



MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы

Ю.В. Косталанова, И.А. Королева, И.Л. Давыдкин,
А.М. Осадчук, Т.А. Гриценко

Адрес для переписки: Юлия Владимировна Косталанова, kostalanova@yandex.ru

В обзоре представлен современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и терапию MALT-лимфом желудка. Показано, что хронический атрофический гастрит, рак желудка и MALT-лимфома желудка имеют общие звенья патогенеза, связанные с персистенцией *Helicobacter pylori*. Описаны алгоритмы ведения пациентов с различными стадиями MALT-лимфом желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, MALT-лимфома, эпидемиология, патогенез, химиотерапия

Эпидемиология MALT-лимфом желудка

Средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 1 на 100 000 населения в год [1]. Тем не менее заболеваемость мальтомами сильно варьирует. Так, в Северной Африке заболеваемость мальтомами желудка достигает 6,3 на 100 000 в год у мужчин и 3,8 на 100 000 у женщин, а в Германии средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 0,2 на 100 000 населения в год [2]. Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми оболочками (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT), составляет 7,6%

всех неходжкинских лимфом. Процесс может возникать в любых экстранодальных зонах, но большую часть (треть всех случаев) составляют лимфомы желудка [3]. Средний возраст заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 61 год [4]. У 90% пациентов развитие MALT-лимфом желудка ассоциируется с *Helicobacter pylori* [5]. Данные авторитетных источников свидетельствуют о том, что заболеваемость MALT-лимфомами желудка в экономически развитых странах снижается, что обусловлено уменьшением уровня инфицирования *H. pylori* [6]. Средняя заболеваемость женщин MALT-лимфомами желудка

несколько превышает таковую у пациентов мужского пола, соотношение равно 1,1–1,2 : 1 [7].

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит, рак желудка и MALT-лимфома желудка. Что общего?

H. pylori широко распространена в человеческой популяции. В высокоразвитых странах инфицированность *H. pylori* населения в целом составляет 30%, а людей старше 50-летнего возраста – более 50% [8]. В развивающихся странах показатель инфицированности *H. pylori* превышает 60–70% [9]. MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В 90% случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), является *H. pylori* [10]. Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный гастрит практически всегда предшествует появлению MALT-лимфомы [11]. Показано, что гиперплазия лимфоидной ткани в СОЖ (MALT) связана с активацией *H. pylori*



T-лимфоцитов [12]. T-лимфоциты, сенсибилизированные *H. pylori*, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, сопровождающуюся формированием организованной лимфоидной ткани в СОЖ. Однако только у немногих пациентов с гиперплазией лимфоидной ткани развивается MALT-лимфома желудка.

Доказано, что возникновение MALT-лимфомы желудка обусловлено генетическими факторами человека и степенью вирулентности *H. pylori*. Так, при попадании в макроорганизм *H. pylori* контактирует с толл-подобными рецепторами (toll-like receptors – TLR) слизистых оболочек пищеварительного тракта. Эпителиоциты желудка экспрессируют TLR 2, 4, 5 и 9-го типов, взаимодействующие с липопротеинами, липополисахаридами и флагеллинами бактерии [13]. Активация TLR воздействует на секрецию цитокинов эпителиальными клетками, процессинг и презентацию антигенов инфекционного агента клеткам хозяина [14]. Показано, что полиморфизм TLR4-рецептора (toll-like receptor 4) – главного рецептора липополисахарида В-клеток мантимальной зоны – обуславливает измененный иммунный ответ, что может индуцировать возникновение MALT-лимфомы желудка [15]. Со временем под влиянием перманентной антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают различные генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). Хромосомная транслокация t(11;18)(q21;q21) затрагивает сайт гена API2 (apoptosis inhibitor 2)-MALT1, увеличивая его активность. Продукт этого гена – протеин MALT1 способен деактивировать серию каспаз, участвующих в процессе апоптоза, и, соответственно, обладает антиапоптотическим свойством. Для MALT-лимфом также характерно нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли – гена bcl-10 (B-cell lymphoma-10), что наблюдается при мутациях t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген bcl-10 теряет

свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал. При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена MALT1 [16]. Несмотря на то что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации ядерного фактора каппа-В (nuclear factor-каппа В – NF-κB), являющегося ключевым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [17]. Транскрипционный фактор NF-κB состоит из двух субъединиц p50 и p65 и существует как комплекс с белком ингибиторной субъединицей (inhibitory subunit) NF-κB (IκB) в неактивной форме. Активация компонента IκK приводит к фосфорилированию NF-κB с последующим отщеплением IκB. При этом NF-κB транслоцируется в ядро и активирует онкогены [18]. Показано, что активация NF-κB в наибольшей степени характерна для cagA-положительных штаммов *H. pylori*, что обусловлено их способностью индуцировать экспрессию особого продукта транскрипции, обеспечивающего выработку эпителиоцитами интерлейкина 8, активацию пролиферации и апоптоза, изменение цитоскелета эпителиальной клетки, обеспечивающее ее максимальное удобство для адгезии бактерий [19]. Переданный эпителиоциту пептидогликан выполняет роль активатора неспецифического ответа посредством NF-κB.

