

А. М. Сидоренко, В. В. Боярский, Д. А. Цветаева-Берест

Мукозо-ассоциированная (MALT) лимфома тонкого кишечника

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: MALT-лимфома, тонкий кишечник, женщина.

Описан случай MALT-лимфомы тонкого кишечника у женщины. Злокачественные опухоли тонкого кишечника относятся к редким заболеваниям. Клинические проявления MALT-лимфомы мало выражены и дополнительные методы обследования необходимы. Цель работы: сообщить об особенностях диагностики и лечения данного заболевания у пациентки, которой проведено хирургическое лечение-резекция тонкой кишки с последующими антихеликобактерной и цитостатической терапией. Вид опухоли установлен после получения данных патологогистологического и иммуногистохимического исследований. Выполнение стеральной пункции необходимо для исключения лейкемизации процесса и стадирования лечения. Данный клинический случай подтверждает необходимость резекции органа для установления диагноза редкой локализации MALT-лимфомы в тонком кишечнике с целью дальнейшего правильного лечения и улучшения прогноза заболевания.

Мукозо-асоційована (MALT) лімфома тонкого кишечника

О. М. Сидоренко, В. В. Боярський, Д. А. Цвітаєва-Берест

Описано випадок MALT-лімфоми тонкого кишечника у жінки. Злоякісні пухлини тонкого кишечника належать до рідкісних захворювань. Клінічні прояви MALT-лімфоми мало виражені, додаткові методи обстеження необхідні. Мета роботи: повідомити про особливості діагностики та лікування цього захворювання в пацієнтки, якій виконано хірургічне лікування-резекція тонкої кишки з антихелікобактерною та цитостатичною терапією. Вид пухлини встановлений після отримання даних патологогістологічного й імуногістохімічного досліджень. Виконання стеральної пункції необхідне для виключення лейкемізації процесу та стадіювання лікування. Цей клінічний випадок підтверджує необхідність резекції органа для встановлення діагнозу рідкісної локалізації MALT-лімфоми в тонкому кишечнику з метою правильного лікування та поліпшення прогнозу захворювання.

Ключові слова: MALT- лімфома, тонкий кишечник, жінка.

Патологія. – 2015. – №2 (34). – С. 117–120

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the small intestine

A. M. Sidorenko, V. V. Boiarskyi, D. A. Tsvetaeva-Berest

The following article describes the case of MALT lymphoma of the small intestine of a woman. The malignant tumors of the small intestine are rare diseases. Symptoms of MALT lymphoma are insignificant, so additional diagnosis methods are required.

Aim. The goal of the research is to inform about special features of diagnostics and treatment of the given disease for the patient, treated with operation of small intestine resection followed by anti-helicobacter and cytostatic therapy.

Methods and results. The kind of the tumor was identified after data of the histopathological and immunohistochemical studies had been received. Sternal puncture conduction is necessary in order to exclude a leukemization and identification of the process stage.

Conclusion. The given clinical case proves the necessity of the organ resection in order to identify the diagnosis of a rare localization of MALT lymphoma in the small intestine for its further correct treatment to improve the prognosis of the disease.

Key words: MALT Lymphoma, Small Intestine, Woman.

Pathologia. 2015; №2 (34): 117–120

Злокачественные опухоли тонкого кишечника встречаются редко. Вместе с тем 30–50% опухолей этого органа составляют злокачественные экстранодальные лимфомы. MALT-лимфомы – наиболее распространенный тип лимфом как тонкого кишечника, так и толстой кишки. Заболеваемость лимфомами тонкого кишечника увеличивается с возрастом, пик заболеваемости наблюдается после 60 лет [1].

Первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта составляют 1–4% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 10–15% – всех неходжкинских лимфом (НХЛ), 30–40% – от общего числа экстранодальных лимфом. Среди всех MALT-лимфом ЖКТ локализация в желудке наблюдается в 60–75% случаев, остальные – поражения тонкого и толстого кишечника [2,3].

