площадь экспрессии Vcl-2, %	5,12±0,36 5,01±0,33	12,67±0,78* 10,31±0,72***	20,2±1,25** 13,3±0,93***
Оптическая плотность Vcl-2, опт. ед.	0,2±0,03 0,19±0,03	0,28±0,04* 0,27±0,04	0,32±0,05 0,29±0,04

**Примечание:** в числителе дроби представлены показатели до проведения эрадикационной терапии *H. pylori*, в знаменателе представлены показатели спустя 3 месяца после проведения эрадикационной терапии. Знаком «\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с аналогичными показателями группы пациентов с хроническим неатрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Знаком «\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с аналогичными показателями группы пациентов с хроническим атрофическим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Знаком «\*\*\*» показаны достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с аналогичными показателями до проведения эрадикационной терапии.

Удачно проведенные эрадикация *H. pylori* и химиотерапия мальтом желудка обуславливают достоверное улучшение показателей экспрессии молекул Ki-67 и Vcl-2 в течение 3 месяцев от начала проводимой терапии. Тем не менее, полной нормализации исследуемых маркеров клеточного гомеостаза не наблюдается, и их показатели остаются на уровне соответствующем хроническому атрофическому гастриту до проведения эрадикационной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Morgner A., Bayerdorffer E., Neubauer A., et al. Malignant tumors of the stomach: gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin orth Am. 2000. Vol. 29 (3). P. 593–607.
- Zucca E. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT-лимфоме желудка. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Москва. 2010. С. 276-278.
- Zucca E. Klinicheskie rekomendacii ESMO po diagnostike, lecheniyu i nablyudenyu pri MALT-limfome zheludka. Minimal'nye klinicheskie rekomendacii Evropeyskogo Obshestva Medicinskoj Onkologii (ESMO). Moskva. 2010. S. 276-278.
- Gisbert J.P., Aguado B., Luna M., et al. Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases. Rev Esp Enferm Dig. 2006. Sep. Vol. 98 (9). P. 655-65.
- Wotherspoon A.C., Dogliani C., Diss T.C., 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 (8871). P. 575-7.
- Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: ИД Медпрактика, 2003.
- Isakov V.A., Domaradsky I.V. Helicobacterioz. M.: ID Medpractica, 2003.
- Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Коган Н.Ю. и соавт. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (ki-67, bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. Клин. мед. 2007. Т. 85. № 10. С. 48-52.
- Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kogan N. Yu. i soavt. Osobennosty apoptosnoi activity i expressii regulatornich molecul (Ki-67, bcl-2) epitheliocitov slisistoy obolochki geludca v realizacii kasdada Correa. Klin. med. 2007. Vol. 85. № 10. S. 48-52.
- Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L., et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl J Med. 1994. Vol. 330. P. 1267-1271.
- Косталанова Ю.В., Королева И.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и соавт. MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2013. № 4. С. 26-29.
- Kostalanova Yu.V., Koroleva I.A., Davydkin I.L., Osadchuk A.M. i soavt. MALT-lymphoma geludca: sovremennoiya sostoiainae problemi. Effectivnaya farmakoterapiya. Oncologia, hematologia i radiologia. 2013. № 4. S. 26-29.
- 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 (5). P. 397-400.
- Москаленко О.А. Первичные MALT-лимфомы желудка I-II стадии (клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение): автореф. диссер. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 32 с.
- Moskalenko O.A. Primary MALT-lymphomi geludca I-II sthadii (clinico-morphologicheskie osobennosty, diagnostyca, lechenie): avtoref. disser. ... cand. med. nauk. Moscow, 2008. 32 s.
- Малихова О.А., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Поддубная И.В. и соавт. Возможности эндоскопической дифференциальной диагностики экстранодальных В-клеточных лимфом желудка маргинальной зоны MALT-типа. Современ. онколог. 2006. № 1. С. 25-30.
- Malichova O.A., Poddubnyi B.K., Kuvshinov Yu.P., Poddubnai I.V. i soavt. Vozmognosty endoscopicheskoi differentsialnoi diagnostiki ekstranodalnich B-kletochnich lymphom geludka marginalnoi zoni MALT-tipa. Sovremen. onkolog. 2006. № 1. S. 25-30.
- Малихова О.А. Современная стратегия комплексной эндоскопической диагностики и мониторинг неходжкинских лимфом желудка: автореф. дисс. ... доктор. мед. наук. Москва, 2010. 42 с.
- Malichova O.A. Sovremennaiya strategiya kompleksnoi endoskopicheskoi diagnostiki i monitoring nechodgkinskich lymphoma geludca: avtoref. disser. ... doctor. med. nauk. Moskva, 2010. 42 s.