

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ MALT-ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА

С.В. ГОЛУБ, В.А. СОЛОДКИЙ, В.М. СОТНИКОВ, Г.А. ПАНЬШИН

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ,  
ул. Профсоюзная, д. 86, г. Москва, Россия, 117997*

**Аннотация.** Основной темой статьи является освещение современных подходов к лечению MALT-лимфом желудка. На сегодняшний день, выбор тактики лечения первичной неходжкинской лимфомы желудка, разновидностью которой является MALT-лимфома желудка, представляет собой актуальную медицинскую и социальную проблему. Отдельной проблемой, затрудняющей изучение данного заболевания, является его редкость, в среднем регистрируется 3-4 случая на 1 млн. населения. Исторически доминирующее место в лечении данной нозологии занимало хирургическое лечение. Открытие патогенетической роли *H. pylori*, разработка новых препаратов и схем химиотерапии, широкое использование препаратов моноклональных антител, значительно повысили эффективность лекарственной терапии. Рутинное использование компьютерной томографии, появление методик прецизионной конформной радиотерапии значительно укрепили позиции радиотерапии, особенно в сочетании с химиотерапией, позволяя добиваться результатов лечения сопоставимых с хирургическим лечением по эффективности и частоте осложнений. По этим причинам в настоящее время значительно возросла значимость консервативных, органосохраняющих методик лечения. Однако не смотря на все достижения, пока не удается достигать полной ремиссии у всех пациентов, требуется дальнейшее изучение данного заболевания, возможностей каждой методики лечения и их возможных комбинаций.

**Ключевые слова:** первичная неходжкинская лимфома, экстранодальная, желудок.

PRIMARY GASTRIC MALT LYMPHOMA - MODERN TREATMENT APPROACHES

S.V. GOLUB, V.A. SOLODKIY, V.M. SOTNIKOV, G.A. PANSHIN

*Russian scientific center of radiology» health ministry, st. Union, d. 86, Moscow, Russia, 117997*

**Abstract.** Main idea of this article is to make a short overview of modern MALT lymphoma treatment approaches. Historically, surgery was the leading treatment modality. Discovery of *H. pylori* involvement, invention of new drugs and chemotherapy protocols, wide use of monoclonal antibodies, significantly raised the effectiveness of conservative treatment. Routine use of CT scanning, invention of conformal, precise radiotherapy techniques allowed to achieve fine radiotherapy treatment results, especially in the case of combined chemo – radiotherapy protocols. That is why nowadays conservative treatment plays more significant role. However, complete remission cannot be achieved in all the cases. More research is required and thorough analyze of advantages and disadvantages of every technique and their combinations.

**Key words:** primary non-hodgkin gastric lymphoma, extranodal.

*Желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) является наиболее частой экстранодальной локализацией неходжкинских лимфом желудка. По данным мировой литературы, частота первичного поражения ЖКТ колеблется от 10 до 25%, наиболее часто поражается желудок (50-75%) [1]. Особое внимание в последние годы уделяется относительно доброкачественным клиническим формам первичных лимфом желудка. С начала 80-х годов в зарубежной литературе появились публикации, в которых из доброкачественных опухолевых процессов была выделена В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности MALT-типа (mucosa associated lymphoid tissue), впервые описанная P.G.Isaacson. Ее характерной особенностью является антигенная зависимость от инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. В 1997 г. экстранодальная MALT-лимфома низкой степени злокачественности была включена в REAL-классификацию как самостоятельный вариант В-клеточной лимфомы маргинальной зоны [2].

Исторически основу всех схем лечения *неходжкинской лимфомы* (НХЛ) желудка составляло хирургическое лечение. Действительно, хирургическое лечение в объеме гастрэктомии или радикальной резекции, особенно если оно дополнено лучевой и/или химиотерапией (в зависимости от стадии, степени злокачественности и распространенности опухоли), позволяет добиться хороших показателей безрецидивной выживаемости и локо-регионарного контроля [3]. Однако, в 2004 году Sam S.Yoon et al. [3] провели ретроспективный анализ результатов нескольких клинических исследований, результаты показали, что при лечении пациентов с I-II стадией НХЛ желудка, отказ от проведения хирургического лечения не снижает эффективность лечения, не приводит к увеличению частоты осложнений. В исследовании