Термин MALT-лимфома (mucosa-associated lymphoid tissue или опухоль лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками) ввели Isaacson и Wright в 1983 г., когда описали случай низкодифференцированной В-клеточной лимфомы желудка. В прошлом MALT-лимфомам часто давали название «псевдолимфомы» [3,4].

В настоящее время MALT-лимфому выделяют как отдельный подтип НХЛ. MALT-лимфома впервые включена в пересмотренную Европейско-Американскую классификацию лимфоидных опухолей (R.E.A.L., 1994) как «экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны». MALT-лимфомы составляют 7–8% от всех В-клеточных лимфом [4,5,6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет три различных типа лимфом маргинальной зоны

в зависимости от локализации их возникновения:

- лимфома маргинальной зоны селезінки;
- нодальная лимфома маргинальной зоны;
- экстранодальная лимфома, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

MALT-лимфомы занимают третье место среди наиболее распространённых НХЛ, уступая по частоте возникновения диффузной крупноклеточной В-клеточной и фолликулярной лимфомам, и составляют 7,6 % всех НХЛ [4,7].

Патогномоничных иммуногистохимических признаков для MALT-лимфом на данный момент не найдено. Иммунофенотип опухолевых клеток MALT лимфом идентичен иммунофенотипу В-клеток маргинальной зоны: CD20+, IgD-, IgM (>IgA>IgG)+, CD5-, CD10-, Bcl6-, cyclin D1 [8].

MALT-лимфомы могут поражать слюнные, щитовидную железу, верхние дыхательные пути, легкие, придатки глаз, печень, мочевыделительную систему, кожу, твердую мозговую оболочку [7].

Особенностью MALT-лимфомы тонкого кишечника является то, что встречается преимущественно в странах Среднего Востока Азии и Средиземноморья. Болезнь – подвид иммунопролиферативных заболеваний тонкого кишечника (IPSID – immunoproliferative small intestine disease), включающих в себя болезни α -тяжелой цепи (α HCD), и может иметь одинаковые клинические проявления. MALT-лимфомы, как правило, проявляются одним очагом, тогда как Т-клеточные лимфомы могут иметь мультифокальный рост [9].

Сообщается о сочетании MALT-лимфомы тонкого кишечника с локализованным амилоидозом тонкой кишки или с формированием множества лимфоматозных полипов в тонком кишечнике [10,11].

Известно, у каждого третьего больного MALT-лимфомой возникает моноклональная гаммапатия. Моноклональная гаммапатия – это сборное наименование целого класса заболеваний, при котором происходит патологическая секреция аномальных, измененных по химическому строению, молекулярной массе или иммунологическим свойствам иммуноглобулинов (гаммаглобулинов) одним клоном плазматических клеток или В-лимфоцитов. Развитие гаммапатии связывают с тем, что экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны могут синтезировать иммуноглобулины [12,13].

В отличие от доказанной связи инфекции *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомы желудка на данный момент имеются сведения об ассоциации *Campylobacter jejuni* с иммунопролиферативными заболеваниями тонкого кишечника, в том числе и MALT-лимфомой тонкого кишечника [3,14].

Campylobacter jejuni (*C. jejuni*) – спиралевидная бактерия, основной возбудитель гастроэнтерита. В последние годы кампилобактериоз занимает первое место среди этиологических причин пищевых инфекций в промышленно развитых странах. *C. jejuni* сохраняется в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфатических

узлах, действует как сильный иммунный раздражитель и вызывает усиленную секрецию IgA слизистой оболочкой. Хроническая инфекция приводит к устойчивой стимуляции В-клеток, многократному их делению с увеличением числа цитогенетических нарушений, что вызывает развитие злокачественного образования. На ранней стадии заболевание реагирует на антибиотикотерапию [3,14].

Существуют сообщения о повышении риска заболевания MALT-лимфомой у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Приводятся данные о возможности появления лимфом кишечника на фоне целиакии [15].

