

Национальный институт рака, Киев

MALT-ЛИМФОМА: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



И.А. Крячок, Е.О. Ульянченко, Т.В. Кадникова, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик, А.В. Мартынич, К.С. Филоненко, Е.В. Кушевой, О.И. Новосад, Т.В. Скрипец, Я.В. Пастушенко, М.В. Иномистова

Адрес:

Ульянченко Екатерина Олеговна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака,
E-mail: kate.ulianchenko@gmail.com

Ключевые слова: экстра nodальная лимфома маргинальной зоны ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), первичная лимфома желудка, инфекция желудка, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, шкала *Wotherspoon*, транслокация t(11;18).

Экстранодальная лимфома маргинальной зоны, возникающая из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), характеризуются особенными патогенетическими, гистологическими и клиническими признаками. Отдельно представлены важные критерии диагностики MALT-лимфомы, факторы прогноза и особенности лечения пациентов с этой нозологической формой.

Экстранодальные лимфомы маргинальной зоны, MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue — лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками), или мальтомы, могут возникать практически в любом органе, однако чаще они развиваются в желудке, слюнных железах и щитовидной железе, то есть в органах, в которых лимфоидная ткань появляется после хронического персистирующего воспаления. Основной причиной развития MALT-лимфомы является наличие аутореактивной лимфоидной ткани вследствие аутоиммунного или воспалительного процесса, как например при инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в желудке или тиреоидите Хашимото в щитовидной железе. Наличие аутоиммунного процесса или инфекционного возбудителя ведет к длительной активации Т- и В-клеток. Постоянная стимуляция Т-клеток приводит к активации В-клеток со свойствами интенсивного многократного деления, в течение которого возникают поломки ДНК с последующим развитием лимфомы. Таким образом, аномальный клон возникает на фоне персистирующей реактивной пролиферации. Со временем он замещает нормальную В-клеточную популяцию и приводит к развитию MALT-лимфомы [1–4].

В мире экстранодальные лимфомы маргинальной зоны составляют 7–8% всех неходжкинских злокачественных лимфом, занимая третье место по распространенности после диффузных крупноклеточных В-клеточных и фолликулярных лимфом. Источником MALT-лимфомы является постгерминативная В-клетка маргинальной зоны.

MALT-лимфома желудка чаще возникает у лиц пожилого возраста (медиана — 57 лет). Различий в забо-

леваемости между мужчинами и женщинами не отмечается. Клиническая картина зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях MALT-лимфома характеризуется отсутствием симптоматики или минимальными проявлениями диспептического и болевого синдрома и мало отличается от других хронических болезней желудка. В 2/3 случаев лимфомы проявляются стойким безболезненным увеличением периферических лимфоузлов. В случае генерализованного увеличения лимфоузлов необходимо исключить инфекции — бактериальные, вирусные (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусную, ВИЧ-инфекцию), протозойные (токсоплазмоз). Плотный лимфоузел размером >1 см у лиц без признаков какой-либо инфекции, который остается увеличенным дольше 4 нед, подлежит биопсии. Следует помнить, что при некоторых лимфомах увеличение лимфоузлов часто сменяется преходящим спонтанным их уменьшением.

Большинство первичных лимфом желудка развиваются из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы). Эпидемиологические исследования в Европе продемонстрировали, что в районах с высокой заболеваемостью лимфомой желудка *H. pylori* выявляют чаще, чем в районах с низкой заболеваемостью. Более того, у больных с лимфомой желудка чаще, чем в контрольной группе, имеются антитела к *H. pylori*. Канцерогенное действие *H. pylori* до конца не изучено. Микроорганизм изменяет физические и химические свойства желудочной слизи, что повышает восприимчивость слизистой оболочки к действию канцерогенов. *H. pylori* уменьшает секрецию аскорбиновой кислоты в желудке, что приводит к образованию канцерогенных N-нитрозосоединений. Кроме того,

хроническое воспаление может стимулировать пролиферацию эпителия, как это происходит при неспецифическом язвенном колите. По некоторым признакам, появление лимфоидной ткани в желудке и возникновение MALT-лимфомы тесно связаны с длительной антигенной стимуляцией слизистой оболочки.

При проведении антихеликобактерной терапии *H. pylori* и лимфоидная ткань слизистой оболочки желудка со временем исчезают, то есть исчезает субстрат, из которого развивается MALT-лимфома и приводит к регрессии гистологически подтвержденных MALT-лимфом низкой степени злокачественности. Еще предстоит установить, насколько профилактическая антибактериальная терапия способствует снижению риска развития лимфомы желудка. Взаимосвязи между этим возбудителем и лимфомами другой локализации не выявлено.