В последних исследованиях показано, что у пациентов, лечившихся по поводу MALT-лимфомы, ассоциированной с *H. pylori*, в течение последующих 2–17 лет достаточно часто развивается аденокарцинома желудка [20]. Установлено, что общим звеном патогенеза MALT-лимфом, так же как и рака желудка, является изменение соотношения между митотической активностью и апоптозом генетически измененных клеток, индуцированное персистенцией *H. pylori*. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии большого количества солитарных эпителиальных клеток ней-

роэндокринного происхождения внутри очага MALT-лимфомы. Данные клетки иммунопозитивны к хромогранину А и способны выделять цитоцератин, что свидетельствует об участии диффузной эндокринной системы в формировании не только хронического атрофического гастрита, но и MALT-лимфомы [21]. Установлено, что Th2 иммунный ответ является общим как для хронического атрофического гастрита, рака желудка, так и для MALT-лимфомы желудка [22]. Показано, что атрофический мультифокальный гастрит служит предиктором развития MALT-лимфомы, поскольку именно он ассоциируется с гиперплазией лимфоидной ткани в СОЖ, служащей фоном для возникновения MALT-лимфомы желудка. Атрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит является предраковым процессом, увеличивающим вероятность появления рака желудка кишечного типа. Нарушение процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при всех заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, имеет общие звенья патогенеза. Так, под влиянием *H. pylori* эпителиальные клетки СОЖ способны выделять тимусный стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), индуцирующий созревание и повышение выживаемости дендритных клеток, стимулирующий экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) II класса, CD54, CD80, CD83, CD86, а также специфического для дендритных клеток белка DC-LAMP (dendritic cell lysosome-associated membrane protein). Факторы, вовлеченные в развитие аллергических заболеваний, увеличивают экспрессию TSLP в эпителии, что приводит к сильному повышению активации Th2 дендритными клетками, усугубляющему воспалительные реакции. Th2-ответ запускает размножение В-лимфоцитов, однако молекулярные основы этого процесса недостаточно изучены.



Считается, что гипергастринемия в сочетании с другими факторами роста (HGF, TGF-альфа, EGF) индуцирует развитие неопластической трансформации как эпителиальных, так и лимфоидных клеток посредством мутаций ряда протоонкогенов (C-myc, K-ras, C-fos). При раке желудка, как и при MALT-лимфоме, отмечается усиление экспрессии циклооксигеназы-2, связанной с гипергастринемией и другими факторами роста, способствующими ангиогенезу (простагландины, bFGF, VEGF) [23].

На сегодняшний день не до конца ясна природа антигена *H. pylori*, стимулирующего клоновую пролиферацию В-лимфоцитов. Нуждается в детализации функция дендритных клеток и провоспалительных цитокинов в развитии MALT-лимфомы. Не совсем понятна специфика активации дендритных клеток у пациентов с MALT-лимфомами. Необходимо продолжить исследование путей опухолевой прогрессии у пациентов, инфицированных *H. pylori*, при помощи определения экспрессии ключевых регуляторных молекул: Ki-67, Bcl-2, p53.

Современные подходы к лечению MALT-лимфом желудка

Выбор тактики лечения MALT-лимфом определяется стадией заболевания. У пациентов с I стадией MALT-лимфомы, за исключением пациентов с транслокацией t(11;18), следует применить эрадикационную терапию *H. pylori*. Если после проведения эрадикационной терапии симптомы заболевания сохраняются, рекомендуется проведение эндоскопического исследования желудка и выполнение инвазивных

методов определения *H. pylori* в сроки до 3 месяцев от начала лечения (уровень доказательности II A). При наличии морфологической регрессии MALT-лимфомы и успешной эрадикации *H. pylori* требуется динамическое наблюдение через 3 месяца от начала терапии. Если схема первой линии эрадикационной терапии была неэффективной, требуется проведение эрадикации *H. pylori* схемой второй линии. Безусловность применения второй линии эрадикационной терапии определяет необходимость выполнения посева *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам. Отсутствие регрессии MALT-лимфомы после проведения эрадикационной терапии определяет необходимость проведения лучевой терапии. При этом в зону облучения следует включать желудок и перигастральные лимфатические узлы. Рекомендованная разовая очаговая доза – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 30–40 Гр. При каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объема (уровень доказательности III B). При наличии MALT-лимфомы после успешной эрадикации возбудителя рекомендуется выжидательная тактика с перманентным эндоскопическим мониторингом каждые 3 месяца в течение года. В отсутствие улучшения в течение года решается вопрос о назначении лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом. Эффективность лучевой терапии оценивается через 3–6 месяцев, в случае отрицательных результатов назначается химиотерапия. Назначение химиотерапии показано пациентам с MALT-лимфомами, не ответившим на антибактериальную и лучевую терапию, а также

при диссеминированной стадии заболевания. В химиотерапии MALT-лимфом применяют схемы с алкилирующими препаратами (циклофосфан или хлорамбуцил), антрациклинсодержащие схемы, схемы с митоксантроном и преднизолоном, пуриновыми аналогами нуклеозидов (флударабин, кладрибин) [24].

