

# Лимфомы желудка

Кокосадзе Н.В.

Врач-патологоанатом, к.м.н.  
АО «Европейский медицинский центр»

## Первичные лимфомы желудка

Экстранодальные локализации (25-50% всех неходжкинских лимфом), из которых ЖКТ поражения наиболее частые (до 20-25%)

- лимфомы, происходящие из желудка (до 75% всех поражений ЖКТ составляет желудок)
- Для лимфом - первичным сайтом считается место, если основное **bulk поражение** локализуется в желудке.
- Любой нозологический подтип может быть представлен в желудке, но: 2 главными подтипами (>90% случаев) являются:
  - 1. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL)
  - 2. Экстранодальная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT лимфома)

## MALT-лимфома в системе международных классификаций

- Пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфоидных неоплазий (R.E.A.L., 1994) – «лимфома из клеток маргинальной зоны», подтип: «экстранодальная лимфома MALT-типа»
- WHO Классификация опухолей гематopoэтической и лимфоидной ткани (2001) – «экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа»
- WHO Классификация опухолей гематopoэтической и лимфоидной ткани (2008) – «экстранодальная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (MALT-лимфома)»
- WHO Классификация опухолей гематopoэтической и лимфоидной ткани (2017) – «экстранодальная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (MALT-лимфома)»

## Эпидемиология MALT лимфомы

MALT лимфома составляет:

- 7-8% всех В-клеточных лимфом
- около 50% первичных лимфом желудка

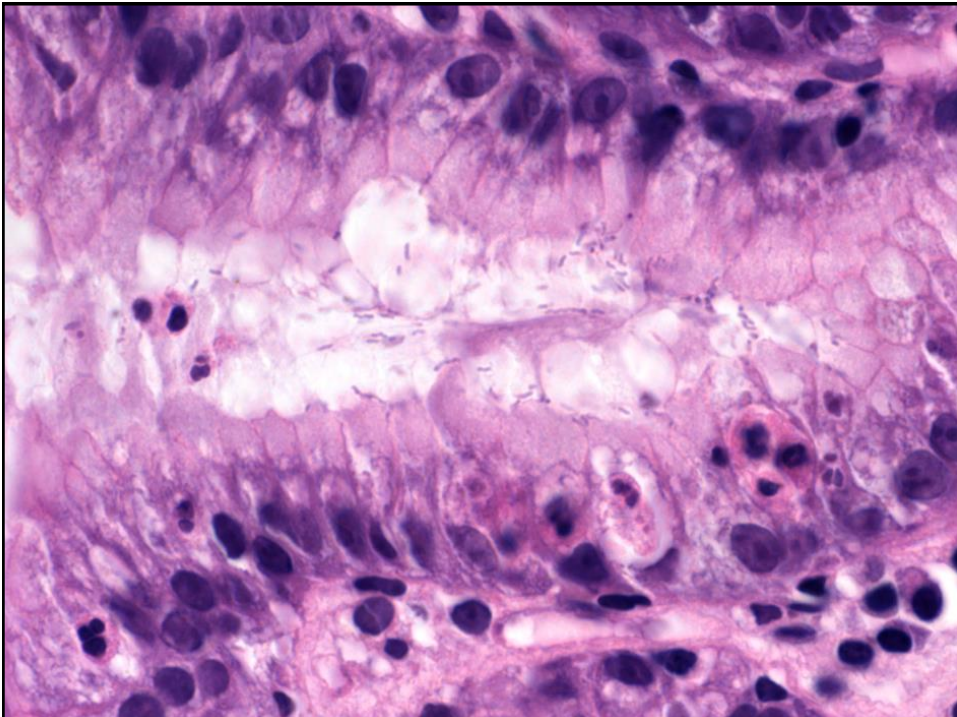
Медиана возраста – 61 год

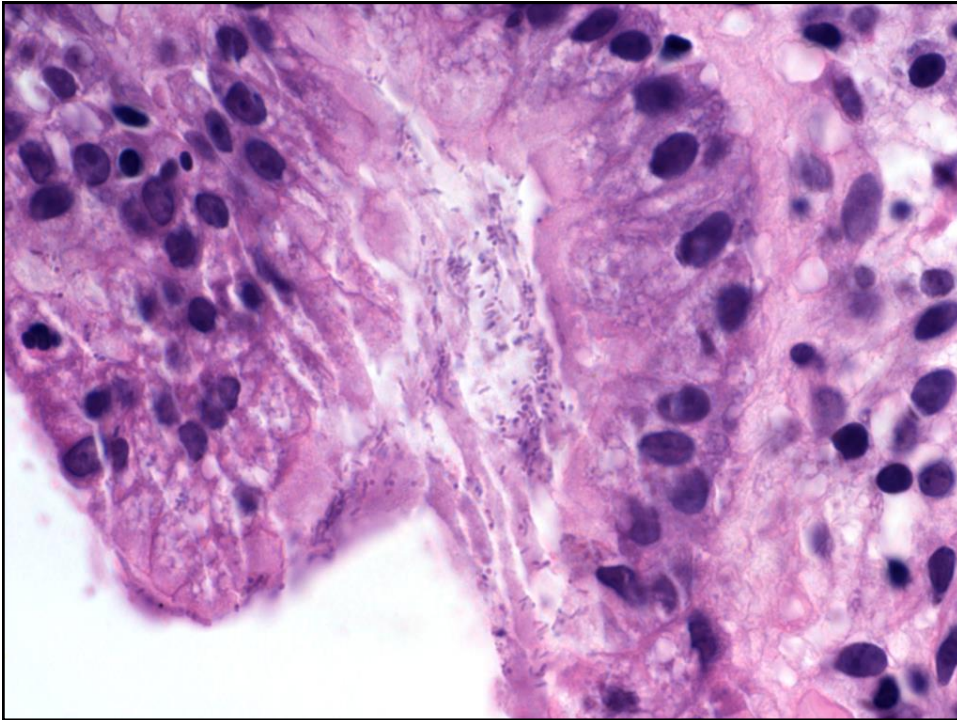
Соотношение мужчины : женщины  
составляет 1 : 1

Некоторое преобладание женщин при MALT лимфомах  
щитовидной и слюнной желез

# Mucosa associated lymphoid tissue (MALT)

- «естественный» тип
- «приобретенный» тип
  - Аутоиммунные болезни
  - Инфекционные агенты
    - *Helicobacter pylori* (желудок)
    - *Chlamydia psittaci* (орбита)
    - *Campylobacter jejuni* (тонкая кишка – IPSID)
    - *Borrelia burgdorferi* (кожа)
  - Другие причины





Пролиферация при MALT лимфоме  
желудка:

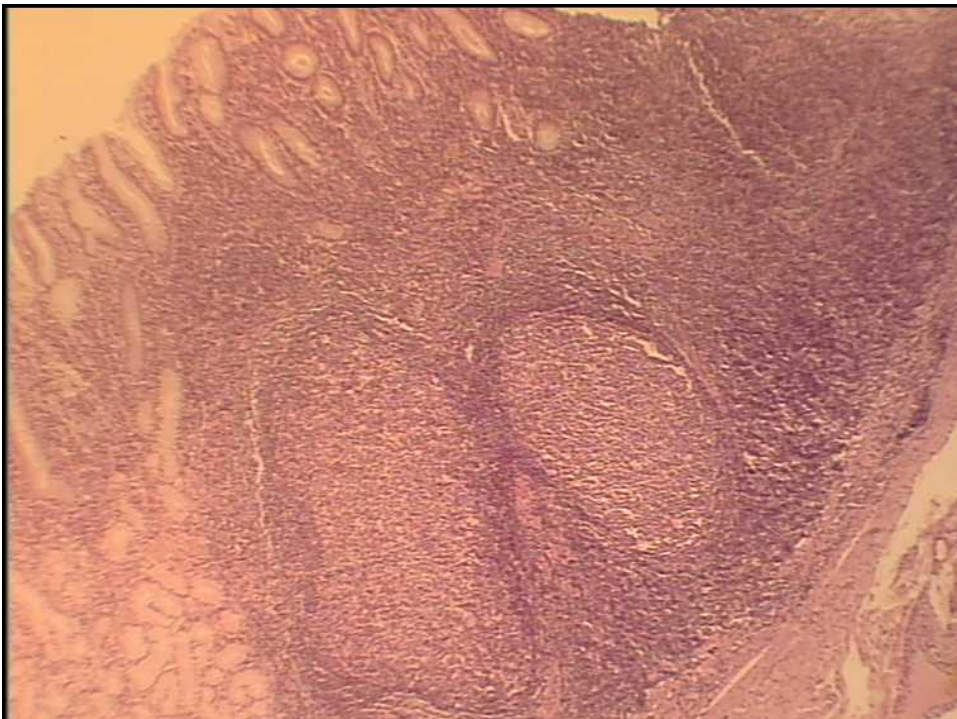
Наличие Т-клеток, специфически  
активированных антигенами *H. pylori*

Прямой онкогенный эффект белков *H.pylori* на  
В-клетки



# MALT лимфома

- Опухолевый инфильтрат происходит из *маргинальной зоны реактивных В-клеточных фолликулов* и распространяется как в межфолликулярные области, так и в сами фолликулы (**фолликулярная колонизация**)
- В ряде случаев отмечается плазмноклеточная дифференцировка опухолевых клеток
- Опухолевые клетки в эпителиальных тканях обычно инфильтрируют эпителий, образуя так называемые лимфоэпителиальные поражения - LELs



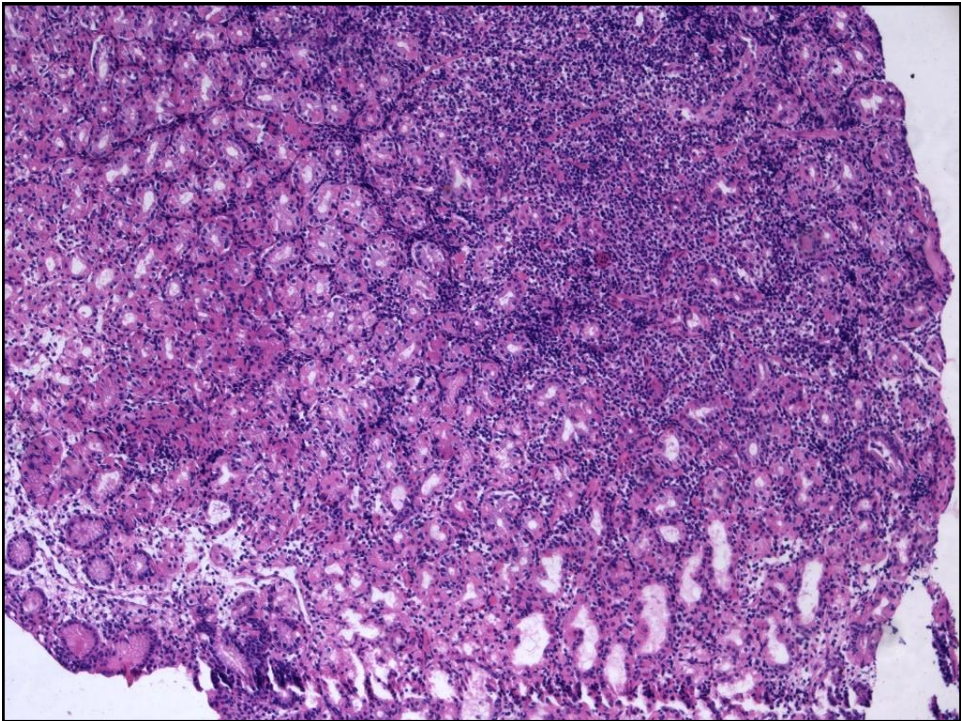
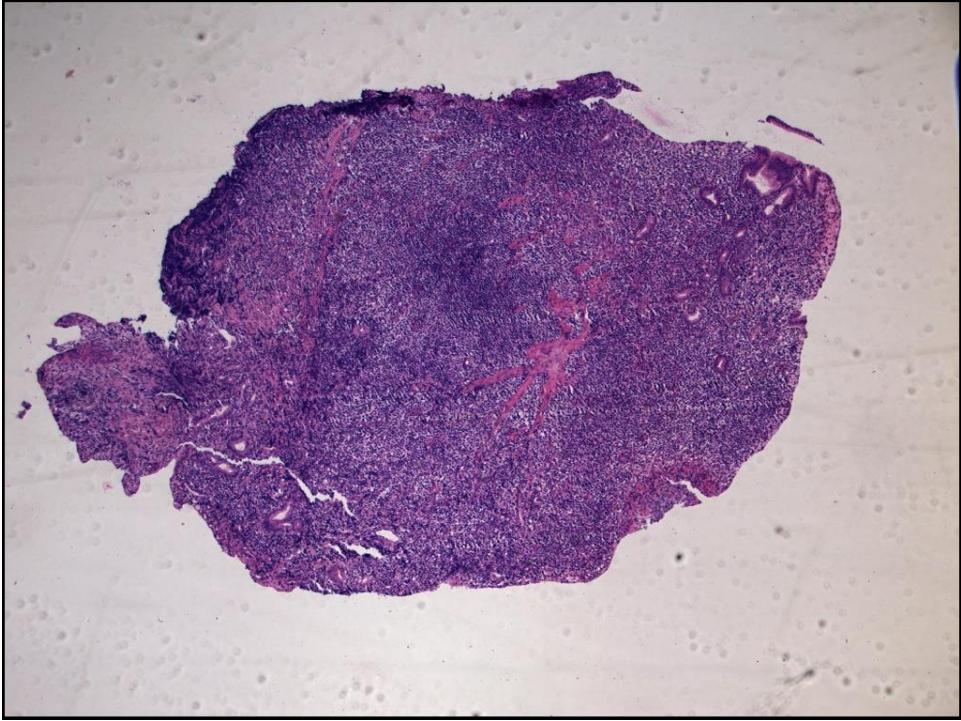
# MALT лимфома

Экстранодальная лимфома, состоящая из морфологически гетерогенной популяции небольших В-клеток, включающих:

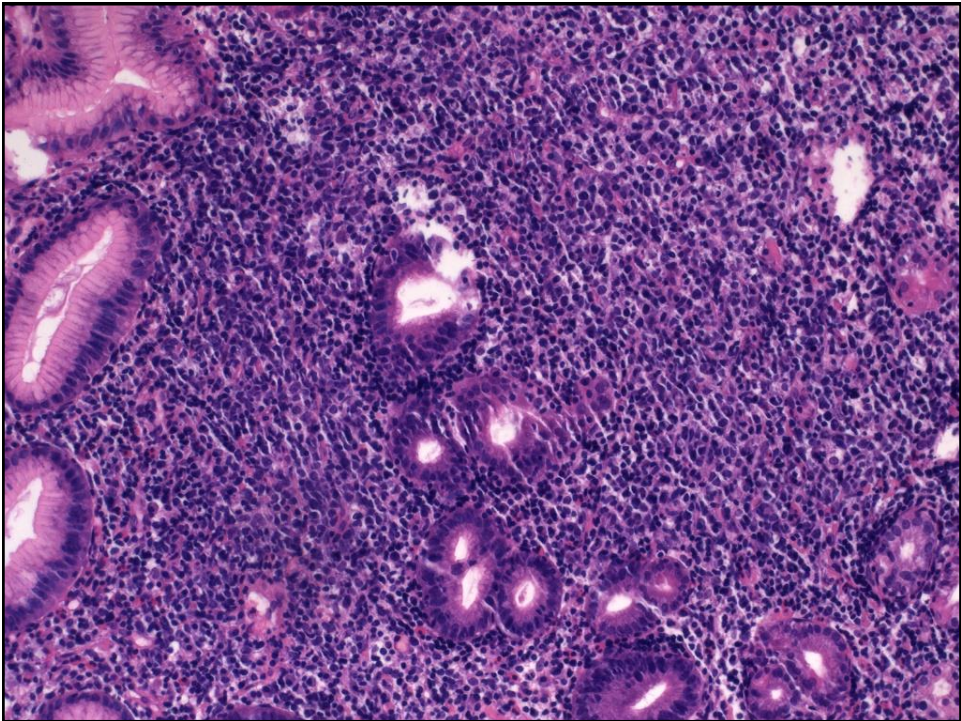
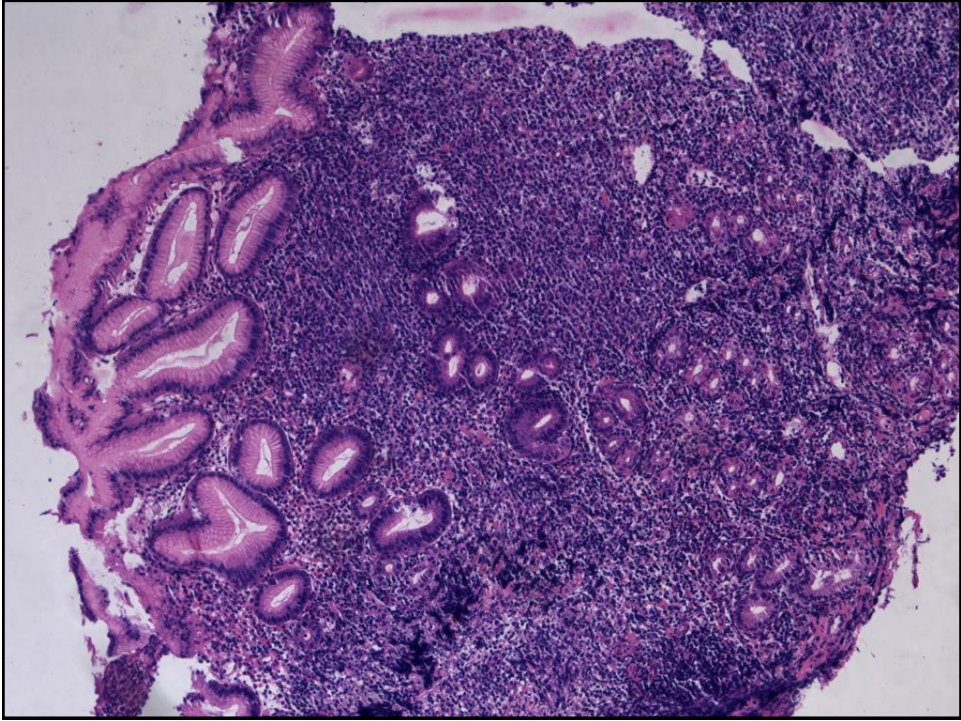
- клетки маргинальной зоны (центроцитоподобные клетки)
- клетки, сходные с моноцитοидными В-лимфоцитами
- малые лимфоциты
- рассеянные иммунобласты и центробластоподобные клетки – крупные клетки

**Гистологический диагноз «MALT-лимфома желудка» ставится на основании совокупности морфологических признаков, т.к. ни один из них не является патогномоничным**

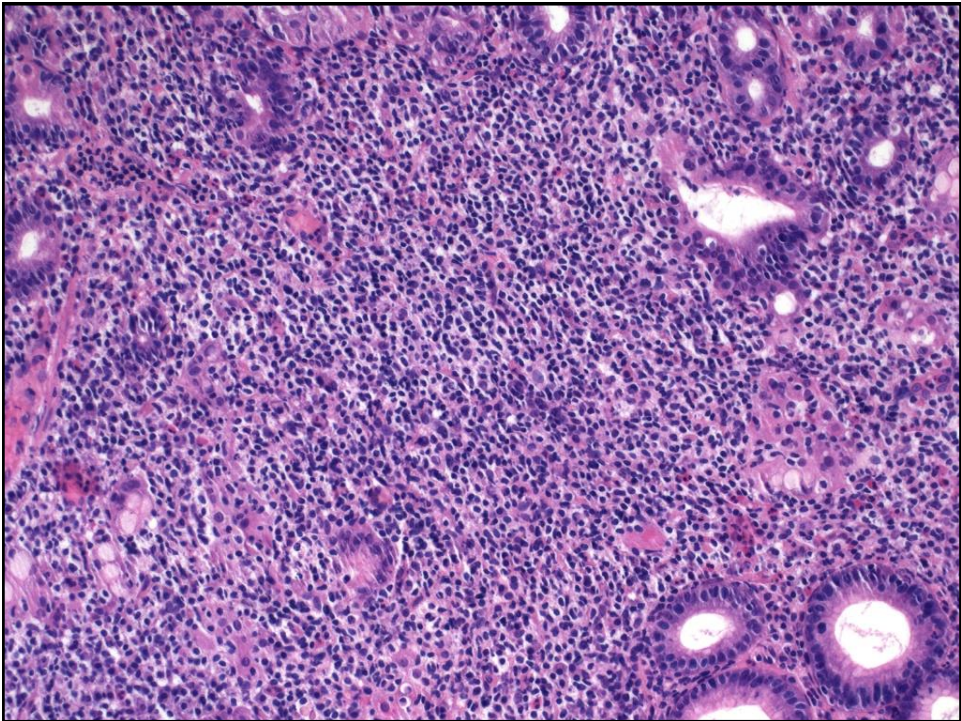
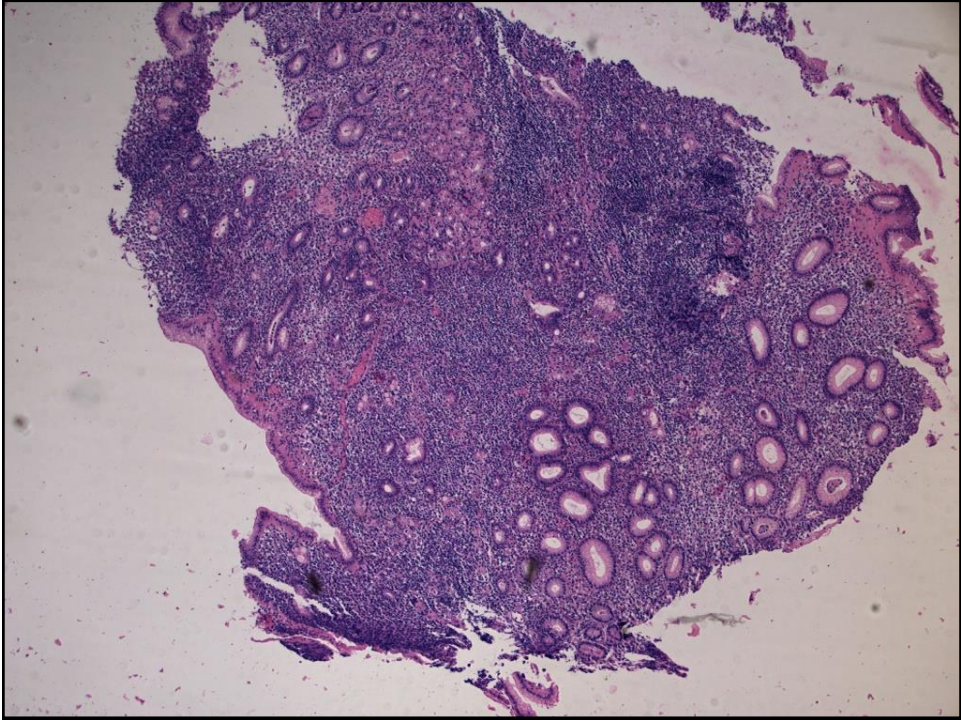
- Клеточный состав и атипия лимфоидных элементов
- Наличие плазмклеточной дифференцировки у лимфоидных клеток
- Выраженность плазмοцитарной инфильтрации
- Наличие и выраженность лимфоэпителиальных поражений (LELs)
- Наличие лимфоидных фолликулов с/без явлений колонизации
- Наличие крупных (бластных) клеток



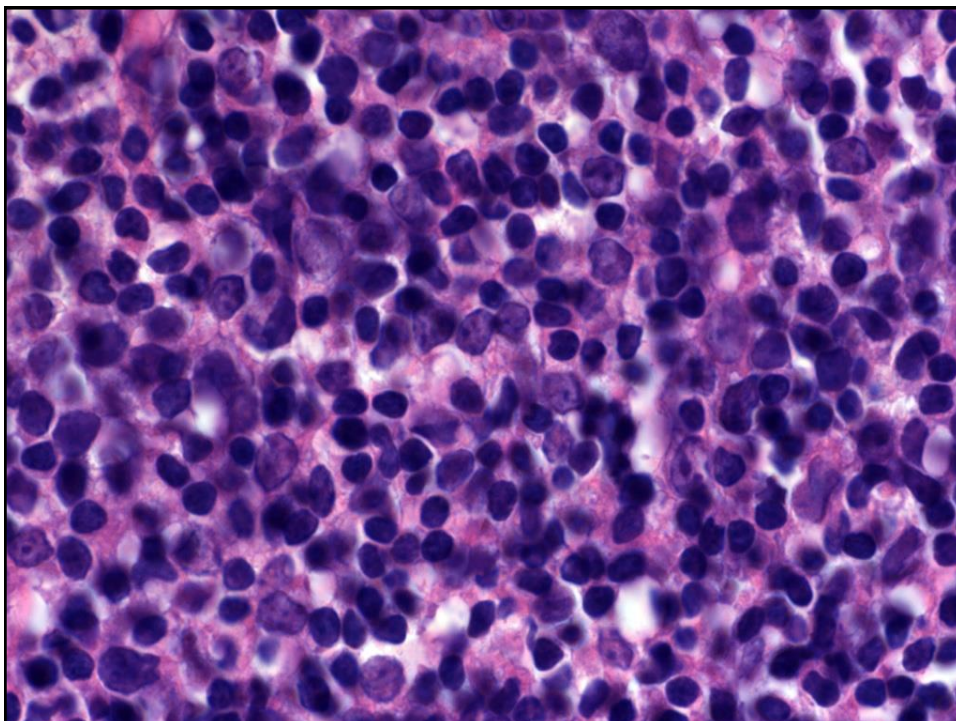




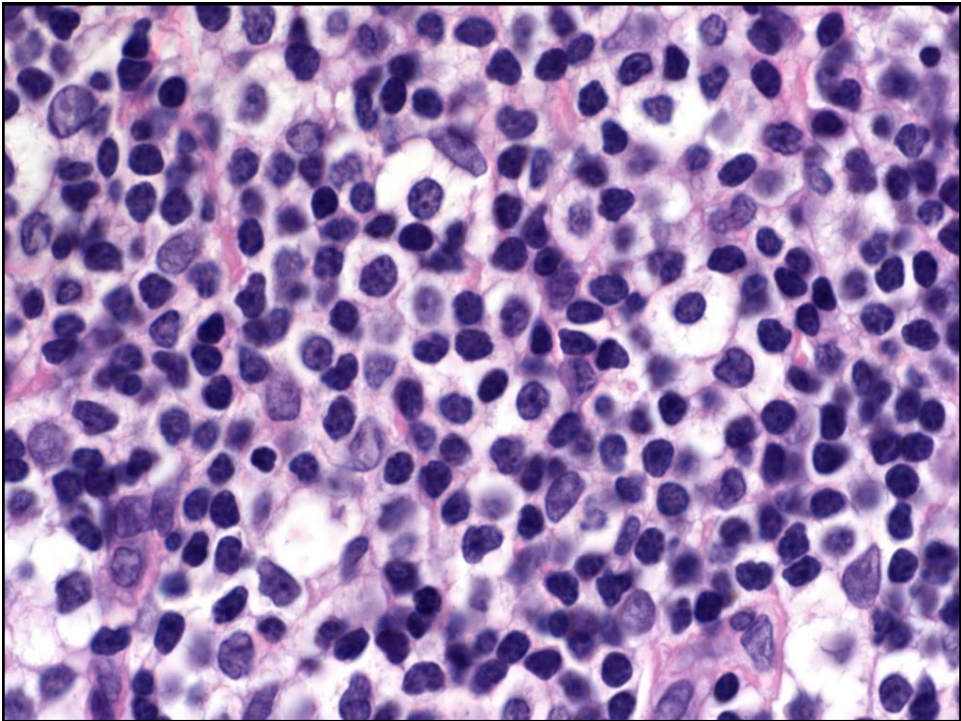
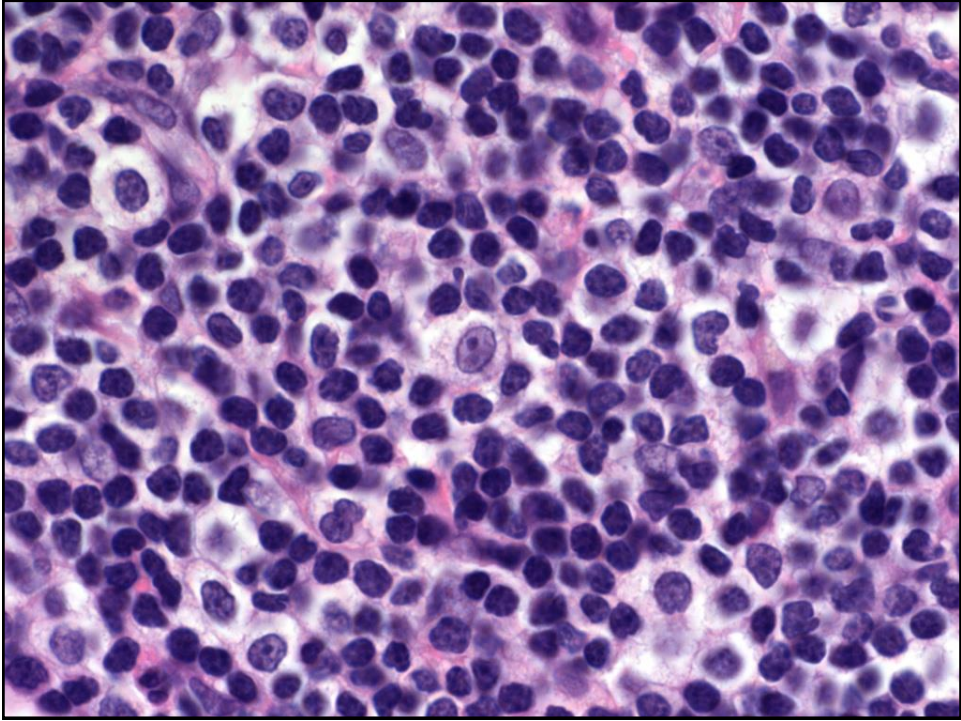


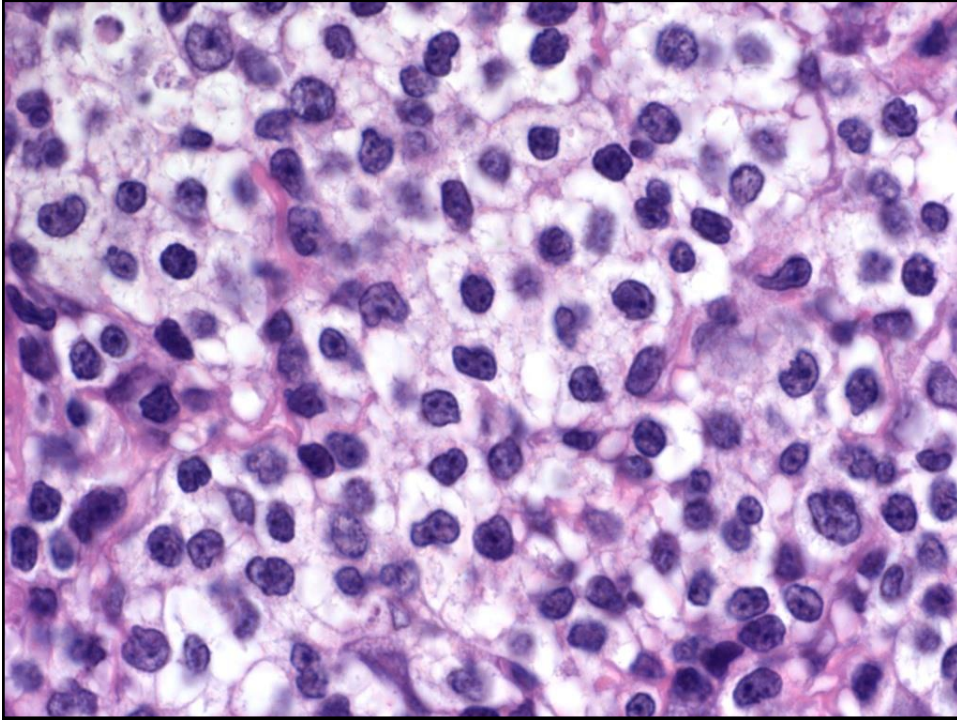


## Клеточный состав



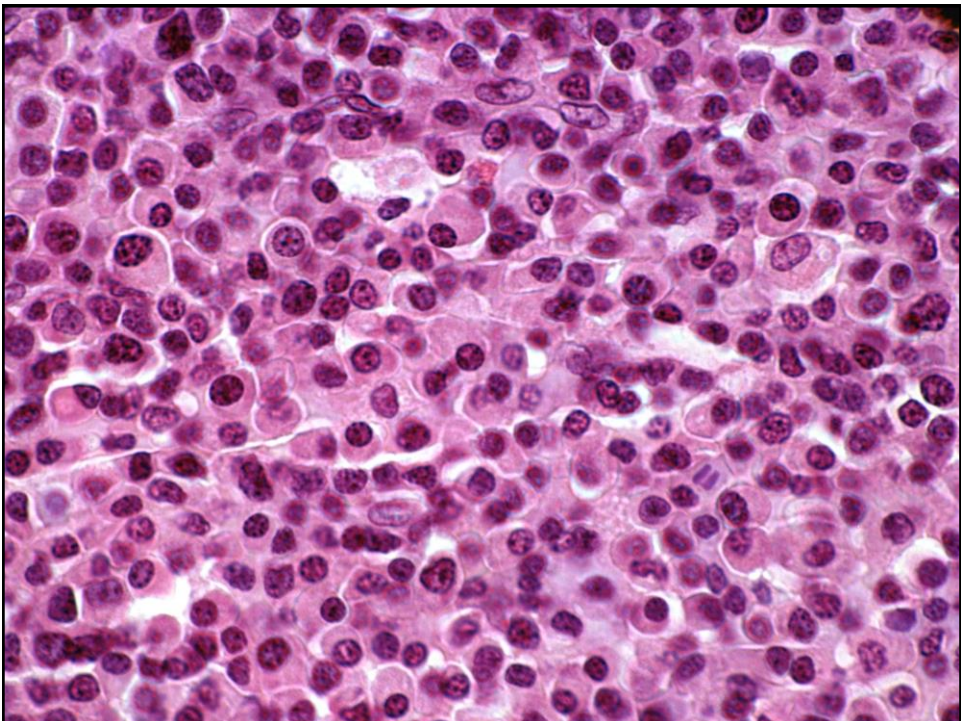
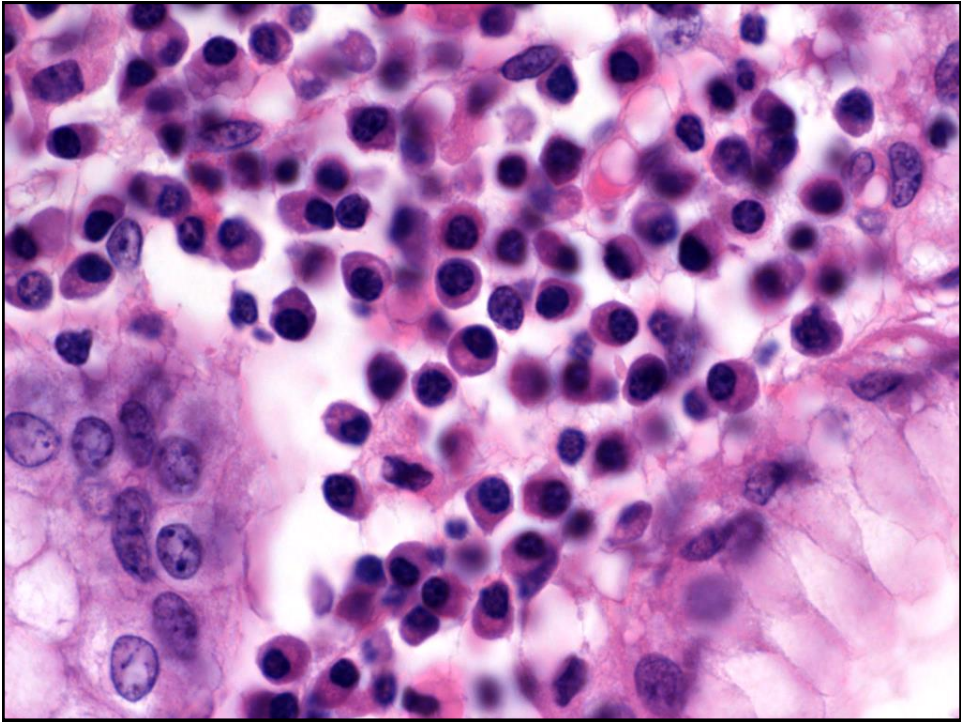