Лимфоидная ткань при MALT-лимфоме представлена либо в виде диффузной инфильтрации, либо в форме узелковых скоплений, лишенных замкнутого соединительнотканного футляра. Существует предположение, что лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), образует особую секреторную систему, в которой циркулируют клетки, синтезирующие иммуноглобулин А и Е (табл. 1).

MALT-лимфомы выявляют в основном во второй половине жизни (средний возраст 61 год). Это одна из немногих неходжкинских лимфом, которая чаще поражает женщин, чем мужчин (соотношение 1,1:1). Обычно заболевание протекает локализованно — примерно у 70% больных MALT-лимфомой диагностируют в ранних, то есть I и II стадии [5]. В большинстве случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является *H. pylori*. Этот микроорганизм выявляют в более чем 90% биоптатов слизистой оболочки желудка при заболевании MALT-лимфомой. Иммунофенотип

MALT-лимфом характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов (CD19, CD20 и CD79a), поверхностных иммуноглобулинов, а также CD21 и CD35, характерных для В-клеток маргинальной зоны.

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 слизистая оболочка желудка не содержит организованной лимфоидной ткани, а представлена диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки. Персистенция *H. pylori* в слое слизи стимулирует клональную пролиферацию В-лимфоцитов, что ведет к формированию организованной лимфоидной ткани. Со временем под влиянием антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают следующие генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). В 30–50% случаев зрелоклеточных MALT-лимфом определяют высокоспецифичную транслокацию t(11;18), которую не отмечают при других вариантах лимфом. Транслокация приводит к образованию и экспрессии химерного сливного продукта генов *API2-MLT*. *API2* (apoptosis inhibitor-12) располагается на хромосоме 11, а *MLT* (MALT lymphoma translocation) — на хромосоме 18. В химерном продукте транслокации участка *API2*, необходимые для подавления апоптоза, всегда сохранены. Сохраняющийся при транслокации фрагмент белка MLT играет важную роль в субклеточной локализации и стабильности химерного продукта. Можно сказать, что транслокация приводит к появлению стабильного химерного белка, который оказывает антиапоптотическое действие. Для MALT-лимфом характерна низкая пролиферативная активность, поэтому основной патогенетический механизм этих опухолей — дефект апоптоза. Транс-

локация t(11;18) ассоциируется с более агрессивным течением MALT-лимфом. По данным ряда авторов, при наличии этой транслокации ремиссия опухоли после уничтожения *H. pylori* с помощью антибиотиков невозможна. Транслокация t(11;18) является ценным маркером, позволяющим правильно выбрать терапию у больных MALT-лимфомами. Вторичные онкогенные нарушения при MALT-лимфомах связаны с онкогенами *myc*, *p53* и *p16*. Онкоген *myc* может иметь значение на ранних этапах развития MALT-лимфом и выявляется как при зрелоклеточных, так и при агрессивных ее вариантах.

Характерным для MALT-лимфом является также нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли — гена *BCL10*, что наблюдается при t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген *BCL10* теряет свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал.

При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена *MALT1* [6]. Несмотря на то что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации NF-κB (nuclear factor-κB), который является ключевым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [7]. Транскрипционный фактор NF-κB состоит из двух субъединиц — p50 и p65 — и существует как комплекс с белком inhibitor subunit NF-κB (IκB) в неактивной форме. Активация IκB компонента приводит к фосфорилированию NF-κB с последующим отщеплением IκB. При этом NF-κB транслоцируется в ядро и активирует онкогены [6]. Клинические проявления MALT-лимфомы желудка на ранних стадиях либо отсутствуют, либо не отличаются от хронического гастрита или язвенной болезни. Наиболее часто возникает эпизодическая ноющая боль в эпигастральной области, чаще не связанная с приемом пищи, диспептические явления, изжога, отрыжка, рвота, а также желудочные кровотечения [8].