Основные жалобы пациентов при локализации MALT-лимфомы в тонком кишечнике: чувство дискомфорта в животе, умеренные периодические боли, диспептические явления. В ряде случаев отмечают появление признаков мальабсорбции. Среди осложнений MALT-лимфом кишечника ведущую роль играет кишечная непроходимость, которая развивается у 70–80% больных. Перфорация опухоли и кровотечение встречаются относительно редко (в 1–3% случаев). Важный метод в диагностике – компьютерная томография и УЗИ органов брюшной полости [5,15].

Сегодня имеется ограниченное количество рекомендаций по лечению MALT-лимфом. При локализации лимфомы в кишечнике применяют хирургическое лечение, лучевую терапию, цитостатическую полихимиотерапию, комбинированное лечение. Роль хирургического лечения лимфом тонкой кишки особенно высока в связи со значительной долей осложнений, требующих срочного хирургического вмешательства. MALT-лимфома остается локализованной в течение длительного периода и имеет благоприятный прогноз. На стадии заболевания без вовлечения костного мозга и лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 81–90 % [4,5,7,14].

Цель работы

Описать случай редкой локализации MALT-лимфомы в тонком кишечнике для улучшения диагностики и лечения.

Пациенты и методы исследования

Мы наблюдали случай MALT-лимфомы тонкого кишечника у пациентки 1958 г.р., которая находилась на диспансерном учёте у гинеколога ЦРБ. Известно, что в 1997 г. пациентке выполнили пангистерэктомия по поводу фибромиомы матки. Женщина регулярно проходила УЗИ органов брюшной полости, при котором в 2011 году впервые обнаружено опухолевидное образование размерами 66–34–40 мм в правой подвздошной области. В связи с ростом новообразования в сентябре 2014 г. пациентку направили в Запорожский областной онкологический диспансер. На момент госпитализации общее состояние пациентки было удовлетворительным. Жаловалась на дискомфорт внизу живота, периодические запоры, изжогу.

При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза обнаружено объемное образование размерами

91–48–77 мм, расположенное между прямой кишкой и мочевым пузырем, с ровными контурами, однородное по структуре, муфтообразно окружающее петлю тонкой кишки, без видимого сужения просвета кишки, в полости таза до 110 мл жидкости. Другой патологии не выявлено.

После фиброгастроскопии с биопсией диагностированы атрофический гастрит с умеренно выраженным склерозом в собственной пластинке слизистой оболочки и наличие *H.pylori* (++)/. При колоноскопии патологии не выявлено. УЗИ молочных желез – диффузная мастопатия.

Лабораторные исследования крови, мочи, уровней онкомаркеров патологических изменений не выявили.

17.10.2014 г. в Запорожском областном онкологическом диспансере выполнена лапаротомия, при которой обнаружена циркулярная опухоль подвздошной кишки до 10,0 см в диаметре без признаков опухолевого поражения других органов. Произведена резекция петли тонкой кишки с опухолью. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Заключение патологистологического исследования: морфологические изменения в стенке тонкой кишки, соответствующие MALT-лимфоме. Заключение иммуногистохимического исследования: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют MALT-лимфоме тонкой кишки, опухолевидный инфильтрат в слизистой тонкой кишки позитивен на CD-20 (мембранная реакция), Bcl-2 (цитоплазматическая реакция) со слабой ко-экспрессией CD43 и негативен на CD5, Ki-67-позитивная ядерная реакция в сохранных зародышевых центрах фолликулов (80–90% клеток) и 5–10% клеток опухоли.

Для окончательного стадирования данного случая согласно современным стандартам диагностики и лечения (приказ МЗ Украины № 866 от 8.10.2013 г.) больной произведена стерильная пункция [16]. По её результатам выявлена лейкомизация. Пациентка консультирована радиологом и химиотерапевтом.

Больную направили в гематологическое отделение областной клинической больницы для дальнейшего лечения. Там же ей выполнили повторную стерильную пункцию, которая не подтвердила лейкомизацию MALT-лимфомы. Проведена антихеликобактерная терапия первой и второй линий. В настоящее время проводится цитостатическая терапия. Спустя полгода после подтверждения диагноза признаков продолжения болезни не обнаружено.