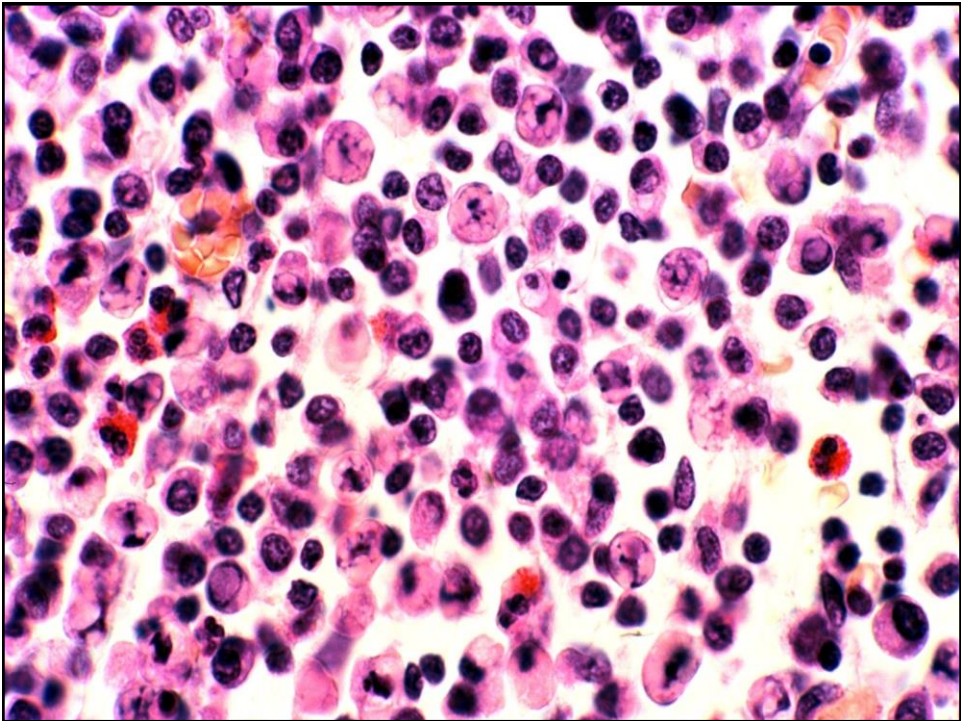
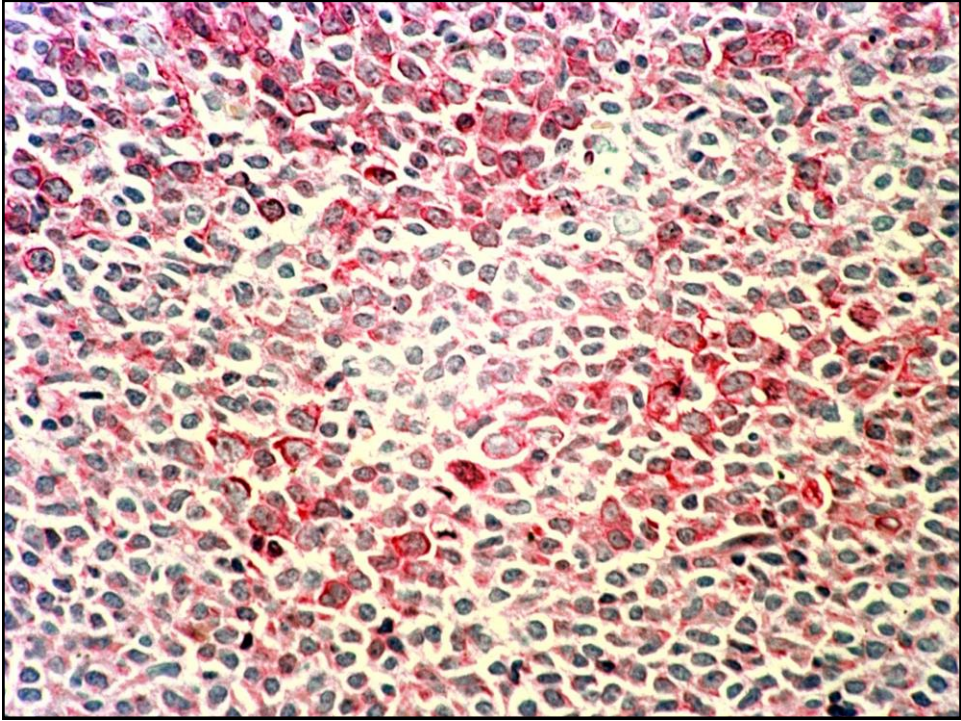


Плазматические клетки и  
плазмоцитоидная дифференцировка





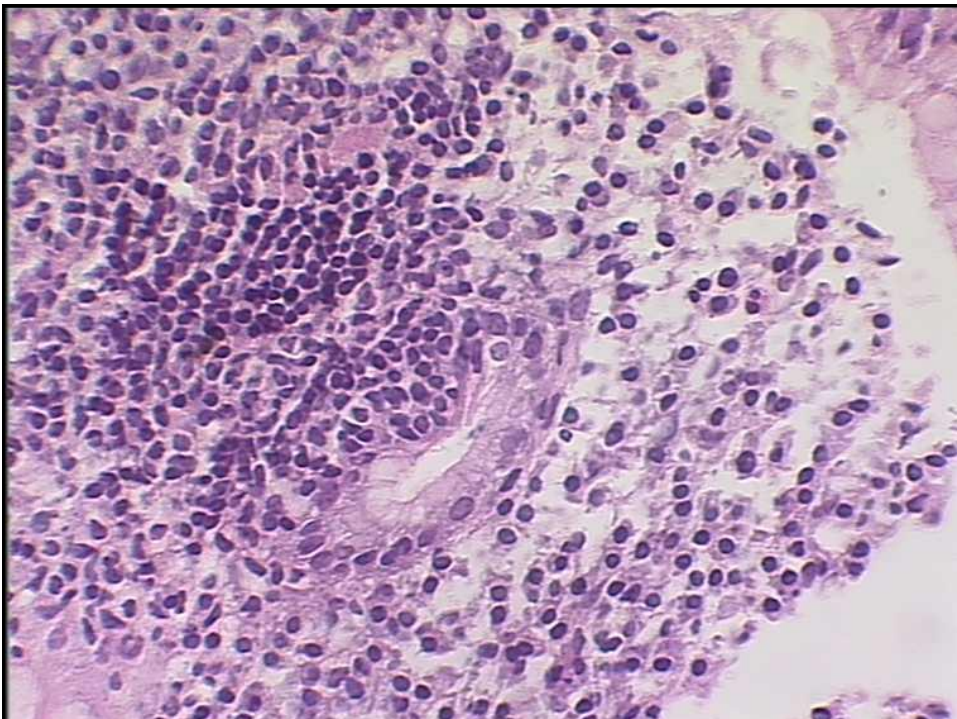




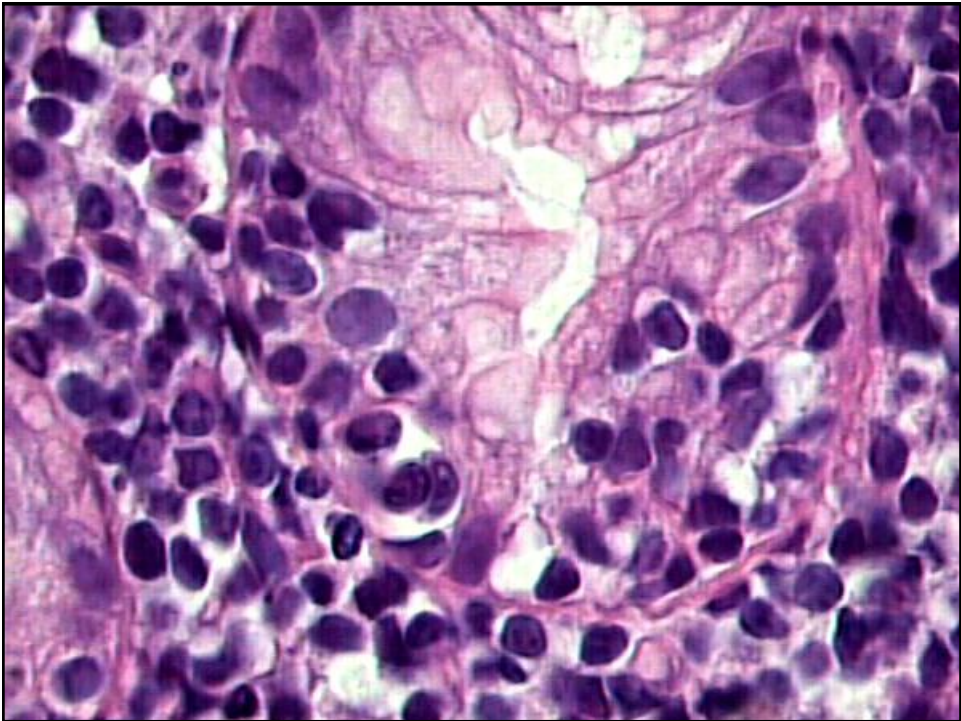
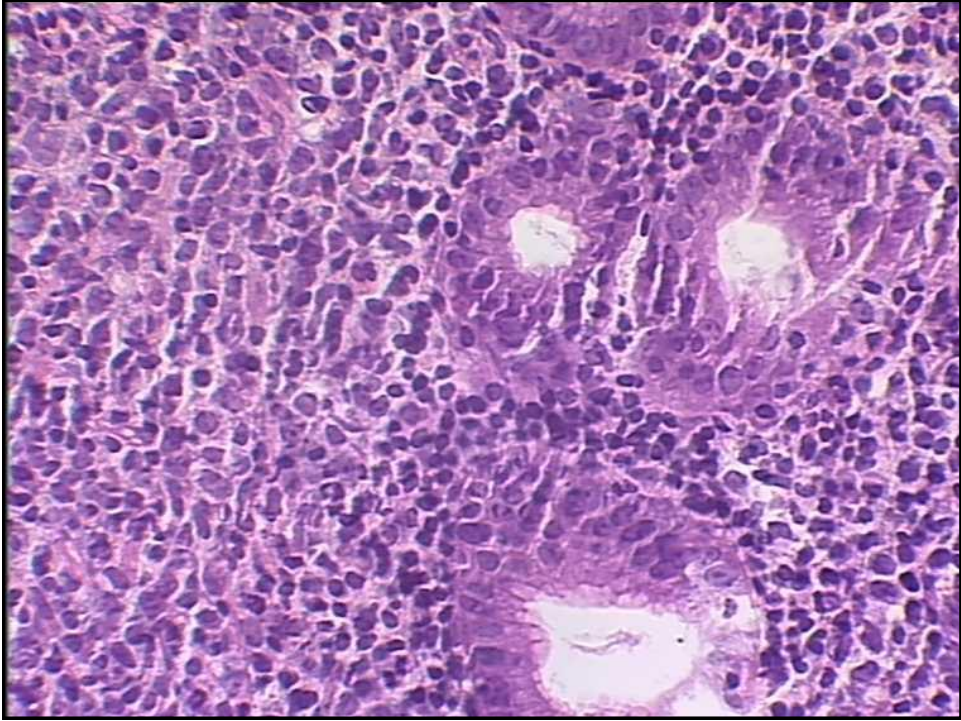
## Лимфоэпителиальные поражения LELs

Агрегаты из 3х и более клеток маргинальной зоны, замещающие и разрушающие эпителий

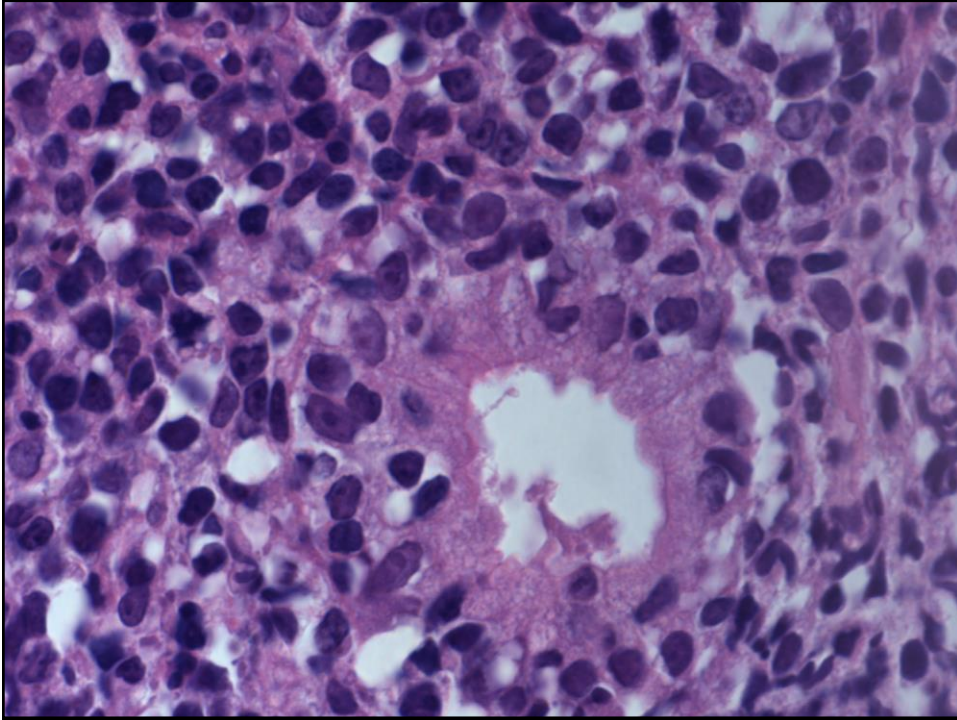
(часто также наблюдается эозинофильная дегенерация желез – оксифильные изменения)





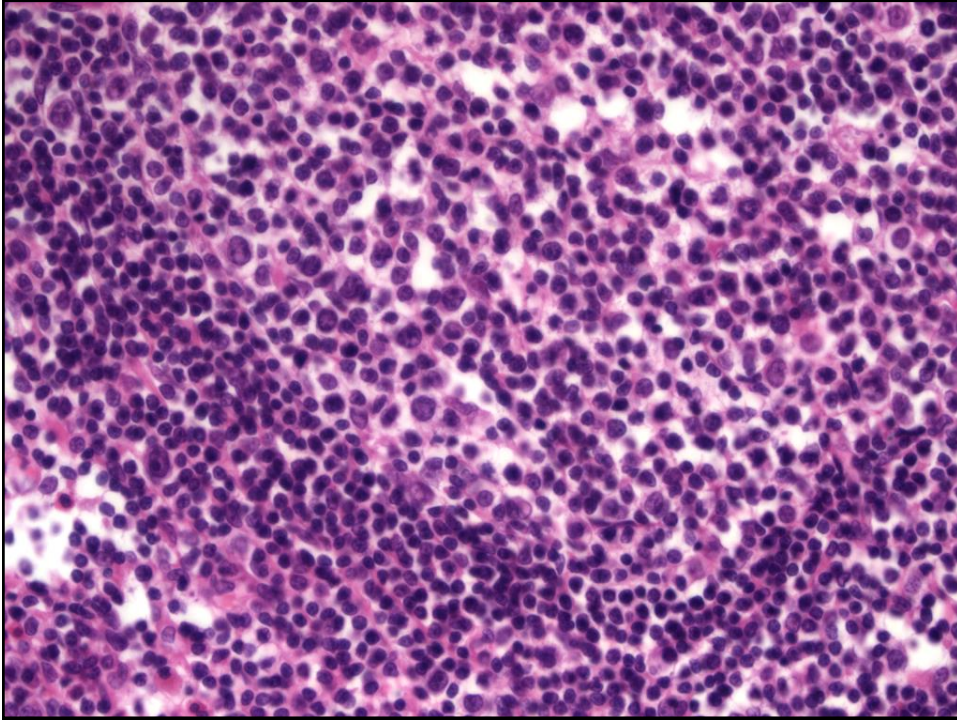






Лимфоидные фолликулы

- явления колонизации

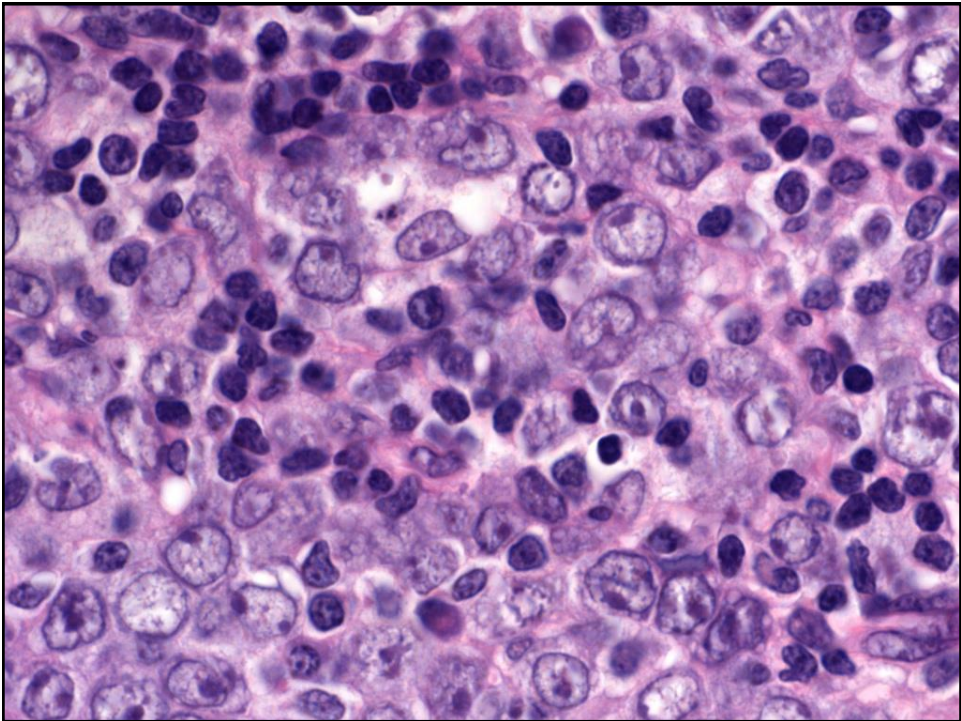
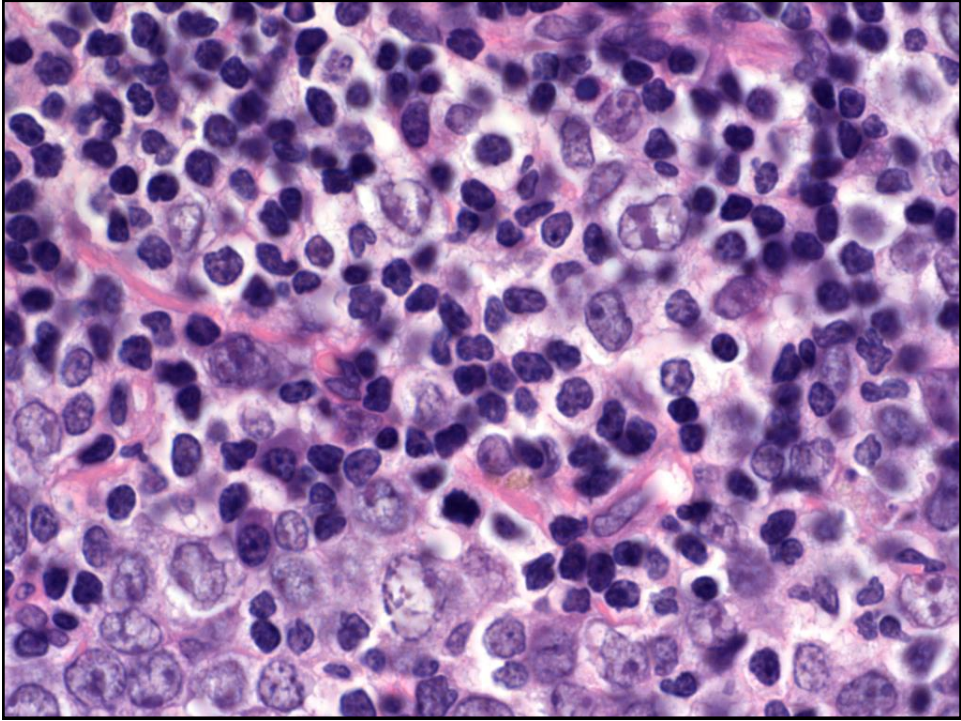


## Наличие крупных клеток с бластной морфологией ядер

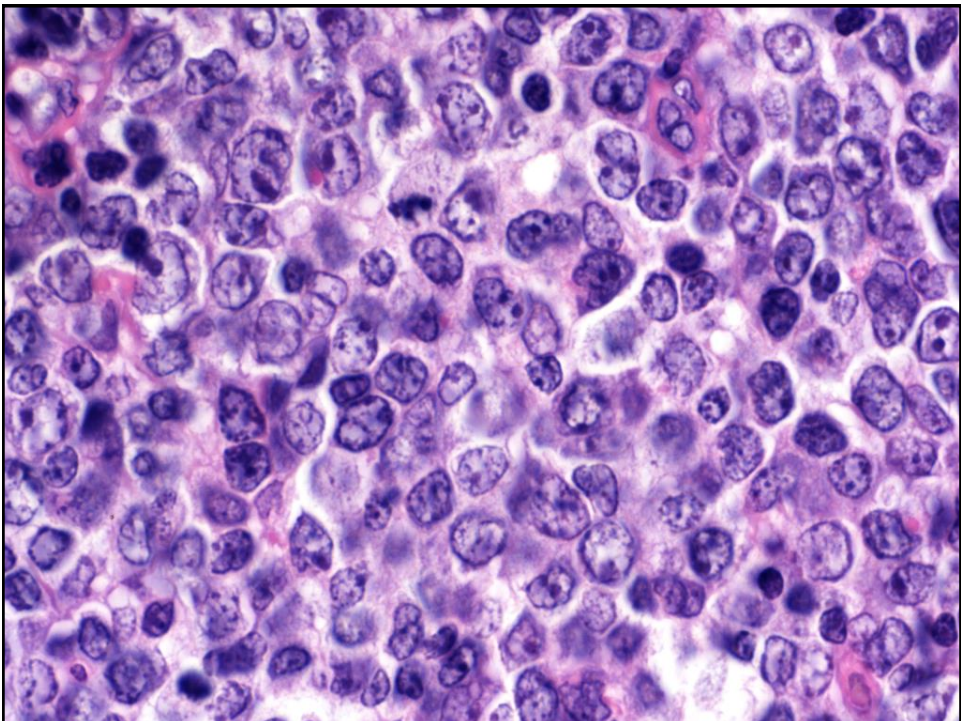
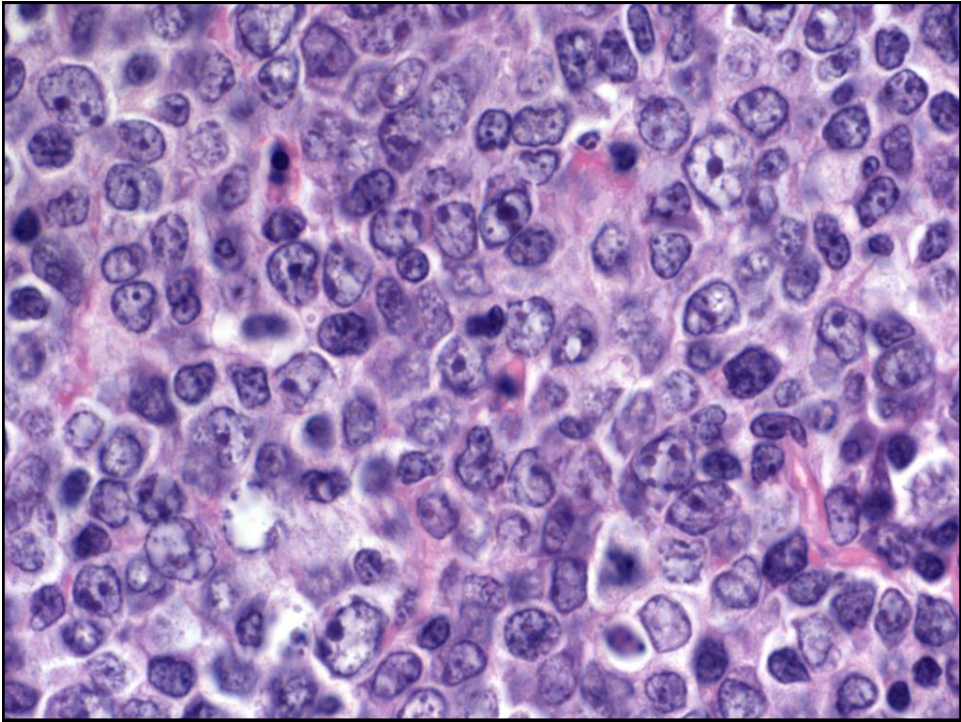
Исторически (ранее): *low-grade* и *high-grade* MALT лимфомы в зависимости от соотношения крупных и мелких клеток и наличия LELs, образованные крупными бластными клетками.

***HG-MALT***омы перешли в диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы (развившиеся, вероятно, из MALT лимфом путем крупноклеточной бласт-трансформации – ***НО***: надо доказывать молекулярно-генетическое родство мелкоклеточного и крупноклеточного опухолевых клонов).

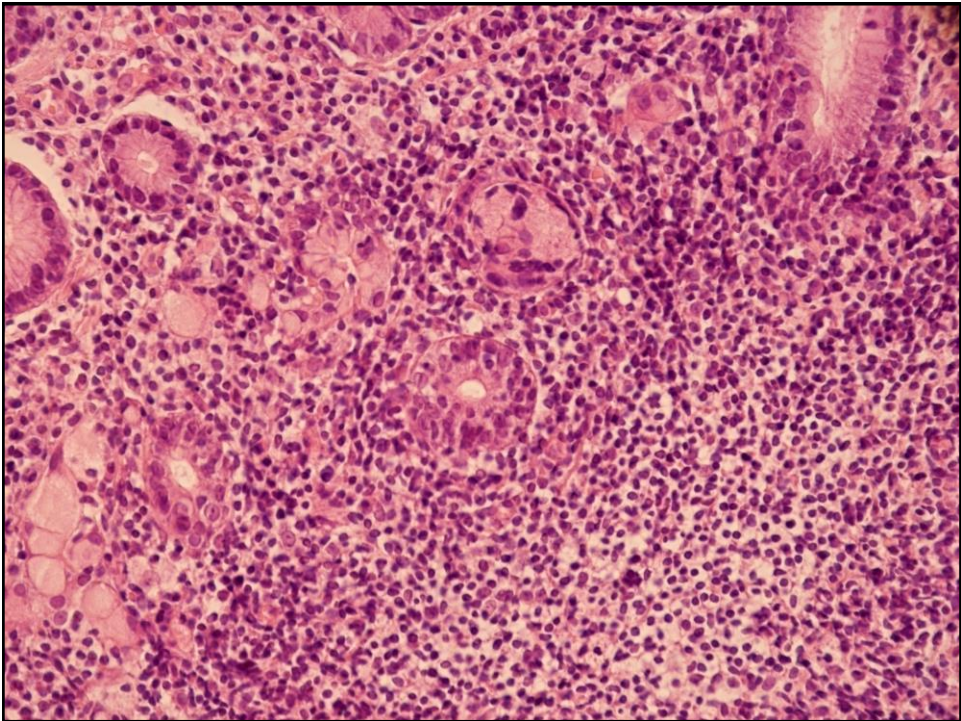
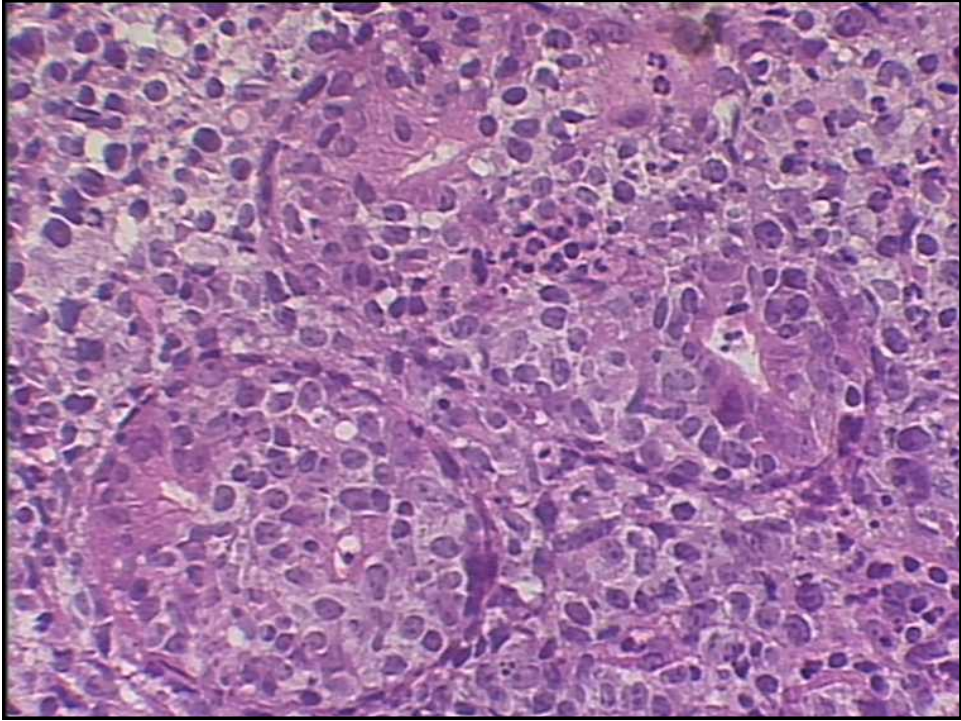












## Дифференциальная диагностика MALT-лимфомы желудка с хроническим гастритом, сопровождающимся гиперплазией лимфоидной ткани

	Хронический гастрит, ассоциированный с Нр-инфекцией	MALT-лимфома желудка
Клеточный состав:		
-Плазматические клетки	++	+++
-СЯЛ, эозинофилы	+++	++/+
-Лимфоидные клетки	+ / ++	+++
Атипия лимфоидных элементов	слабая	Умеренная, выраженная
«Плотность» инфильтрата	+ / ++	+++
Лимфоэпителиальные поражения	- / +	+
Реактивные лимфоидные фолликулы	+	+ (с явлениями колонизации)

## Дифференциальная диагностика с другими лимфомами

Фолликулярная лимфома (редко! Первичная, чаще – вторичное вовлечение при генерализации)

Лимфома зоны мантии

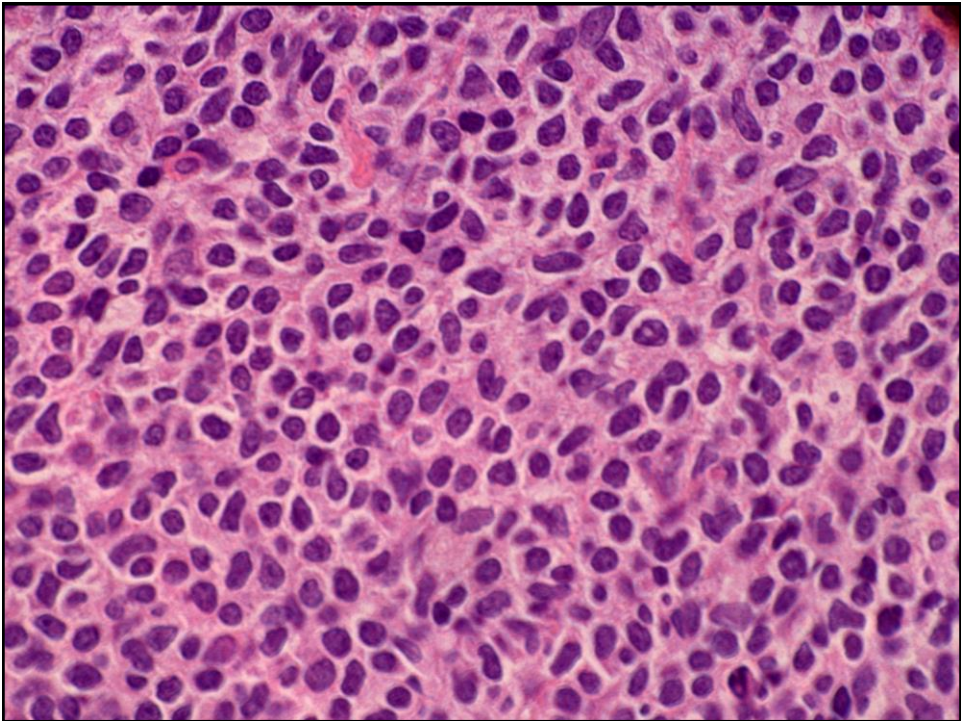
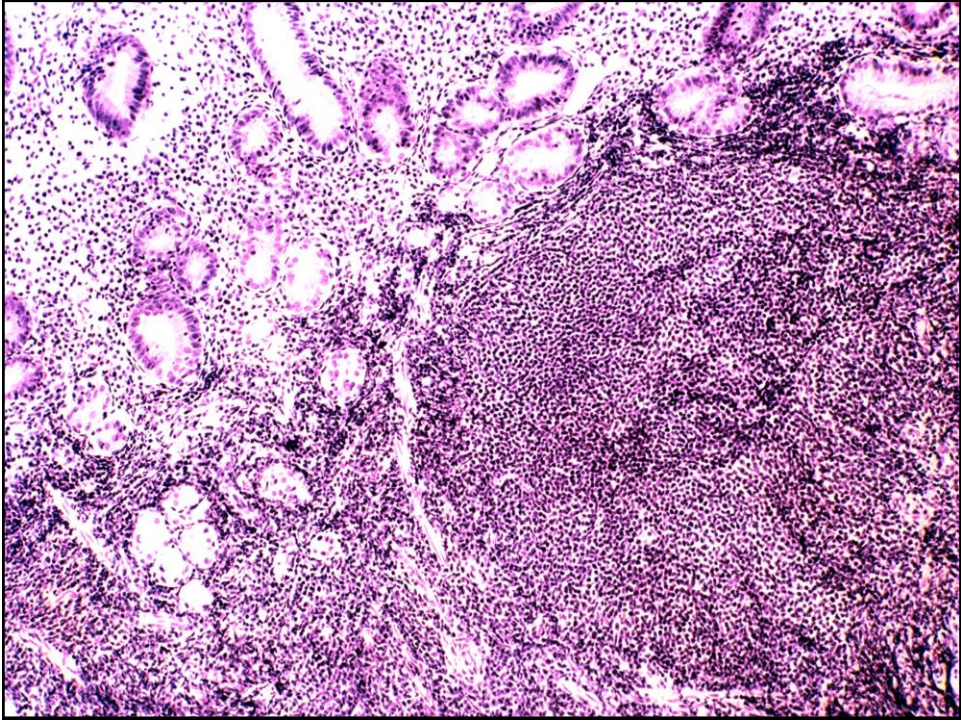
В-ХЛЛ

Плазмноклеточная опухоль (плазмоцитома)

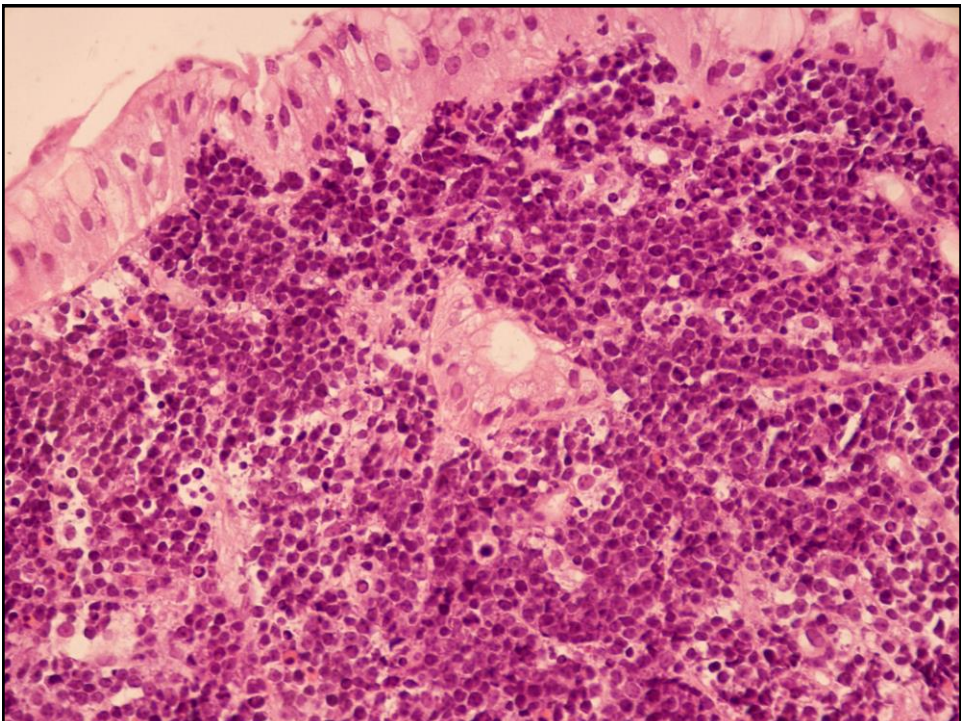
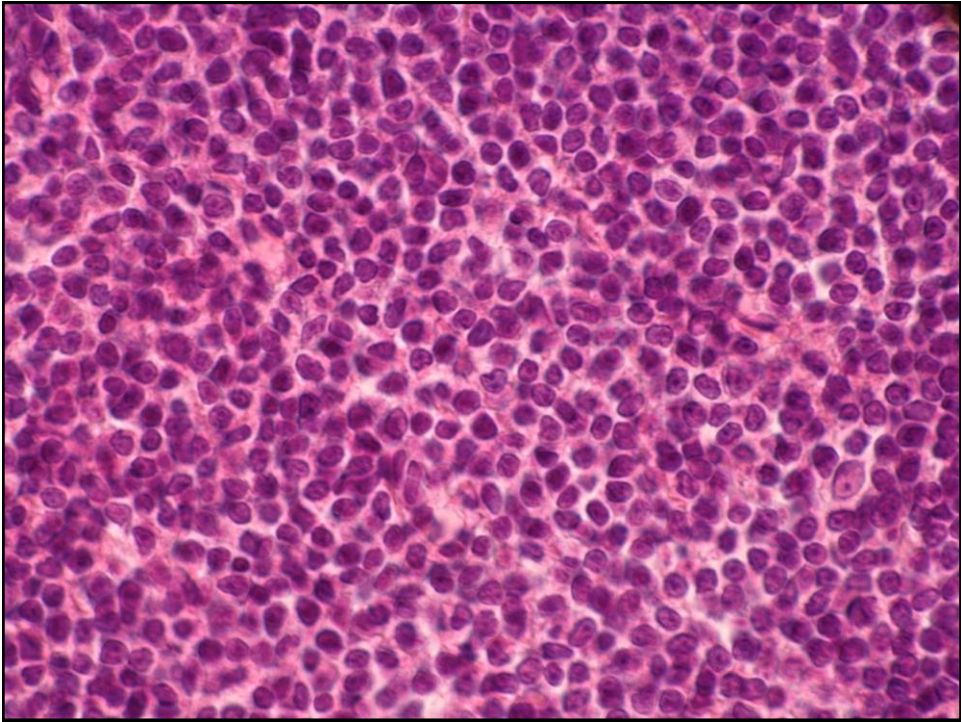
Лимфома Беркитта !! (это крупноклеточная лимфома)!! ? – искусственная деформация крупных клеток с бластной морфологией ядер может создавать впечатление мелкоклеточного инфильтрата.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с компонентом MALT лимфомы