**Библиографическая ссылка:**

Голуб С.В., Солодкий В.А., Сотников В.М., Панышин Г.А. Современные подходы к лечению первичных MALT-лимфом желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5130.pdf> (дата обращения: 21.04.2015). DOI: 10.12737/11201

P.Kosch et al. [5], сравнивались 2 группы пациентов с I-II стадией НХЛ желудка (в т.ч. с MALT лимфомами), группа консервативного лечения (n=106) и группа хирургического лечения (n=79). Пятилетняя выживаемость составила 84.4% против 82.0%, полная ремиссия была достигнута в 95.2 и 100% случаев, среди всех 201 пациентов был зарегистрирован 1 случай желудочного кровотечения в группе консервативного лечения.

В настоящее время широко используется эрадикационная антибактериальная терапия в лечении локальных лимфом MALT-типа маргинальной зоны желудка. Результаты двух крупных клинических исследований убедительно доказывают, что возможно добиться долгосрочной полной ремиссии при использовании только эрадикационной терапии [6,7]. Медиана наблюдения в этих исследованиях составила 45 (12-89) и 75 (1-116) месяцев соответственно. Совсем недавно были опубликованы данные 10-ти летних наблюдений Marburg group [8]. Ремиссия после эрадикации *H.pylori* была достигнута у 96 из 120 пациентов, а безрецидивная ремиссия была достигнута у 80% пациентов. Стоит также отметить, что наличие транслокации t(11;18) является важным прогностическим фактором эффективности эрадикационной терапии. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с выявленной транслокацией t(11;18) снижается [9], также выявление t(11;18) является отрицательным фактором прогноза при проведении химиотерапии [10].

Исследование роли *H.pylori* в патогенезе НХЛ желудка, применение эрадикационной антибактериальной терапии, открытия в области радиобиологии, изменили место дистанционной лучевой терапии в лечении НХЛ желудка. Проведение радиотерапии у пациентов с MALT лимфомой желудка I-II<sub>1</sub> стадии в случае рецидива или прогрессирования заболевания после проведенной эрадикационной антибактериальной терапии, позволяет добиться 4-5 летней безрецидивной выживаемости у 85-100% пациентов [11]. Проведение радиотерапии также показано пациентам MALT лимфомой желудка ранней стадии, в случае, если заболевание не ассоциировано с *H.pylori* и проведение эрадикационной терапии не имеет смысла [12].

Химиотерапия остается важнейшим компонентом программ лечения лимфопролиферативных заболеваний, MALT лимфома желудка не стала исключением. «Золотым стандартом» химиотерапевтического лечения уже долгое время остается схема CHOP и ее модификации, которая может быть дополнена схемой CVP. В настоящее время получены результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования MALT лимфом желудка [13], в исследовании принимал участие 241 пациент, целью исследования была оценка эффективности разных видов лечения. Использовалась одна схема химиотерапии: 3 цикла CHOP-21 + 4 цикла CVP. У всех пациентов была достигнута полная ремиссия. На отметке наблюдений 7.5 лет бессобытийная выживаемость была ниже у пациентов после лучевой терапии (52%) и хирургического лечения (52%) по сравнению с пациентами получавших химиотерапию (87%).

В то же время, продолжается исследование альтернативных схем химиотерапии, уже получены результаты проспективного исследования эффективности 2-хлордезоксиденозина (2CdA) у пациентов с MALT лимфой желудка. [14] Применялась следующая схема: 2CdA в дозе 0.12 мг/кг, с 1 по 5 день, 4-х недельного цикла. Всего проводилось 6 циклов монохимиотерапии. В исследование было включено 26 пациентов из которых 19 пациентов с MALT лимфой желудка. У всех 19 пациентов была достигнута полная ремиссия, у 3 пациентов был выявлен рецидив через 13- 22 месяца после завершения химиотерапии, в дальнейшем ремиссия была достигнута после проведения лучевой терапии. На момент публикации результатов, период наблюдения составил 72 месяца, новых рецидивов выявлено не было [15]. Токсичность лечения была выражена слабо, в основном отмечалась гематологическая токсичность, потребовавшая уменьшения курсовой дозы у нескольких пациентов.

