

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА

Малихова О. А.¹, Поддубный Б. К.¹, Поддубная И. В.², Москаленко О. А.², Концевая А. Ю.¹

¹ Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина РАМН

² Российская медицинская академия последиplomного образования

Малихова Ольга Александровна

127055, Москва, ул. Новолесная, 17/21, кв. 13

Тел.: 8 (903) 199 0612

E-mail: malikhova@inbox.ru



РЕЗЮМЕ

Желудок, по мнению большинства исследователей, является наиболее частой локализацией лимфом желудочно-кишечного тракта, но эндоскопическая семиотика и диагностика этих поражений разработана недостаточно.

Цель работы. Разработка эндоскопических критериев диагностики неходжкинских лимфом желудка.

Материалы и методы. Эндоскопическая картина лимфом желудка изучена нами у 250 пациентов, при этом поражение у 160 (64%) больных расценено как первичное, а у 90 (36%) — вторичное. В нашей работе всем пациентам проводилось стандартное видеоэндоскопическое исследование желудка, которое включало осмотр с увеличением в 115 раз, в комплексе с узкоспектральным анализом микрососудистого рисунка слизистой и подслизистой слоев стенки желудка, с последующей хромогастроскопией 0,4%-ным раствором индигокармина и эндоскопическим ультразвуковым исследованием.

Диагноз лимфомы верифицирован морфологическим и иммуногистохимическим методами.

Результаты. Согласно нашим наблюдениям, длительность существования гастроэнтерологической патологии до установления наличия опухоли, в группе с первичной лимфомой желудка весьма вариабельна: в течение первых 3 месяцев диагноз установлен у 30,6% (49 больных), в течение 6 месяцев — у 18,1% (29 больных), в срок от 6 до 12 месяцев — у 15,6% (25 больных), и отдельно следует отметить, что практически у трети пациентов (27,5% (44 больных)) диагноз первичной лимфомы желудка был установлен спустя год.

Макроскопическая форма опухолевого поражения желудка была представлена следующими вариантами: экзофитная — 22 пациента (8,8%), инфильтративная — 54 (21,6%), язвенная — 37 (14,8%), инфильтративно-язвенная — 71 (28,4%), гастритоподобная — 36 (14,4%), смешанная — 30 (12,0%).

Вторым направлением нашей работы было выявление особенностей макроскопических проявлений в зависимости от морфологического варианта лимфомы желудка. Как показывает анализ представленных данных, при MALT-лимфоме преобладала гастритоподобная форма роста 34,3%, при диффузно-крупноклеточной В-клеточной лимфоме MALT-типа — инфильтративно-язвенная форма роста, так же как и в случае диффузно-крупноклеточной и В-клеточной лимфомы — в 45,0 и 41,1% соответственно. Инфильтративная форма чаще встречалась в группе больных фолликулярной лимфомой — 31,8%, а при лимфоме Беркитта преобладала язвенная форма роста опухоли — 60,0%.

Заключение. Установлены наиболее информативные эндоскопические критерии диагностики НХЛ желудка.

Ключевые слова: экстранодальные лимфомы; эндоскопическая семиотика; неходжкинские лимфомы желудка.

SUMMARY

Background. Many investigators account that a stomach is the most often localization of gastrointestinal lymphomas. But endoscopic semiotics and diagnostic of those lesions is elaborated insufficiently.

Purpose. The purpose of our investigation was working out of non-Hodgkin's gastric lymphoma endoscopic criteria.

Materials and methods. We examined 250 patients with gastric lymphoma, from those primary and secondary lesions were in 160 (64%) cases and 90 (36%) cases, respectively. All patients was performed standard videoendoscopy, which included magnified endoscopy with NBI (Narrow Band Imaging), followed by chromoendoscopy with indigocarmine (0.4% solution) and EUS. Diagnosis of lymphoma was confirmed by morphology and immunohistochemistry.

Results. According to our observations gastroenterological pathology duration to diagnosis of tumor was very variable: diagnosis was established during first 3 months in 30.6% cases (49 patients), during 6 month in 18.1% cases (29 patients), from 6 to 12 months in 15.6% cases (25 patients). Separately should be noted, that almost in one third cases primary gastric lymphoma was diagnosed after one year.

