



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT- лимфоме желудка

E. Zucca¹ & Dreyling²

¹Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland, ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми (MALT) составляет ~ 7 % всех неходжкинских лимфом. Процесс может возникать в любых экстранодальных зонах, но большую часть (треть всех случаев) составляют лимфомы желудка. Точная заболеваемость для Европы точно не известна по причине различия классификационных систем, используемых в разных странах.

Диагноз

- Клинически MALT- лимфома желудка проявляется неспецифическими симптомами, приводящими пациента на эндоскопическое исследование. При ЭГДС как правило определяется неспецифический гастрит или язвенный дефект слизистой с нетипичными для простой пептической язвы солидными структурами.
- Диагноз устанавливается на основании иммуноморфологического исследования материала гастробиопта [III, A]. Наличие активной *Helicobacter pylori* инфекции должно быть подтверждено иммуногистохимически или с помощью уреазного дыхательного теста.
- Для выявления пациентов с маловероятным ответом на антибактериальную терапию в дополнение к стандартному иммуноморфологическому исследованию желательна дополнительное определение t(11;18) методом FISH [III, B].

Стадирование и факторы риска

- Первичная диагностика должна включать ЭГДС с множественными биопсиями слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагиального перехода и любых подозрительных участков.
- Ультразвуковое исследование показано для исключения поражения региональных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка [III,A].
- Комплексное обследование должно включать общий анализ крови с подсчетом формулы, биохимический анализ крови с определением уровня ЛДГ и $\beta 2$ - микроглобулина, компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и таза, а также исследование аспирата и трепанобиоптата костного мозга [IV,C].
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) имеет небольшую диагностическую ценность и необходимость применения метода сомнительна (IV,D).

Лечение

- Эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия считается стандартом первой линии терапии локальных (ограниченных желудком) *H. Pylori*-позитивных MALT- лимфом [II, A]. Возможно применение любых эрадикационных режимов с доказанной эффективностью. При неудаче первичной эрадикационной антихеликобактерной терапии возможно использование усложненных трех- и четырехкомпонентных схем, включающих антибиотики и ингибиторы протонной помпы.

- Эрадикация *H. Pylori* может способствовать регрессии лимфомы и длительному контролю болезни у большинства пациентов. Время до наступления ремиссии может колебаться от нескольких до 12 месяцев. Таким образом, у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, вместе с эрадикацией *H. Pylori*, но имеющих резидуальные гистологические признаки лимфомы имеет смысл выдержать интервал как минимум 12 месяцев перед переходом на другую терапию [III, V]. Персистенция моноклональных В-лимфоцитов после полной гистологической регрессии лимфомы была показана во многих исследованиях, посвященных мониторингу пациентов после антибактериальной терапии. В подобных случаях рекомендуется тактика выжидательного наблюдения («watchful waiting»), а активная противоопухолевая терапия (см. ниже) должна быть оставлена для симптоматических или прогрессивных форм болезни.
- В *H. Pylori* негативных случаях, в также при отсутствии эффекта от первичной антибактериальной терапии, в зависимости от стадии заболевания, показано применение лучевой или системной химиотерапии. Хирургический метод не показал преимуществ в сравнении с более консервативными методами в нескольких исследованиях. При I-II стадиях в *H. Pylori*- негативных ситуациях и при персистировании лимфомного клона после эрадикационной антибиотикотерапии высокоэффективна лучевая монотерапия (СОД 30-40 Гр, 4 недели) на область желудка и перигастрия [III, V].
- Для пациентов с распространенным процессом показана системная химио- и/или иммунотерапия (с применением терапевтических анти-CD20- моноклональных антител) [III]. Только некоторые отдельные препараты и режимы были протестированы специально для MALT-лимфомы.
- Оральные алкилирующие агенты (циклофосфан и хлорамбуцил), а также аналоги нуклеотидов (флударабин и кладрибин) показали высокую эффективность в контроле болезни. Противоопухолевая активность ритуксимаба была доказана в исследованиях II фазы и эффективность препарата в комбинации с хлорамбуцилом исследуется, а настоящее время в рандомизированных исследованиях. На данный момент в литературе отсутствуют достаточно доказательств преимуществ того или иного препарата или режима, однако следует учитывать, что терапия пуриновыми аналогами ассоциирована с повышенным риском развития вторичных миелодисплазий. Агрессивные антрациклин-содержащие режимы рекомендуются к применению только в случаях болезни с агрессивным течением и большой опухолевой массой.
- Диффузная В-клеточная лимфома желудка должна быть лечена в соответствии с рекомендациями, разработанными для первичных диффузных В-клеточных лимфом других локализаций.

Оценка эффективности лечения и наблюдение

- В основе наблюдения лежит строгое регулярное эндоскопическое исследование желудка с многократными биопсиями. К сожалению, интерпретация качества резидуальных лимфоидных инфильтратов очень сложна, поскольку четкие гистологические критерии морфологической ремиссии на настоящий момент отсутствуют. Первая ЭГДС должна быть проведена через 2-3 месяца после окончания терапии для подтверждения эрадикации *H. Pylori*; далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум дважды в год на протяжении первых 2-х лет.
- MALT-лимфома желудка отличается лимитированной способностью к дистанционному метастазированию и гистологической трансформацией. Возможны транзиторные локальные рецидивы, имеющие тенденцию к самоограничению (самокупированию), особенно при отсутствии реинфицирования *H. Pylori*.

- В случаях персистирующей, но стабильной резидуальной болезни или гистологических рецидивах (без наличия отдаленных метастазов и/или эндоскопические отчетливой опухоли) может быть применена тактика «наблюдай и жди» [IV,С]. Пациенты, однако, должны находиться под строгим контролем и регулярно проходить эндоскопическое и общее клиническое (УЗИ, рентген, исследование крови) как минимум 1 раз в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136: 521–538.
2. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 245–256.
3. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6415–6420.
4. Copie-Bergman C, Wotherspoon A. MALT lymphoma pathology, initial diagnosis, and posttreatment evaluation. In Cavalli F, Stein H, Zucca E (eds): *Extranodal Lymphomas Pathology and Management*. London: Informa Health Care 2008; 114–123.
5. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle 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.
6. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2008; 337: a1454.
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. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkins lymphomas. *Hematol Oncol* 2005; 23: 10–17.
9. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkins lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979–1983.
10. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687.
11. Stathis A, Chini C, Bertoni F et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20: 1086–1093.
12. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2470–2476.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова