

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

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

² Российская медицинская академия последипломного образования

Малихова Ольга Александровна

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

Тел.: 8 (903) 199 0612

E-mail: malikhova@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

В статье освещена эпидемиология неходжкинских лимфом, описаны основные попытки клинико-морфологической систематизации лимфом, раскрыты их морфоиммунологические аспекты. Также освещено клиническое значение различных гистологических классификаций НХЛ. На основании изучения всех проявлений НХЛ отмечены наиболее значимые факторы неблагоприятного прогноза, положенные в основу международного прогностического индекса — МПИ, описаны также риски раннего прогрессирования НХЛ. Раскрываются результаты 5-летней выживаемости при НХЛ в зависимости от морфоиммунологического варианта.

Ключевые слова: онкология; экстранодальные лимфомы; неходжкинские лимфомы желудка; MALT-томы.

SUMMARY

In article epidemiological aspects NHL are shined, the basic attempts of kliniko-morphological ordering lymphomas are described, opened them morphimmunological aspects. As clinical value of various histologic classifications of NHL is shined. On the basis of studying of all displays of NHL are noted by the most significant factors of the adverse forecast, taken as a principle international prognostics index, risks of early progressing of NHL are described also. Results of 5-year-old survival rate reveal at NHL depending on morphimmunological variant.

Keywords: oncology; extranodal lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma of the stomach; MALT-toms.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это гетерогенная группа злокачественных лимфопрлиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Традиционно в нашей стране для определения этой патологии использовался предложенный Р. Вирховом в середине XIX века термин «лимфосаркомы», являющийся синонимом термина «неходжкинские лимфомы» (1863).

За последние 20 лет отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости неходжкинскими лимфомами, в том числе неходжкинскими лимфомами желудка. В экономически развитых странах этот показатель увеличился более чем на 50% [1].

В России лимфомы составляют 2,8% всех злокачественных опухолей человека. Заболеваемость

среди мужчин составляет 6,8 на 100000 мужского населения. Заболеваемость женщин составляет 5,0 на 100 000. При этом уровень заболеваемости у молодых (в возрасте от 15 до 20 лет) в 10 раз ниже по сравнению с таковым у лиц в возрасте старше 75 лет [2].

Лимфомы желудочно-кишечного тракта охватывают от 14 до 27% всех экстранодальных поражений, при этом чаще всего поражается желудок — до 50–75% [1; 3].

С развитием иммунологии, биохимии, инструментальных методов исследований и онкофармакологии в настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении неходжкинских лимфом. Благодаря иммуногистохимическим методам исследований более широко изучены морфологические особенности злокачественных лимфом.

Выделение различных вариантов НХЛ, основанное изначально только на морфологических особенностях опухолей, в настоящее время базируется на иммунофенотипических характеристиках опухолевых клеток и является комплексным, учитывающим клиническую картину и другие биологические особенности [4–9].

Точное определение морфоиммунологического варианта опухоли в соответствии с современными требованиями необходимо клиницисту для определения лечебной тактики.

Вследствие распространения опухоли при лимфоме желудка преимущественно по подслизистому слою, нередко результаты морфоиммунологического исследования материала оказываются неудовлетворительными [10].

При имеющихся трудностях целесообразным считается применение наиболее расширенных методик забора материала для морфологического исследования, которые повышают результаты морфологической верификации лимфом желудка до 100%. К таким методам следует отнести ступенчатую биопсию, эндоскопическую резекцию слизистого и подслизистого слоев стенки желудка, а также аспирационную цитобиопсию опухоли под контролем эндосонографа. Эндоскопическая резекция слизистой показала свою высокую информативность как диагностическая процедура. По данным различных авторов, ее диагностическая ценность при лимфомах желудка достигает 97% [11–14].

В 60-х годах были опубликованы первые сообщения о гастроинтестинальных лимфомах. Были описаны новообразования в пищеводе, желудке и кишечнике, по гистологическому строению схожие с опухолями лимфатических узлов. Однако терминология исследователей различалась из-за отсутствия единой классификации, создавая значительные трудности во взаимопонимании. Первые попытки систематизировать лимфомы ЖКТ по гистологической структуре были сделаны после создания клинической классификации лимфом Раппопортом в 1977 году [15]. Клинико-морфологическими исследованиями было установлено, что наиболее частым типом является гистиоцитарная лимфома желудка. Эта опухоль встречается в 60% наблюдений и в настоящее время классифицируется как В-клеточная лимфома, чаще всего распространенная в странах Ближнего Востока и Средиземноморья, и в этой связи получила также название «средиземноморская лимфома» [16].

