



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.012>



Стуклов Н.И.^{1,2}✉, Вернюк М.А.², Парфенова О.А.¹, Червонцева А.М.², Черкашина И.В.²,
Гущина Е.Е.², Кислый Н.Д.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени
П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
радиологии», Москва, Россия

Клинические проявления, особенности диагностики и лечения первичных лимфом желудка. Собственные результаты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Стуклов Н.И., Вернюк М.А., Парфенова О.А.; сбор и обработка данных – Стуклов Н.И., Парфенова О.А.; предоставление материалов исследования – Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В., Гущина Е.Е.; анализ и интерпретация данных – Стуклов Н.И., Вернюк М.А., Парфенова О.А.; подготовка рукописи – Стуклов Н.И., Парфенова О.А.; окончательное одобрение статьи – Стуклов Н.И., Кислый Н.Д.

Подана: 12.05.2022

Принята: 31.05.2022

Контакты: stuklovn@gmail.com

Резюме

Лимфомы с первичным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют около 30–40% всех экстранодальных лимфом и 4% опухолей ЖКТ. Основными клиническими проявлениями первичных лимфом желудка (ПЛЖ) являются неспецифические симптомы: боль в эпигастрии, тошнота, рвота. Довольно часто забор материала бывает неверным и малоинформативным, что отдаляет пациента от правильного лечения. Лечение ПЛЖ, несмотря на особенности патогенеза и классификации, проводится по общим для других лимфом схемам.

Цель. Описать варианты ПЛЖ, клиническую картину заболевания, эндоскопические и инструментальные его особенности, ответ на лечение.

Материалы и методы. Исследование проведено в отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за период с 2014 по 2019 г. В группу включили 35 первичных пациентов с диагнозом ПЛЖ.

Результаты. Основным клиническим проявлением в дебюте заболевания были длительные боли в эпигастрии. У всех пациентов были выявлены язвенные поражения желудка с признаками состоявшегося кровотечения. Диагноз, как правило, устанавливали при выполнении не первичной, а только повторной ЭГДС после неэффективного медикаментозного лечения *Helicobacter pylori*-ассоциированных острых заболеваний желудка. Наиболее распространенным вариантом была ДВККЛ. Для лечения пациентов использовалась стандартная химиотерапия по протоколу R-CHOP-21, что позволило достигнуть ремиссии заболевания 71,4%, 5-летняя выживаемость составила 94,5%.

Выводы. Наши данные подтвердили, что ПЛЖ сложно верифицировать при первичном обследовании, также отягощает поиск верного диагноза отсутствие специфической клинической картины. Несмотря на то, что самым частым вариантом является ДВККЛ, опухоль хорошо поддается стандартной схеме химиотерапии, позволяя достигнуть полной ремиссии в большинстве случаев.

Ключевые слова: лимфопролиферативное заболевание, лимфома с первичным поражением желудка, клинические особенности, диагностика экстранодальных лимфом

Stuklov N.^{1,2}✉, Vernyuk M.², Parfenova O.^{1,2}, Chervontseva A.², Cherkashina I.², Gyushina E.², Kovalshuyk M.¹, Kisliy N.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Clinical Manifestations, Features of Diagnosis and Treatment of Primary Gastric Lymphomas. Own Result

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Stuklov N., Vernyuk M., Parfenova O.; data collection and processing – Stuklov N., Parfenova O.; provision of research materials – Vernyuk M., Chervontseva A., Cherkashina I., Gyushina E.; data analysis and interpretation – Stuklov N., Vernyuk M., Parfenova O.; preparation of the manuscript – Stuklov N., Parfenova O.; final approval of the article – Stuklov N., Kisliy N.

Submitted: 12.05.2022

Accepted: 31.05.2022

Contacts: stuklovn@gmail.com

Abstract

Lymphomas with a primary lesion of the gastrointestinal tract (GIT) account for about 30–40% of all extranodal lymphomas and 4% of gastrointestinal tumors. The main clinical manifestations of primary gastric lymphomas (PGL) are nonspecific symptoms: epigastric pain, nausea and vomiting. Quite often, the sampling of material is incorrect and uninformative, thereby alienating the patient from proper treatment. Treatment of PGL, despite the peculiarities of pathogenesis and classification, is carried out according to the schemes common to other lymphomas.