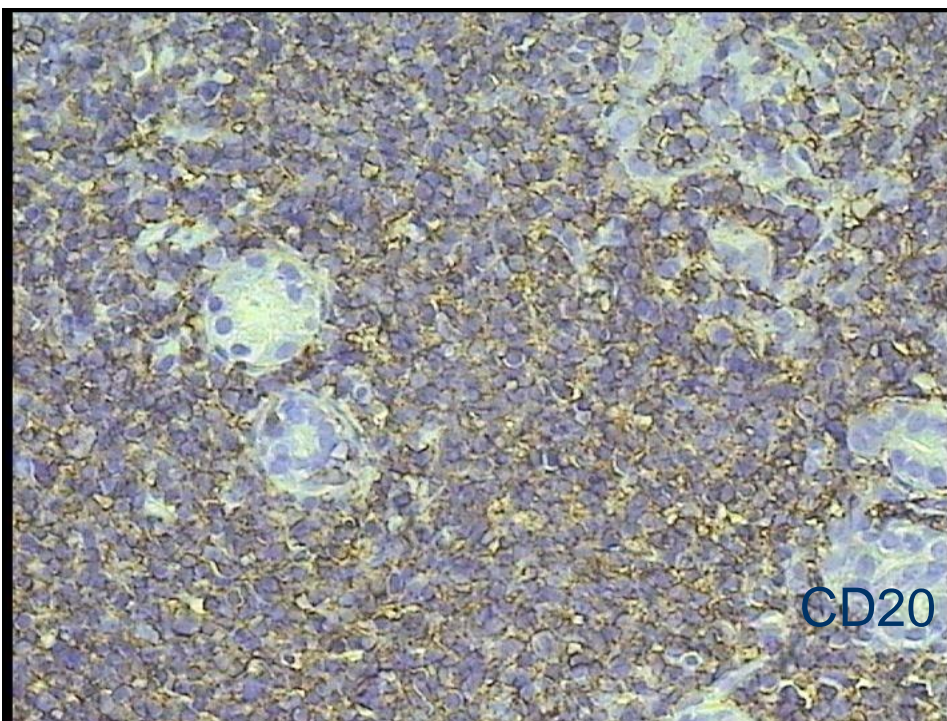




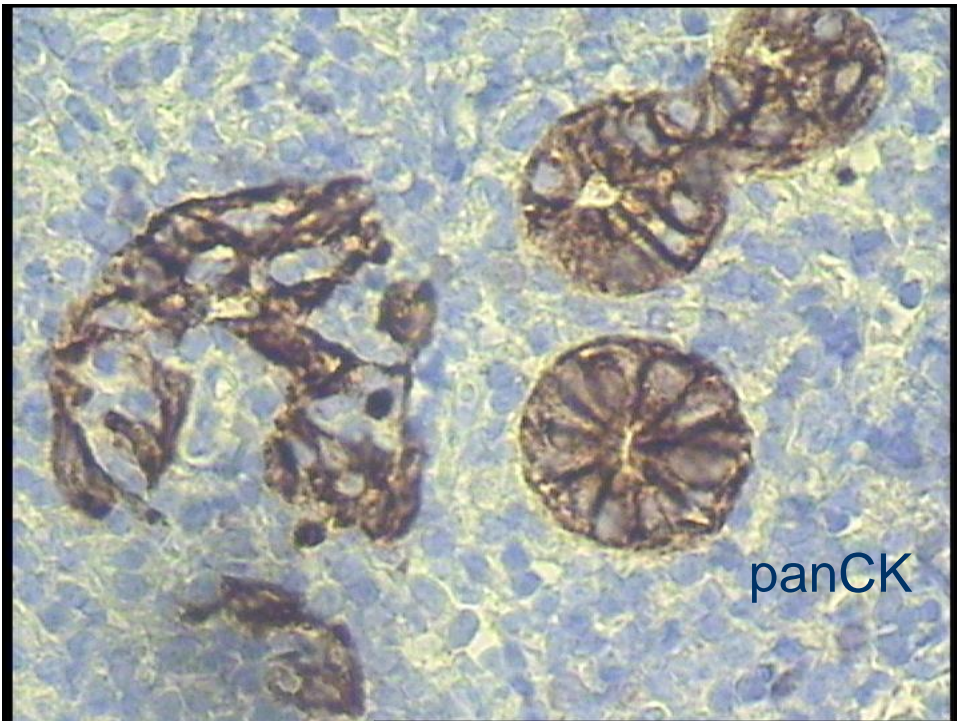
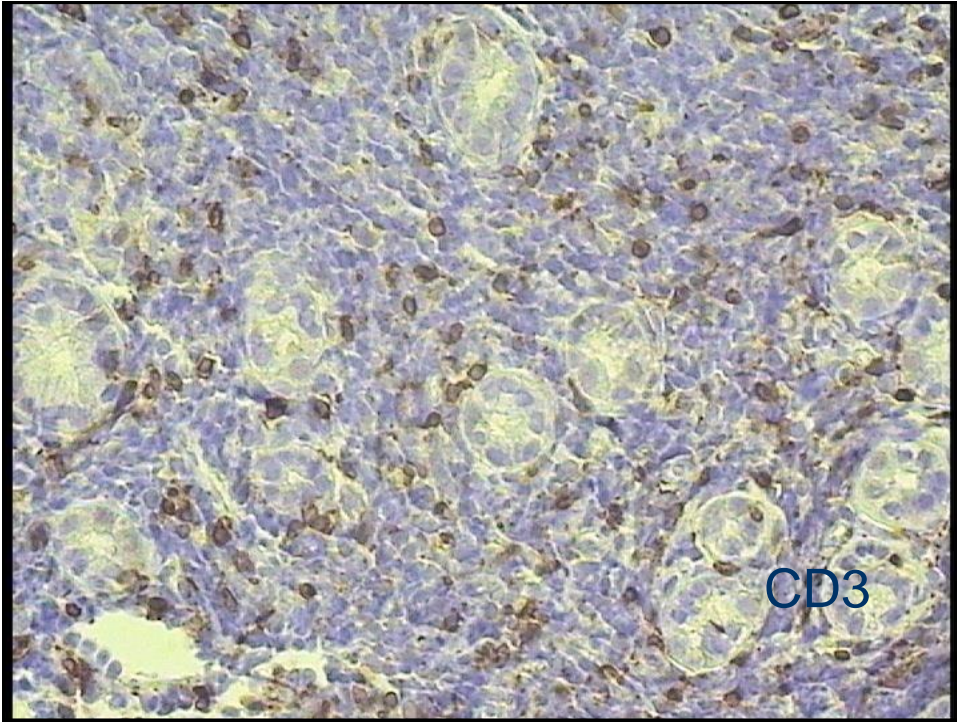


## Иммунофенотип MALT-лимфомы желудка.

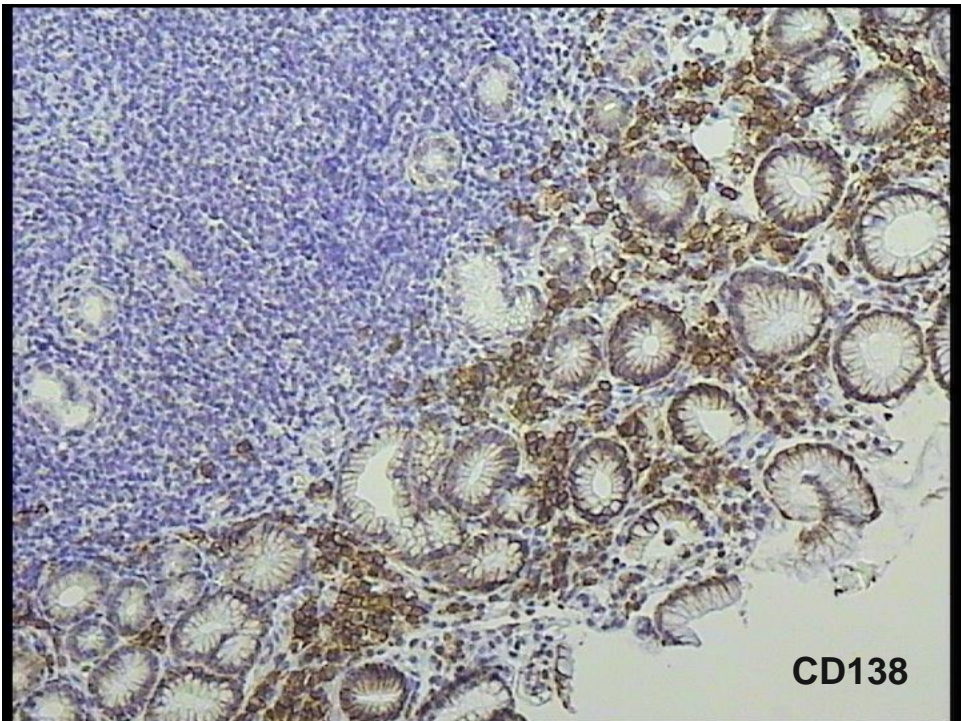
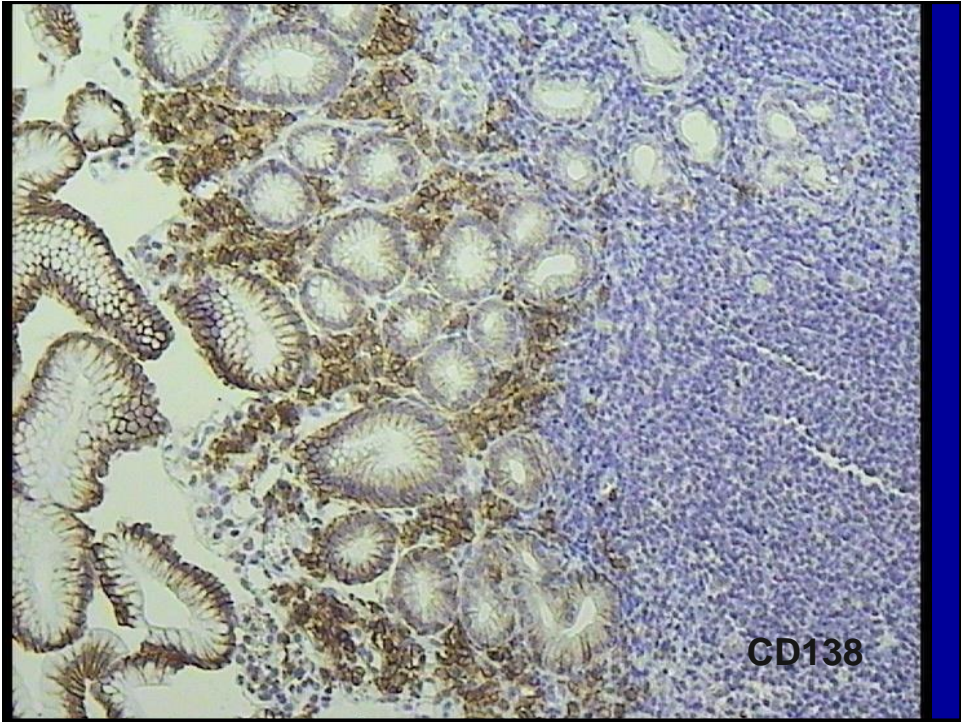
- Специфические маркеры для MALT-лимфомы желудка отсутствуют – **Диагноз исключения!**
- **IRTA1** – **новый, малодоступный маркер, специфичный для лимфом маргинальной зоны**
- **MNDA** – проверенный маркер, однако, лишь 61-75% MALT лимфом позитивны, при этом также позитивны около 10% фолликулярных лимфом
- Экспрессия IgM, реже IgA или IgG, рестрикция легкой цепи карра или lambda (в отличие от доброкачественных лимфоидных инфильтратов)
- CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, cyclinD1-, CD43+/-, BCL2+/-.
- Однако: редко CD5+, очень редко CD10+, но BCL6-



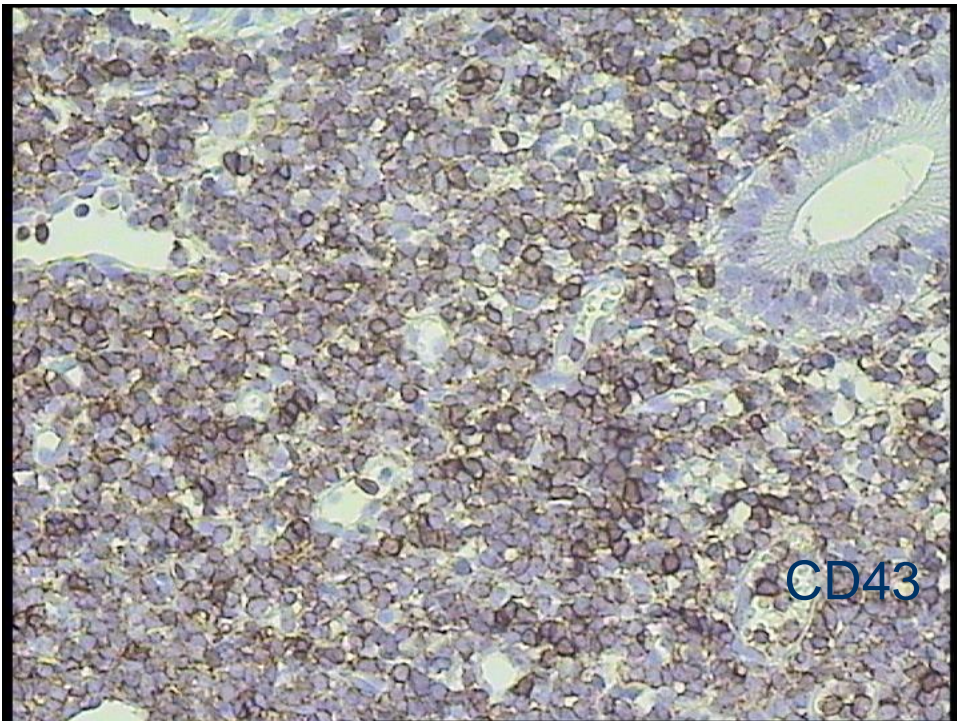
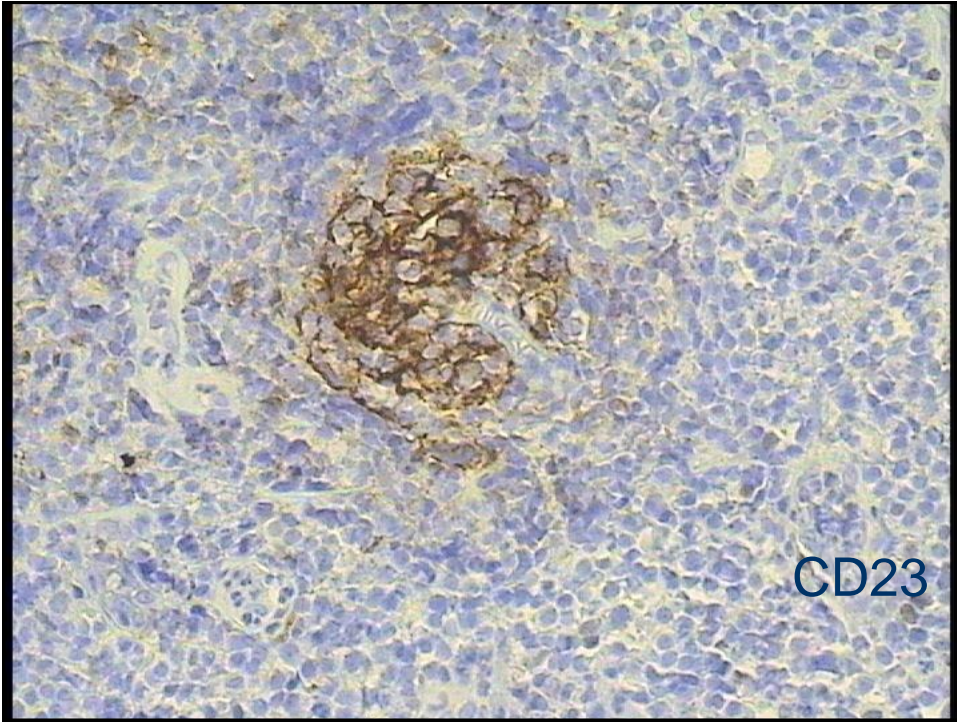




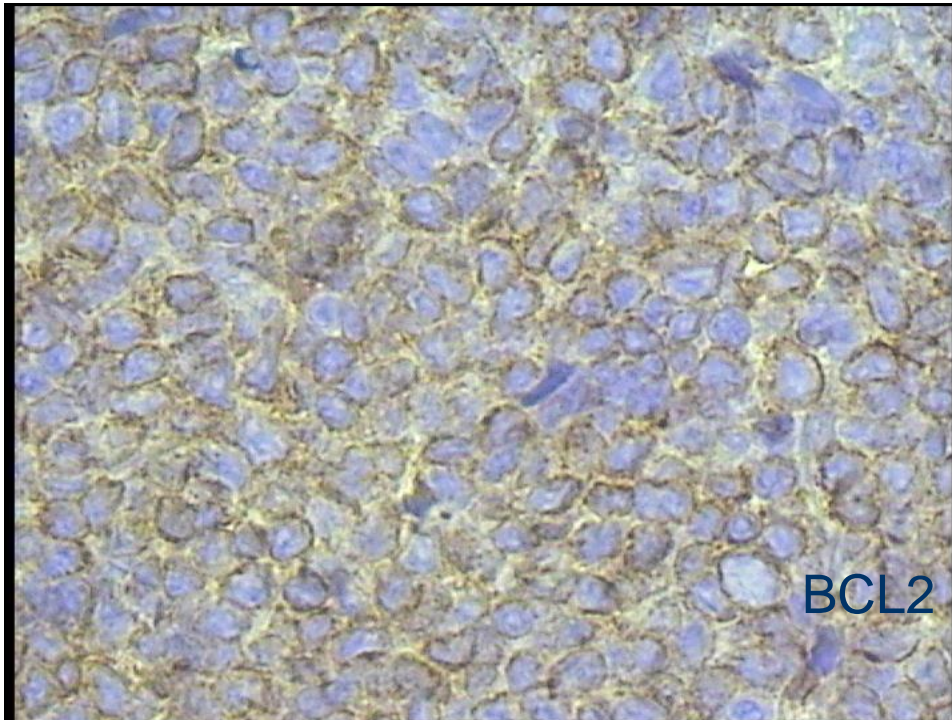










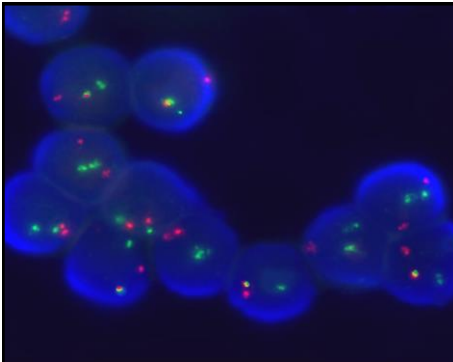


## Молекулярно-генетические исследования

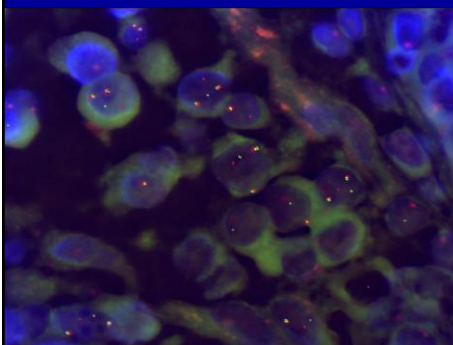
- Генетические исследования, в частности ПЦР-исследование реаранжировки генов IGH и гена T-клеточного рецептора (TCR) и флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH), являются ценными диагностическими инструментами, как для определения клональности в В-клеточных и Т-клеточных пролифератах (в дифференциальной диагностике с реактивной гиперплазией), так и в установлении транслокаций, ассоциированных с некоторыми опухолями. В подавляющем большинстве случаев молекулярное исследование на наличие клональности реаранжировки генов тяжелых цепей Ig позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз MALT лимфомы.

## Молекулярно-генетические исследования

- Транслокация  $t(11; 18)(q21; q21)$  общая для MALT лимфомы. Экспрессия API2 представляет активность некоторых каспаз, ген-партнер MALT1 активирует NF- $\kappa$ B сигнальный путь. Результат поломки - продукция химерного белка BIRC3-MALT1.
- Кроме того, и другие транслокации обнаруживаются в MALT лимфоме, такие как  $t(1; 14)(p22; q32)$ ,  $t(14; 18)(q32; q21)$  и  $t(3; 14)(p14.1; q32)$ , что сопровождается нарушением транскрипционной дерегуляции BCL10, MALT1, FOXP1. В частности, гиперэкспрессию BCL10 можно выявлять с помощью иммуногистохимического метода исследования.
- Случаи MALT лимфомы с  $t(11; 18)$  являются резистентными к антихеликобактерной терапии.

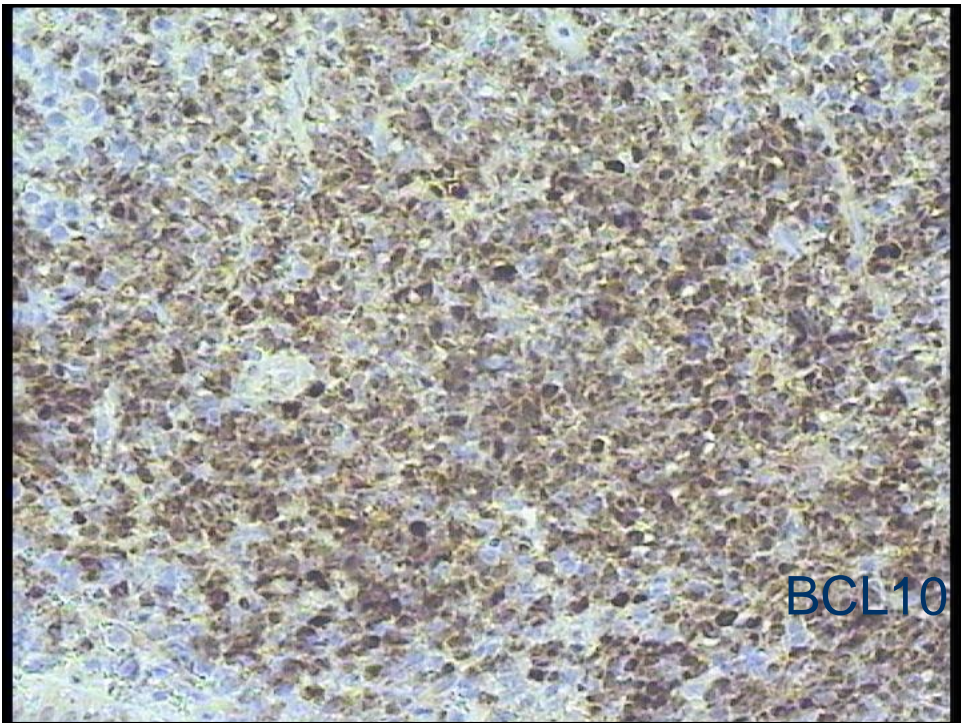
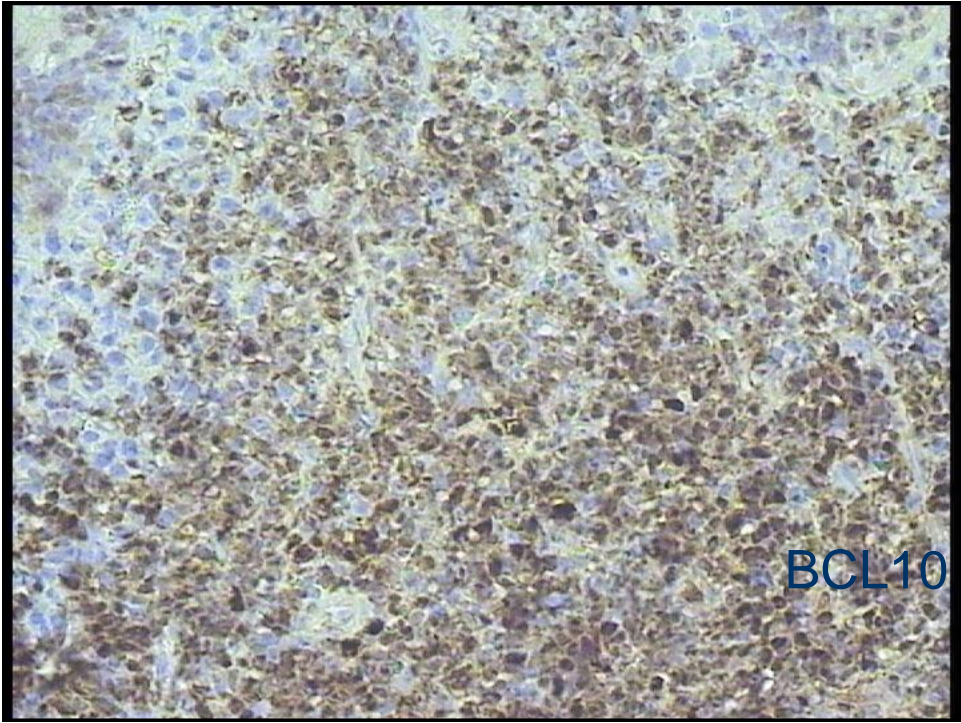


Применение пробы, основанной на принципе break apart (точки отрыва) :  
1 слитный, 2 отдельных сигнала



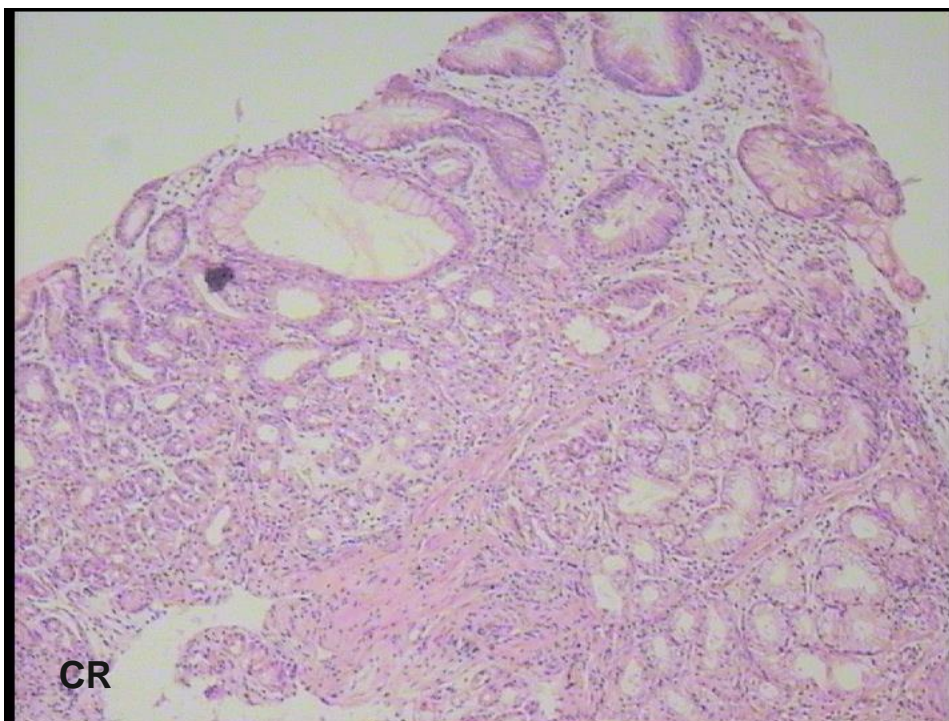
Применение пробы с двойным слиянием:  
2 слитных желтых, 2 отдельных сигнала



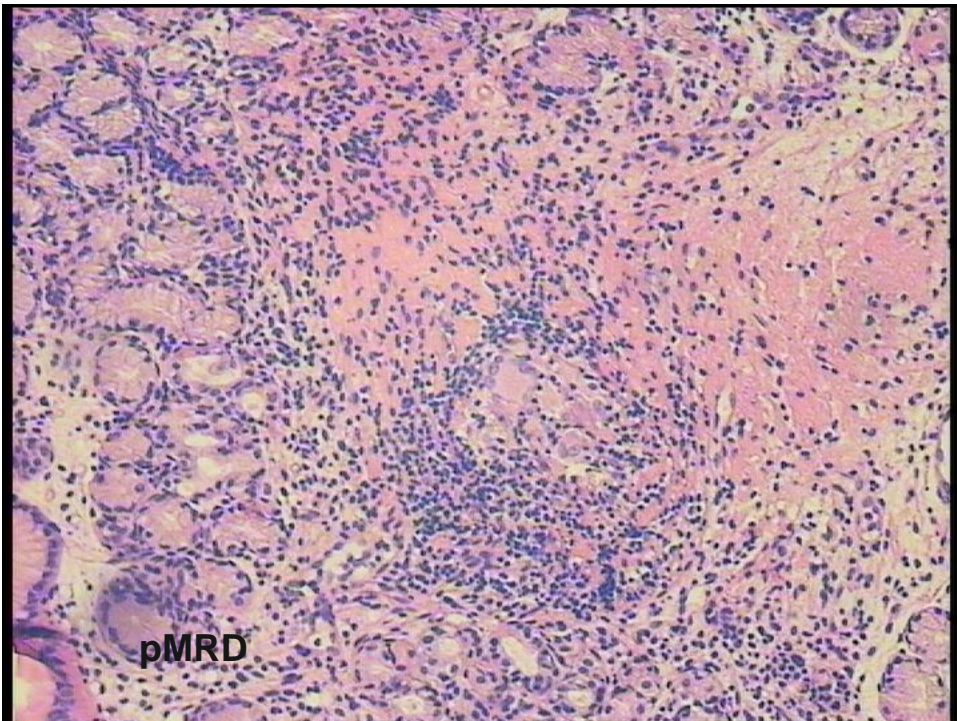
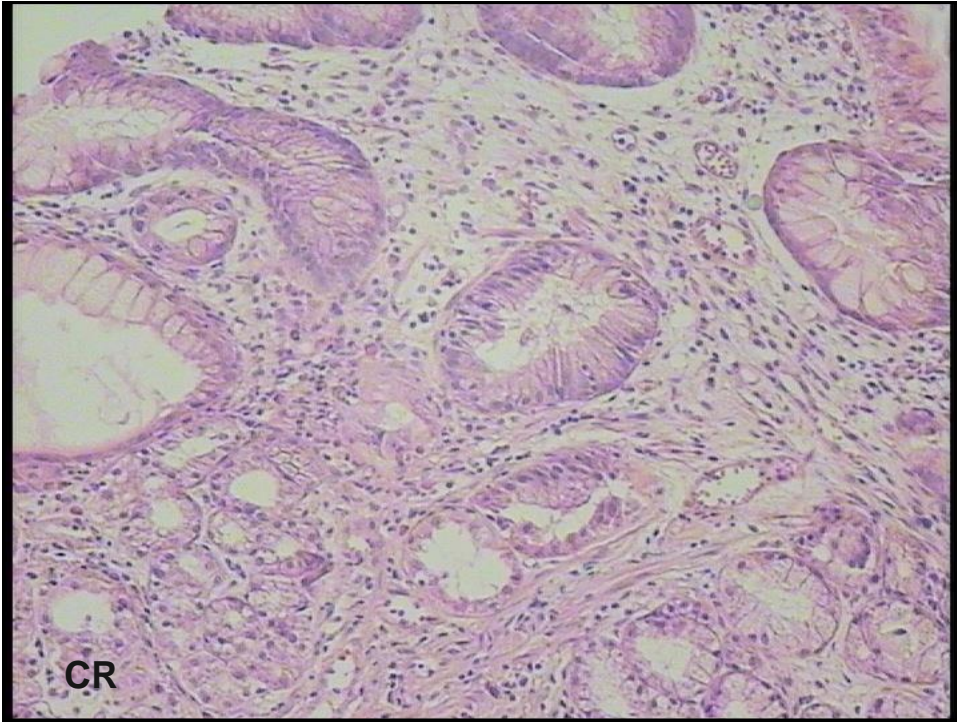


GELA система гистологической градации для оценки лечебного патоморфоза MALT лимфомы желудка