Macroscopic form of gastric tumor was represented by follow variants: exophytic — 22 cases (8.8%), infiltrative — 54 cases (21.6%), ulcerous — 37 cases (14.8%), infiltrative-ulcerous — 71 cases (28.4%), similar to gastritis — 36 cases (14.4%), mixed — 30 cases (12%).

The second endpoint of our work was detection of macroscopic features depending on morphological variant of lymphoma. Analysis of represented data demonstrated prevalence similar to gastritis form (33.4%) for MALT-lymphoma, infiltrative-ulcerous form as for diffuse large-cell B-cell lymphoma of MALT-type, as for diffuse large-cell B-cell lymphoma — 45.0% and 41.1%, respectively. Infiltrative form was more often in group of patients with follicular lymphoma — 31.8%, and ulcerous form predominated for Burkett's lymphoma — 60.0%.

Conclusion. Were established the most informative endoscopic criteria for diagnosis non-Hodgkin's gastric lymphoma.

Keywords: extranodal lymphoma; endoscopic semiotics; non-Hodgkin's gastric lymphoma.

Хотя желудок, по мнению большинства исследователей, является наиболее частой локализацией лимфом желудочно-кишечного тракта, эндоскопическая семиотика и диагностика этих поражений разработана недостаточно [1–4]. При этом, как правило, не проводится структурный анализ эндоскопической картины с точки зрения дифференциальной значимости ее отдельных проявлений [5–8]. Мы считаем, что целенаправленный и детальный анализ макроскопических проявлений лимфом желудка позволит повысить эффективность эндоскопической диагностики данной патологии в целом. Эндоскопическая картина лимфом желудка изучена нами у 250 пациентов, при этом поражение у 160 (64%) больных расценено как первичное, а у 90 (36%) — вторичное.

При тщательном анализе развития болезни нами установлено, что в группе с первичными лимфомами желудка практически треть (32%) пациентов имели гастроэнтерологический анамнез: язвенную болезнь желудка, хронический атрофический, гипертрофический или смешанный гастриты, зачастую ассоциированные с инфекцией *H. pylori*.

Согласно нашим наблюдениям, длительность существования гастроэнтерологической патологии до установления наличия опухоли в группе с первичной лимфомой желудка весьма вариабельна: в течение первых 3 месяцев диагноз установлен у 30,6% (49 больных), в течение 6 месяцев — у 18,1% (29 больных), в срок от 6 до 12 месяцев — у 15,6% (25 больных); отдельно следует отметить, что практически у трети пациентов 27,5% (44 больных) диагноз первичной лимфомы желудка был установлен спустя год (табл. 1).

Также отдельно необходимо отметить, что диагноз первичной лимфомы желудка у 8% пациентов выявлен при плановом обследовании по поводу сопутствующей патологии и оказался диагностической находкой, так как заболевание у части больных протекало бессимптомно.

В группе пациентов с вторичным поражением желудка от момента установления диагноза первичной локализации процесса до времени выявления поражения желудка сроки были различны и представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в таблице данных, поражение желудка в большинстве случаев

Таблица 1

СРОКИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА						
Сроки установления диагноза первичной лимфомы желудка	В первые 3 месяца	3–6 месяцев	6–12 месяцев	От 1 до 2 лет	От 2 до 3 лет	Всего
Количество больных	49 (30,6%)	29 (18,1%)	38 (23,8%)	25 (15,6%)	19 (11,9%)	160

Таблица 2

СРОКИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ВТОРИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА						
Сроки установления диагноза вторичной лимфомы желудка	В первые 3 месяца	3 – 6 месяцев	6 – 12 месяцев	От 1 до 2 лет	От 2 до 3 лет	Всего
Количество больных	21 (18,9%)	26 (23,4%)	28 (25,2%)	7 (6,3%)	8 (7,2%)	90

развилось в первые два года от начала заболевания, что диктует нам необходимость обязательных периодических эндоскопических исследований желудка с целью своевременного выявления метастатического поражения его при лимфомах.

Чаще всего при лимфомах желудка поражалось более двух его отделов — **30,8%**, то есть имел место **мультицентричный рост** опухоли, чаще встречаемый при вторичном поражении, что, в свою очередь, не противоречит современным данным литературы. Тело желудка вовлекалось в процесс практически в трети случаев (29,6%), на третьем месте по частоте поражения находится проксимальный отдел желудка.