Диагностика MALT-лимфомы желудка основывается на эндоскопическом исследовании, при котором не всегда удается выявить характерные для опухоли нарушения. Как правило, происходят изменения слизистой оболочки, свойственные хроническому гастриту или язвенной болезни, то есть образуются очаги гиперемии, отека, эрозий или язвы. В связи с этим диагноз основывается на морфологической характеристике слизистой оболочки желудка, причем гистологический диагноз MALT-лимфомы часто является неожиданной находкой. Фиброгастродуоденоскопия выполняется со множественными биопсиями из каждой области желудка, двенадцатиперстной кишки, желудочно-

Таблица 1. Шкала Wotherspoon для дифференциальной диагностики MALT-лимфомы желудка и *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Баллы	Диагноз	Гистологические свойства
0	Норма	Рассеянные плазматические клетки в lamina propria, лимфоидные фолликулы отсутствуют
1	Хронический активный гастрит	Мелкие скопления лимфоцитов в lamina propria, 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 lamina propria единичными, проникающими в эпителий
4	Подозрительная лимфоидная инфильтрация, предположительно лимфома	Лимфоидные фолликулы окружены малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими lamina propria и в виде небольших групп проникающими в эпителий
5	MALT-лимфома	Наличие плотного диффузного инфильтрата из клеток маргинальной зоны в lamina propria, выраженные лимфоэпителиальные повреждения

эзофагеального перехода и из каждой подозрительной области. Остальные исследования помогают установить стадию заболевания или являются дополнительными. Так, для визуализации регионарных лимфатических узлов и определения степени инфильтрации стенки желудка проводят эндоскопическое ультразвуковое исследование [9]. Обязательным является исследование крови на основные клинические и биохимические показатели, включая определение уровня лактатдегидрогеназы и β_2 -микроглобулина.

Проводят: серологический тест на *H. pylori* (если еще не подтвержден), анализ кала — антигенный тест на *H. pylori* (если еще не подтвержден), компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполняют аспирационную биопсию костного мозга. В дополнение используют иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование методом FISH или полимеразной цепной реакции. Роль позитронно-эмиссионной томографии при данной патологии спорна и имеет несущественное клиническое значение, что обусловлено индолентными свойствами заболевания [10]. Чаще всего сложностью при диагностировании MALT-лимфомы желудка является ее дифференциальная диагностика с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Клеточный состав экстранодальной лимфомы маргинальной зоны имеет разнообразный опухолевый субстрат. Он представлен centrocyteподобными клетками маргинальной зоны, моноцитоподобными В-лимфоцитами, малыми лимфоцитами и плазматическими клетками. 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 «агрессивная MALT-лимфома» и применять совершенно другие подходы к лечению [11]. Специфичных иммуногистохимических маркеров при данном варианте лимфомы не выявлено, так как типичный фенотип опухолевой клетки при неходжкинских лимфомах маргинальной зоны представлен следующим образом: отмечается реакция только с общими маркерами В-лимфоцитов — CD20, CD43, CD79 (табл. 2).

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 [13].

Определение стадий MALT-лимфомы желудка основывается на системе, разработанной Международной группой исследования экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group — IELSG) специально для лимфом желудочно-кишечного тракта [14, 15].

Согласно этой классификации выделяют 3 стадии заболевания:

- I стадия — процесс локализуется в желудочно-кишечном тракте:
 - I1 стадия — ограничен слизистым слоем с/без подслизистого слоя;
 - I2 стадия — переходит на мышечный слой, субсерозный и/или серозный слой;
- II стадия — в процесс, кроме желудка, вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и соседние органы:
 - II1 стадия — вовлечены парагастральные лимфоузлы;
 - II2 стадия — вовлечены отдаленные лимфоузлы (мезентериальные, парааортальные, паракаваальные, малого таза, подвздошные);
- III стадия — пенетрация в соседние органы и ткани;
- IV стадия — диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов или поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением наддиафрагмальных лимфоузлов.

Доказательством ведущей роли *H. pylori* в этиопатогенезе MALT-лимфомы желудка является ее регрессия у 70–80% больных под влиянием антихеликобактерной, иными словами эрадикационной, терапии производными нитрофурана (фуразолидон), препаратами для лечения протозойных инфекций (метронидазол), антибиотиками широкого спектра (кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, амоксициллин, тетрациклин), блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов (ранитидин) или сходными по действию с ними лекарствами, подавляющими секрецию, коллоидным субстратом висмута. MALT-лимфома желудка, таким образом, представляется единственной из неходжкинских злокачественных лимфом, регрессия которых принципиально возможна и без специального противопухолевого лечения цитостатиками. Однако эрадикационной терапии все же не поддаются 20–30%

больных MALT-лимфомой желудка, которым тогда показаны хирургическое вмешательство, лучевая терапия (если они выполнимы) или терапия цитостатиками вследствие опасности перехода в агрессивные формы заболевания. Приблизительно в 10% случаев MALT-лимфома желудка развивается при отсутствии *H. pylori*.