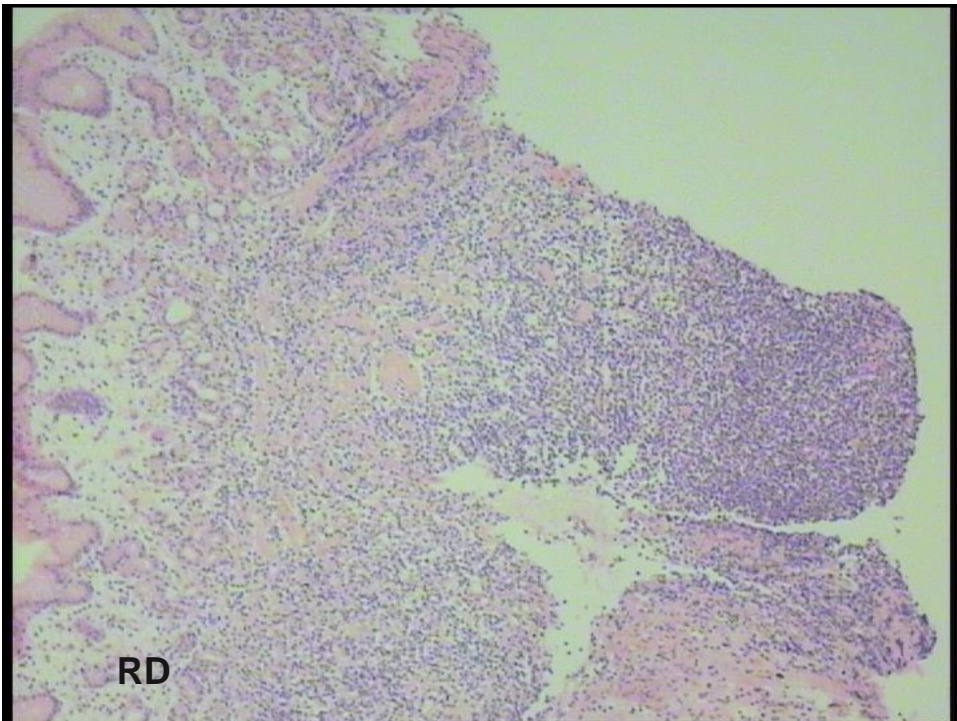
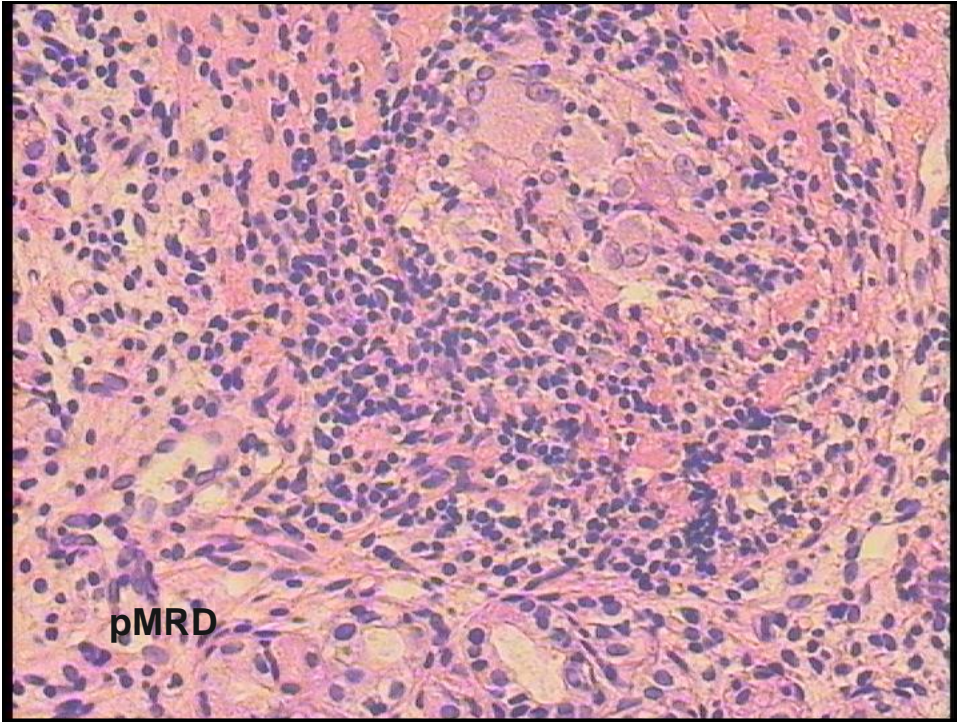
Степени выраженности лечебного патоморфоза	Лимфоидный инфильтрат	LEL	Стромальные изменения
CR (полная гистологическая ремиссия)	Отсутствует или рассеянные плазматические клетки и небольшие лимфоидные клетки в собственной пластинке слизистой	отсутствуют	Нормальная или «пустая» собственная пластинка слизистой и/или фиброз
pMRD (возможно минимальная резидуальная болезнь)	Агрегаты лимфоидных клеток или лимфоидные нодулы в собственной пластинке/ мышечной пластинке и/или подслизистом слое	отсутствуют	«Пустая» собственная пластинка и/или фиброз
rRD (резидуальная болезнь)	«Плотный», диффузный или нодулярный инфильтрат, распространяющийся вокруг желез в собственной пластинке	Фокальные или отсутствуют	Фокально «пустая» собственная пластинка и/или фиброз
NC (без изменений)	«Плотный» диффузный или нодулярный	Имеются, «могут отсутствовать»	Без изменений



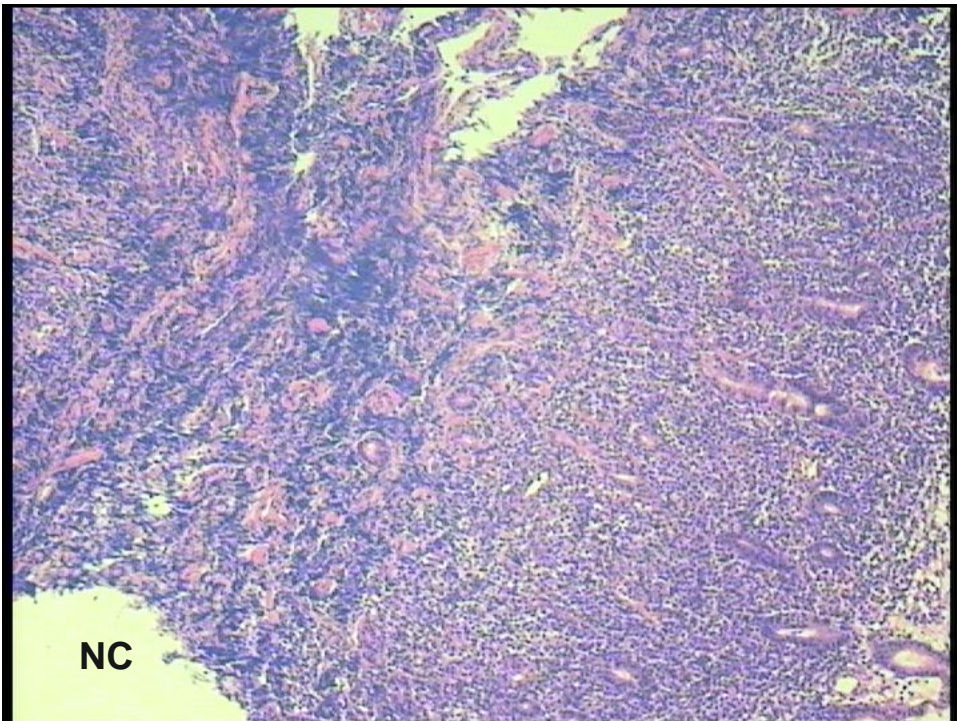
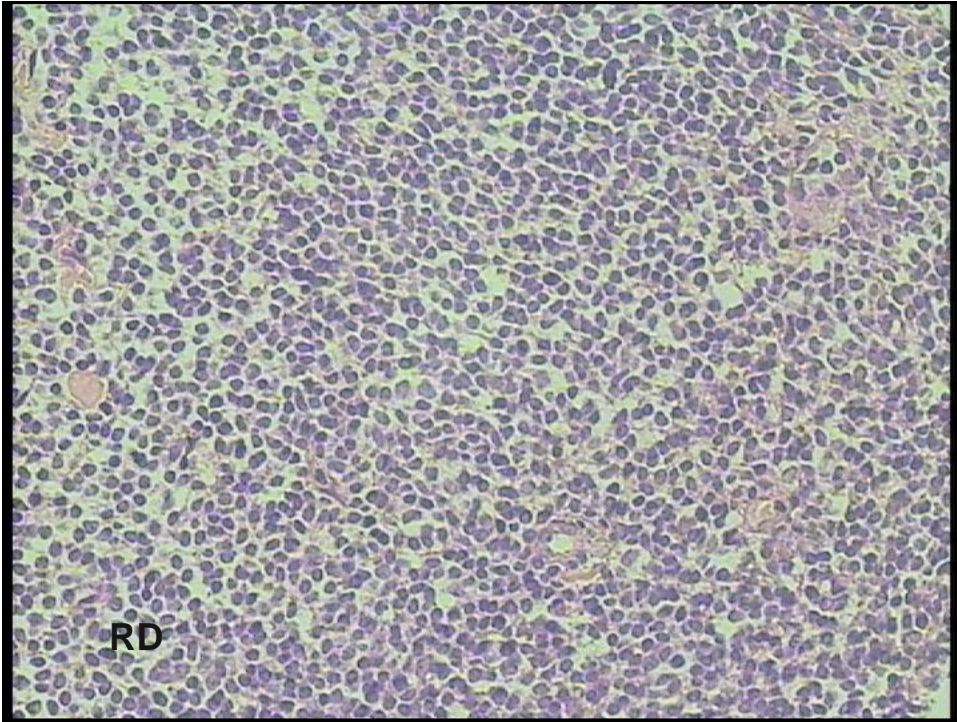




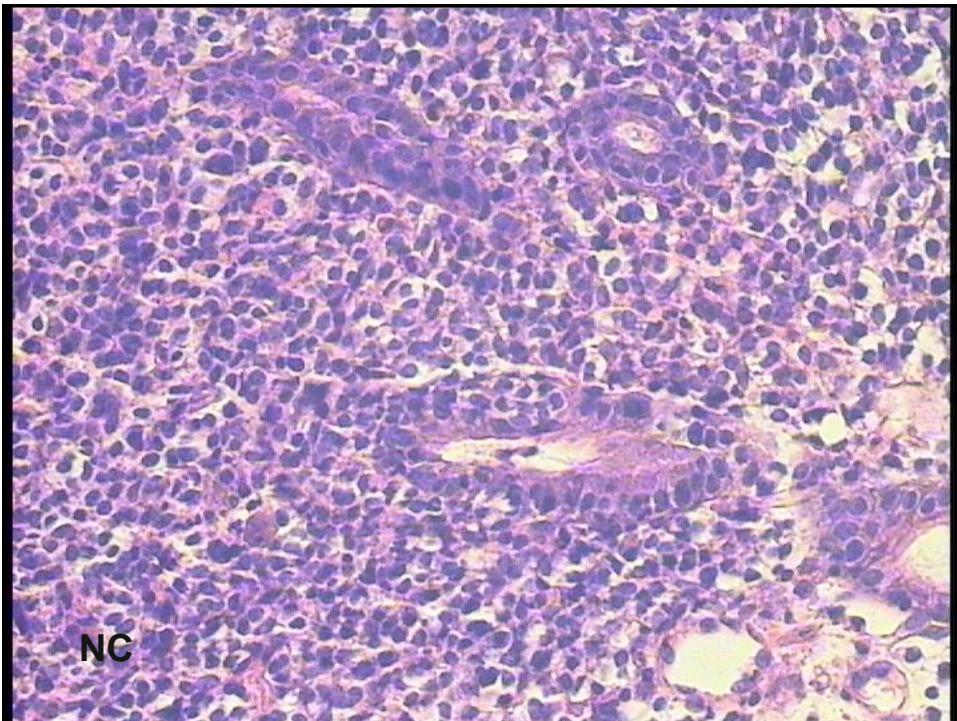
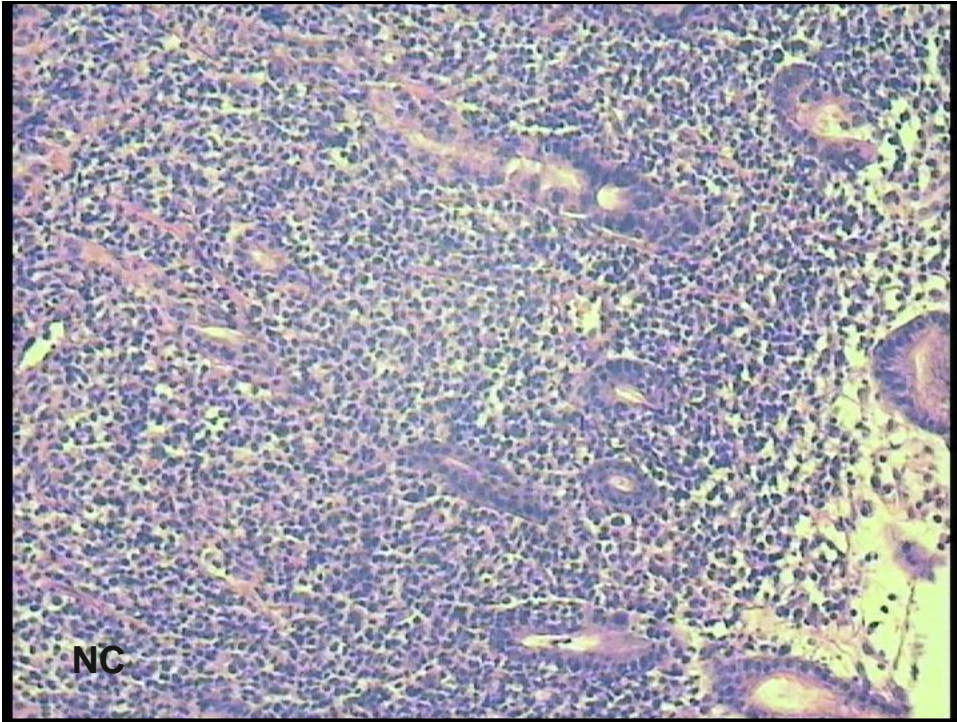














## Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома желудка

Этиология – иммунодефицит, в том числе у пожилых

ВИЧ-ассоциированные лимфомы: ДКБЛ и лимфома Беркитта

Возникновение:

- **De novo**
- путем трансформации из первичной MALT лимфомы (такие лимфомы могут «отвечать» на антихеликобактерную терапию)
- Использование классификации Hans (герминального и негерминального происхождения)

## Лимфома Беркитта

Типичная морфологическая картина: средний размер опухолевых клеток с округло-овальными ядрами, содержащими мелкие ядрышки, с ободком цитоплазмы; картина «звездного неба»; митозы, некрозы, апоптотические debris

ИГХ: CD20+, CD10+, BCL6+, **НО**: BCL2-, Ki67=100%

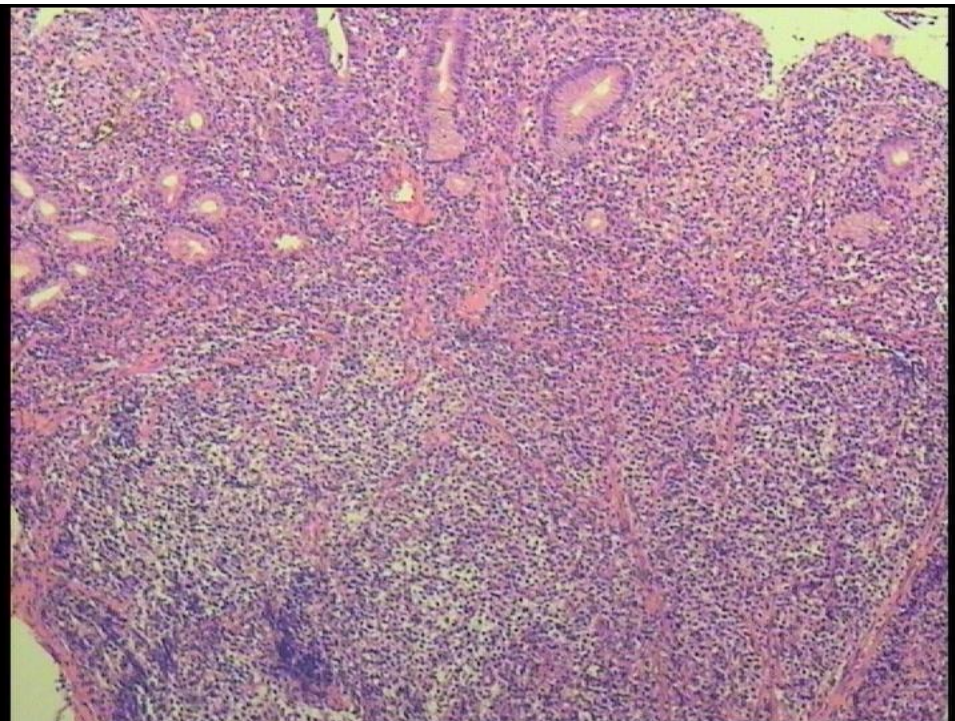
## Т-клеточные лимфомы

Очень редкие  
Гетерогенные  
Сходство с внежелудочными локализациями

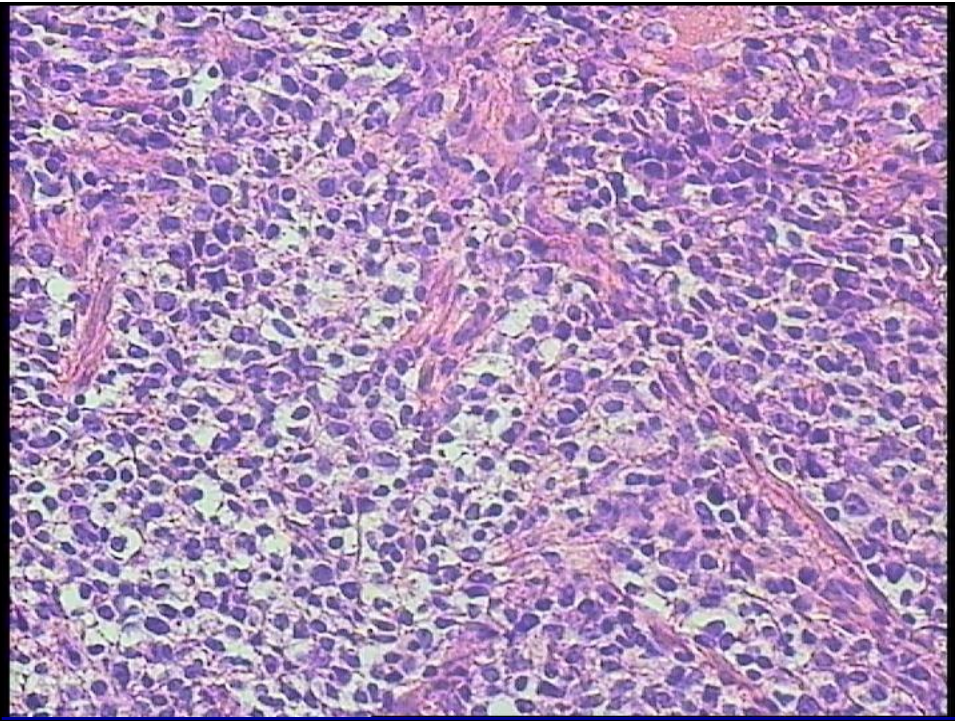
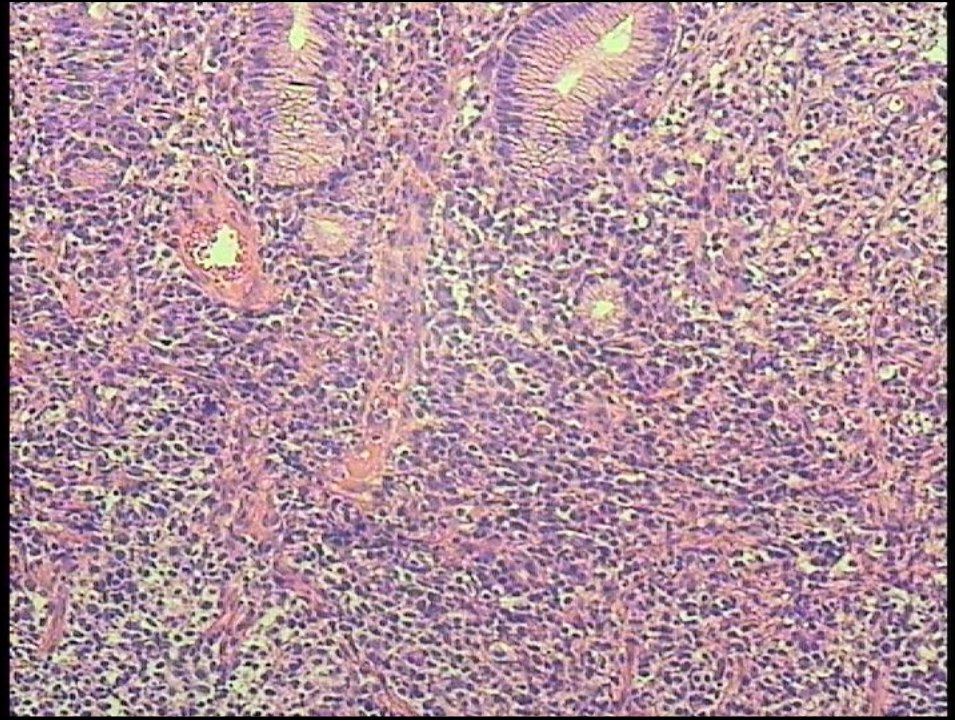
Наблюдения



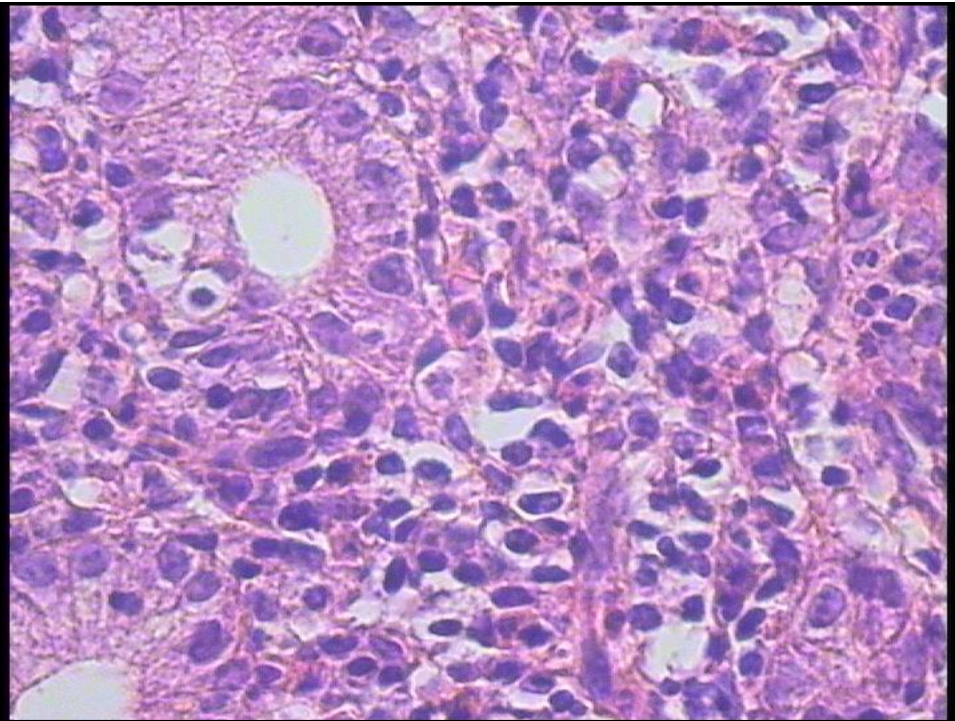
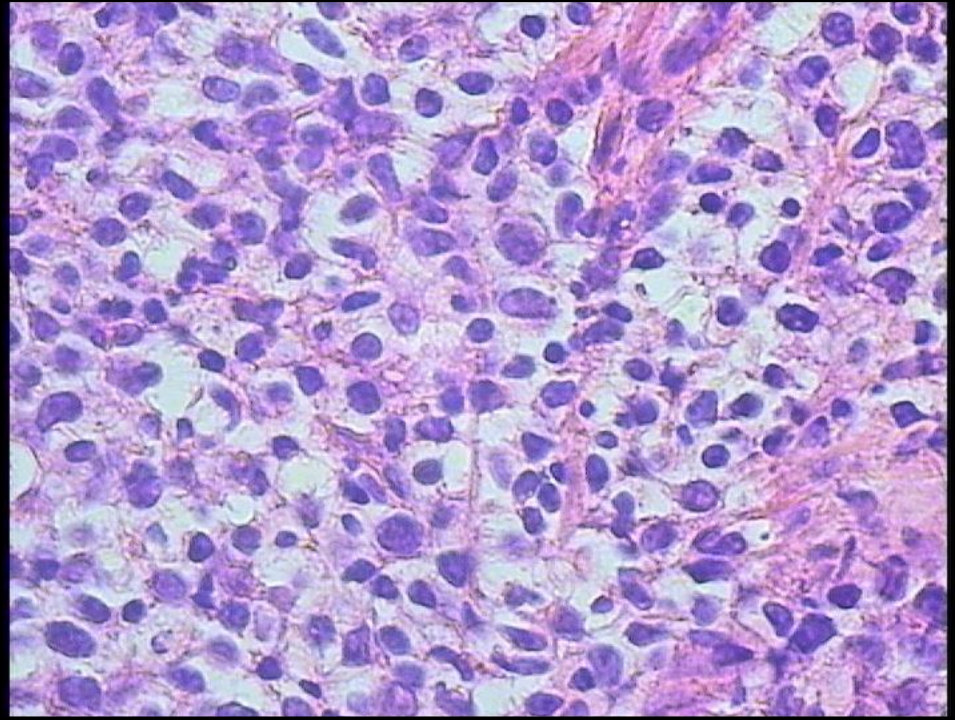
Случай №1



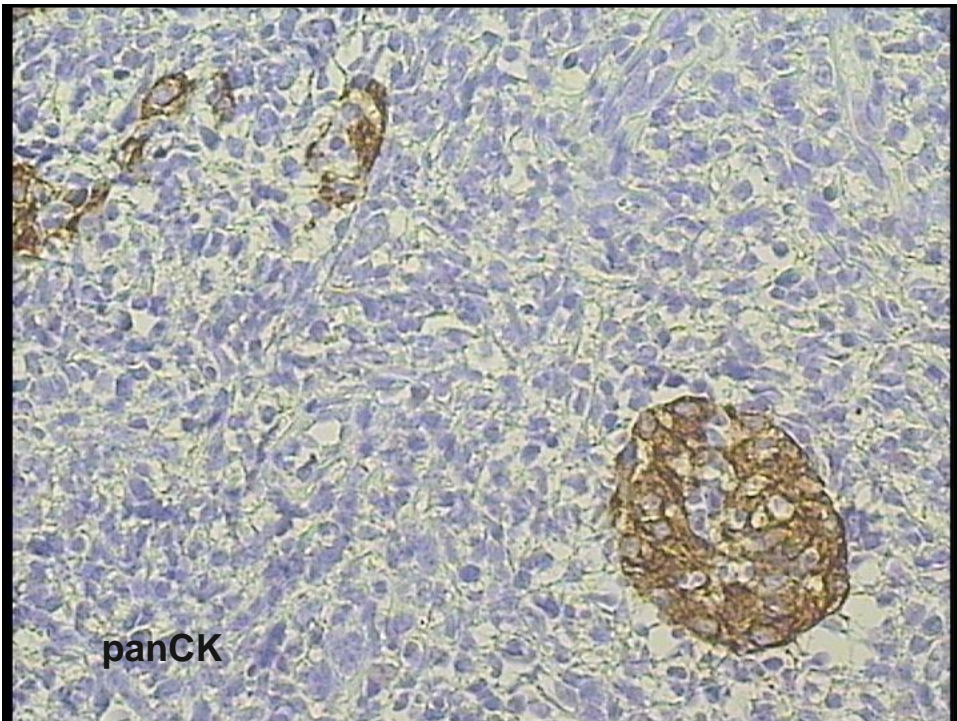
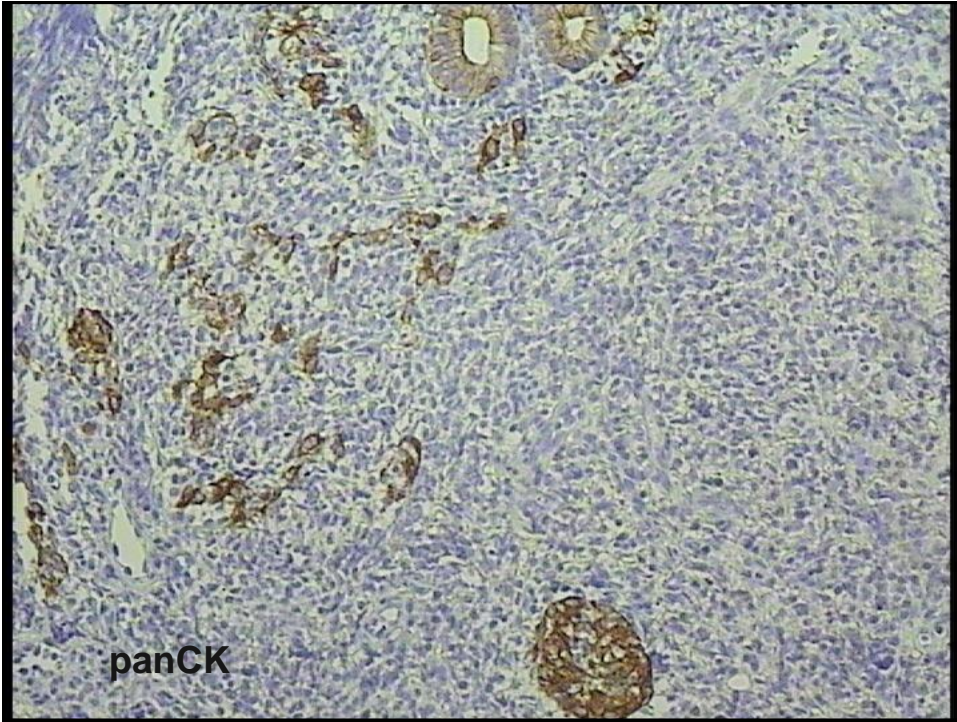




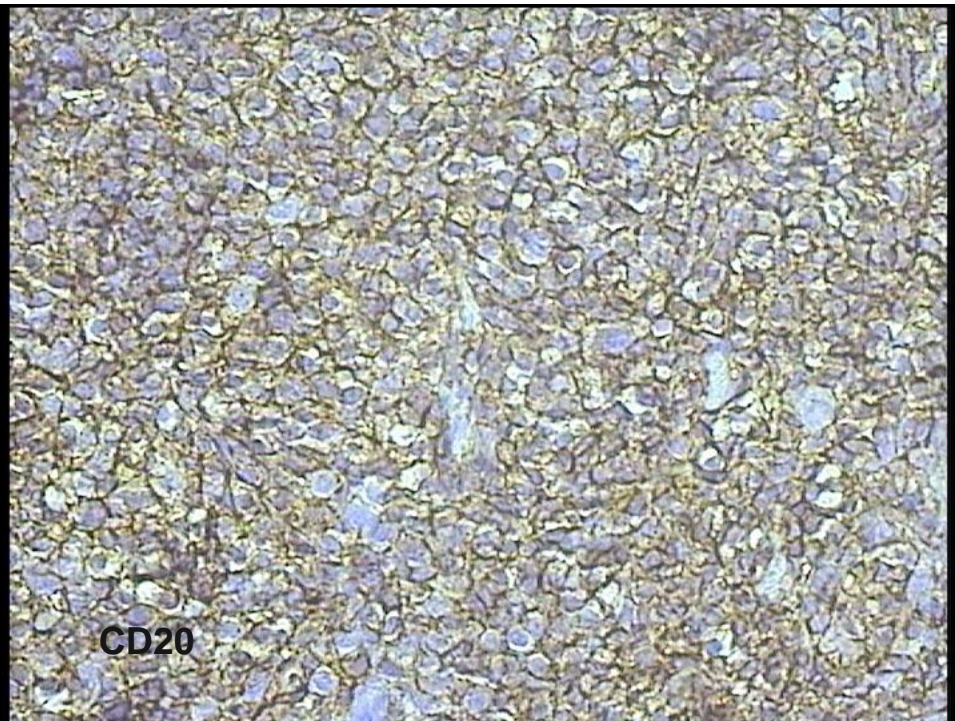
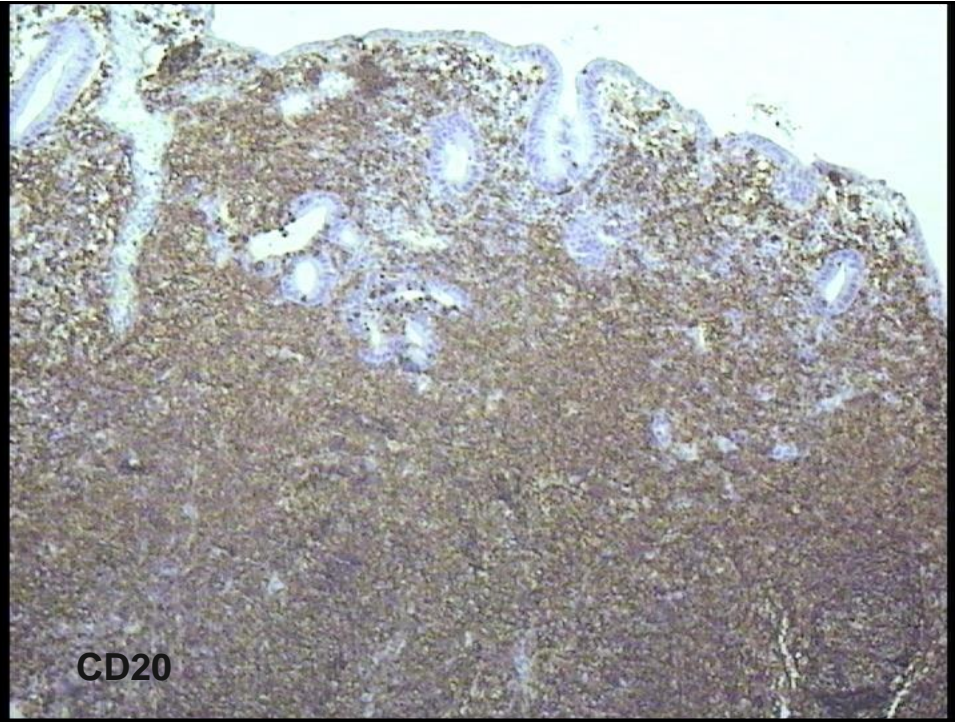




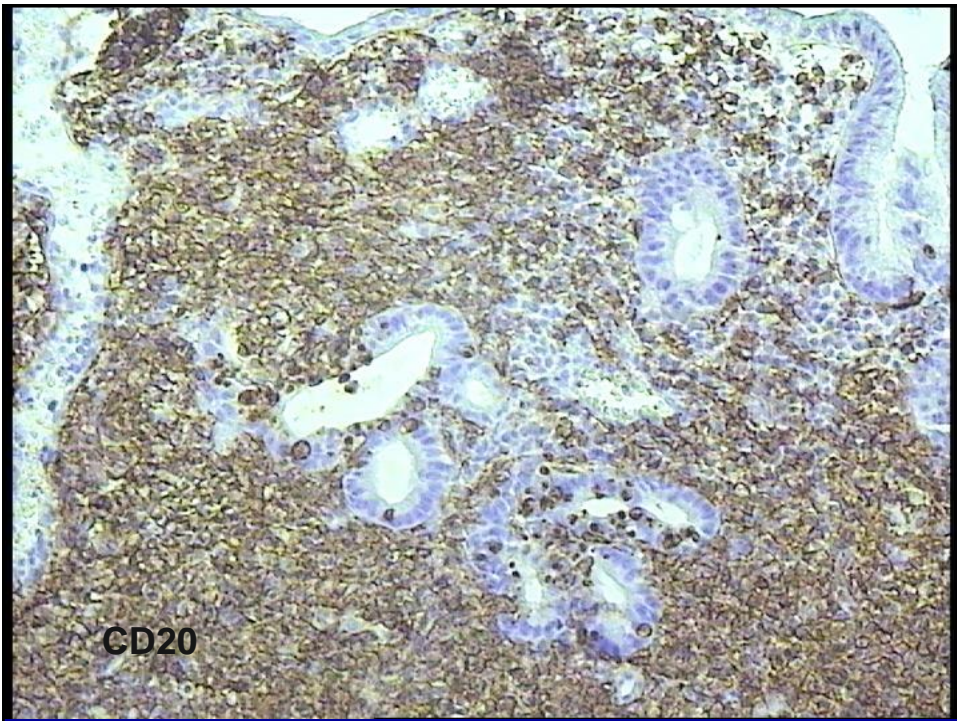
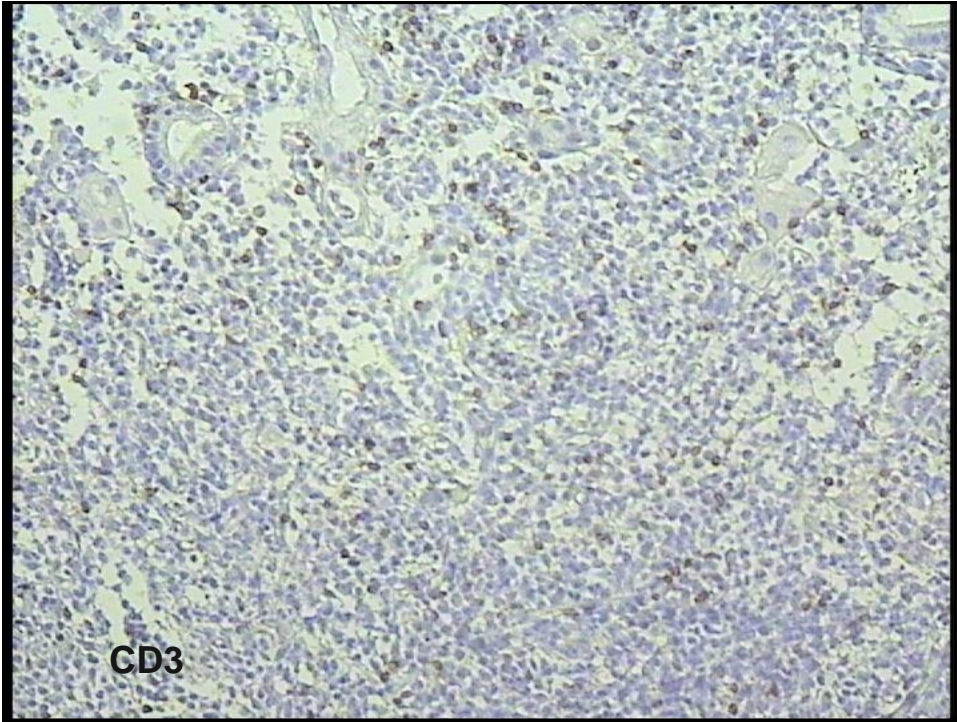