Учитывая особенности макроскопических проявлений лимфом желудка, на первом этапе считаем целесообразным изложить семиотику всех случаев поражения этого органа, которую мы проводили на основании эндоскопической классификации, разработанной в отделении эндоскопии РОНЦ им. Н. Н. Блохина Б. К. Поддубным и А. А. Машаловым. В процессе нашей работы был выделен дополнительный макроскопический вариант лимфомы, который мы сочли необходимым включить в данную классификацию, — **гастритоподобный**.

Данная классификация остается, конечно, небесспорной, но она оправдала себя на практике ее многолетнего использования. Классификация является излишне детализированной. Однако такая детализация отражает все многообразие макроскопических вариантов лимфом желудка, на знании которых базируется правильная дифференциальная диагностика. Распределение больных в соответствии с выделенными макроскопическими формами лимфом желудка представлено в табл. 3.

Как видно из таблицы, достоверно чаще (28,4%) при лимфомах желудка встречается инфильтративно-язвенное поражение по сравнению со всеми другими макроскопическими формами роста опухоли. Инфильтративное его поражение отмечено в 21,6% случаев. В 14,8% случаев встречается язвенная форма роста опухоли. Гастритоподобный вариант опухоли отмечен в 14,4% случаев. Однако статистически достоверной разницы в указанных выше группах не отмечено. Достоверно реже встречались смешанная и экзофитная формы роста опухоли — в 12,0 и 8,8% соответственно.

ЭКЗОФИТНАЯ ФОРМА выявлена у 22 пациентов (8, 8%) встречалась в виде бляшковидного полиповидного вариантов, узловой формы роста.

Бляшковидный вариант лимфомы отмечен нами у 11 пациентов, что составляет 50,0% и характеризуется

одиночными или множественными подслизистыми опухолевыми образованиями полушаровидной формы с углублением на вершущке. В нашей работе в 3 случаях подслизистые узлы носили одиночный характер, что составило 27,3%, а у 8 пациентов (72,7%) узлы в желудке были множественными (рис. 1 А, Б см. на цветной вклейке).

Полиповидный вариант лимфомы желудка. В нашей работе полиповидная форма роста отмечалась в 3 случаях (13,6%). Опухоль имеет округлый, сферический или конусообразный вид, характеризуется наличием одиночных или множественных полиповидных образований на широком основании с разрыхленной слизистой белесовато-красного цвета, углублением на вершущке. Нарушение слизистой на их вершущке проявляется также в виде поверхностных эрозий и язв (рис. 2 А, Б см. на цветной вклейке).

Узловая форма роста выявлялась у 8 пациентов, что составило 36,4%. Данная форма опухоли является весьма вариабельной в своих макроскопических проявлениях и может выглядеть как массивные бугристые экзофитные образования больших размеров, от 2,0 до 10 см в диаметре, чаще полушаровидной формы, над которыми слизистая оболочка желудка остается без изменений, а также как уплощенные узловые образования с эрозированной или изъязвленной поверхностью (рис. 3 А, Б см. на цветной вклейке).

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ФОРМЫ РОСТА		
Макроскопическая форма роста	Количество больных	Процентное соотношение
Экзофитная	22	8,8
Инфильтративная	54**	21,6
Язвенная	37	14,8
Инфильтративно-язвенная	71**	28,4
Гастритоподобная	36	14,4
Смешанная	30	12,0
Всего	250	100,0

Примечания: * — $p < 0,005$ в сравнении с другими макроскопическими формами роста опухоли.

** — $p < 0,001$ в сравнении с другими макроскопическими формами роста опухоли.

ИНФИЛЬТРАТИВНАЯ ФОРМА

Инфильтративная форма роста определялась у 54 пациентов, что составило 21,6%. Из них в большинстве случаев встречался бугристо-инфильтративный вариант — у 26 (48,1%) больных, плоско-инфильтративный выявлен у 17 (31,5%) пациентов, и в 11 случаях (20,3%) имела место гигантоскладочная форма роста.