Purpose. To describe the variants of PGL, the clinic of the disease, endoscopic and instrumental features, the response to treatment.

Materials and methods. The study was conducted in the department of high-dose chemotherapy with a bone marrow transplantation unit in P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute for the period from 2014 to 2019. The group included 35 primary patients diagnosed with PGL

Results. The main clinical manifestation at the onset of the disease was prolonged pain in the epigastrium. All patients had gastric ulcers with signs of hemorrhage. The diagnosis, as a rule, was established when performing not primary, but only repeated EGDS after ineffective drug treatment of *Helicobacter pylori* associated acute gastric diseases. The most common variant was DLBCL. For the treatment of patients, standard chemotherapy



was used according to the R-CHOP-21 protocol, which made it possible to achieve a remission of the disease of 71.4%, 5 years survival was 94.5%.

Conclusions. Our data confirmed that PGL is difficult to check during the initial application, and the lack of a specific clinical picture also aggravates the search for a correct diagnosis. Although DLBCL is the most common presentation, the tumor responds well to standard chemotherapy regimens, with most cases achieving complete remission.

Keywords: lymphoproliferative disease, primary gastric lymphoma, clinical features, diagnosis of extranodal lymphomas

■ ВВЕДЕНИЕ

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – это группа злокачественных новообразований, субстратом которых являются зрелые лимфоциты. Лимфомы с первичным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой опухоли, происходящие из лимфоидных фолликулов слизистой оболочки, поэтому называются экстранодными [1]. На их долю приходится около 30–40% всех экстранодных лимфом и 4% опухолей ЖКТ. Как правило, данная патология может встречаться на всем протяжении пищеварительного тракта, первичная лимфома желудка (ПЛЖ) выявляется в 60–75%, тонкая кишка вовлекается в 20–30%, толстая кишка – 5–10% и пищевод – <1%. Наиболее частые ПЛЖ – это В-клеточные лимфомы: мукозассоциированная лимфома слизистых оболочек (MALT-лимфома), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), лимфома клеток мантийной зоны, лимфома Беркитта. Возраст пациентов обычно варьирует от 50 до 70 лет [2, 3].

Патогенез ПЛЖ, помимо классических представлений об онкогенезе, связывают с *Helicobacter pylori* (Hr) [6, 7]. Предположение о связи Hr с MALT-лимфомой желудка впервые возникло в 1991 г., когда в результате применения антимикробных препаратов удавалось достичь полной ремиссии у 75% пациентов с MALT-лимфомой желудка. По данным S. Nakamura и соавт., предполагается, что выживаемость клеток лимфомы зависит от иммунного ответа, обусловленного Hr, в результате которого опухолевый субстрат обильно инфильтрируется специфическими для Hr Т-клетками [11]. В литературе есть множество данных о том, что такие Т-клетки способны стимулировать пролиферацию опухолевых В-клеток, что может приводить к развитию ДВККЛ [11].

Основными клиническими проявлениями ПЛЖ являются неспецифические симптомы болезней верхних отделов ЖКТ, такие как боль в эпигастрии, тошнота, рвота [1, 9, 10]. ПЛЖ редко дебютируют с желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), чаще всего встречаются признаки уже состоявшегося кровотечения малого объема при выполнении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), а также в общем анализе крови находкой является нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести. Иногда пациенты предъявляют жалобы на симптомы интоксикации (В-симптомы): снижение массы тела на 10% массы тела за полгода, повышение температуры и ночную потливость, однако не всегда понятно, относится ли похудение к В-симптомам или оно происходит вследствие механического воздействия, снижая объем желудка. В любом случае до настоящего времени не определены конкретные проявления, характерные для ЛПЗ желудка.

Основным диагностическим методом является ЭГДС. Эндоскопия при ПЛЖ часто обнаруживает гиперемию и утолщение складок слизистой оболочки желудка

с поверхностным распространением поражений без образования опухолевой массы или множественные язвенные дефекты с бугристым дном, покрытые фибрином, размеры которых могут варьировать [4, 7].