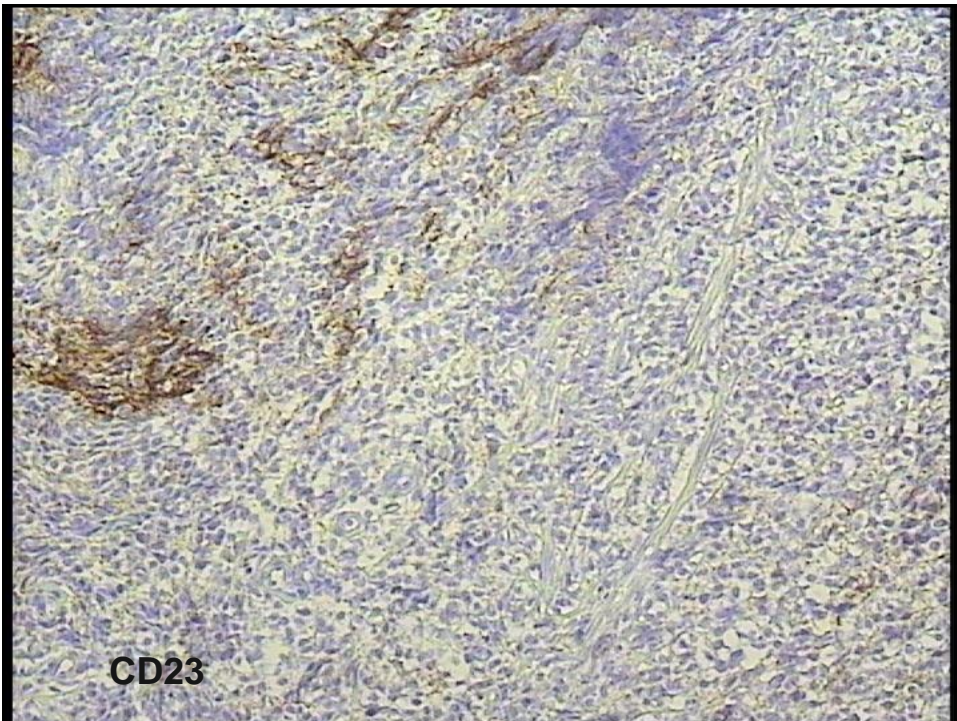
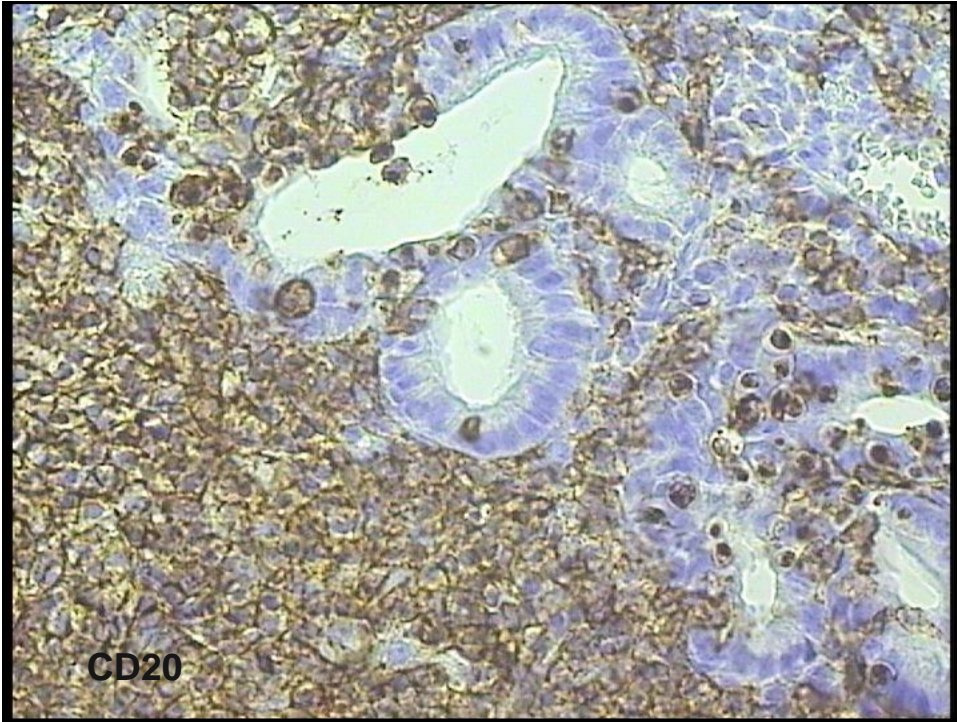




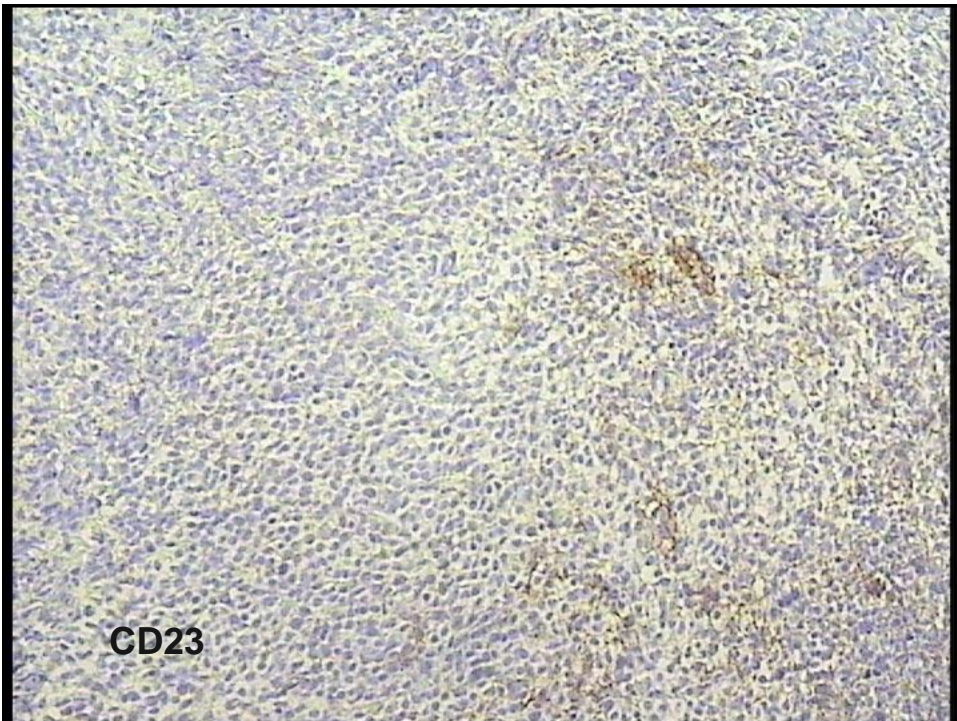
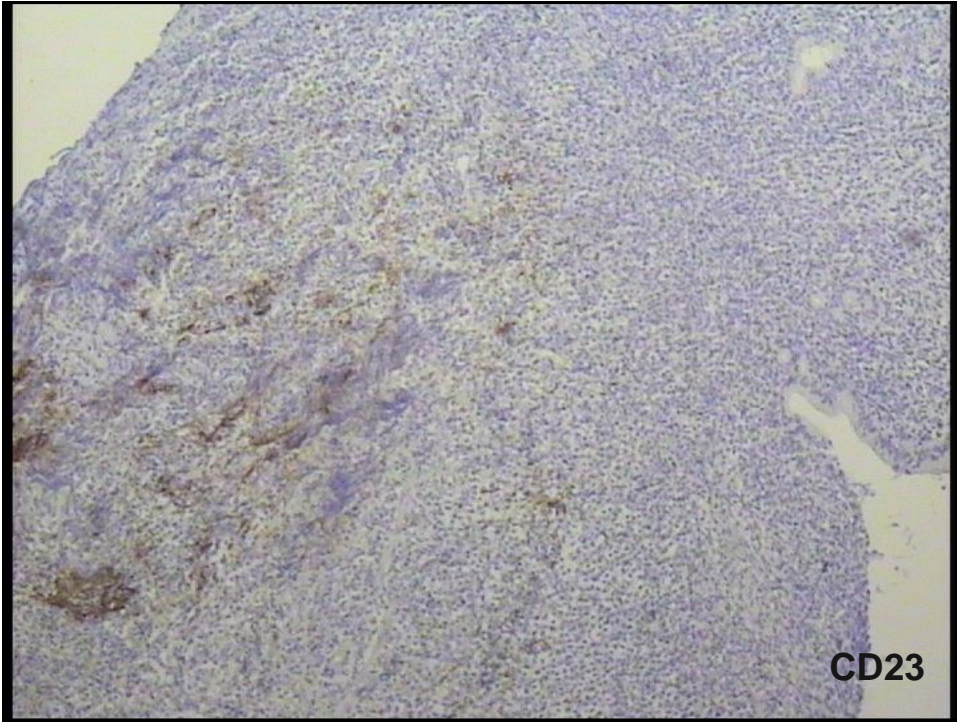




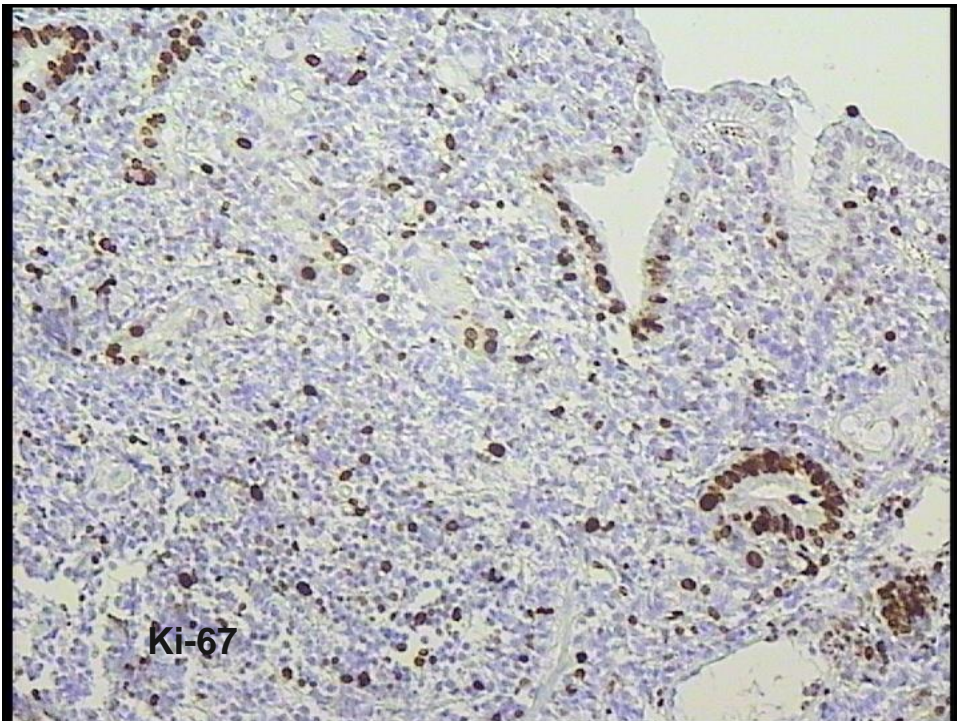
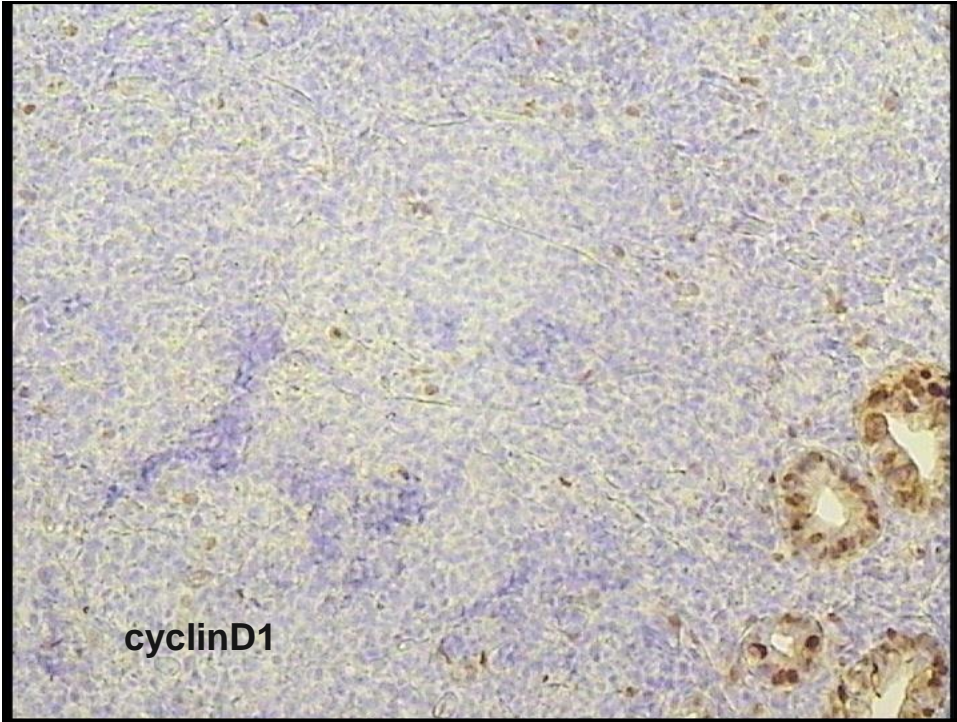




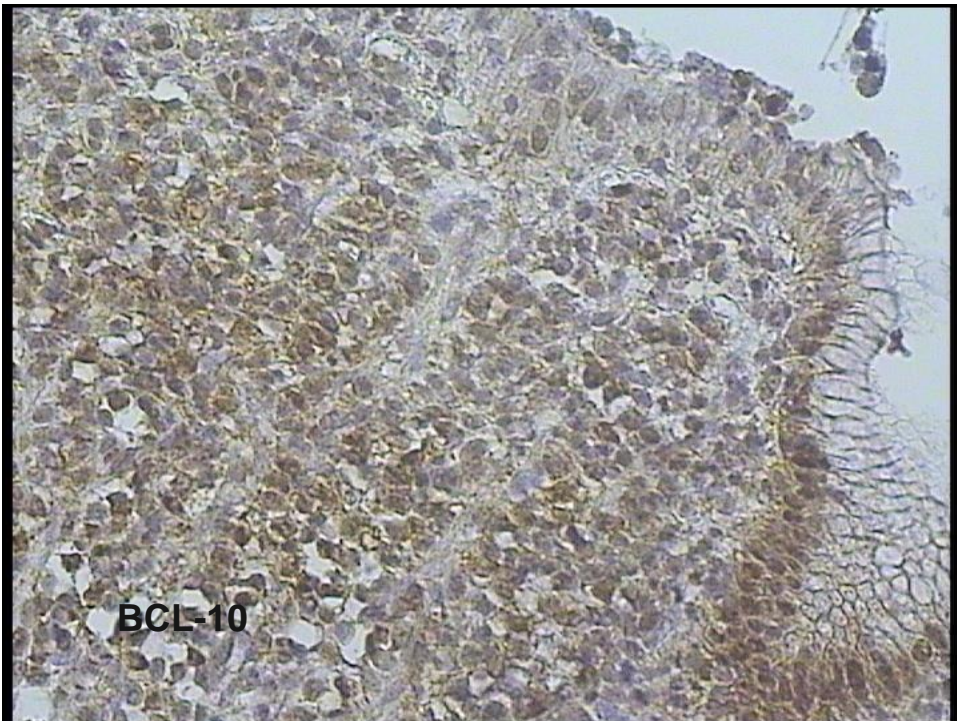
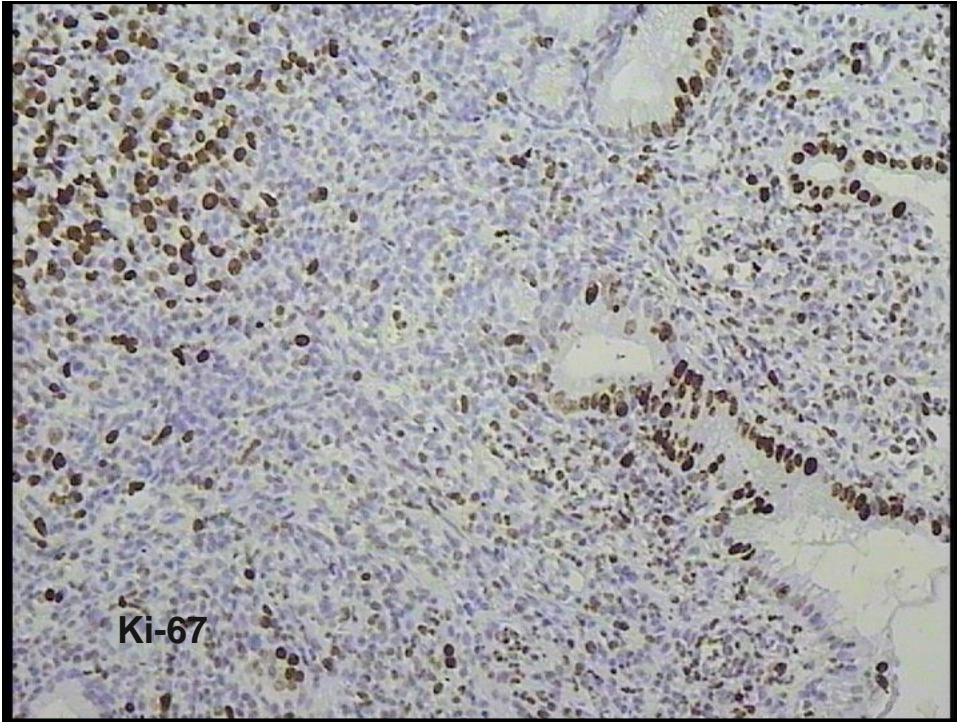






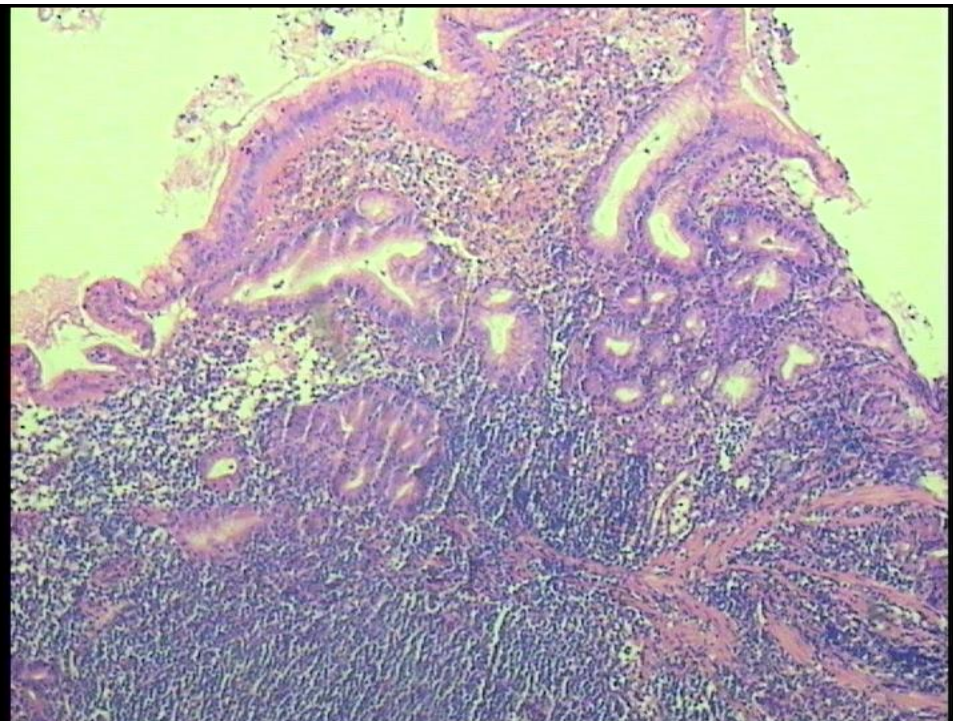


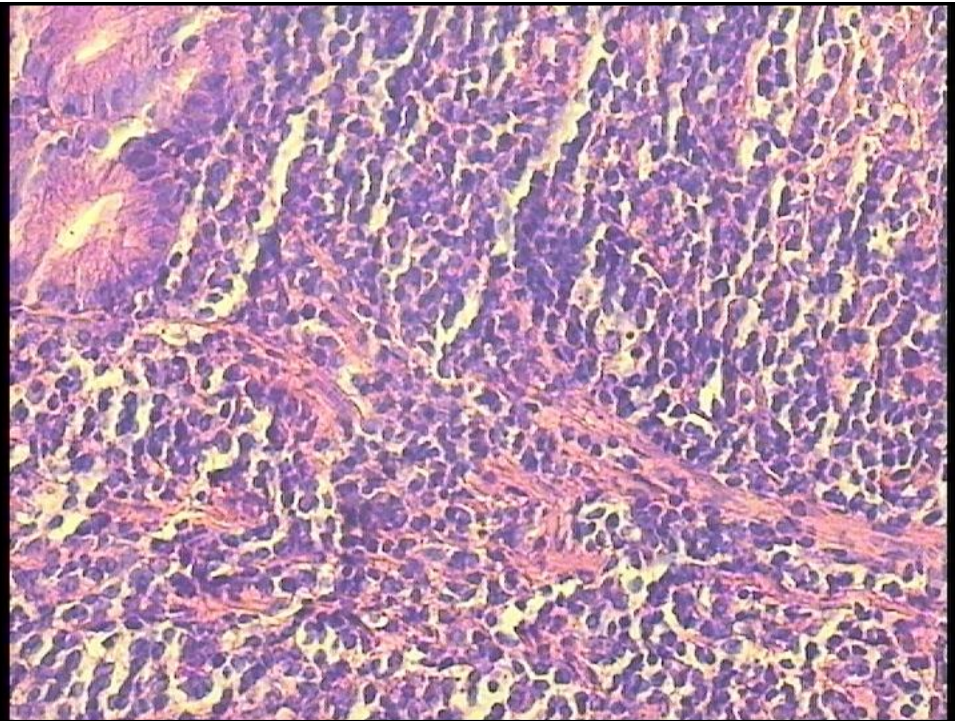
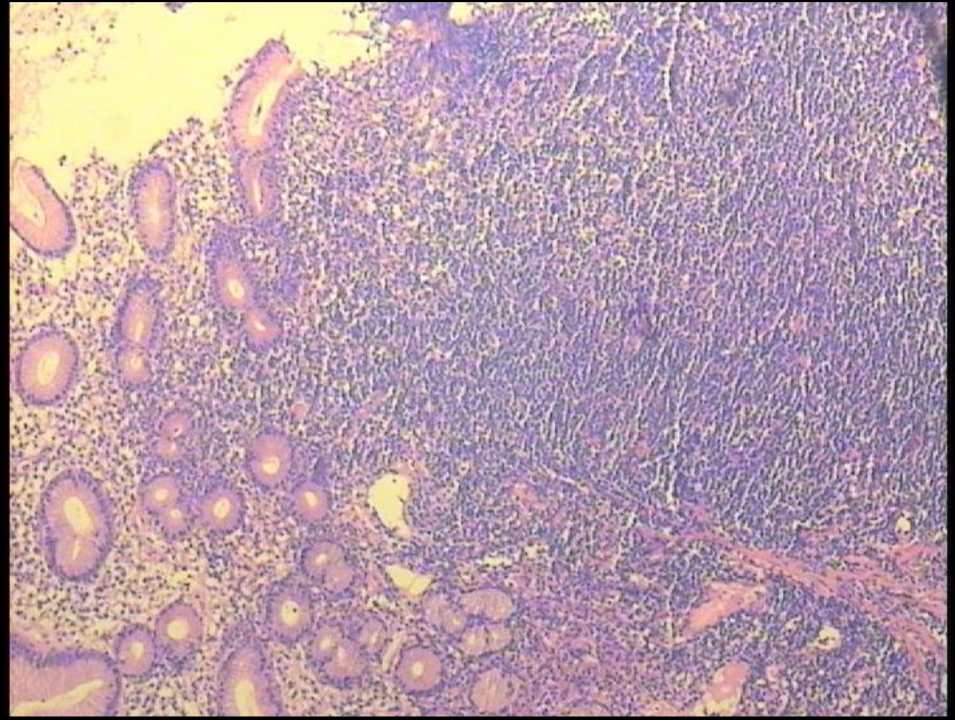




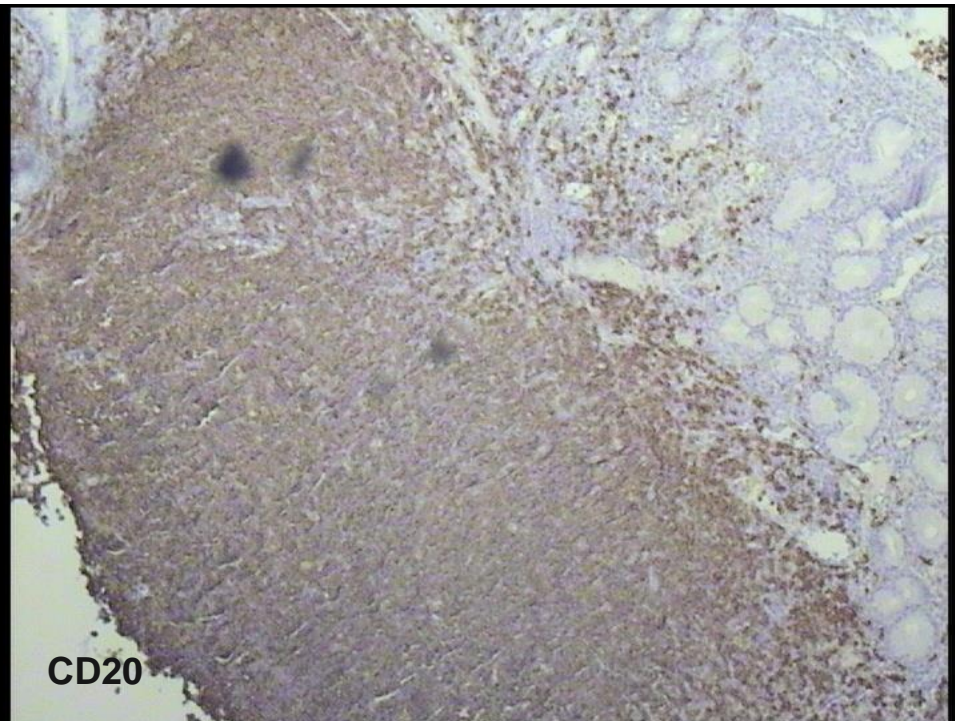
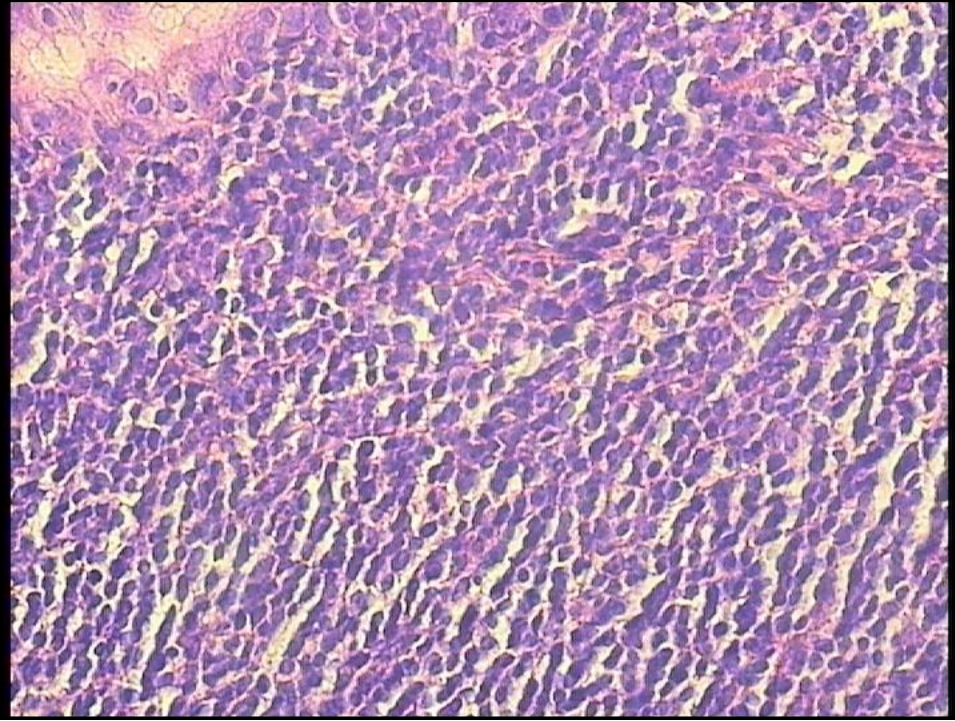


Случай №2

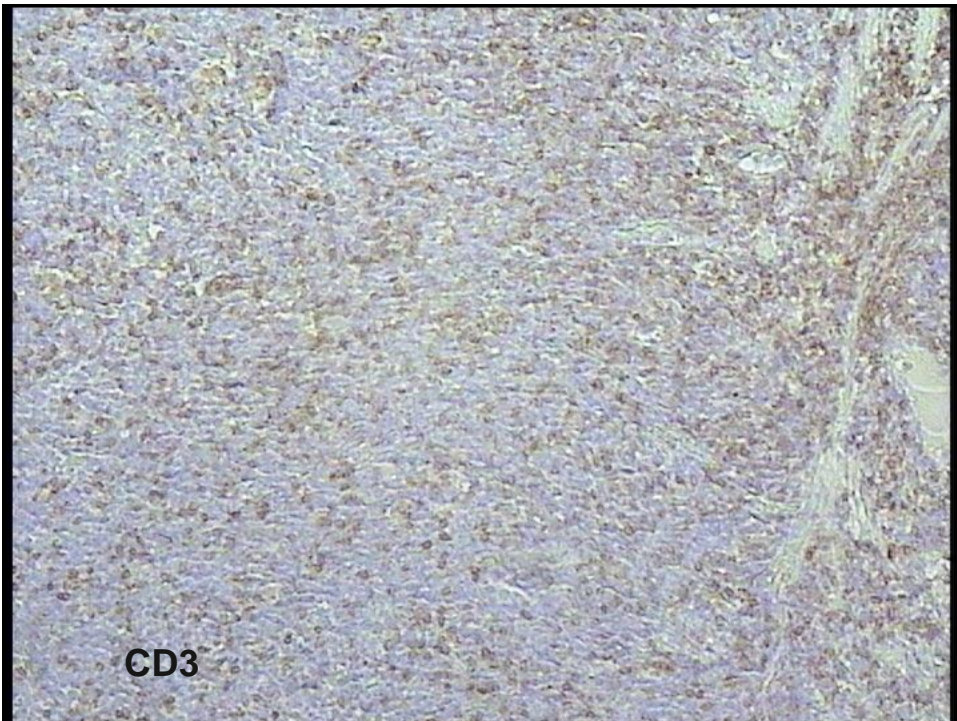
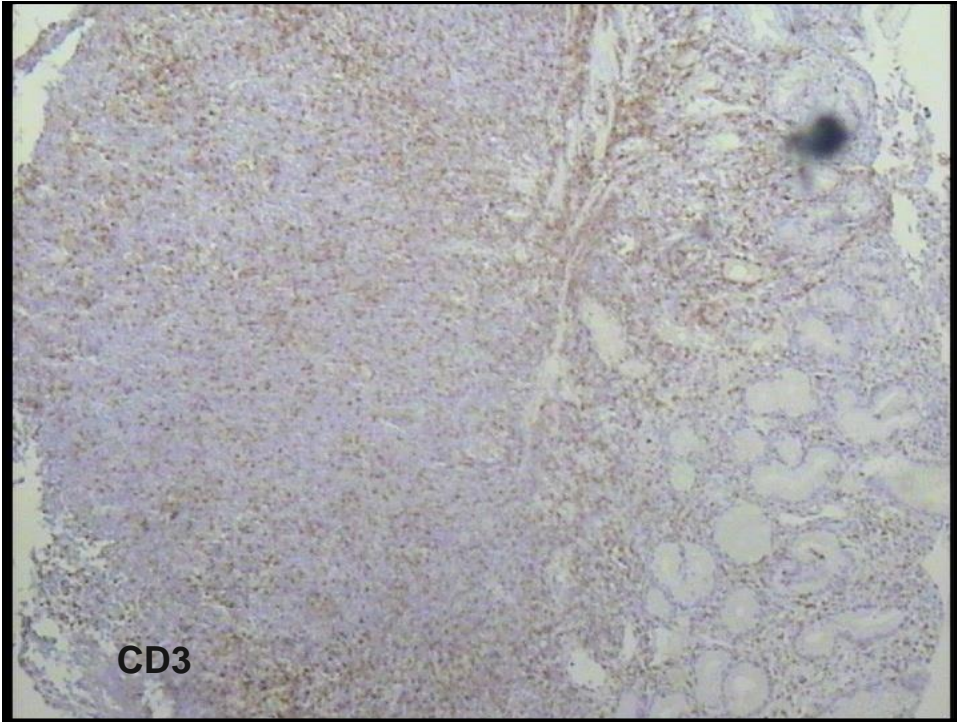




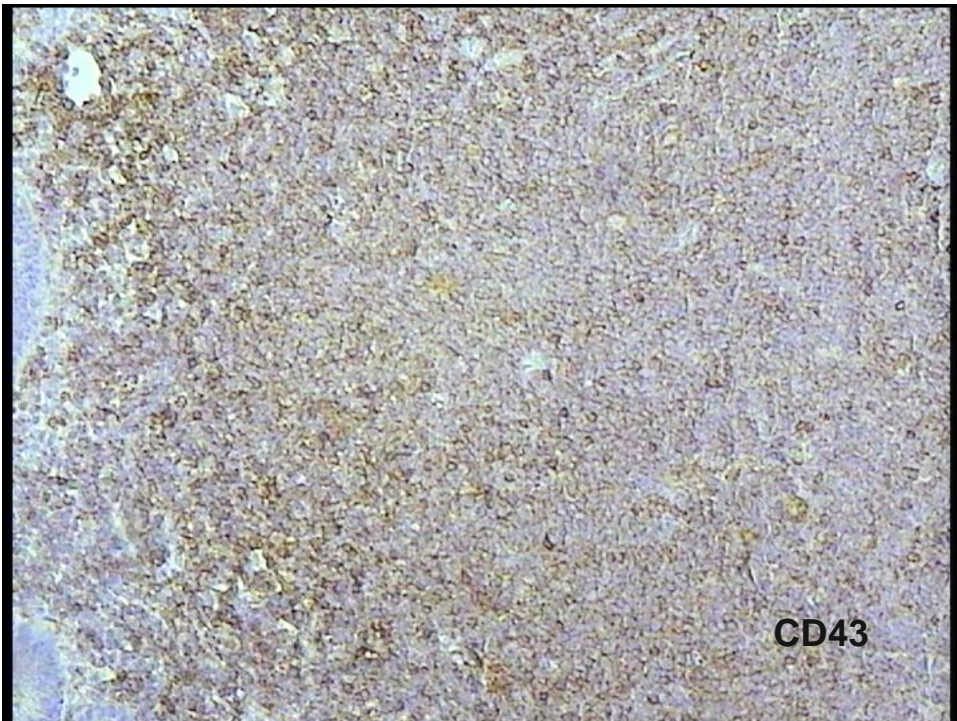
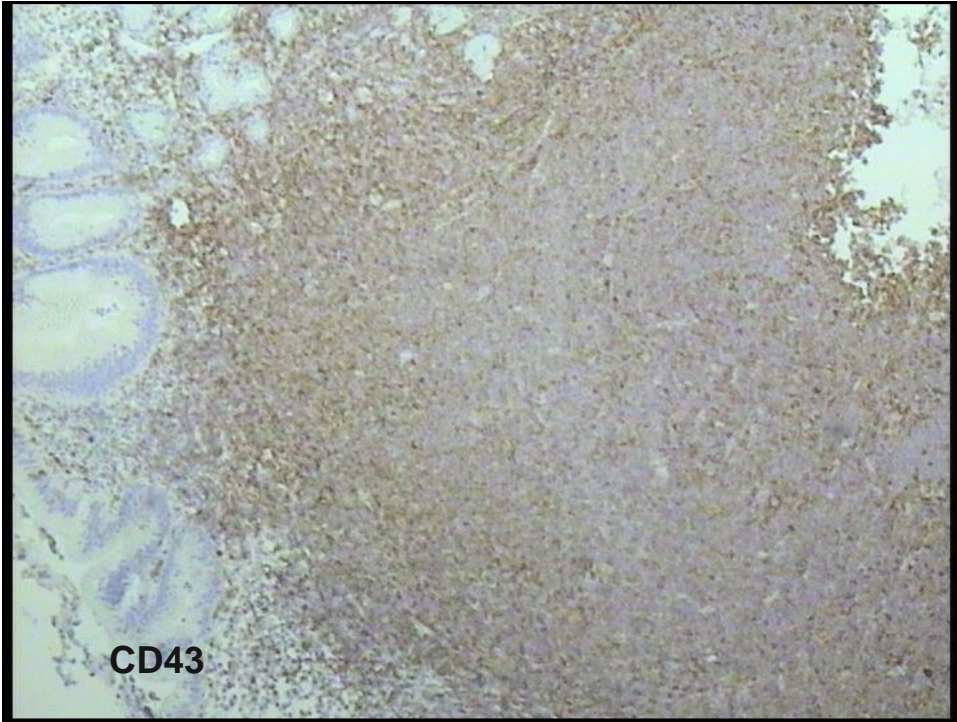