Таким образом, в течение последних лет представления о злокачественных лимфомах в целом и MALT-лимфомах в частности претерпели существенные изменения. Установились общие представления о закономерностях патогенеза этой гетерогенной группы опухолей, сформулированы принципы новой классификации лимфоидных неоплазий, определены важные положения о критериях диагностики, факторах прогноза и принципах лечения каждой нозологической формы. MALT-лимфомы, по мнению большинства исследователей, представляют собой четко очерченную группу лимфоидных опухолей, имеющих специфическую морфологическую картину и изученные недостаточно клинические черты, но их необходимо учитывать для выработки оптимальных программ лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnson R.M., Brown E.J. (2000) Cell-mediated immunity in host defense against infectious diseases. Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone: 131–134.
2. Greer J.P., Macon W.R., McCurley T.L. (1999) Non-Hodgkin lymphoma. Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Baltimore, Md: Lippincott, Williams & Wilkins: 2471–2473.
3. Bufo P. (1999) Academic lesson. The MALTomas.
4. Santacroce L. (1997) Academic lesson. Anatomy, physiology and surgical pathophysiology of the MALT.
5. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. (2008) Cancer. Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: 2098–2143.
6. Ming-Qing Du. (2007) MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. J. Clin. Exp. Hematopathol., 47: 31–42.
7. Farinha P., Gascoyne R. (2005) Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J. Clin. Oncol., 23: 6370–6378.
8. Morgner A., Schmelz R., Christian Thiede C. et al. (2007) Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. World J. Gastroenterol., 13(26): 3554–356.
9. Zucca E., Dreyling M. (2010) Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol., 21: 175–176.
10. Hoffmann M., Kletter K., Becherer A. et al. (2003) 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18 F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. Oncology, 64: 336–340.
11. Jaffe E., Harris N., Stein H. et al. (2001) World Health Organisation classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press: 157–160.
12. Hyung Soon Park, Yu Jin Kim, Woo Ick Yang et al. (2010) Treatment outcome of localized *Helicobacter pylori*-negative low-grade gastric MALT lymphoma. World J. Gastroenterol., 16(17): 2158–2162.
13. Cohen S., Petryk M., Varma M. (2006) Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. The Oncologist, 11: 1100–1117.
14. Rohatiner A., d'Amore F., Coiffier B. et al. (1994) Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann. Oncol., 5: 397–400.
15. Psyrri A., Papageorgiou S., Economopoulos T. (2008) Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. Ann. Oncol., 19: 1992–1999.

Таблица 2. Иммунофенотипические характеристики В-клеточных лимфом [12]

Тип лимфом	CD5	CD10	CD23	CD43
MALT-лимфома	–	–	–	+
Лимфома из малых лимфоцитов	+	–	+	+
Фолликулярная лимфома	–	+	–/+	–
Лимфома из клеток мантийной зоны	+	–/+	–	+

MALT-лімфома: причини виникнення, патогенез, класифікація, клінічна картина

І.А. Крячок, К.О. Уляченко, Т.В. Каднікова, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко, Є.В. Кущевий, О.І. Новосад, Т.В. Скрипець, Я.В. Пастушенко, М.В. Іномістова
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Екстранодальна лімфома маргінальної зони, що виникає з лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовими оболонками (MALT), характеризується особливими патогенетичними, гістологічними та клінічними ознаками. Окремо наведено важливі критерії діагностики MALT-лімфоми, фактори прогнозу та особливості лікування пацієнтів з цією нозологічною формою.

Ключові слова: екстранодальна лімфома маргінальної зони, асоційована зі слизовими оболонками (MALT), первинна лімфома шлунка, інфекція шлунка, асоційована з *Helicobacter pylori*, шкала Wotherspoon, транслокація t(11;18).

MALT-lymphoma: etiology, pathogenesis, classification, clinical issues

I.A. Kriachok, K.O. Ulyanchenko, T.V. Kadnikova, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksik, A.V. Martynchuk, K.S. Filonenko, E.V. Kushchevyy, O.I. Novosad, T.V. Skrypets, I.V. Pastushenko, M.V. Inomistova
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Extranodal marginal zone lymphoma or mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) is the most common form of marginal zone lymphoma, which occurs outside the lymph nodes. This type of lymphoma characterized by special pathogenetic, histological and clinical signs. Also, the diagnosis, prognostic factors, and treatment options of marginal zone lymphoma are established.

Key words: extranodal marginal zone lymphoma (MALT), *Helicobacter pylori*-associated primary gastric lymphoma, scale of Wotherspoon, translocation t(11;18).