Плоско-инфильтративный вариант лимфомы желудка, отмеченный в 31,5% случаев, характеризуется диффузной опухолевой инфильтрацией, распространяющейся преимущественно по подслизистому слою стенки желудка. При этом имеется локальное или диффузное утолщение складок слизистой оболочки, их неравномерное расширение. Ориентация складок большой кривизны тела желудка нарушается, создается впечатление их извитости и местами прерывистости. Даже при значительном опухолевом поражении складки слизистой оболочки желудка остаются относительно подвижными при инструментальной пальпации, а стенка желудка сохраняет свою эластичность. Характерными для этой формы поражения являются гиперемия, рыхлость, легкая травмируемость и кровоточивость слизистой при инструментальной пальпации либо прикосновении эндоскопа (рис. 4 А см. на цветной вклейке).

Для *бугристо-инфильтративного варианта* лимфомы желудка (48,1%) в дополнение к плоской форме присоединяются неравномерная бугристость и ограниченное утолщение складок в сочетании со значительным уменьшением просвета желудка при относительной сохранности и эластичности стенок. Зоны поражения могут чередоваться с интактными участками слизистой оболочки желудка (рис. 4 Б см. на цветной вклейке).

Гигантоскладочный вариант отмечен нами в 20,3% случаев. При этом варианте лимфомы определяются значительно утолщенные, высокие, извитые складки тела желудка, часто с переходом на свод, со стекловидным блеском и отеком и неравномерной окраской слизистой оболочки, а также поверхностными эрозиями неправильной формы. При инсуффляции воздуха складки могут незначительно уплощаться, менять свою конфигурацию, что свидетельствует о частичной сохранности эластичности стенок желудка. Высота складок слизистой значительно превышает их размеры в отличие от других вариантов инфильтративной формы лимфомы желудка, что и послужило основанием для выделения данной макроскопической формы (рис. 5 см. на цветной вклейке).

ЯЗВЕННАЯ ФОРМА лимфомы желудка отмечена нами у 37 пациентов, что составляет 14,8%. В 18 случаях (48,6%) язвенный дефект выглядит как глубокая хроническая каллезная пептическая язва округлой формы с ровным дном, покрытым фибринозно-некротическим налетом, выраженной конвергенцией складок. Дифференциально-диагностическим признаком могут служить более приподнятые утолщенные края язвы,

что обусловлено перифокальной подслизистой опухолевой инфильтрацией.

Другим вариантом данной формы лимфомы является наличие неглубокого полигональной формы язвенного дефекта, окруженного неизменной слизистой, с гладкой поверхностью. Такой язвенный дефект встречался в нашем исследовании у 11 пациентов (29,7%). Он может быть одиночным, но чаще встречается наличие нескольких язв, которые располагаются в различных отделах желудка с интактными участками слизистой желудка между ними (рис. 6 А см. на цветной вклейке). Следующий вариант является, вероятно, эволюцией узлового или бляшковидного варианта и отмечен у 8 пациентов (21,6%). Он представляет собой глубокий язвенный дефект, в ряде случаев выходящий за стенку желудка, с образованием перигастральной полости с массивными, кольцевидно нависающими краями (рис. 6 Б см. на цветной вклейке).

ИНФИЛЬТРАТИВНО-ЯЗВЕННАЯ ФОРМА ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА

В нашей работе инфильтративно-язвенная форма лимфомы желудка была выявлена у 22 пациентов, что составило 8,8%. При *инфильтративно-язвенном варианте* лимфомы желудка картина диффузной инфильтрации, неравномерно утолщенных инфильтрированных складок дополняется наличием массивных язвенных дефектов неправильной формы и различной глубины, покрытых фибринозным налетом. Размеры их и количество могут быть весьма переменными. Слизистая оболочка желудка прослеживается до самого края язвенного дефекта, а также отсутствует ригидность стенки желудка прилежащей к язве (рис. 7 А, Б см. на цветной вклейке).

ГАСТРИТОПОДОБНАЯ ФОРМА лимфомы желудка отмечена нами у 36 пациентов (14,4%). Эндоскопическая картина этой формы лимфомы является наиболее переменной и по преобладанию макроскопических признаков может проявляться в виде:

- антрального гастрита
- эрозивного гастрита
- очагового гиперпластического гастрита
- смешанного гастрита

Такое деление является условным, эти формы выделяются нами по преобладанию наиболее выраженных признаков, симулирующих ту или иную форму гастрита.