Выполнение ЭГДС с биопсией и последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием полученного материала – это необходимое условие для установки диагноза ПЛЖ. Однако данным методом в клинической практике часто пренебрегают или биопсия оказывается малоинформативной. В некоторых научных статьях описаны причины отрицательного результата биопсии [7, 8]:

- опухолевая ткань, инфильтрирующая слизистую оболочку, более мягкая и рыхлая, что позволяет легко повреждаться при биопсии;
- недостаточная глубина биопсии, поэтому было трудно получить информативный материал.

Помимо доказательства локального поражения желудка, в обязательном порядке определяется стадия заболевания с выяснением степени распространения заболевания в прилежащие органы, лимфатические узлы, селезенку, кровь, костный мозг, что требует использования большого количества дополнительных методов инструментальной диагностики, основными из которых являются ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием или позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией. Стадирование ПЛЖ в настоящее время проводится по классификации Lugano, которая была введена в 2014 г. [1–3].

Стандартной схемой лечения до настоящего времени осталась программа R-CHOP, после проведения которой удается достигнуть ремиссии заболевания в 90% случаев. Если говорить о MALT-лимфоме, ассоциированной с Hp, то при локальной стадии заболевания иногда можно начать лечение с применения 3- или 4-компонентных схем антимикробных препаратов [5, 6, 10].

Таким образом, в настоящее время доказана ассоциация Hp с некоторыми вариантами ЛПЗ желудка, ясно не сформулированы их клинические особенности, не определены инструментальные признаки и характерные изменения слизистой оболочки, показания для биопсии, дополнительных методов диагностики, позволяющие своевременно диагностировать данное заболевание.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать варианты ПЛЖ, клиническую картину заболевания, эндоскопические и инструментальные его особенности, ответ на лечение.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за период с 2014 по 2019 г. В группу включили 35 первичных пациентов с диагнозом ПЛЖ, медиана возраста составила 50 [55; 70] лет. В качестве обследования проводились: ЭГДС с биопсией и последующим гистологическим и ИГХ исследованиями, необходимые лабораторные и инструментальные методы стадирования заболевания. Также всем пациентам были выполнены стандартные гематологические обследования, трепанобиопсия и аспирация костного мозга для исключения поражения костного мозга. Лечение проводили согласно российским клиническим рекомендациям.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гендерный анализ 35 пациентов показал, что заболеваемость у мужчин была выше, чем у женщин, где мужчины составляют около 60%, а женщины – 40% ($p < 0,05$).

Основными клиническими проявлениями заболевания были установлены длительные хронические боли, локализованные в эпигастрии: 18 из 35 пациентов (51,4%) предъявляли жалобы на тянущие боли после приема пищи, 17 (48,6%) – колющие боли. В последней группе болевой синдром появлялся натошак у 11 пациентов, что составляет 64,7%, в остальных случаях боль отмечалась после еды. Изжога и отрыжка с гнилостным запахом отмечалась у 2 пациентов.

Такой симптом, как снижение массы тела, отмечали 7 пациентов, у 5 из которых далее была установлена IV стадия, у остальных – II стадия заболевания.

По полученным данным, только у 12 пациентов ПЛЖ доказывали при первичной ЭГДС. У остальных 23 пациентов из 35 (65,7%) ПЛЖ была диагностирована только при контрольной ЭГДС после неэффективного лечения трехкомпонентной антимикробной терапией и ингибиторами протонной помпы по поводу выявленной Нр-ассоциированной язвы или гастрита. При выполнении эндоскопии у всех пациентов отмечались множественные язвенные дефекты, у 5 человек язва располагалась на плотной крупнобугристой опухоли, значительно выступающей в просвет желудка. Размеры варьировали от 10 мм до 5 см. Наиболее частая локализация опухолевого образования – антральный отдел 62,5%, тело желудка было поражено в 25%, в остальных случаях местом локализации был кардиальный отдел.

Также стоит отметить, что у всех пациентов язвы были с признаками состоявшегося ЖКК, причем у 15 (42,8%) пациентов была выявлена нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести. В биохимическом анализе крови у большинства пациентов отклонений от норм не было, только у 5 (12,5%) наблюдалось незначительное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) максимально до 550 Ед/л. Повышение ЛДГ при ЛПЗ рассматривается как неблагоприятный фактор раннего прогрессирования заболевания.