Схема с использованием митоксантрона, хлорамбуцила и преднизолона (MCP) показала хорошие результаты по итогам ретроспективного исследования на основании данных 19 пациентов с MALT лимфомами различных локализаций. Среди них было 5 пациентов с MALT лимфой желудка. Полной ремиссии удалось добиться у 4 пациентов, у 1 пациента была достигнута частичная ремиссия [16]. Медиана наблюдения составила 16 месяцев, не было выявлено ни одного рецидива.

Так как клетки MALT лимфомы схожи с В-лимфоцитами, имеющими CD20 рецепторы, в схемы лечения могут включаться препараты антител к CD20 рецепторам, в частности, ритуксимаб. Было проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие 6 пациентов с MALT лимфомой желудка, была выявлена умеренная эффективность ритуксимаба при оценке достигнутой ремиссии (55%) [17]. Эффективность Ритуксимаба была также доказана по результатам еще одного исследования проведенного среди 27 пациентов с MALT лимфомой желудка резистентной к антибактериальной терапии, или MALT лимфомой желудка без признаков *H.pylori* [18]. Важно также отметить, что полученные данные также указывают на то, что на эффективность Ритуксимаба не влияет наличие у пациента t(11; 18)(q21; q21).

Умеренная эффективность Ритуксимаба в режиме монотерапии наводит на мысль о необходимости использования комбинированных схем лечения, таких как R-CHOP или R-CNOP. Эти схемы доказали свою высокую эффективность в качестве химиотерапии второй или третьей линии, даже у пациентов с t(11; 18)(q21; q21). По данным исследования [19] удалось добиться устойчивой полной ремиссии у всех 7 пациентов с MALT лимфомой желудка, медиана наблюдения составила 18 месяцев. В то же время, ав-

#### Библиографическая ссылка:

Голуб С.В., Солодкий В.А., Сотников В.М., Панышин Г.А. Современные подходы к лечению первичных MALT-лимфом желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5130.pdf> (дата обращения: 21.04.2015). DOI: 10.12737/11201

торы отмечают не очень хорошую переносимость данной схемы лечения, что не позволяет рекомендовать ее в качестве схемы химиотерапии первой линии.

**Заключение.** Современные подходы к лечению MALT-лимфом желудка претерпели значительные изменения за последнее десятилетие. Повсеместное использование хирургического лечения уступило место органосохраняющим методикам лечения. Достигнуты большие успехи в развитии химиотерапии, появились новые схемы, в широкую клиническую практику были внедрены препараты моноклональных антител, это позволило значительно улучшить результаты лечения. Проведение эрадикационной антибактериальной терапии в монорежиме часто позволяет добиться клинической ремиссии. Технический прогресс значительно расширил возможности радиотерапии, в первую очередь позволив добиваться подведения необходимой дозы к лечебному объему при минимальном облучении здоровых тканей, что особенно важно при облучении опухолей желудка. Несмотря на такой широкий арсенал лечебных методик, все еще не удается добиться полной ремиссии у всех пациентов, на сегодняшний день не разработан единый алгоритм подбора оптимальной тактики лечения, в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента. Все эти факты указывают на то, что требуется дальнейшее изучение этой непростой нозологии.