При *гастритоподобной форме* лимфомы желудка в виде *антрального гастрита*, как следует из самого определения, визуальные проявления опухоли симулируют воспалительные изменения в антральном отделе желудка, которые отмечены нами в 33,4%. Как и при других вариантах, характерным является появление стекловидного блеска (рис. 8 А см. на цветной вклейке). При проведении биопсии подвижность и эластичность слизистой оболочки снижена, отмечается ее фрагментация.

Изменения при лимфоме желудка в виде эрозивного гастрита отмечаются в 25,0% случаев и характеризуются наличием множественных поверхностных острых эрозий неправильной или щелевидной формы на фоне пастозной, неравномерно гиперемизированной слизистой с усиленным сосудистым рисунком (рис. 8 Б см. на цветной вклейке).

Лимфома желудка в виде локального гиперпластического гастрита отмечается в 22,2% случаев и характеризуется неравномерным утолщением складок на ограниченном участке, чаще по большой кривизне, и в проксимальном отделе желудка иногда с переходом на переднюю или заднюю стенки. Поверхность складок покрыта вязкой стекловидной слизью, разрыхлена. При инсuffляции складки слизистой пораженного участка, как правило, не расправляются полностью.

СМЕШАННАЯ ФОРМА ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА

Смешанная форма лимфомы желудка встречалась в нашем исследовании у 30 пациентов (12,0%) и характеризуется сочетанием различных макроскопических вариантов в виде участков плоской инфильтрации, бляшек, узлов, язвенных дефектов. Такое разнообразие, или, образно говоря, «пестрота» эндоскопической картины, является наиболее характерным отличительным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику лимфомы и рака желудка.

Также следует отдельно отметить, что вторым направлением нашей работы было выявление

особенностей макроскопических проявлений в зависимости от морфологического варианта лимфомы желудка. При анализе обнаружено, что при MALT-лимфоме преобладала гастритоподобная форма роста — 34,3% случаев. Статистически достоверная разница получена в сравнении со всеми формами роста опухоли, исключая инфильтративно-язвенное поражение. При MALT-лимфоме с достаточно большим количеством бластных клеток чаще встречалась инфильтративно-язвенная форма роста — 45,0%, а в случае ДВКЛ отмечается в 41,1% ($p < 0,005$). Анализ процентного соотношения больных в группах больных с инфильтративной формой показал, что чаще встречался фолликулярный вариант лимфомы (31,8%). При лимфоме Беркитта преобладала язвенная форма роста опухоли (60,0%). Однако статистически достоверной разницы в указанных группах больных не отмечено.

При сравнении визуального эндоскопического диагноза и гистологии больных с правильным диагнозом лимфома установлена диагностическая информативность стандартного эндоскопического исследования в выявлении лимфом желудка. Так, чувствительность метода составила 92,4%, специфичность — 45,9%. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что недооценка диагностики лимфом желудка по данным его стандартного эндоскопического исследования отмечается чаще, нежели гипердиагностика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson J. R., Armitage J. O., Weisenburger D. D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // *Ann Oncol.* — 1998. — Vol. 9, № 7. — P. 717–20.
2. Capelle L. G., de Vries A. C., Looman C. W. et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nationwide study // *Eur. J. Cancer.* — 2008. — Vol. 44, № 16. — P. 2470–2476.
3. Maynadié M. Epidemiology of lymphoma // *Rev. Prat.* 2010. — Vol. 60, № 1. — P. 33–38.
4. Parvez T., Behani A., Ali A. Primary gastric lymphoma // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2007. — Vol. 17, № 1. — P. 36–40.
5. Peng A. P., Chen M. K., Shen L. et al. Simultaneous primary low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach and duodenum // *Digestion.* — 2010. — Vol. 81, № 2. — P. 130–133.
6. Ruskoné-Fourmestraux A. MALT gastric lymphomas // *Rev. Med. Interne.* — 2004. — Vol. 25 (8). — P. 573–581.
7. Shukla K., Patel T., Shukla J. et al. Primary gastrointestinal lymphoma — a clinicopathologic study // *Indian J Pathol Microbiol.* — 2007. — Vol. 50, № 2. — P. 296–299.
8. Zinzani P. L. Primary gastric diffuse large-cell lymphoma // *Leuk Lymphoma.* — 2006. — Vol. 47, № 7. — P. 1201–1202.