В отсутствие активной инфекции *H. pylori* и при отрицательных серологических тестах пациентам с I и II стадиями MALT-лимфомы, так же как и больным с t(11;14), лечение заболевания начинается с лучевой терапии. При этом у больных с t(11;14) при наличии остаточной опухоли требуется дополнительное локальное облучение в дозе 10–14 Гр, после 2–3-недельного перерыва по окончании основного курса лучевой терапии. Наличие противопоказаний к лучевой терапии определяет необходимость применения монотерапии ритуксимабом (уровень доказательности III C). При полной ремиссии требуется эндоскопическое обследование пациентов не реже 1 раза в 6 месяцев, а затем ежегодно.

Наличие IV – распространенной – стадии MALT-лимфомы предусматривает динамическое наблюдение за пациентом в отсутствие болевого синдрома или осложнений, требующих хирургического вмешательства. Болевой синдром диктует необходимость применения иммунохимиотерапии или локальной лучевой терапии на пораженную часть органа в суммарной дозе 20–40 Гр в зависимости от переносимости лечения. При рецидиве может назначаться монотерапия ритуксимабом или комбинированное лечение, включающее ритуксимаб и цитостатическую терапию [25]. ☺

Литература

1. Morgner A., Bayerdörffer E., Neubauer A., Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori // Gastroenterol. Clin. North Am. 2000. Vol. 29. № 3. P. 593–607.
2. Ben-Khelifa H. Gastric lymphoma: is the worldwide incidence rising? // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. № 6. P. 955.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT-лимфоме желудка // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 276–278.



4. *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. Vol. 98. № 9. P. 655–665.
5. *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. № 8871. P. 575–577.
6. *Luminari S., Cesaretti M., Marcheselli L. et al.* Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 4. P. 855–859.
7. *Raderer M., Streubel B., Woehrer S. et al.* High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 9. P. 3349–3352.
8. *Mégraud F.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22. № 1. P. 73–88.
9. *Morgan D.D., Clayton G., Kleanthous H.* Molecular fingerprinting of *Helicobacter pylori*: an evaluation of methods // *Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection* / Ed. by G. Gasbarini, S. Pretolani. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. P. 206–212.
10. *Zucca E., Bertoni F., Roggero E. et al.* Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 12. P. 804–810.
11. *Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L. et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 18. P. 1267–1271.
12. *Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J.* *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *J. Pathol.* 1996. Vol. 178. № 2. P. 122–127.
13. *Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E. et al.* Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4 // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187. № 5. P. 829–836.
14. *Schmausser B., Andrusis M., Endrich S. et al.* Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136. № 3. P. 521–526.
15. *Hellmig S., Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E. et al.* Association study of a functional Toll-like receptor 4 polymorphism with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Leuk. Lymphoma.* 2005. Vol. 46. № 6. P. 869–872.
16. *Ледин Е.В., Серяков А.П., Асташиов В.Л.* MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011. Т. 21. № 1. С. 69–78.
17. *Farinha P., Gascoyne R.D.* Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 26. P. 6370–6378.
18. *Du M.Q.* MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics // *J. Clin. Exp. Hematop.* 2007. Vol. 47. № 2. P. 31–42.
19. *Blaser M.J.* The biology of cag in the *Helicobacter pylori*-human interaction // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. № 5. P. 1512–1515.
20. *Copie-Bergman C., Locher C., Levy M. et al.* Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 8. P. 1232–1236.
21. *Sutak J., Stoddard C., Smith M.E.* Solitary epithelial cells in B cell gastric MALT lymphoma // *J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 58. № 11. P. 1226–1228.
22. *O'Rourke J.L.* Gene expression profiling in *Helicobacter*-induced MALT lymphoma with reference to antigen drive and protective immunization // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. Suppl. 2. P. S151–S156.
23. *Пасечников В.Д., Чуков С.З., Котелевец С.М.* Профилактика рака желудка на основе эрадикационной терапии предопухолевых заболеваний // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. Т. 13. № 4. С. 11–20.
24. *Bertoni F., Zucca E.* State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 26. P. 6415–6420.
25. *Поддубная И.В., Савченко В.Г.* Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с.

Gastric MALT lymphoma: a current update on the problem

Yu.V. Kostalanova, I.A. Korolyova, I.L. Davydkin, A.M. Osadchuk, T.A. Gritsenko

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yuliya Vladimirovna Kostalanova, kostalanova@yandex.ru

The article presents the latest information on epidemiology, pathogenesis and management of gastric MALT lymphomas. Helicobacter pylori persistence may be a common pathogenetic mechanism in chronic atrophic gastritis, gastric cancer and gastric MALT lymphoma. Management of patients with different stages of gastric MALT lymphomas is presented.

Key words: *Helicobacter pylori, MALT lymphoma, epidemiology, pathogenesis, chemotherapy*

ОНКОЛОГИЯ