В последующем было установлено, что в 39% наблюдений гастроинтестинальные лимфомы состоят из плазматических клеток. В этой связи они были отнесены к категории экстрамедуллярной плазмацитомы [17].

Некоторые авторы рассматривали эти лимфомы как промежуточное состояние между доброкачественной гиперплазией лимфоидной ткани реактивного характера и лимфомой. Их расценивали как «псевдолимфомы» (Jacobs, 1963) [18].

В 1983 году Brooks и Enterline [19] провели клинико-морфологическое исследование. Авторы показали, что нодальные и экстранодальные лимфомы отличаются по биологическим свойствам и что экстранодальные варианты лимфомы имеют более благоприятный прогноз.

Переломным моментом в понимании природы лимфом желудка считается 1983 год, когда P. Isaacson и D. H. Wright [20] обратили внимание на клинические, морфологические и иммунологические сходства между средиземноморской лимфомой и первичной лимфомой желудка. Авторами было высказано предложение, что средиземноморская лимфома и первичная лимфома желудка возникают из клеток фолликулярного центра и имеют общий гистогенез и что определенные этапы возникновения этих новообразований соотносимы с этапами созревания В-клеток в лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта (gut-associated lymphoid tissue, GUT).

Кроме того, авторы обратили внимание на то, что большая часть первичных лимфом желудка развивается на фоне хронических гастритов. Более того, было показано, что другие варианты экстранодальных лимфом также связаны с хроническими воспалительными процессами. В 1993 году были представлены доказательства, что *H. pylori* играет важную роль в возникновении подгруппы лимфом желудка MALT-типа [21].

В 1994 году MALT-лимфома включена в REAL-классификацию как самостоятельный морфологический вариант В-клеточных лимфом маргинальной зоны [22].

MALT-лимфомы составляют 7–8% всех неходжкинских лимфом и являются третьим по распространенности гистологическим вариантом после В-клеточной диффузной крупноклеточной и фолликулярной лимфом. Сущностью данной нозологии был опухолевый эквивалент клеток маргинальной зоны, встречающихся в селезенке и лимфоузлах, хотя, как и в случае лимфомы из клеток зоны мантии, их природу трудно доказать. Эта опухоль возникает из В-клеток, ассоциированных с эпителиальными тканями, имеет тенденцию оставаться локализованной и, следовательно, имеет благоприятный прогноз. Наряду с этим отмечена способность клеток MALT-лимфомы трансформироваться в крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В 1998 году Hsi и соавт. [23] предложили классификацию первичных лимфом желудка в соответствии с гистологическими признаками в зависимости от наличия компонента высокой степени злокачественности и особенностями иммунофенотипа.

Первым гистологическим типом в этой классификации является MALT-лимфома. Она отнесена к категории опухолей низкой степени злокачественности, в которой допускается присутствие крупных бластных клеток в малом количестве (менее 20%). Иммуногистохимическое исследование выявило

экспрессию CD20 на опухолевых клетках, включая лимфоэпителиальные поражения.

Второй гистологический тип низкой степени злокачественности — крупноклеточная лимфома с MALT-лимфомой. При этом компонент низкой степени злокачественности определяется в виде полей диффузного лимфоидноклеточного инфильтрата с множественными лимфоэпителиальными поражениями, которые образованы небольшими лимфоидными клетками.

Третий гистологический тип — MALT-лимфома высокой степени злокачественности. Эта группа классифицирована на основании присутствия очагов лимфоэпителиального поражения, состоящих из крупных клеток высокой степени злокачественности, а также CD20-позитивных клеток. Кроме того, этот тип выявлял ассоциацию с p53-отклонением от нормы и повышенной экспрессией bcl-6.

Четвертый тип — диффузная крупноклеточная лимфома, которая не имела признаков MALT-лимфомы. По мнению E. Zucca и соавт. [24; 25], лимфомы четвертого гистологического типа можно считать первичными лимфомами желудка высокой степени злокачественности *de novo*. При этом прогноз для крупноклеточной В-клеточной лимфомы желудка оказывается лучше, чем при нодальной лимфоме с аналогичной гистологической картиной.

