

**Лимфома желудка из клеток маргинальной зоны типа MALT:  
клинические рекомендации ESMO (Европейского общества  
Клинической Онкологии) по диагностике, лечению и наблюдению.**

**Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up**

*E. Zucca<sup>1</sup> & M Dreilyng<sup>2</sup>*

*On behalf of ESMO Guidelines Working Group*

<sup>1</sup>Department of medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; <sup>2</sup>University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

**Эпидемиология**

Экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны, ассоциированные с поражением слизистых оболочек (mucosa-associated lymphoid tissue –MALT) представляют около 7% всех неходжкинских лимфом. Примерно треть из них протекают с первичным поражением желудка.

**Диагностика**

Наиболее частыми симптомами MALT-лимфом желудка являются неспецифические жалобы, характерные для поражения верхних отделов ЖКТ, по поводу которых, как правило, выполняется фиброгастроскопия. При эндоскопии обычно выявляется картина неспецифического гастрита или язвенной болезни желудка с массивным поражением. Диагноз базируется на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата [III, A]. Активная инфекция *Helicobacter pylori* выявляется при помощи гистохимии или дыхательного теста с <sup>13</sup>C мочевиной.

В дополнение к рутинным гистологическим и иммуногистохимическим исследованиям желательна проведение FISH или ПЦР для детекции t(11;18) с целью идентификации группы больных, которые, скорее всего, окажутся резистентными к проведению антибактериальной терапии [III, B].

**Стадирование и определение группы риска**

Процедура стадирования должна включать фиброгастродуоденоскопию с проведением множественной биопсии из каждой зоны желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеального соединения и из любого подозрительного участка. Для выявления увеличения регионарных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка рекомендуется проведение эндоскопического ультразвукового исследования [III, A].

Лабораторные исследования должны включать клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением основных показателей, в том числе уровней ЛДГ и  $\beta$ 2-микроглобулина; КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза; пункцию костного мозга и трепанобиопсию [IV, C].

### **Стратегия терапии**

Анибактериальная терапия с целью эрадикации *H. pylori* рекомендуется как начальная терапия при локальных поражениях желудка MALT лимфомой, ассоциированной с *H. pylori* инфекцией. Может использоваться любой режим, доказавший свою эффективность против этого микроорганизма. В случае неудачи в эрадикации *H. Pylori* после терапии первой линии, необходимо провести вторую линию терапии по трех- или четырехпрепаратной схеме, включающей ингибиторы протонной помпы и антибиотики. Следует отметить, что в ряде исследований, посвященных молекулярным исследованиям в процессе наблюдения после гистологической регрессии лимфомы, выявлялось длительное присутствие моноклональных В-лимфоцитов. В подобных случаях рекомендуется тактика «выжидания и наблюдения».

В случаях, резистентных к антибактериальной терапии или не ассоциированных с *H. Pylori*, рекомендуется лучевая терапия или системная полихимиотерапия в зависимости от стадии заболевания. Хирургическое лечение, по данным исследований, не доказало своих преимуществ по сравнению с более консервативными методами терапии. Рядом исследователей были продемонстрированы прекрасные результаты применения облучения в средних дозах на вовлеченные зоны (30-40 Гр в течение 4 недель на область желудка и перигастральных лимфоузлов) в качестве терапии пациентов с I-II стадией MALT-лимфомы желудка без инфекции *H. Pylori*. Такие же результаты были показаны при терапии MALT-лимфомы желудка, персистирующей после антибактериальной терапии [III, B].

Пациентам с распространенными стадиями болезни должна проводиться системная полихимиотерапия [II] и/или иммунотерапия моноклональными антителами против CD20 [II]. Существует несколько препаратов и режимов, доказавших свою эффективность при MALT-лимфомах. Применение пероральных алкилирующих агентов (циклофосфида или хлорамбуцила) или аналогов пуриновых нуклеозидов (флюдарабина, кладрибина) позволяет добиться хорошего контроля над болезнью. Использование моноклонального антитела против CD20 (ритуксимаба) также показало его высокую активность.

Лимфома, характеризующаяся крупноклеточной инфильтрацией, должна лечиться согласно рекомендациям по терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

### **Оценка ответа на терапию и наблюдение**

Гистологическое исследование повторных биоптатов по-прежнему остается основным методом оценки ответа на терапию и последующего наблюдения. К сожалению, интерпретация лимфоидной инфильтрации в гастробиоптатах после проведенного лечения очень трудна. Единых критериев для определения полной гистологической ремиссии не существует. Рекомендуется строгое соблюдение сроков эндоскопического обследования с выполнением множественных биопсий через 2-3 месяца после лечения для подтверждения эрадикации *H. Pylori*, и далее, как минимум дважды в год для мониторинга регрессии

лимфомы. В случае персистирующей, но стабильной резидуальной болезни рекомендуется тактика «выжидания и наблюдения» [IV, C]. Рекомендуется ежегодное эндоскопическое и общее обследование (клинический анализ крови и минимальное ультразвуковое и радиологическое исследование) в течение длительного времени.

### Замечания

Уровень достоверности [I-V] и степень рекомендации [A-D] даны в квадратных скобках, как принято Американским Обществом Клинической Онкологии. Положения без соответствующих пометок считаются доказанными и утвержденными стандартами клинической практики по мнению экспертов ESMO.

### Литература

1. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 6370-6378
2. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. Gastroenterology 1997; 113: 1087-1090
3. Levy M, Copie-Bergman C, Traule C et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. Am J gastroenterol 2002; 97: 292-297
4. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal zone lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 6415-6420
5. Koch P, del Valle F, Berdel WE et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma II: Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma. Results of the prospective German multicenter study (GIT NHL 01/92). J Clin Oncol 2001; 19: 3874-3883
6. Ferucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past ten years? Br J Haematol 2007; 136: 521-538
7. Koch P, Probst A, Berdel WE 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; 23: 7050-7059
8. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ 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; 23: 1979-1983
9. Fischbach W, Goebler-Kolve ME, Dragosics B et al. Long-term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut 2004; 53: 34-37