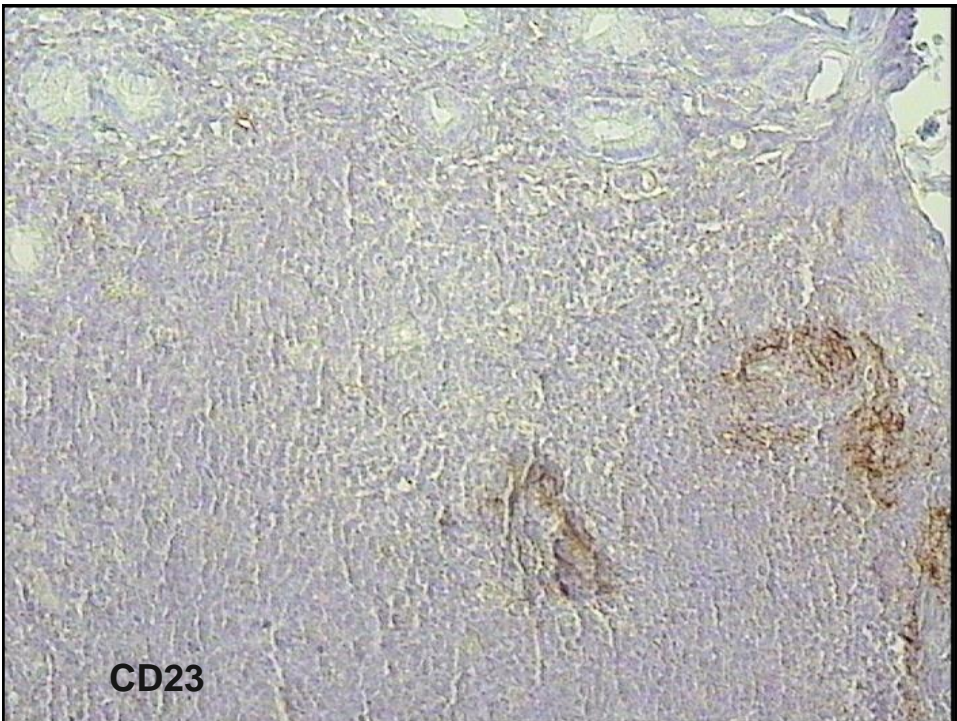
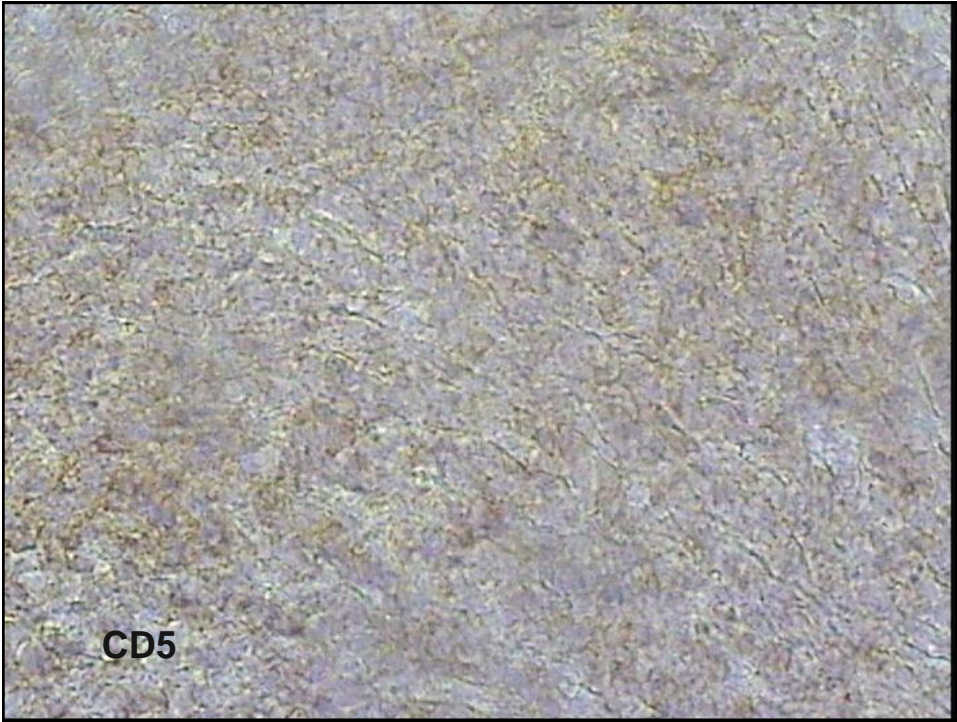




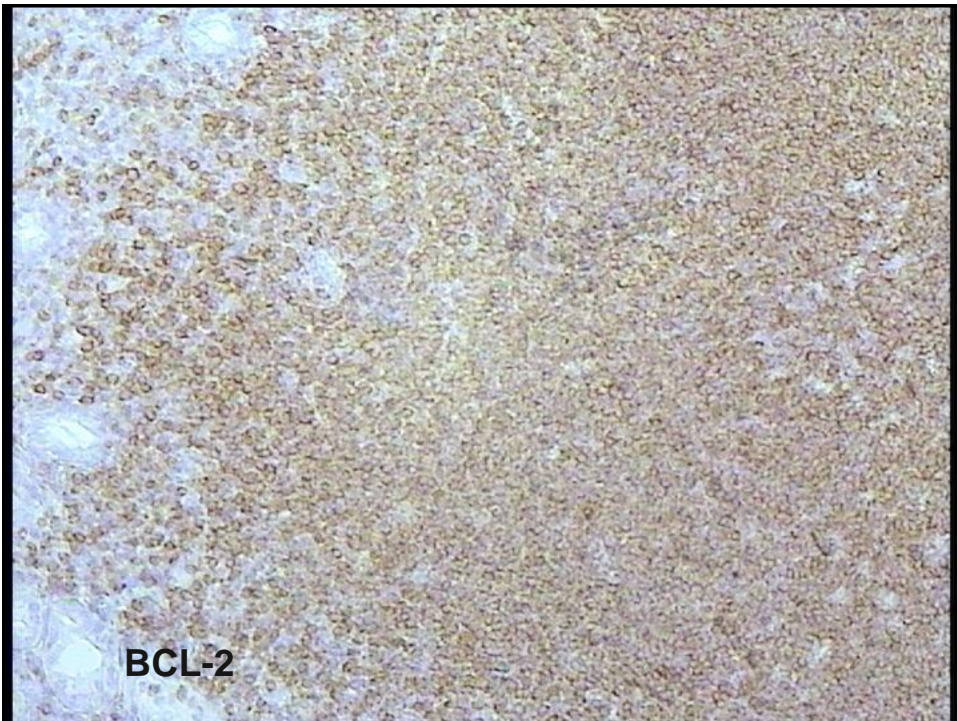
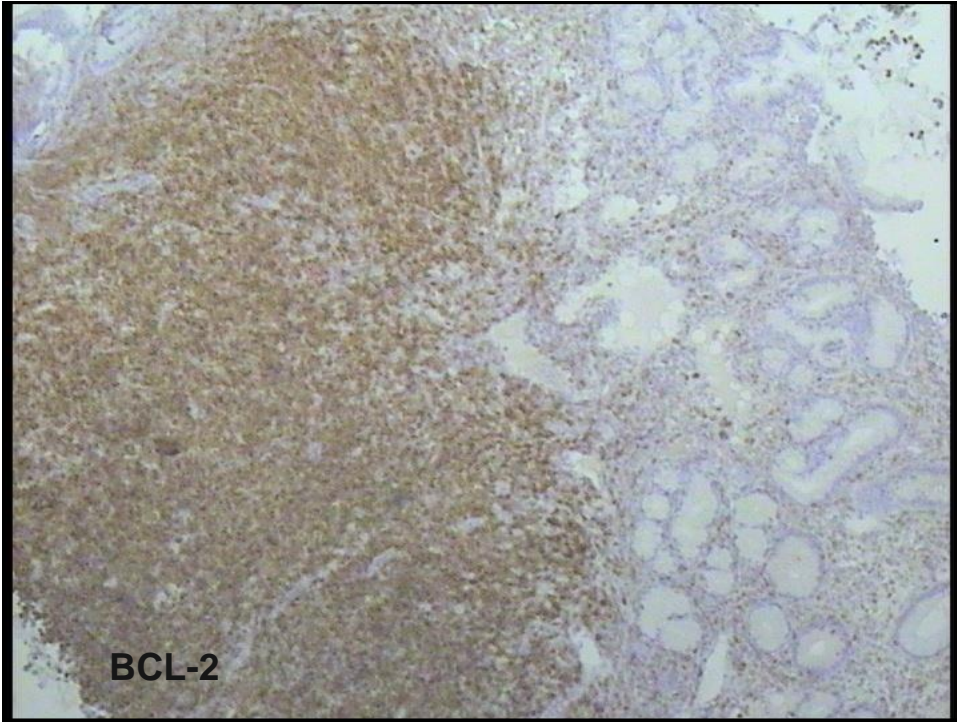




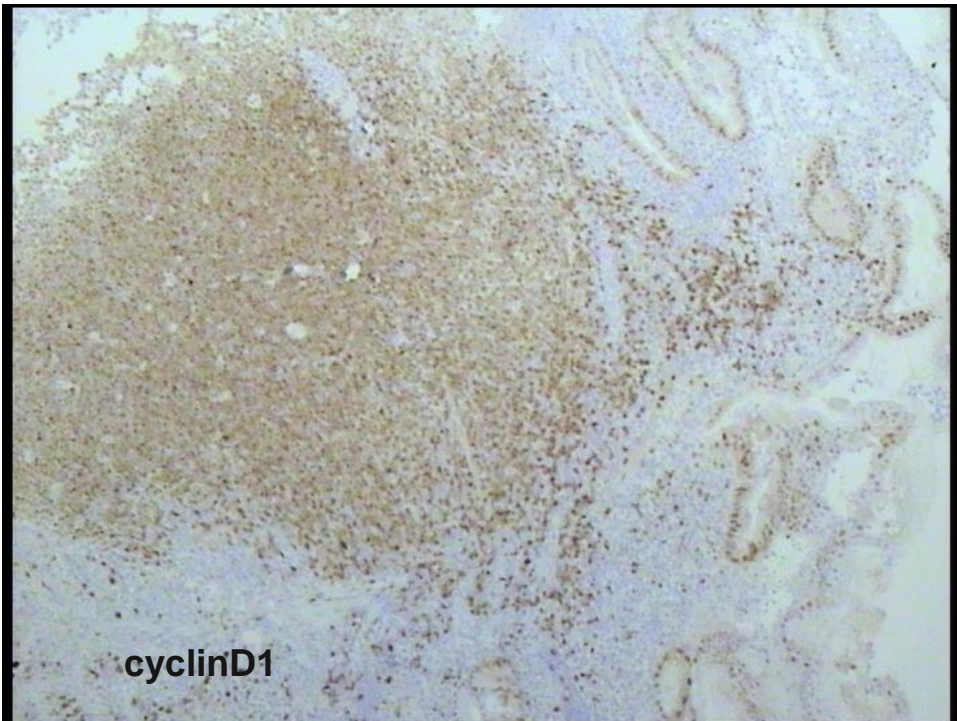




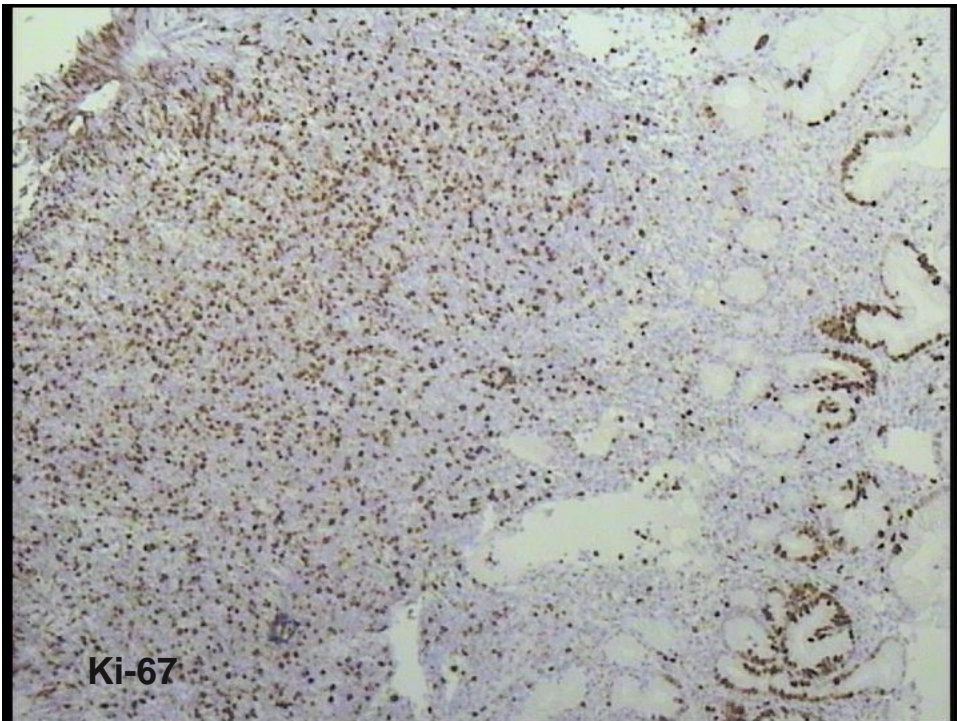
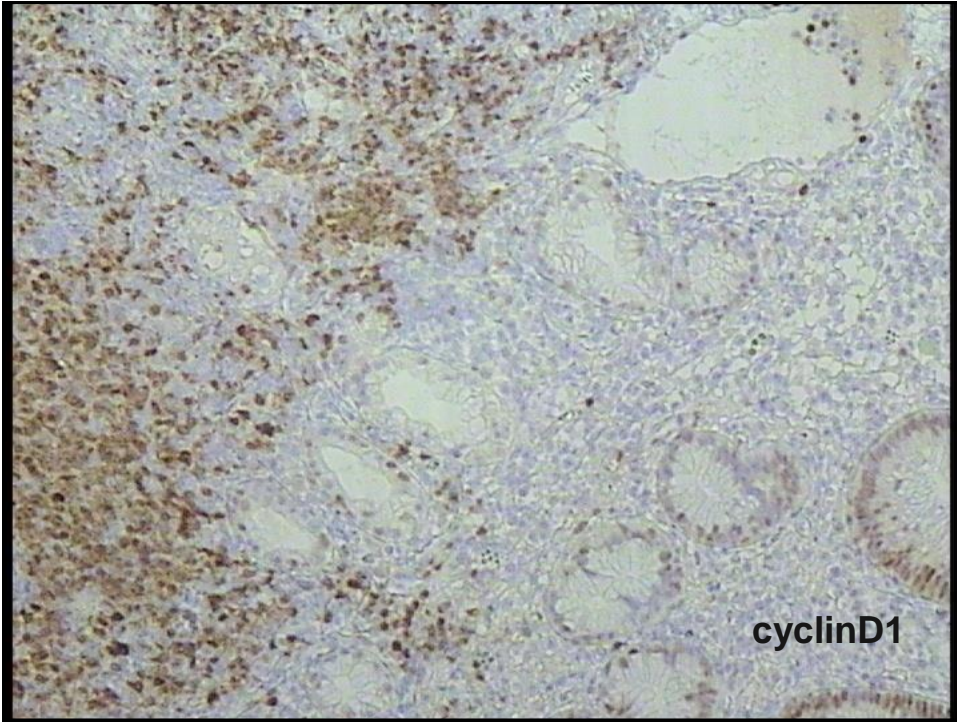


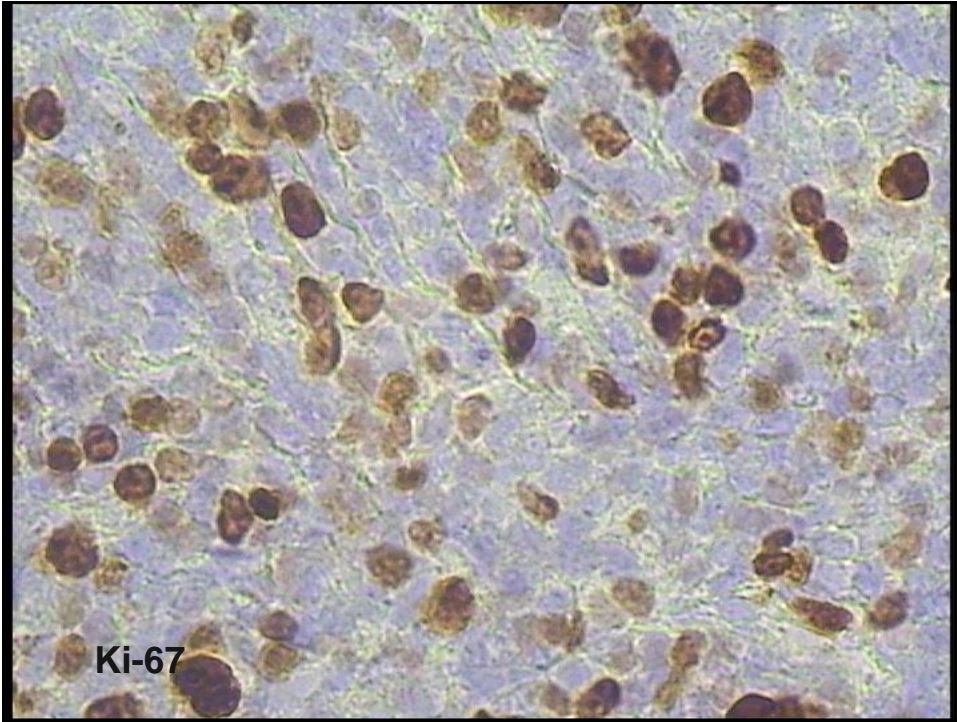






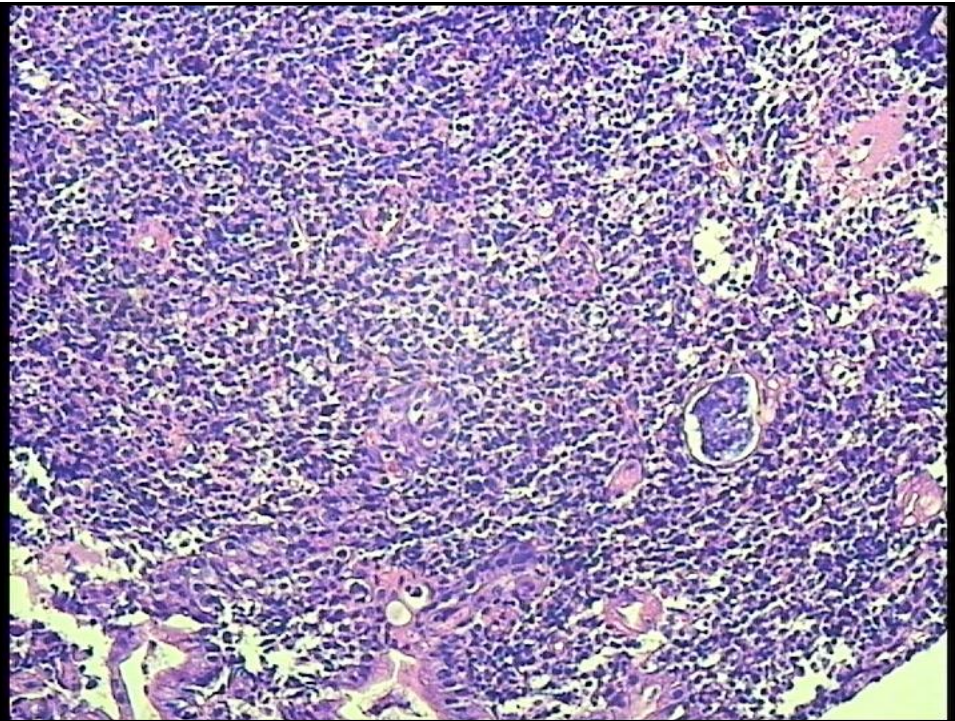
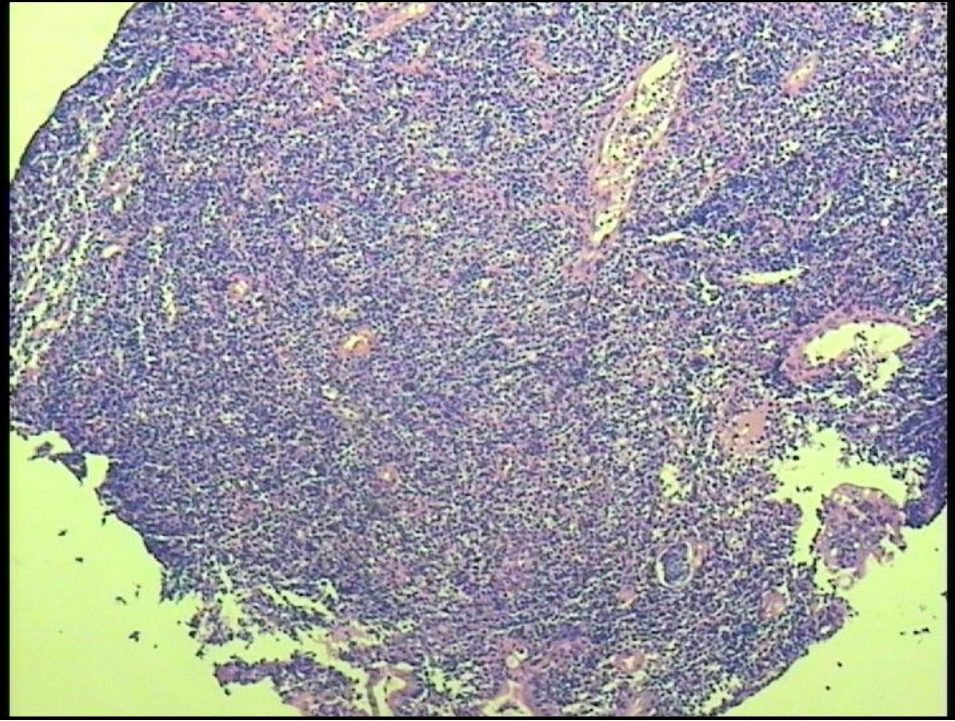




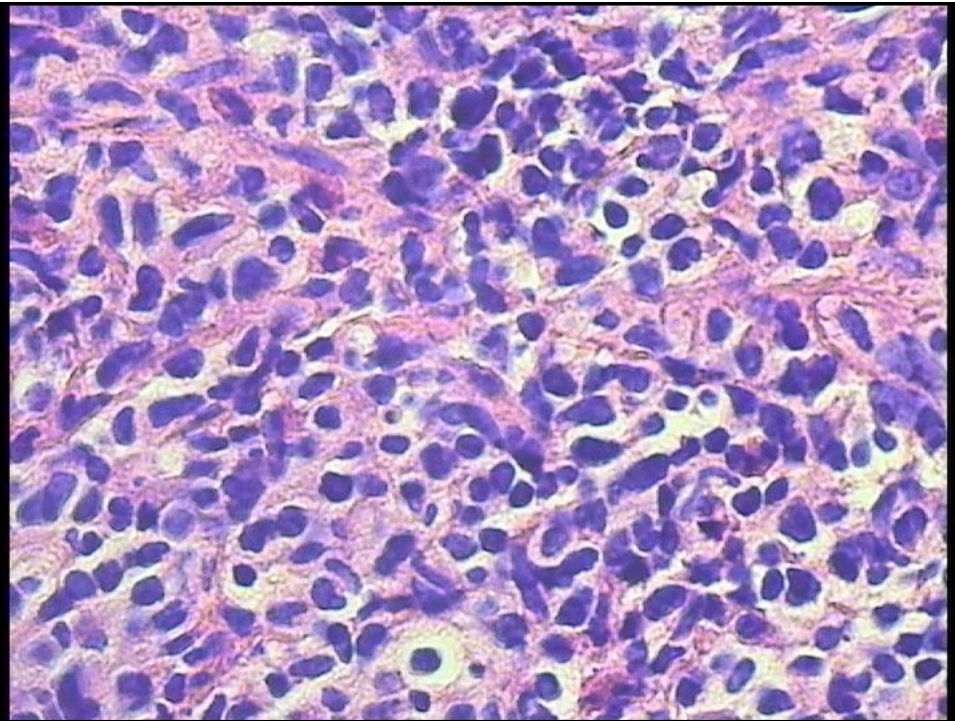
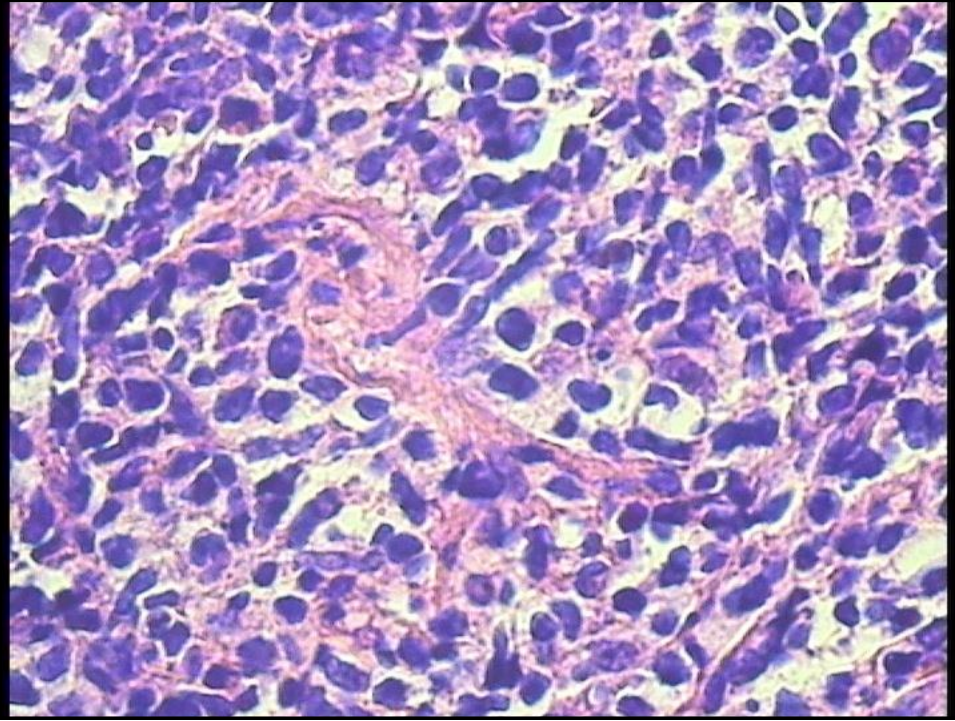


Случай №3

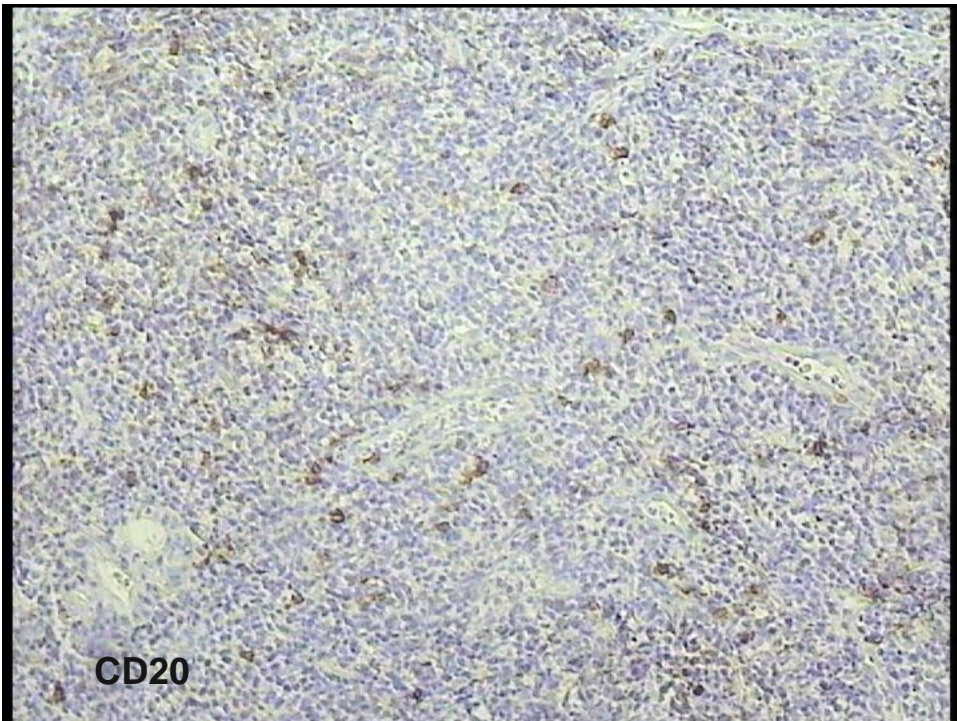
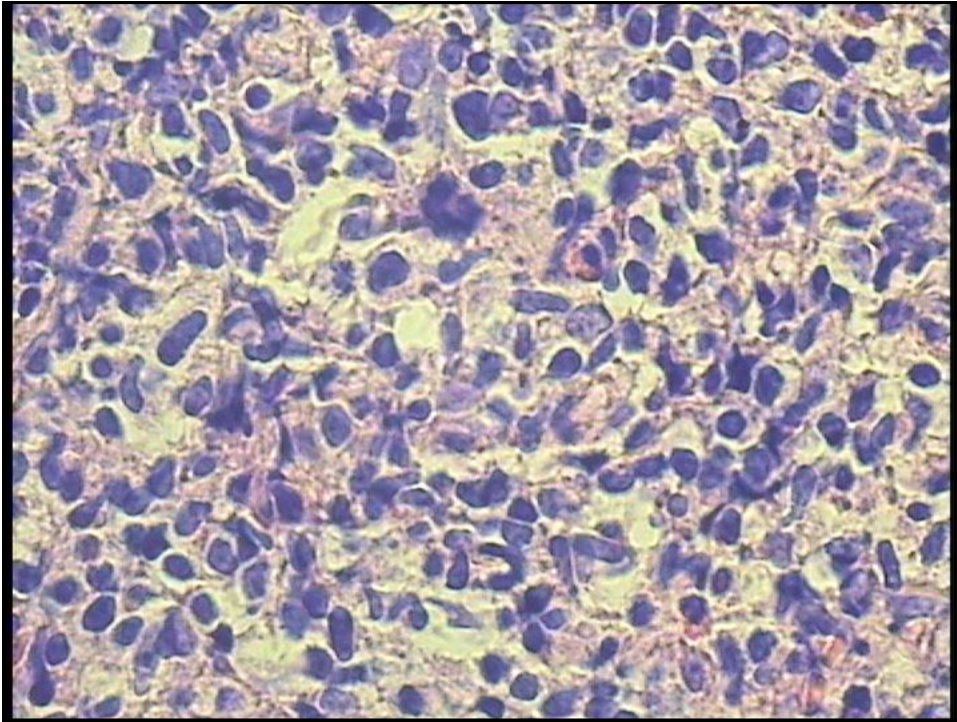




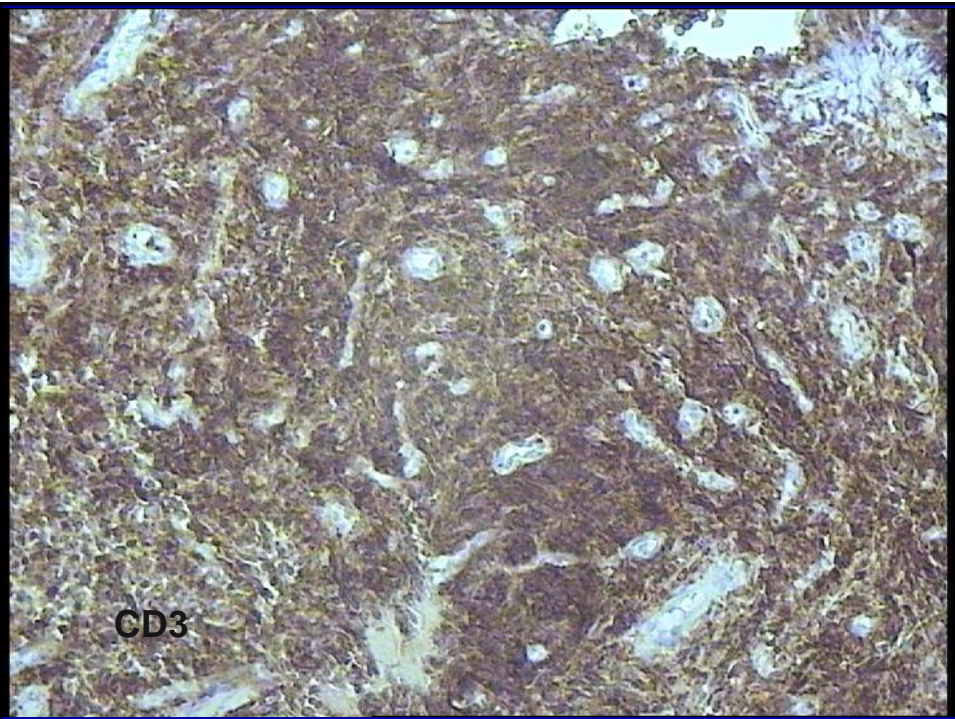
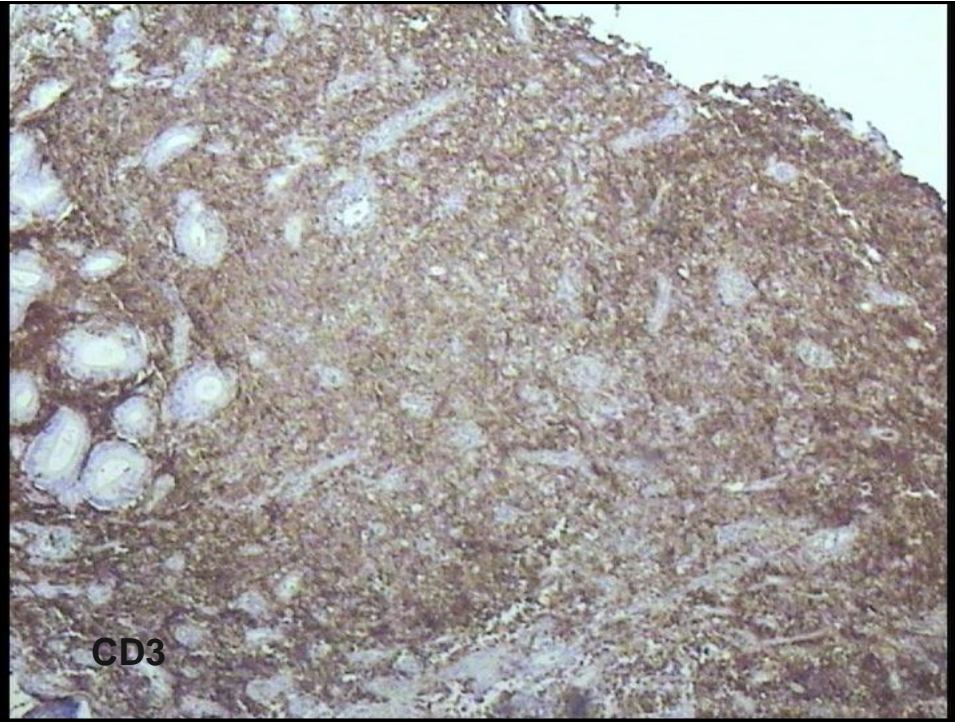