Клиническое значение различных гистологических классификаций первичных лимфом желудка является предметом споров на протяжении многих лет.

Распространенность опухолевого процесса при лимфомах определяют, используя классификацию, изначально принятую в Ann-Arbor для лимфогранулематоза (1971) и адаптированную для группы больных первичными неходжкинскими лимфомами желудка [26]:

I стадия — поражение одной области лимфатических узлов (I) или поражение одного вне лимфатического органа или локализации (IE);

II стадия — поражение двух и более лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного вне лимфатического органа или локализации одной и более областей лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (IIE) — количество областей указывается цифрой;

III стадия — поражение областей лимфатических узлов по обеим сторонам диафрагмы (III), сопровождаемое или локализованным поражением одного вне лимфатического органа или локализации (IIIE), или поражением селезенки (IIIs), или поражением того и другого (IIIEs);

IV стадия — диффузное поражением одного или более органов или локализаций с или без поражения лимфатических узлов.

Значение этой классификации для лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом неодинаково. В мировой литературе многократно высказывалось мнение о несоответствии истинного распространения опухоли и установленной клинически

стадии по критериям этой классификации, в частности у больных неходжкинскими лимфомами.

Так, в 1983 году была опубликована модифицированная классификация Ann-Arbor, где символом «Е» обозначались случаи локального экстранодального проявления болезни, сочетающиеся с увеличением прилежащих лимфатических узлов. Символ «Е» используется только у тех больных, у которых экстранодальные проявления болезни ограничены по протяженности и локализации, то есть настолько минимальны, что могут быть полностью резорбированы под воздействием противоопухолевых препаратов. Считается, что такие больные имеют более благоприятный прогноз, чем те, у которых процесс носит диссеминированный характер (IV стадия).

Помимо стадии заболевания подходы и успех лечения больных лимфомами желудочно-кишечного тракта зависят от другого фактора. Показано, что желудочно-кишечный тракт вовлекается в опухолевый процесс на разных этапах болезни [1; 27; 28]. Определены критерии первичного и вторичного поражения желудочно-кишечного тракта лимфомой. Первичным считается поражение, которое устанавливается исходно при возникновении клинических жалоб больных со стороны желудочно-кишечного тракта с появлением других проявлений болезни не ранее чем через 6 месяцев. Вторичное поражение констатируется при выявлении патологии желудочно-кишечного тракта после диагностики любых других вне желудочно-кишечного тракта очагов поражения при доказанной лимфоме, то есть носит метастатический характер.

Пятилетняя выживаемость при НХЛ также широко варьирует в зависимости от морфоиммунологического варианта; так, при В-клеточных лимфомах маргинальной зоны, MALT, фолликулярных она превышает 70%, что трактуется как хороший прогноз, кроме того, к благоприятным вариантам относятся первичные НХЛ ЖКТ, кольца Пирогова — Вальдейера. В противоположность этому высокой злокачественностью течения отличаются первичные лимфомы яичка, яичников, костей, молочной железы и ЦНС.

На основании изучения всех проявлений НХЛ онкогематологами было установлено, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: возраст старше 60 лет, повышение уровня ЛДГ, общее состояние больного, III–IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага поражения, вовлечение костного мозга. Это было положено в основу международного прогностического индекса — МПИ. На основании количества имеющихся неблагоприятных факторов прогноза

выделяют 4 группы риска раннего прогрессирования заболевания: низкая — отсутствие или присутствие лишь одного неблагоприятного признака; низкая/промежуточная — наличие 2 факторов; промежуточная/высокая — наличие 3 факторов; высокая — наличие 4 факторов. Наличие двух и более факторов отрицательно сказывается на прогнозе заболевания независимо от морфоиммунологического

варианта опухоли (например, при диффузной крупноклеточной В-клеточной НХЛ 5-летняя выживаемость при низкой степени риска равна 72%, при высокой — 22% [29; 30].