Выводы

1. Данный клинический случай подтверждает необходимость резекции органа для установления диагноза редкой локализации MALT-лимфомы в тонком кишечнике.

2. После операции необходимо патогистологическое и иммуногистохимическое исследования для определения гистогенеза опухоли, установления ее фенотипа и пролиферативной активности, а также стерильная пункция, что позволит назначить правильное лечение и улучшить прогноз заболевания.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая редкость заболевания MALT-лимфомой тонкого кишечника населения Украины и других стран Европы, целесообразно продолжить накопление любой научной информации по этой проблематике.

Список литературы

- Hamilton S.R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen // World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. – Lyon: IARC Press, 2000. – P. 69–91.
- Primary gastrointestinal lymphoma / Prasanna Ghimire, Guang-Yao Wu, Ling Zhu // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 697–707.
- Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features / M.A. Bautista-Quach, C.D. Ake, M. Chen, J. Wang // J. Gastrointest. Oncol. – 2012. – Vol. 3(3). – P. 209–225.
- Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue / S.M. Cohen, M. Petryk, M. Varma et al. // The Oncologist-nov. – 2006. – Vol. 11. – №10. – P. 1100–1117.
- Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists / C.M. Bacon, M.-Q. Du, A. Dogan // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60(4). – P. 361–372.
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. – 1997. – 89. – P. 3909–3918.
- Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies / M. Joshi, H. Sheikh, K. Abbi, et al. // Ther. Adv. Hematol. – 2012. – Vol. 3(5). – P. 275–290.
- Мукозо-ассоциированная (MALT) лимфома желудка: особенности патоморфологической диагностики / В.А. Туманский, В.А. Шаврин // Патологія. – 2013. – №1(27). – С. 85–89.
- Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) / Seok Jin Kim, Chul Won Choi, Yeung-Chul Mun et al. // BMC Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 321.
- Marginal Zone B-cell Lymphoma of MALT in Small Intestine Associated with Amyloidosis: A Rare Association / S. Park, H.Y. Cho, S.Y. Ha et al. // J Korean Med Sci. – 2011. – Vol. 26(5). – P. 686–689.
- A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma forming multiple lymphomatous polyposis in the small intestine // N. Hirata, K. Tominaga, K. Ohta, et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13(9). – P. 1453–1457.
- A Case of Monoclonal Gammopathy in Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of the Small Intestine / Y. Kim Do, Y.-S. Kim, H.J. Huh et al. // Korean J. Lab. Med. – 2011. – Vol. 31(1). – P. 18–21.
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden / I. Turesson, S.A. Kovalchik, R.M. Pfeiffer et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123(3). – P. 338–345.
- Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni* / Lecuit M, Abachin E, Martin A et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350(3). – P. 239–248.
- MALT-лимфома тонкой кишки, осложненная перфорацией и перитонитом: клиническое наблюдение / Н.А. Дасаев, С.В. Ларин, И.А. Курганов, Т.И. Байбакова // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – Vol. 4. – P. 36–38.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної

(спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна : затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 р. №866.