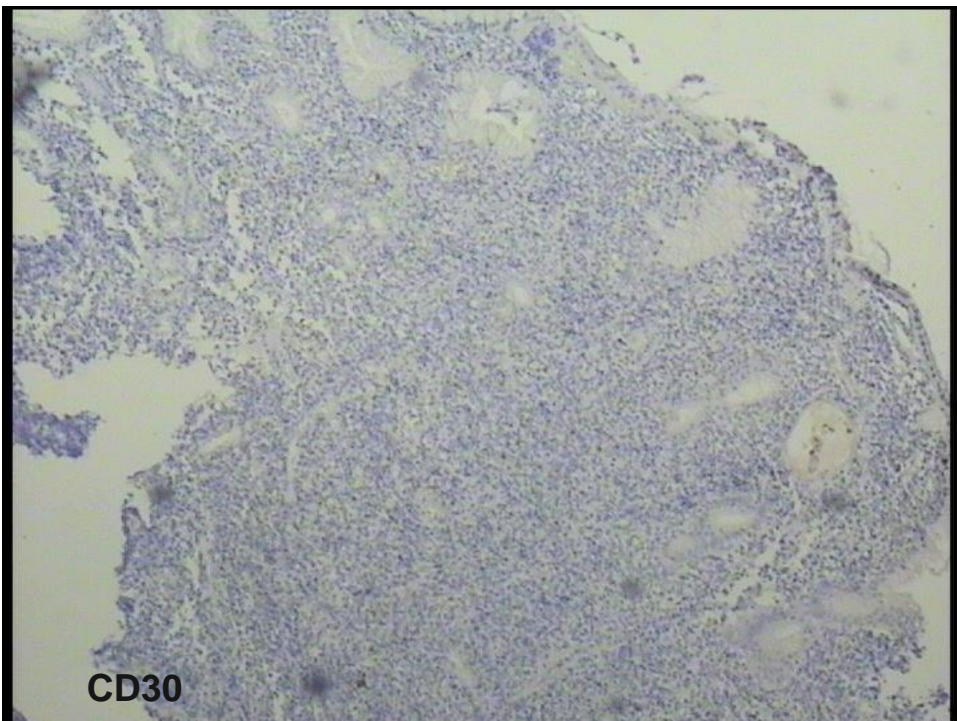
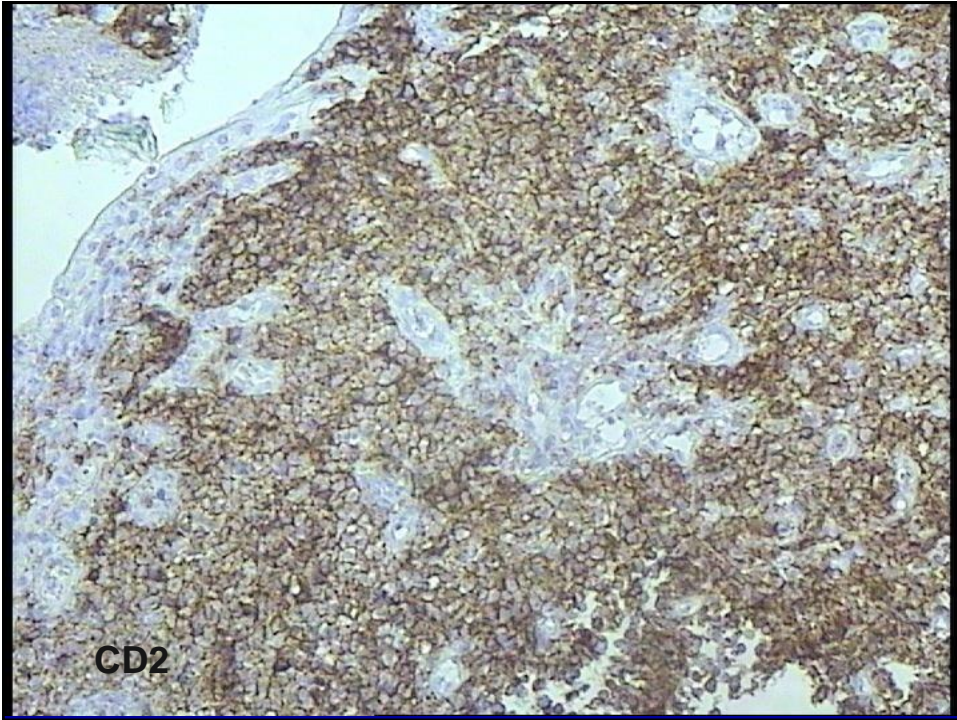




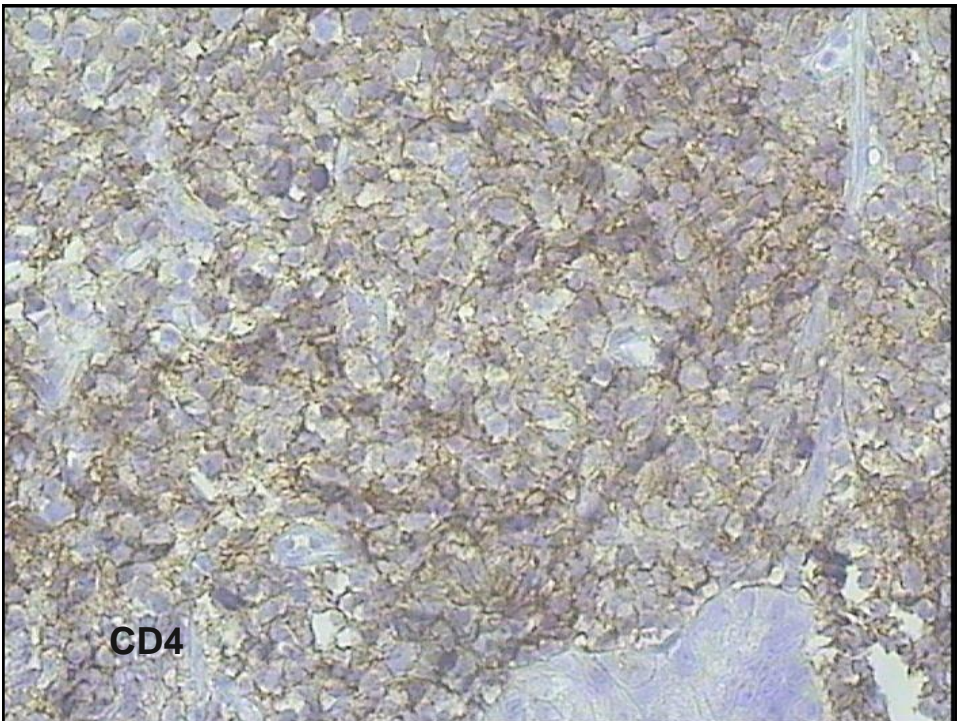
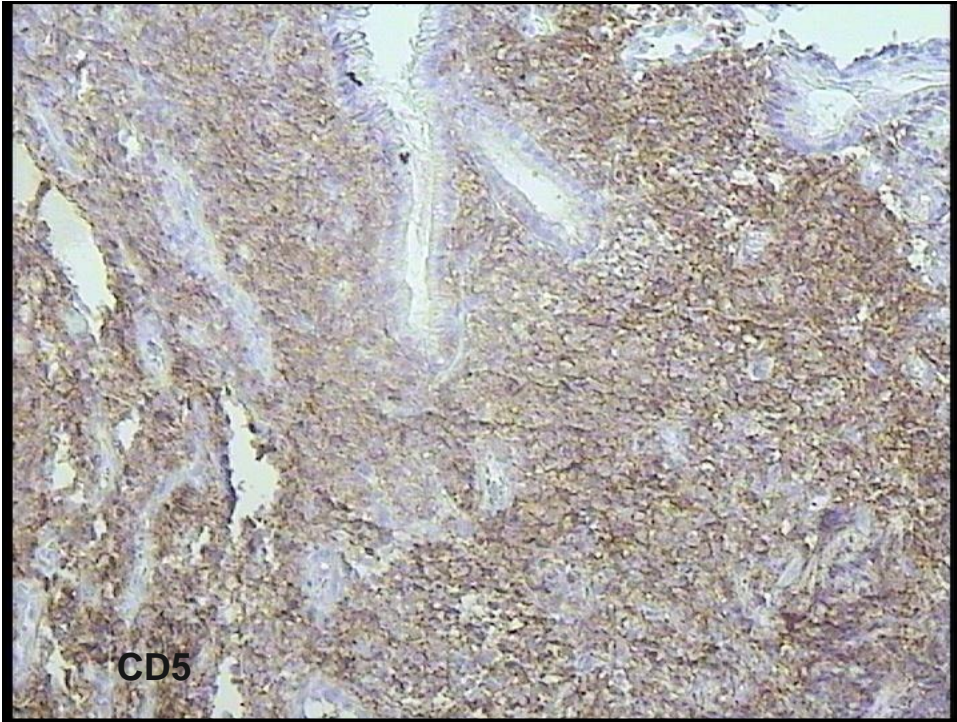




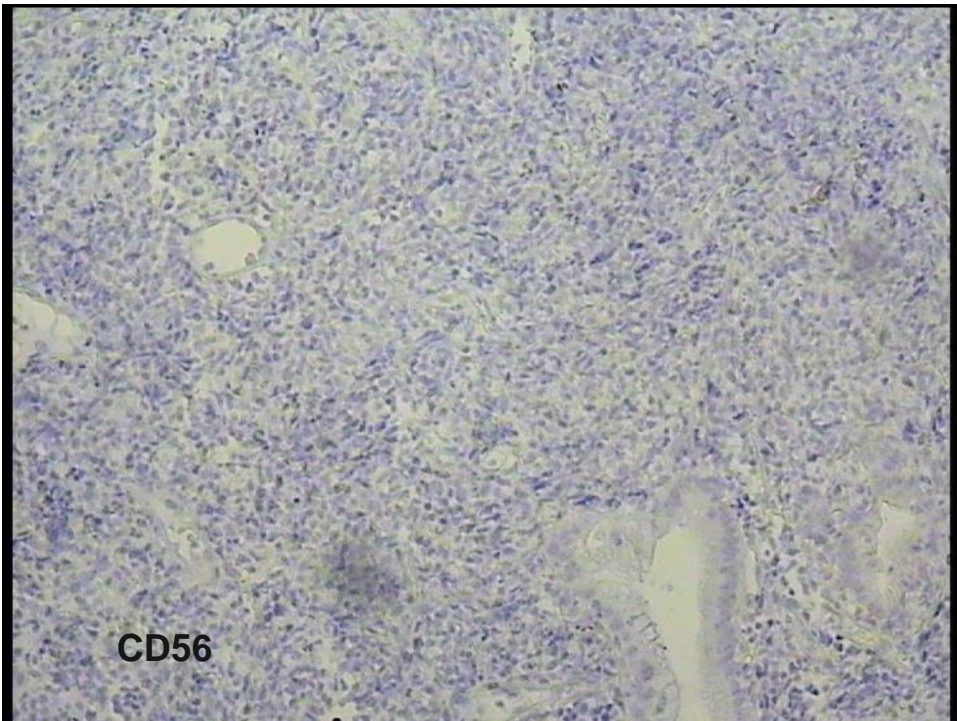
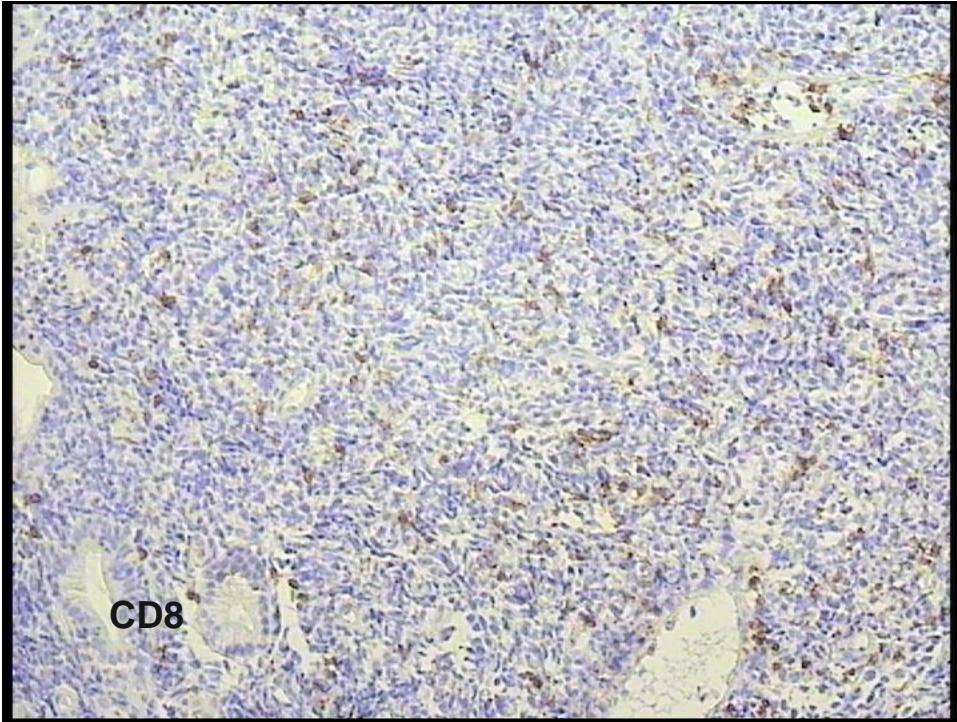




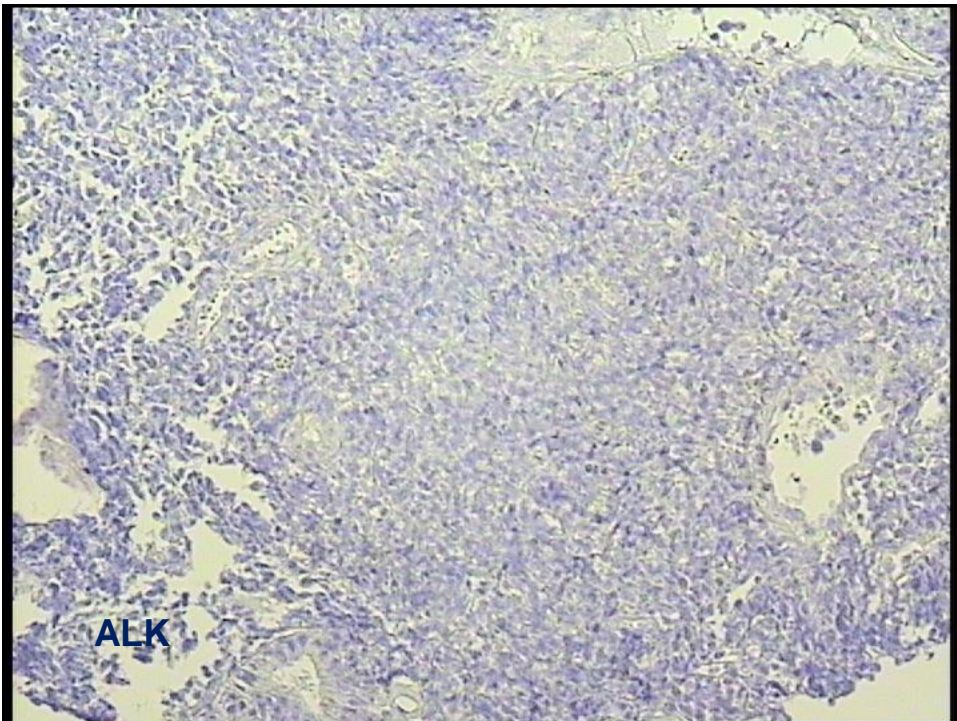
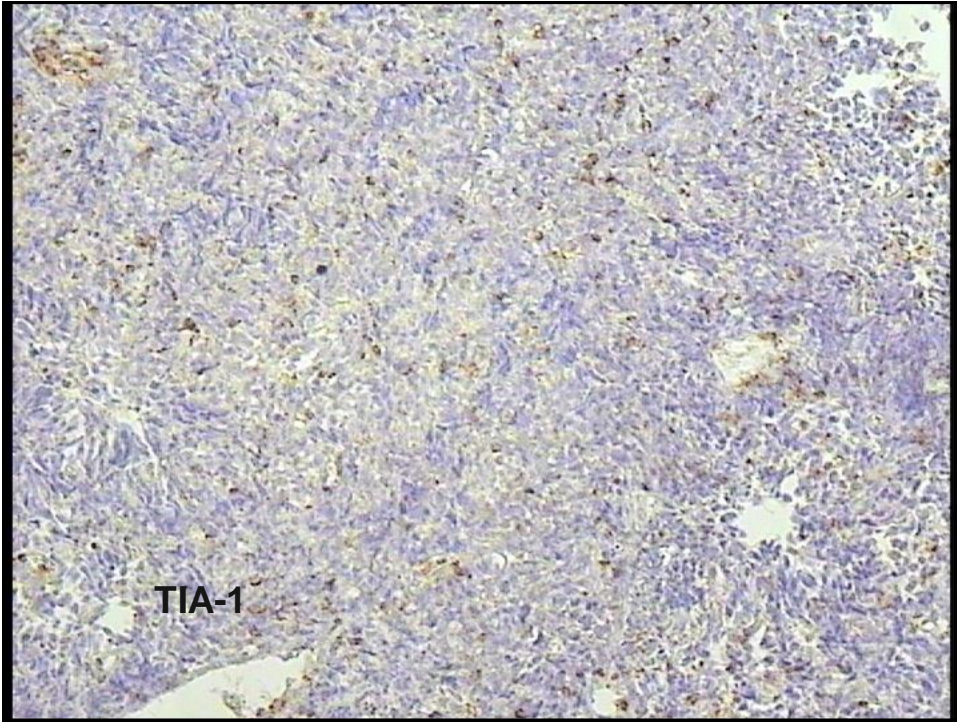




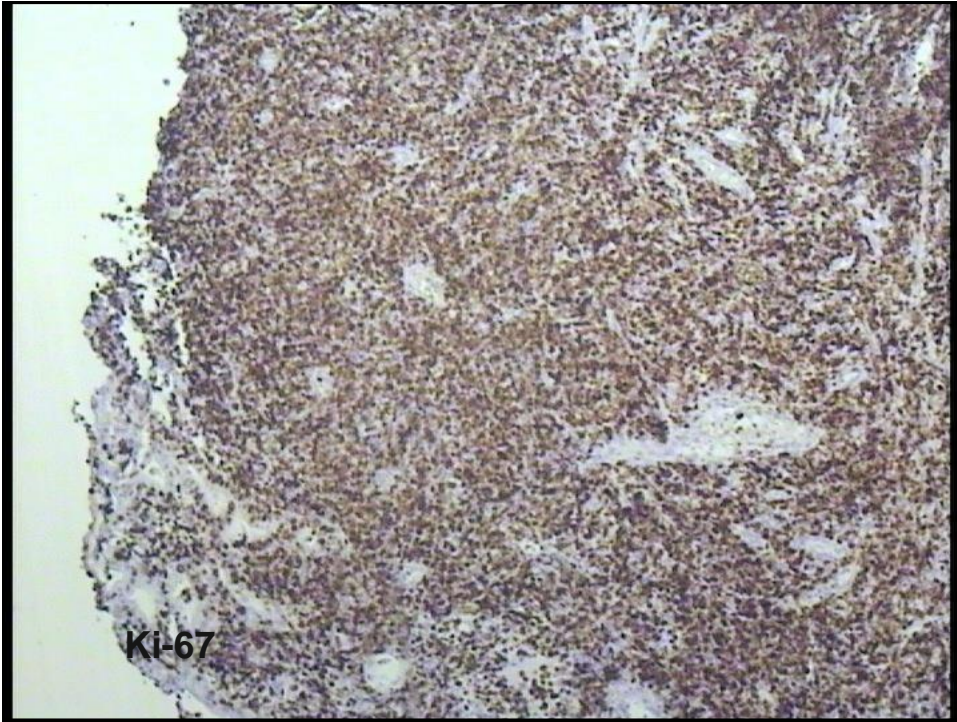




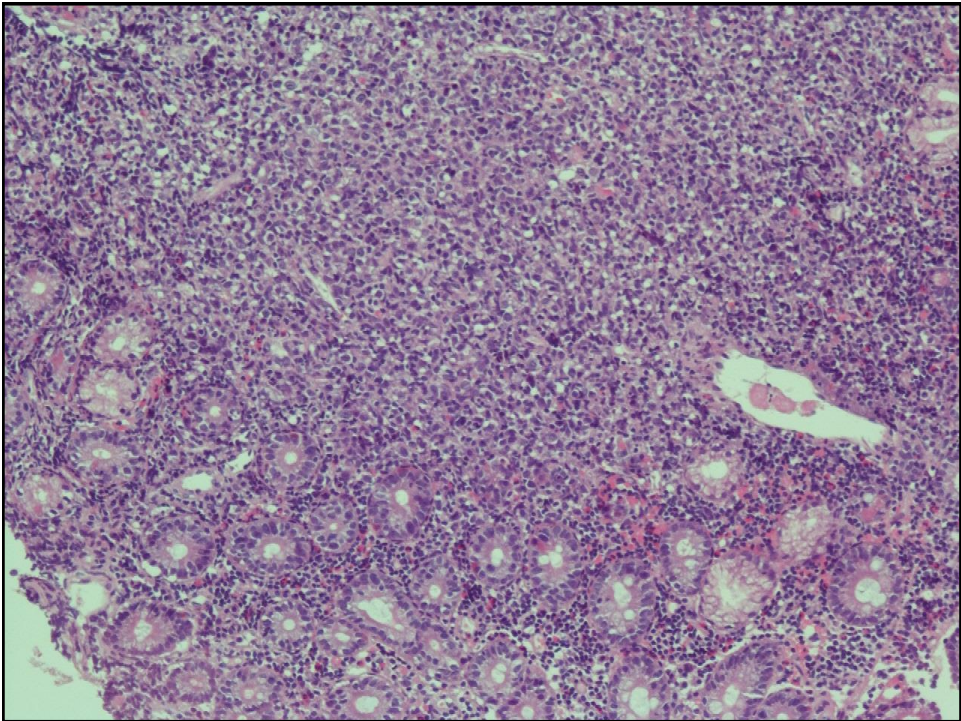
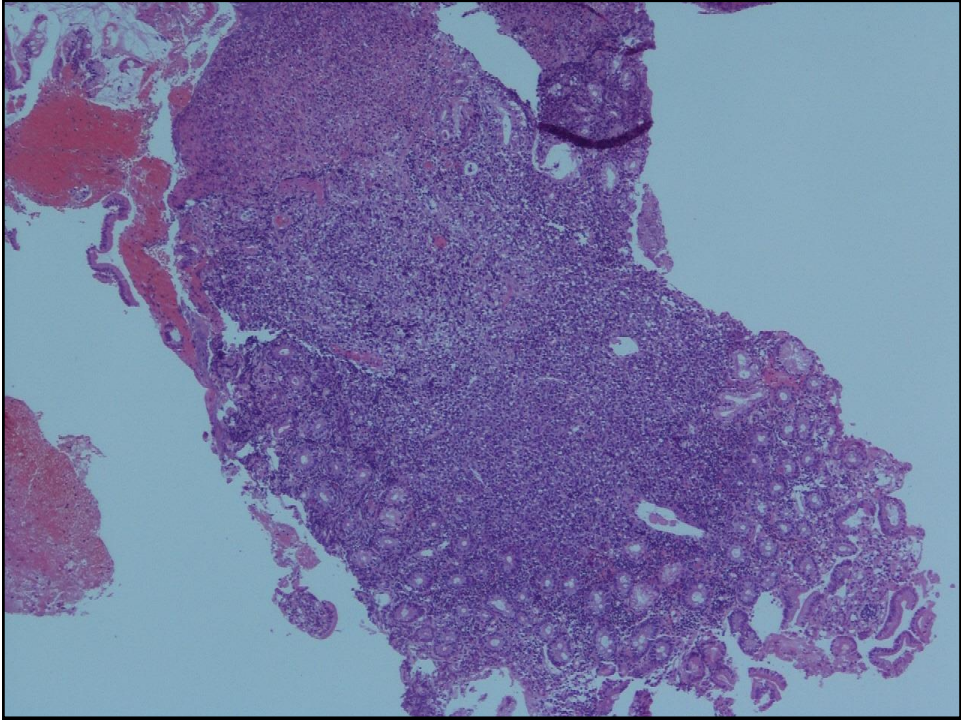




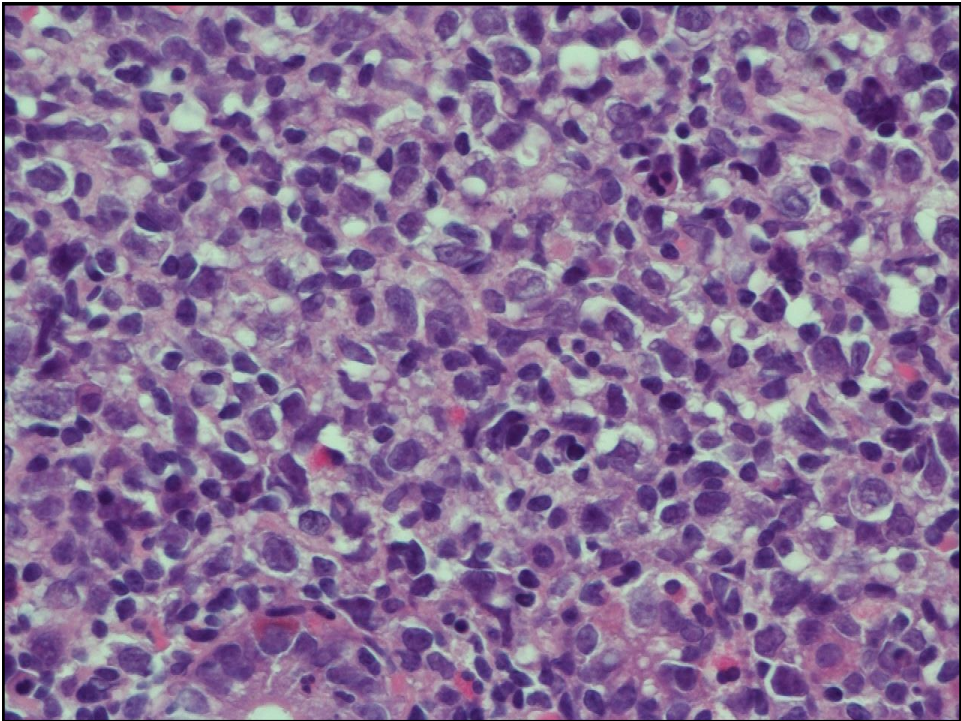
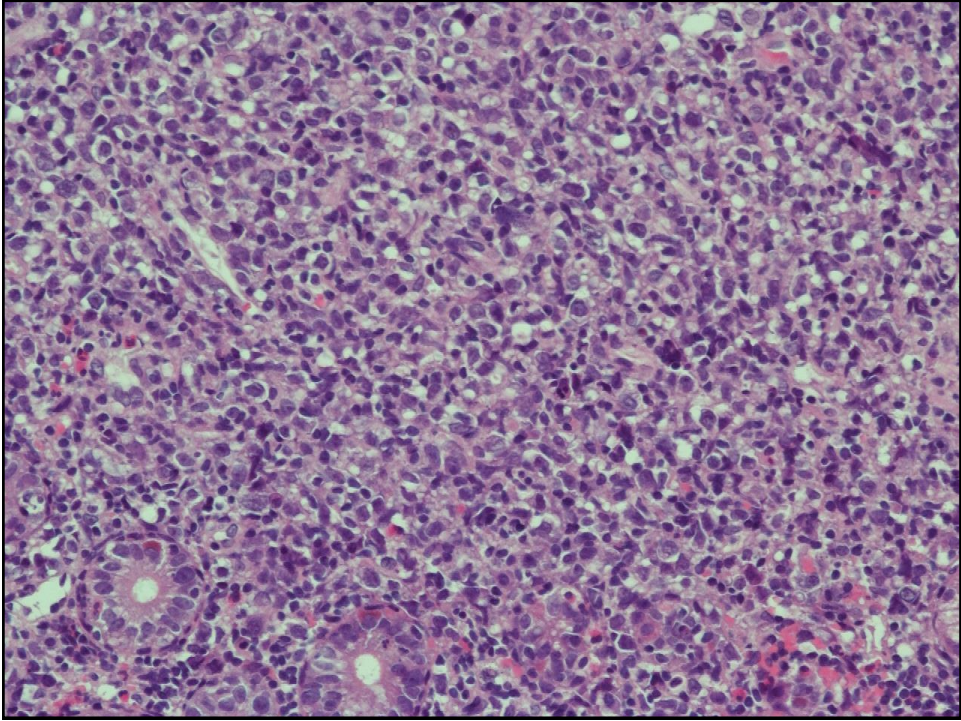




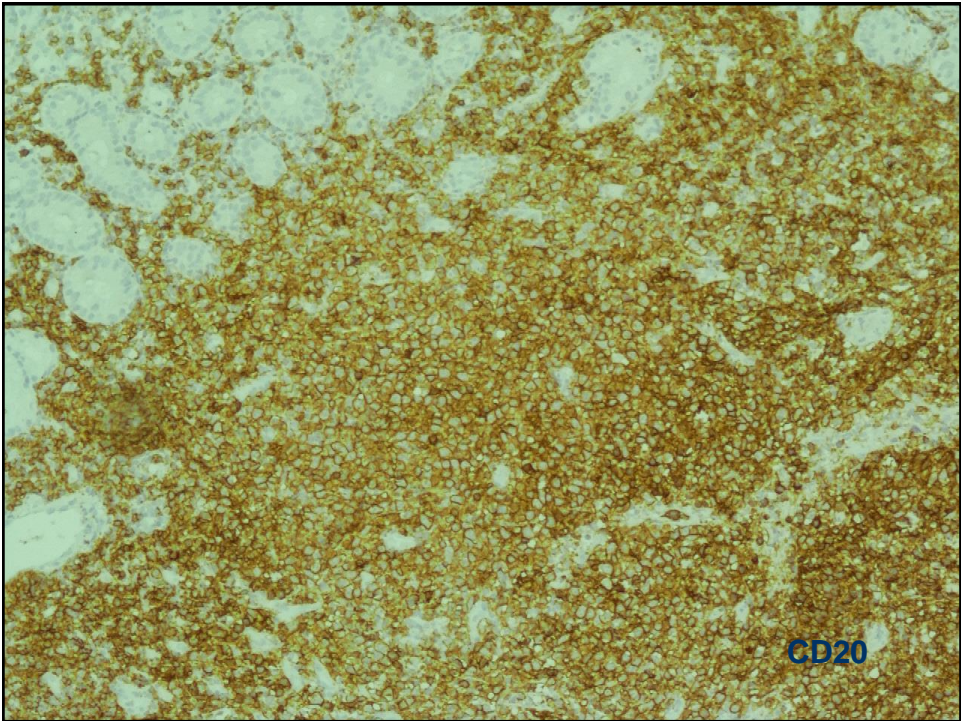
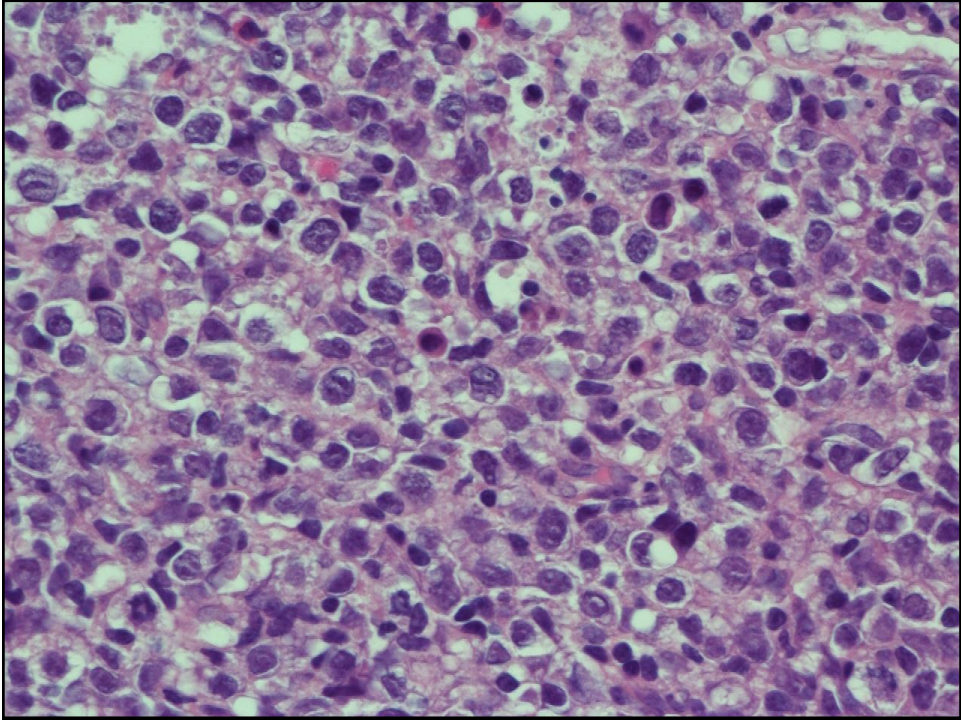
Случай №4



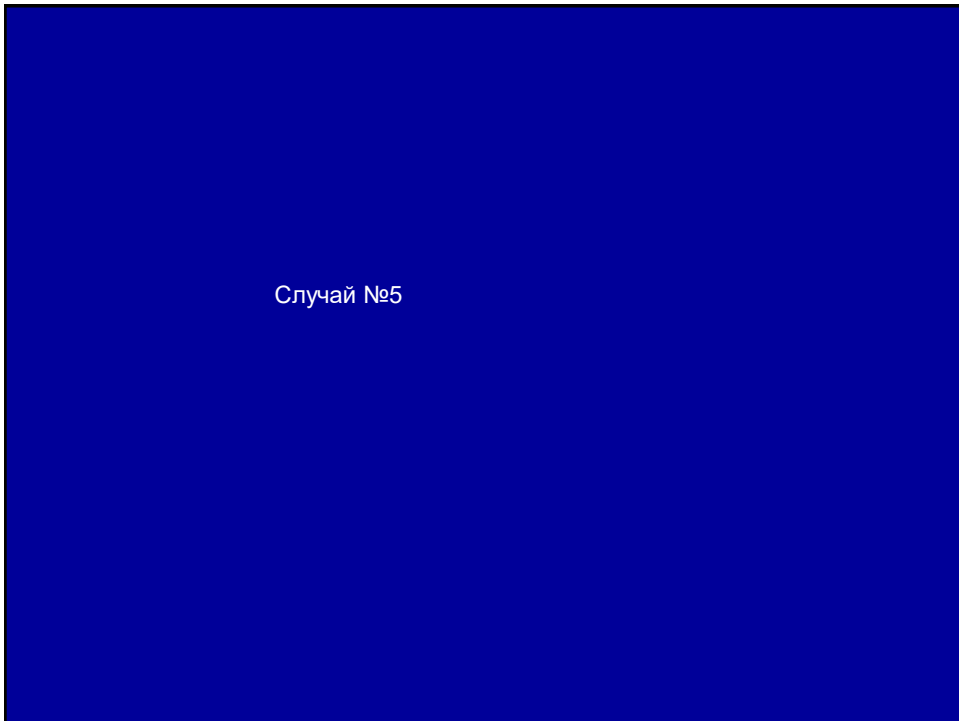
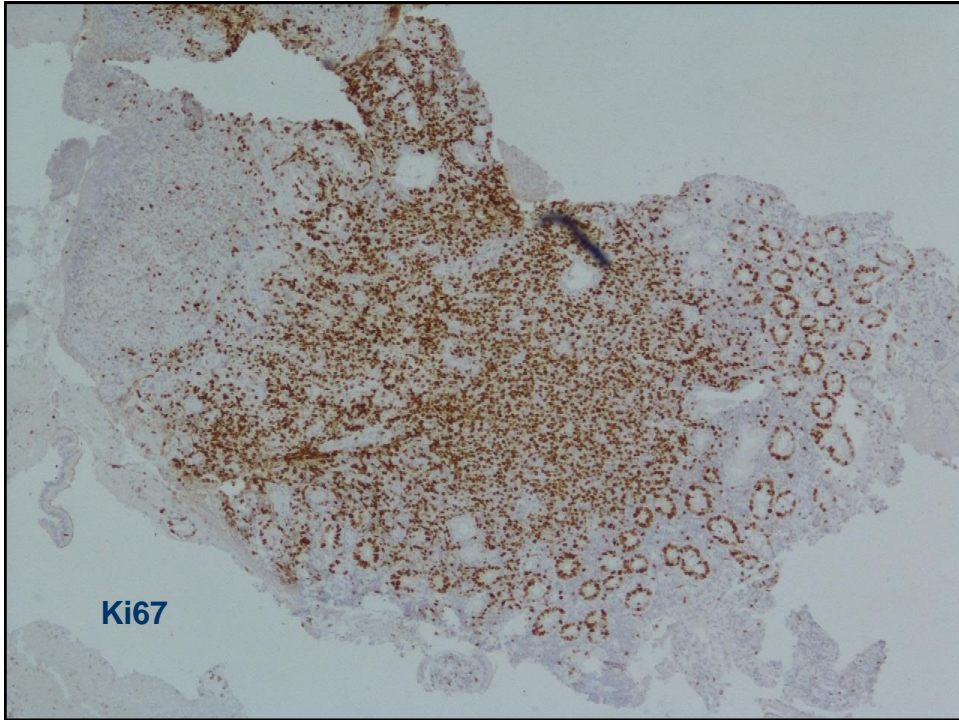