### Литература

1. Неред С.Н., Шаенков В.А., Поддубная И.В. Хирургическое и консервативное лечение осложненных форм неходжкинских лимфом желудка // Онкология. Журнал им.П.А. Герцена. 2012. №1. С. 28–32.
2. Поддубная И.В. Экстранодальные НХЛ. Клиническая гематология Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 336–375.
3. Aviles A., Nambo M.J., Neri N. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial // *Ann Surg.* 2004. V. 240. P. 44–50.
4. Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E., Dragosics B. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication: experience from a large prospective series // *Gut.* 2004. V.53.P. 34–37.
5. Harris NL., Jaffe ES., Diebold Y. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Asilie House, Virginia, November 1997 // *J. Clin. Oncol.* 1999. V.17. P. 3835–3849.
6. Jager G., Neumeister P., Brezinschek R. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study // *J Clin Oncol.* 2002. V. 20, №18. P. 3872–3877.
7. Jager G., Neumeister P., Quehenberger F. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial // *Ann Oncol.* 2006. V.17, №11. P.1722–1723.
8. Koch P., del Valle F., Berdel W.E. 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. V.19. P. 3874–3883.
9. Levy M., Copie-Bergman C., Cameiro C. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2005. V. 23. P. 5061–5066.
10. Liu H., Ye H., Ruskone-Fourmestreaux A. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication // *Gastroenterology.* 2002. V.122. P. 1286–1294.
11. Martinelli G., Laszlo D., Ferreri A. 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. V. 20, 9. P. 1979–1983.
12. Raderer M., Jager G., Brugger S. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Oncology.* 2003. V.65, №4. P.306–310.
13. Ruskone-Fourmestreaux A., Lavergne A., Aegerter P.H. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- Helicobacter pylori treatment // *Gut.* 2001. V. 48. P.297–303.
14. Sam S.Yoon, Daniel G.Colit, Carol S. Portlock. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma // *Ann Surg.* 2004. V. 240. P. 28–37.
15. Vrieling C., de Jong D., Boot H. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma // *Radiother Oncol.* 2008. V. 87 P. 405–411.
16. Wohrer S., Drach J., Hejna M. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP) // *Ann Oncol.* 2003. V.14, №12. P. 1758–1761.

### Библиографическая ссылка:

Голуб С.В., Солодкий В.А., Сотников В.М., Паньшин Г.А. Современные подходы к лечению первичных MALT-лимфом желудка // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5130.pdf> (дата обращения: 21.04.2015). DOI: 10.12737/11201

17. Wohrer S., Puspok Aю, Drach J. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma // *Ann Oncol.* 2004. V.1, №15. P.1086–1090.
18. Wundisch T., Dieckhoff P., Gunther A. 10-Year follow-up of 120 patients with gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication – histological residual disease and second cancers // *J Clin Oncol.* 2008. V. 34. P. 2061–2070.
19. Wundisch T., Thiede C., Morgner A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication // *J Clin Oncol.* 2005. V.23, №31. P.1–7.

#### References

1. Nered SN, Shaaenkov VA, Poddubnaya IV. Khirurgicheskoe i konservativnoe lechenie oslozhnennykh form nekhodzhkinskikh limfom zheludka. *Onkologiya. Zhurnal im.P.A. Gertsena.* 2012;1:28-32. Russian.
2. Poddubnaya IV. Ekstranodal'nye NKhL. *Klinicheskaya gematologiya Pod red. M.A.Volkovoy.* Moscow: Meditsina; 2001. Russian.
3. Aviles A, Nambo MJ, Neri N. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2004;240:44-50.
4. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosies B. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication: experience from a large prospective series. *Gut.* 2004;53:34-7.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold Y. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematoetic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Commettee Meeting – Asirlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:3835-49.
6. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2002;20(18):3872-7.
7. Jager G, Neumeister P, Quehenberger F. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial. *Ann Oncol.* 2006;17(11):1722-3.
8. Koch P, del Valle F, Berdel WE. 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;19:3874-83.
9. Levy M, Copie-Bergman C, Cameiro C. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:5061-6.
10. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology.* 2002;122:1286-94.
11. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A. 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;20(9):1979-83.
12. Raderer M, Jager G, Brugger S. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology.* 2003;65(4):306-10.
13. Ruskoner-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti- *Helicobacter pylori* treatment. *Gut.* 2001;48:297-303.
14. Sam S. Yoon, Daniel G. Colit, Carol S. Portlock. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg.* 2004;240:28-37.
15. Vrieling C, de Jong D, Boot H. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol.* 2008;87:405-11.
16. Wohrer S, Drach J, Hejna M. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). *nn Oncol.* 2003;14(12):1758-61.
17. Wohrer S, Puspok A, Drach J. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;1(15):1086-90.
18. Wundisch T, Dieckhoff P, Gunther A. 10-Year follow-up of 120 patients with gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication – histological residual disease and second cancers. *J Clin Oncol.* 2008;34:2061-70.
19. Wundisch T, Thiede C, Morgner A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):1-7.

#### Библиографическая ссылка:

Голуб С.В., Солодкий В.А., Сотников В.М., Паньшин Г.А. Современные подходы к лечению первичных MALT-лимфом желудка // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015. №2. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5130.pdf> (дата обращения: 21.04.2015). DOI: 10.12737/11201