Самым часто встречаемым гистологическим типом ПЛЖ оказалась ДВККЛ, которая установлена у 22 (62,9%) пациентов, а количество пациентов с MALT-лимфомой составило 13 (37,1%). Самая часто встречающаяся стадия заболевания по Lugano среди пациентов – II, которая была установлена у 25 человек, что составило 71,4%, далее была IV стадия – 7 (20,1%), самая редко встречающаяся – I стадия, которая установлена у 3 (8,5%) пациентов. По нашим данным, «bulky disease» (массивное опухолевое поражение) выявлено в 20% случаев (8 пациентов), из которых со II стадией – 6 пациентов, с IV – 2.

Стандартной химиотерапией у всех наших пациентов были курсы R-CHOP-21, после проведения которых полную ремиссию заболевания удалось достигнуть у 25 (71,4%) пациентов, у 10 лиц установлено первично-резистентное течение, им проводились более интенсивные курсы (ICE, DHAP). После проведения второй линии терапии полную или частичную ремиссию удалось получить у 8 пациентов, остальные погибли от инфекционных осложнений или прогрессии заболевания. Пациенты с ремиссией заболевания живы более 5 лет, в итоге 5-летняя выживаемость составила 94,5%.

■ ВЫВОДЫ

1. Основным клиническим проявлением у всех пациентов с ПЛЖ являются длительные хронические боли в эпигастрии, однако они носят разнообразный характер.
 2. У 100% пациентов при выполнении ЭГДС выявлены множественные язвенные дефекты с признаками состоявшегося кровотечения, а у 42,8% – в сочетании с анемией. Наиболее часто поражаемым отделом является антральный отдел желудка – в 62,5% случаев.
 3. ПЛЖ обычно устанавливали при выполнении повторной ЭГДС (в 65,7%) после неэффективного медикаментозного лечения Нр-ассоциированных острых заболеваний желудка.
 4. Наиболее частым гистологическим вариантом ПЛЖ, по нашим данным, является ДВККЛ, которая установлена в 62,9% случаев.
 5. Основной степенью распространенности опухоли при установлении ПЛЖ определена II стадия.
 6. Лечение ПЛЖ по стандартным схемам приводит к достижению ремиссии у 71,4% пациентов, первичная резистентность развивается в 28,6%, что требует интенсификации лечения. 5-летняя выживаемость составила 94,5%.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Psyrri A., Papageorgiou S., Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Annals of Oncology*. 2008; 19 (12): 1992–1999. doi: 10.1093/annonc/mdn525
2. Nakamura S., Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion*. 2013;87(3):182–188. doi: 10.1159/000350051.
3. Lepage C., Bouvier A.-M., Manfredi S., Dancourt V., Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(12): 2826–2832. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00854.x.
4. Hussell T., Isaacson P. G., Crabtree J. E., Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1993; 342 (8871): 571–574. doi: 10.1016/0140-6736(93)91408-e.
5. Sarkozy C., Morschhauser F., Dubois S., et al. A LYSA phase Ib study of tazemetostat (EPZ-6438) plus R-CHOP in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with poor prognosis features. *Clinical Cancer Research*. 2020; 26 (13): 3145–3153. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-19-3741.
6. Cheng Y., Xiao Y., Zhou R., Liao Y., Zhou J., Ma X. Prognostic significance of *helicobacter pylori*-infection in gastric diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2019;19 (1): p. 842. doi: 10.1186/s12885-019-6067-5.
7. Teras L.R., et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J. Clin*. 2016; 66: 443–459. doi: 10.3322/caac.21357.
8. Jain P., Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am. J. Hematol*. 2019; 94: 710–725. doi: 10.1002/ajh.25487.
9. Burke J.S. Are there site-specific differences among the MALT lymphomas – morphologic, clinical. *Am J Clin Pathol*. 1999 111 (suppl 1): S133–S143.
10. Koch P., Probst A., Berdel W., 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 (28): 7050–7059.
11. Nakamura S., Yao T., Aoyagi K., Iida M., Fujishima M., Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma: a histopathologic and immunohistochemical analysis of 327 patients. *Cancer*. 1997, 79 (1): 3–11.