Таким образом, множество особенностей НХЛ будет основанием для выработки дальнейшей тактики лечения больных, страдающих неходжкинскими лимфомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая онкогематология/Под ред. Волковой М. А. — М.: Медицина, 2006. — С. 734–770.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные образования в России и в странах СНГ в 2007 г. — М., 2008.
3. Онкогематология (современные аспекты)/Под ред. Поддубной И. В. — М.: Media Medica, 2005.
4. Ковригина А. М., Пробатова Н. А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. — М.: Мед. информ. аг-во, 2007.
5. Кокосадзе Н. В. MALT-лимфома желудка: морфоиммунологические основы диагноза на материале гастробиопсий: дис.... канд. мед. наук. — М., 2005.
6. Кокосадзе Н. В., Пробатова Н. А., Шолохова Е. Н. и др. // Иммунология гемопоэза. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 4–34.
7. Кондратенко И. В. Клеточные основы иммунного ответа (лекция) // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 71–78.
8. Кулиш С. М. Особенности морфологического исследования лимфом в соответствии с положениями классификации ВОЗ // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 12 (218).
9. Al-Akwa A. M., Siddiqui N., Al-Mofleh I. A. Primary gastric lymphoma // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10, № 1. — P. 5–11.
10. Al-Sayes F. M. Gastrointestinal Non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological study // Saudi J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 118–122.
11. Al-Taie O. H., Dietrich C. F., Dietrich C. G. et al. Role of endoscopic ultrasound in gastrointestinal lymphomas // Z. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 46, № 6. — P. 618–624.
12. Arantes V., Logroño R., Faruqi S. A et al. Endoscopic sonographically guided fine-needle aspiration yield in submucosal tumors of the gastrointestinal tract. J Ultrasound Med. — 2004. — Vol. 23, № 9. — P. 1141–1150.
13. Argüello L. Endoscopic ultrasonography in submucosal lesions and extrinsic compressions of the gastrointestinal tract. Minerva Med. — 2007. — Vol. 98, № 4. — P. 389–393.
14. Arocena M. G., Barturen A., Bujanda L. et al. MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer. Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2006. — Vol. 98, № 8. — P. 582–590.
15. Rappoport H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, sect 3, fasc. 8. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
16. Rambaud J. C., Bognel C., Prost A. et al. Clinicopathological study of a patient with «Mediterranean» type of abdominal lymphoma and a new

type of Ig A abnormality (alpha chain disease) // Digestion. — 1968. — Vol. 1. — P. 321–336.

17. Henry K., Farrer-Brown G. Primary lymphomas of the gastrointestinal tract. Plasma cell tumors. // Histopathology. — 1977. — Vol. 1. — P. 53–76.

18. Saltzstein S. L. Extranodal malignant lymphomas and pseudolymphomas // Pathol. Annul. — 1969. — Vol. 1. — P. 159–185.

19. Brooks J. J., Enterline H. T. Primary gastric lymphomas. A clinicopathological study of 58 cases with long-term follow-up and literature review // Cancer. — 1983. — Vol. 51, № 4. — P. 701–711.

20. Isaacson P. G., Wright D. H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma // Cancer. — 1983. — Vol. 52. — P. 766–776.

21. Wotherspoon A. C., Doglioni 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. — P. 575–577.

22. Harris N. L., Jaffe E. S. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 1361–1392.

23. Hsi E. D., Eisbruch A., Greenson J. K. et al. Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features // Am. J. Surg. Pathol. — 1998. — Vol. 22, № 1. — P. 17–27.

24. Zucca E., Cavalli F. Gut lymphomas. Non-Hodgkin's Lymphomas (ed. by D. C. Linch). — London: Bailliere Tindall, 1996. — P. 727–741.

25. Zucca E., Roggero E., Pilieri S. B-cell lymphoma of MALT-type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumors // Brit. J. Haematol. — 1998. — Vol. 100. — P. 410–419.

26. Rosenberg S. A., Boiron M., De Vita V. et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures // Cancer Research. — 1971. — Vol. 31. — P. 1862–1863.

27. Hung Y. S., Lin T. L., Kuo M. C. T et al. Primary gastric diffuse large B-cell lymphoma // Chang Gung Med. J. — 2008. — Vol. 31, № 2. — P. 159–166.

28. Hyatt B. J., Paull P. E., Wassef W. Gastric oncology: an update // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25, № 6. — P. 570–578.

29. Zepeda-Gomez S., Camacho J., Oviedo-Cardenas E. et al. Gastric infiltration of diffuse large B-cell lymphoma: endoscopic diagnosis and improvement of lesions after chemotherapy // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 27. — P. 4407–4409.

30. Zullo A., Hassan C., Andriani A. C. et al. Primary Low-grade and High-grade Gastric MALT-lymphoma Presentation: A Systematic Review // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Sep 9.