References

1. Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (2000). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press.
2. Prasanna, Ghimire, Guang-Yao, Wu, & Ling, Zhu. (2011). Primary gastrointestinal lymphoma. *World J. Gastroenterol*, 17(6), 697–707. doi: 10.3748/wjg.v17.i6.697.
3. Bautista-Quach, M. A., Ake, C. D., Chen, M., & J. Wang. (2012). Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. *J. Gastrointest. Oncol.*, 3(3), 209–225. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
4. Cohen, S. M., Petryk, M., Varma, M., Kozuch, P. S., Ames, E. D., & Grossbard M. L. (2006). Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *The Oncologist*, 11(10), 1100–1117. doi: 10.1634/theoncologist.11-10-1100.
5. Bacon, C. M., Du, M.-Q., & Dogan, A. (2007). Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J. Clin. Pathol.*, 60(4), 361–372. doi: 10.1136/jcp.2005.031146.
6. (1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89, 3909–3918.
7. Joshi, M., Sheikh, H., Abbi, K., Long, S., Sharma, K., Tulchinsky, M., & Epner, E. (2012). Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies. *Ther. Adv. Hematol*, 3(5), 275–290. doi: 10.1177/2040620712453595.
8. Tumanskij, V. A., & Shavrin, V. A. (2013). Mukozoi-associrovannaya (MALT) limfoma zheludka: osobennosti patomorfologicheskoy diagnostiki [Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: features of pathomorphological diagnostics]. *Patkholohiia*, 1(27), 85–89. [in Ukrainian].
9. Seok Jin Kim, Chul Won Choi, Yeung-Chul Mun, Sung Yong Oh, Hye Jin Kang, Soon Il Lee, et al. (2011). Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *BMC Cancer*, 11, 321.
10. Park, S., Cho, H. Y., Ha, S. Y., Chung, D. H., Kim, N. R. & An J. S. (2011). Marginal Zone B-cell Lymphoma of MALT in Small Intestine Associated with Amyloidosis: A Rare Association. *J. Korean Med*, 26(5), 686–689. doi: 10.3346/jkms.2011.26.5.686.
11. Hirata, N., Tominaga, K., Ohta, K., Kadouchi, K., Okazaki, H., Tanigawa, T., et al. (2007). A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma forming multiple lymphomatous polyposis in the small intestine. *World J. Gastroenterol*, 13(9), 1453–1457. doi: 10.3748/wjg.v13.i9.1453.
12. Kim do, Y., Kim, Y. S., Huh, H. J., Choi, J. S., Yeo, J. S., Kwak, B. S., & Chae, S. L. (2011). A Case of Monoclonal Gammopathy in Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of the Small Intestine. *Korean J. Lab. Med.*, 31(1), 18–21. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.1.18.
13. Turesson, I., Kovalchik, S. A., Pfeiffer, R. M., Kristinsson, S. Y., Goldin, L. R., Drayson, M. T., & Landgren, O. (2014). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*, 123(3), 338–345. doi: 10.1182/blood-2013-05-505487.
14. Lecuit, M., Abachin, E., Martin, A., Poyart, C., Pochart, P., Suarez, F., et al. (2004). Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N. Engl. J. Med.*, 350(3), 239–248. doi: 10.1056/NEJM200404153501619.
15. Dasaev, N. A., Larin, S. V., Kurganov, I. A., & Baibakova, T. I. (2012). MALT-limfoma tonkoj kishki, oslozhnennaya perforacij i peritonitom: klinicheskoe nablyudenie [MALT-lymphoma of the small bowel complicated by perforation and peritonitis]. *E'ndoskopicheskaya khirurgiya*, 4, 36–38. [in Russian].
16. (2013) *Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Nekhodzhkinski limfomy ta limfoma Khodzhkina [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and high specialized medical care. Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma]*. Order of the Ministry of Health of Ukraine, approved October 8, 2013, № 866. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Сидоренко А.М., к. мед. н., доцент каф. онкологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Боярский В.В., врач-интерн по специальности общая хирургия, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: vladimir15081990@gmail.com.

Цветаева-Берест Д.А., врач-онколог, Запорожский областной клинический онкологический диспансер.

Відомості про авторів:

Сидоренко О.М., к. мед. н., доцент каф. онкології, Запорізький державний медичний університет.
Боярський В.В., лікар-інтерн за спеціальністю загальна хірургія, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: vladimir15081990@gmail.com.

Цвітаєва-Берест Д.А., лікар-онколог, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер.

Information about authors:

Sydorenko A.M., MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Zaporizhzhia State Medical University.
Boiarskyi V.V., intern in General Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: vladimir15081990@gmail.com.
Tsvetaeva-Berest D.A., oncologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Center.

Надійшла в редакцію 05.05.2015 р.