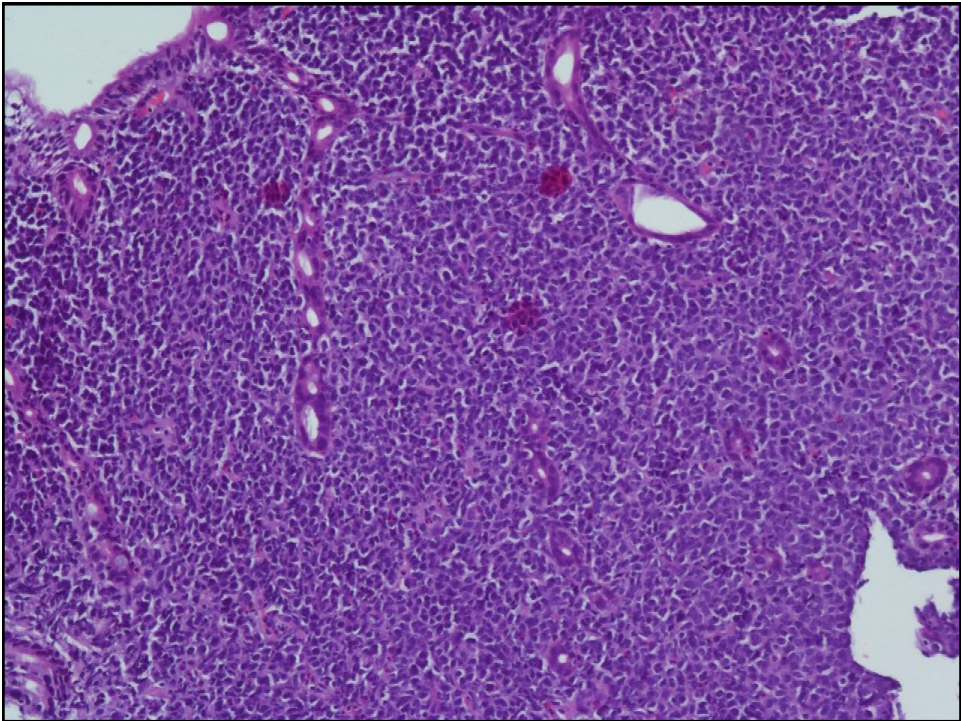
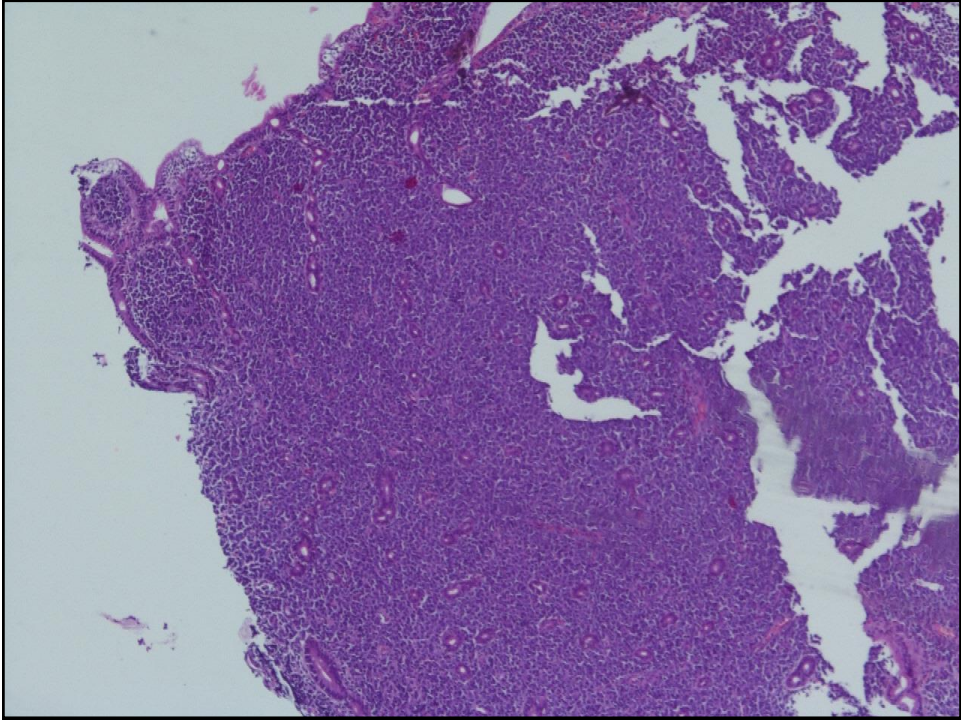




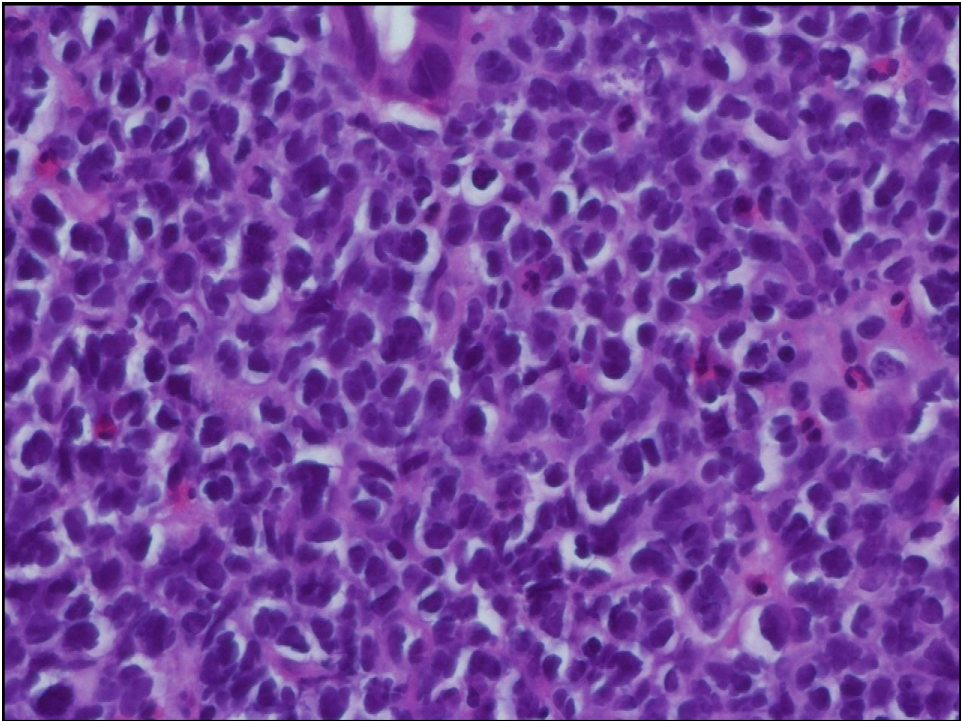
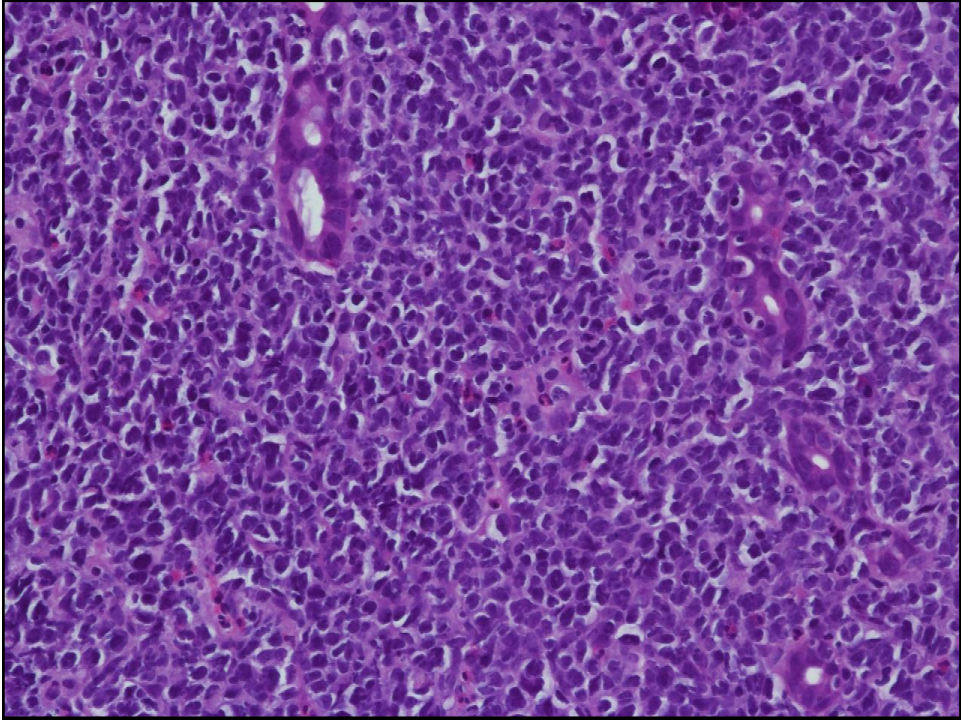




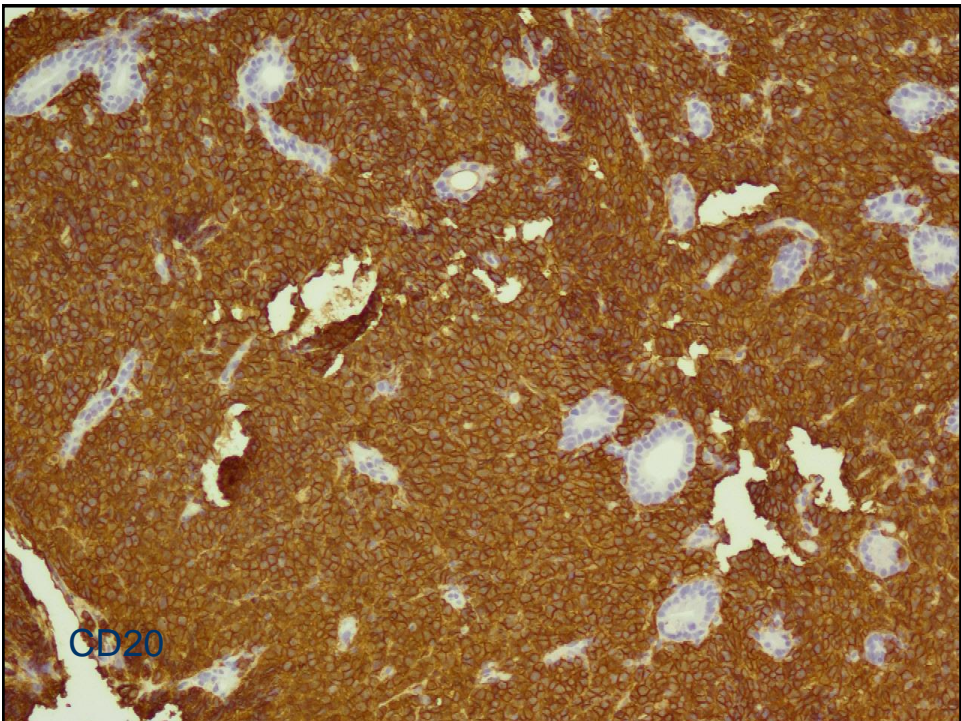
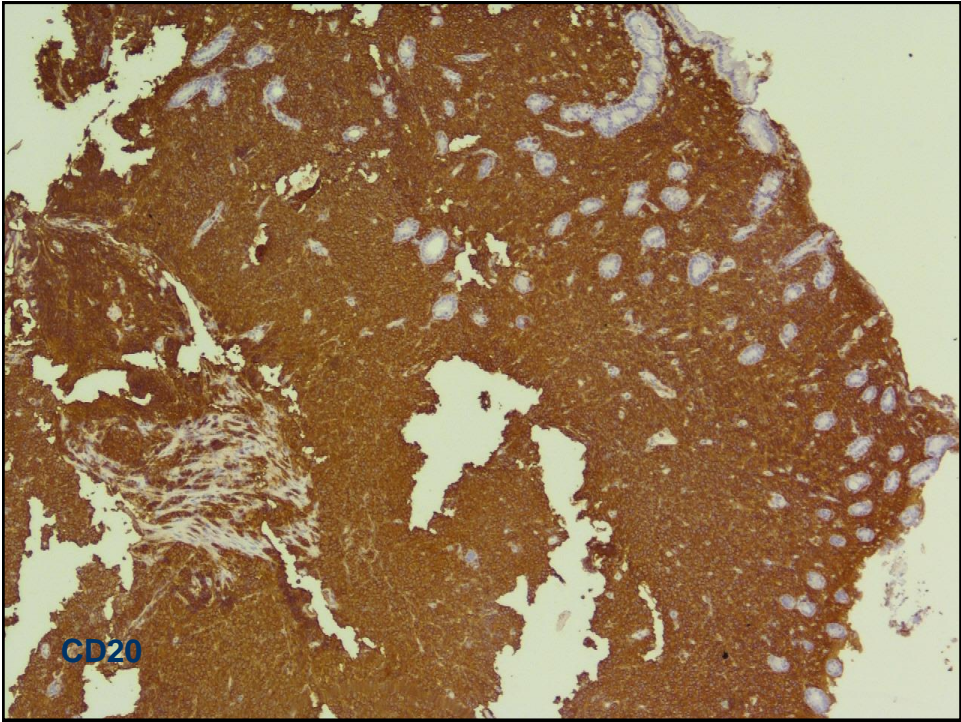




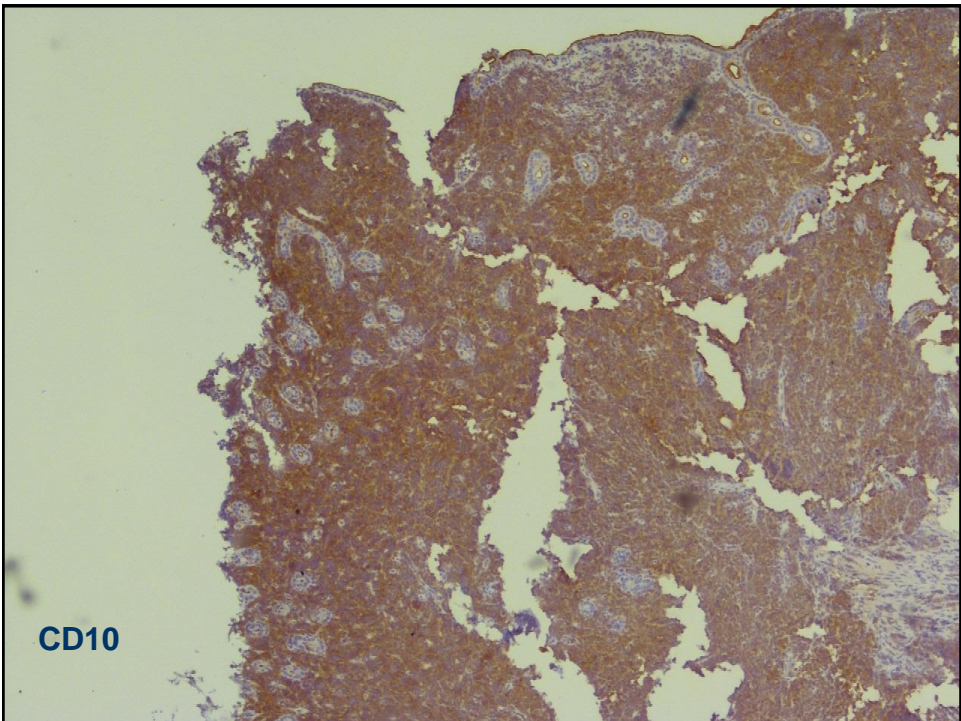
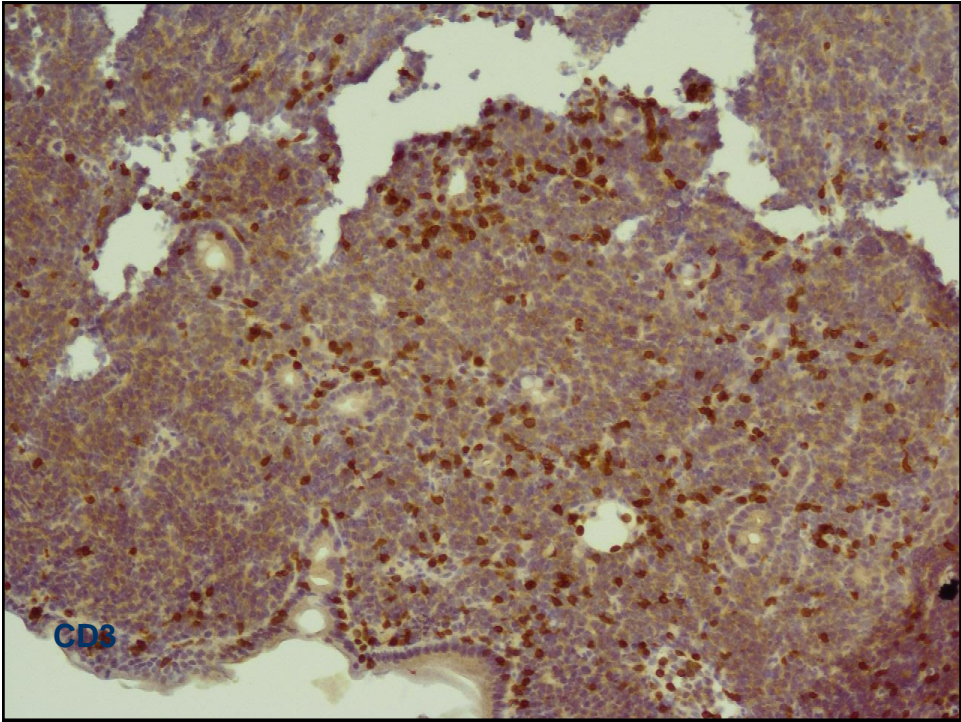




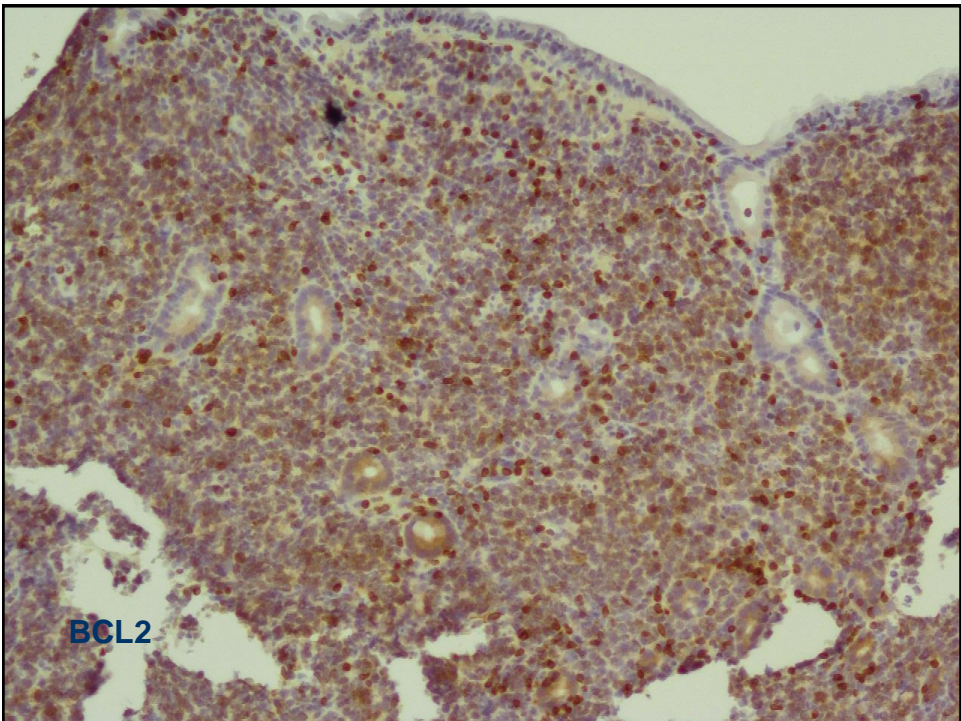
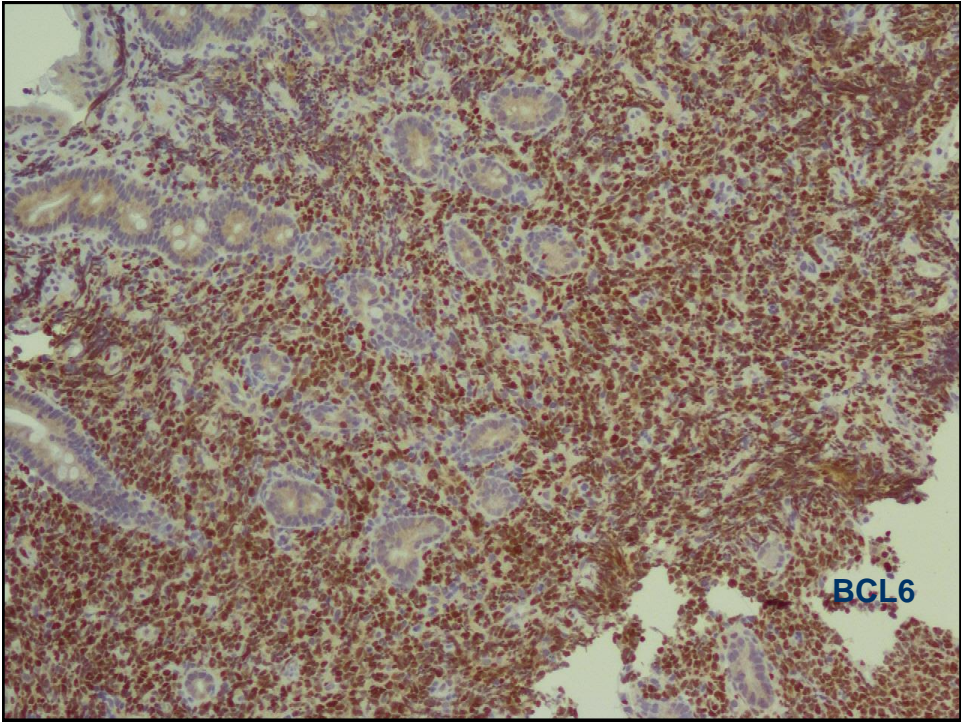




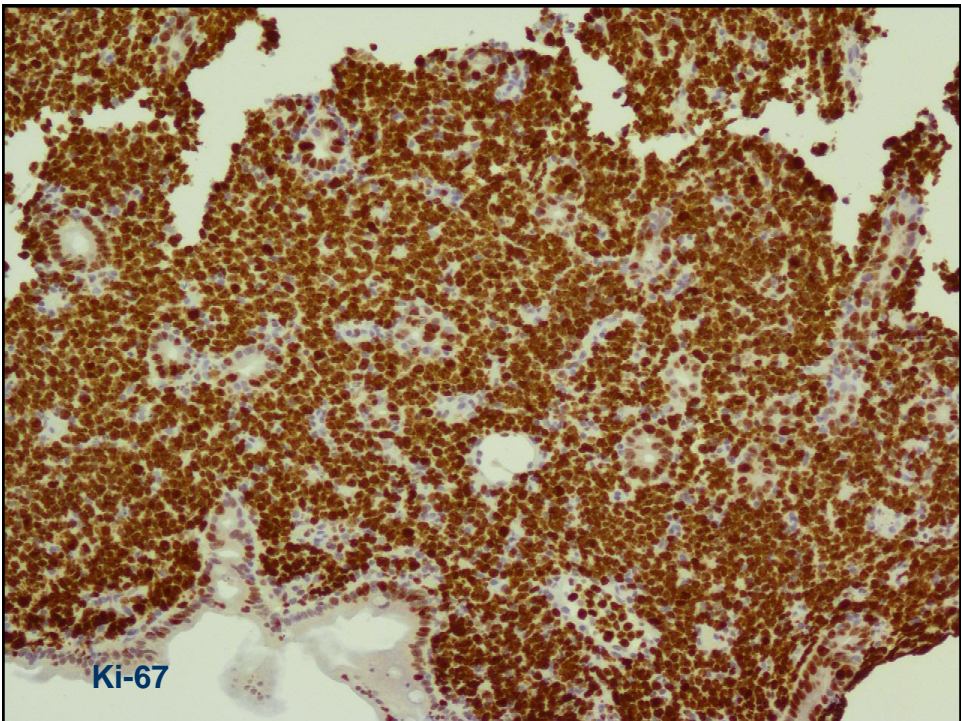
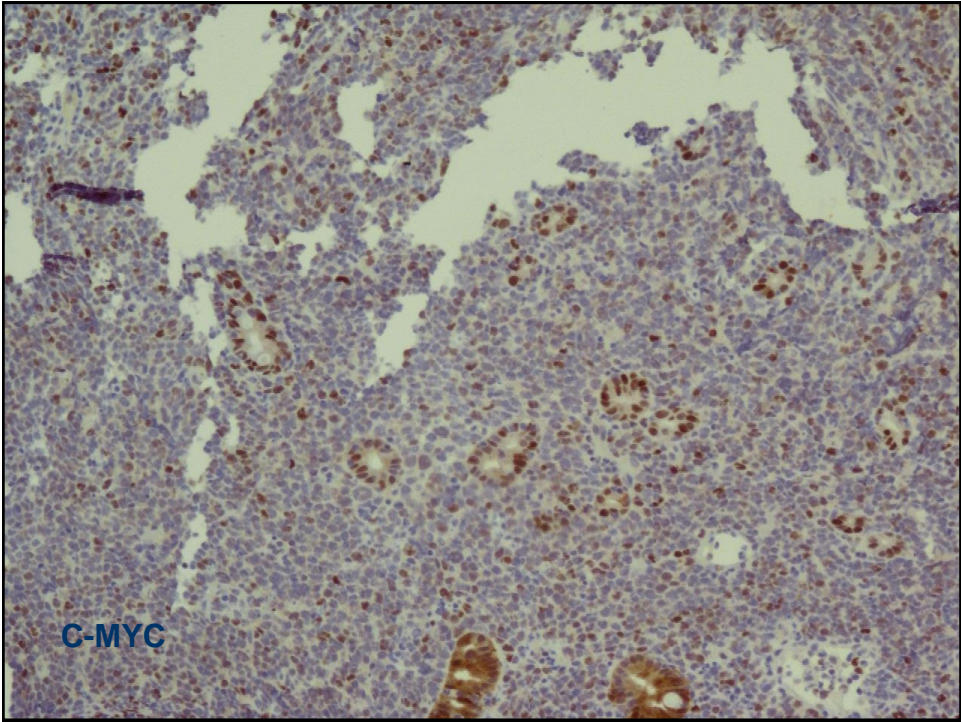




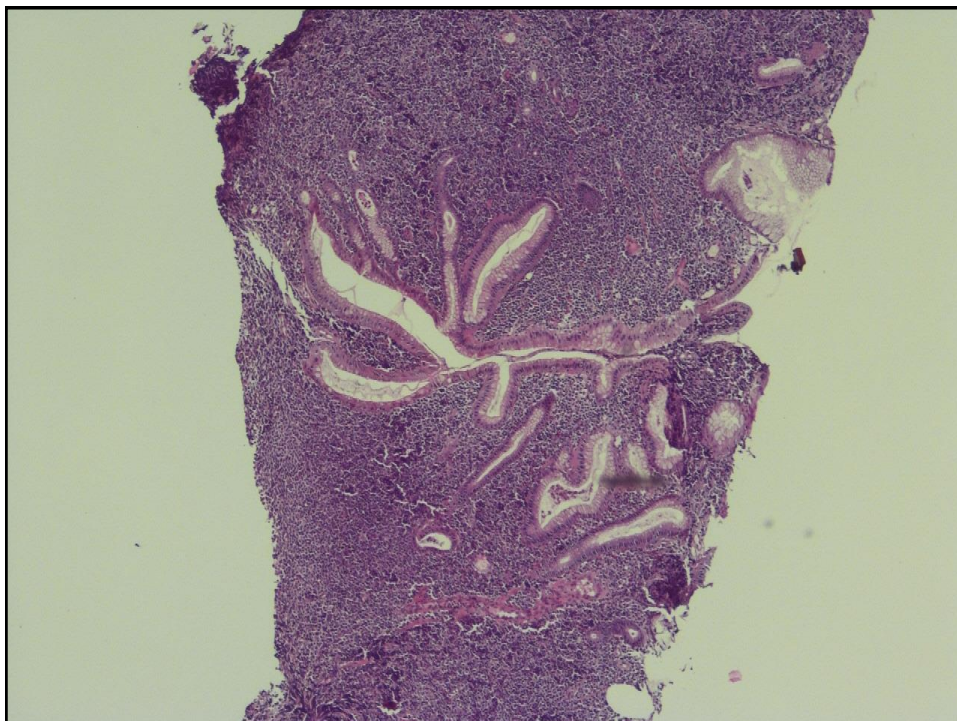




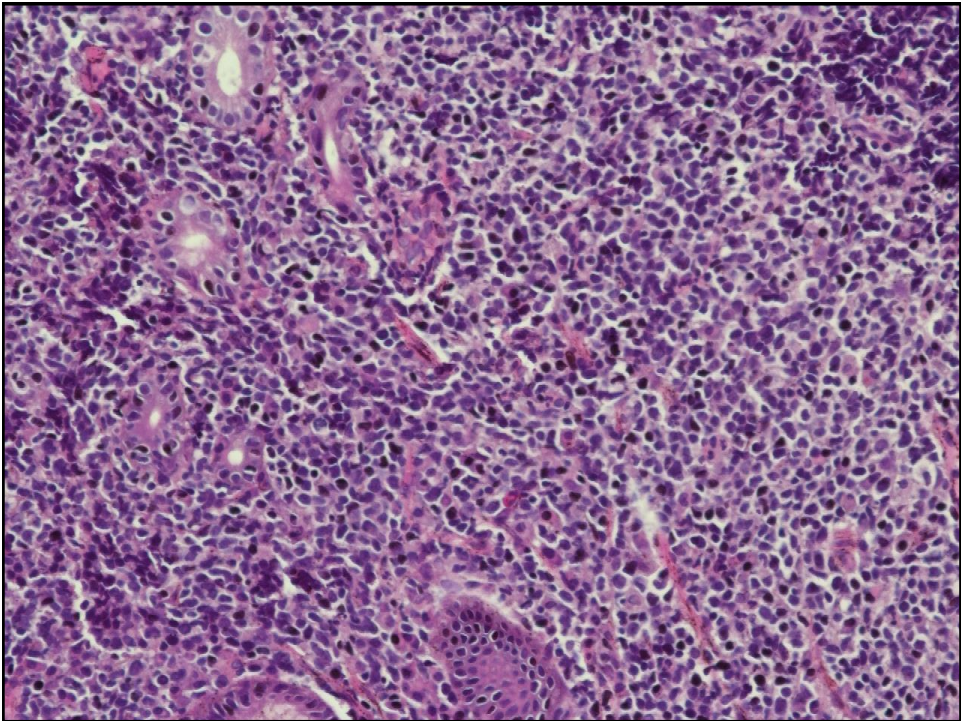
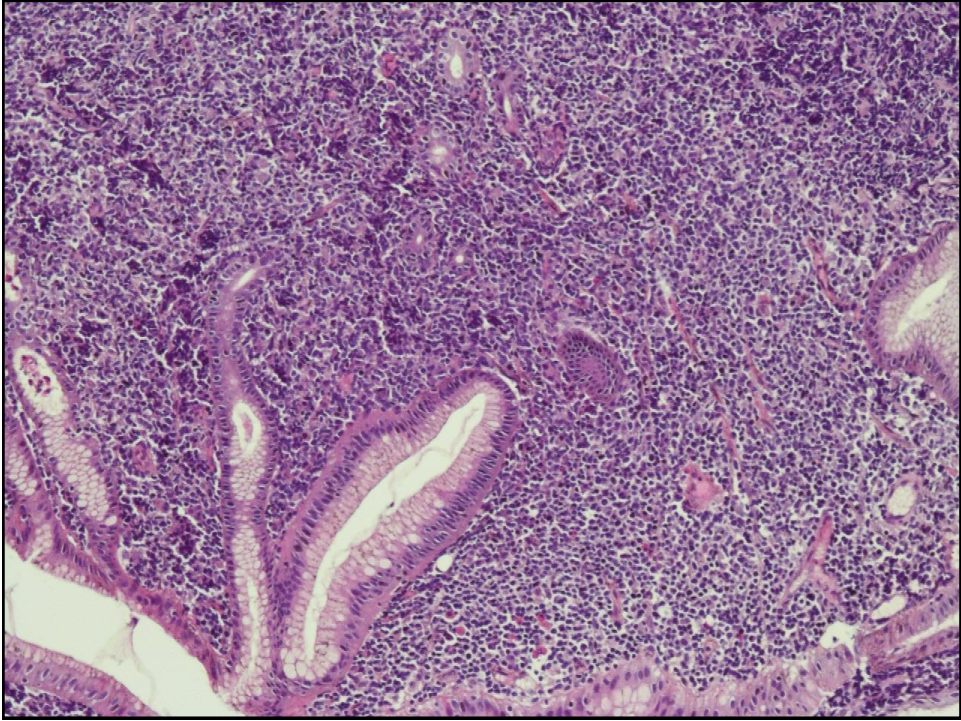




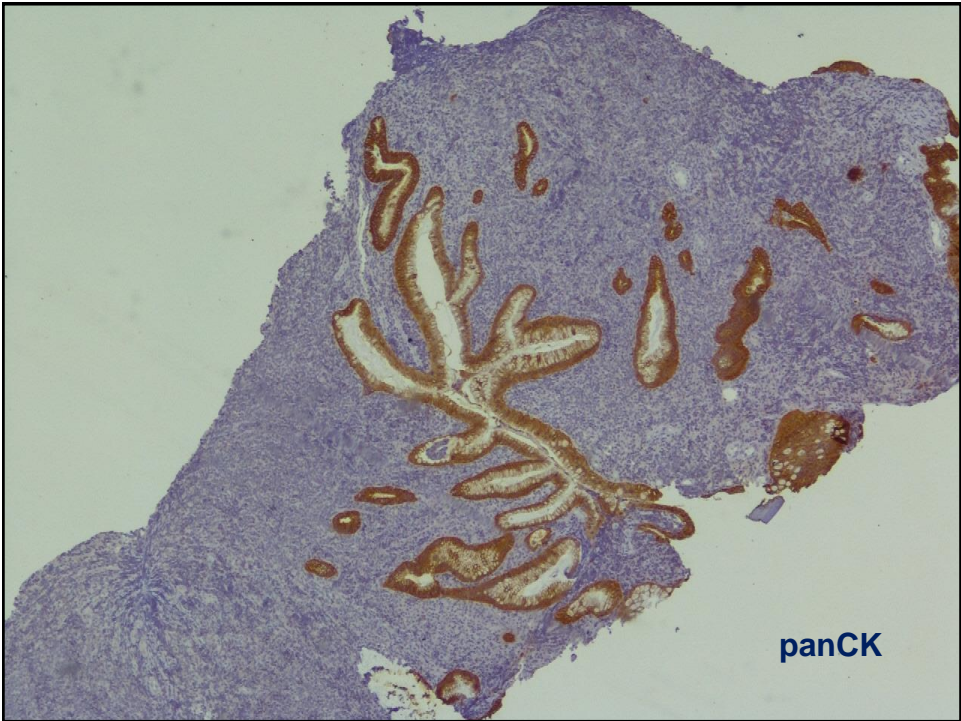
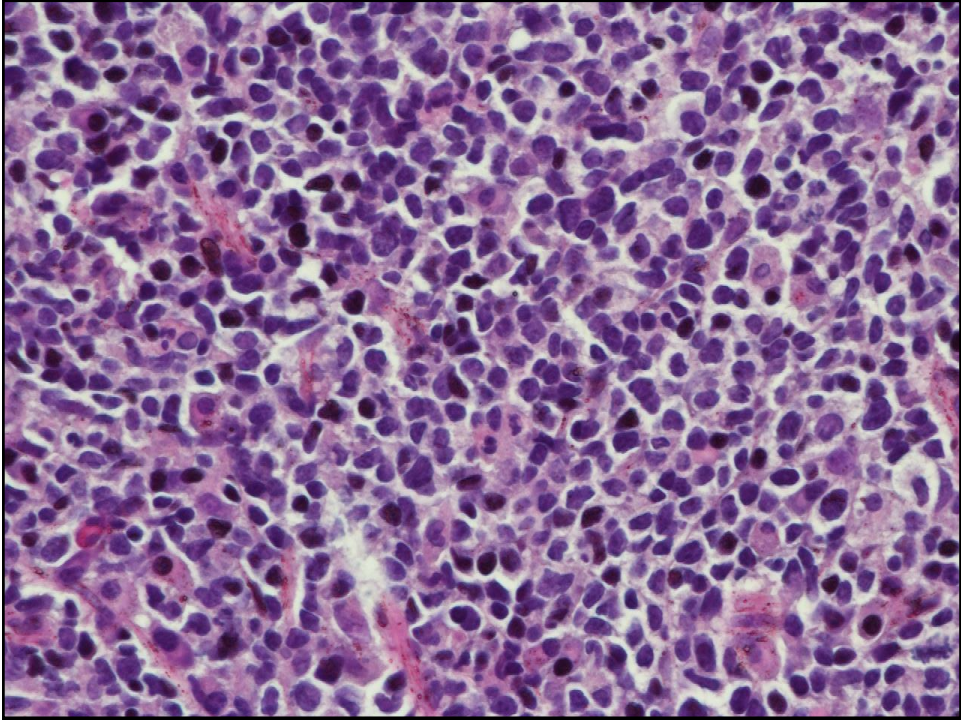
Случай №6



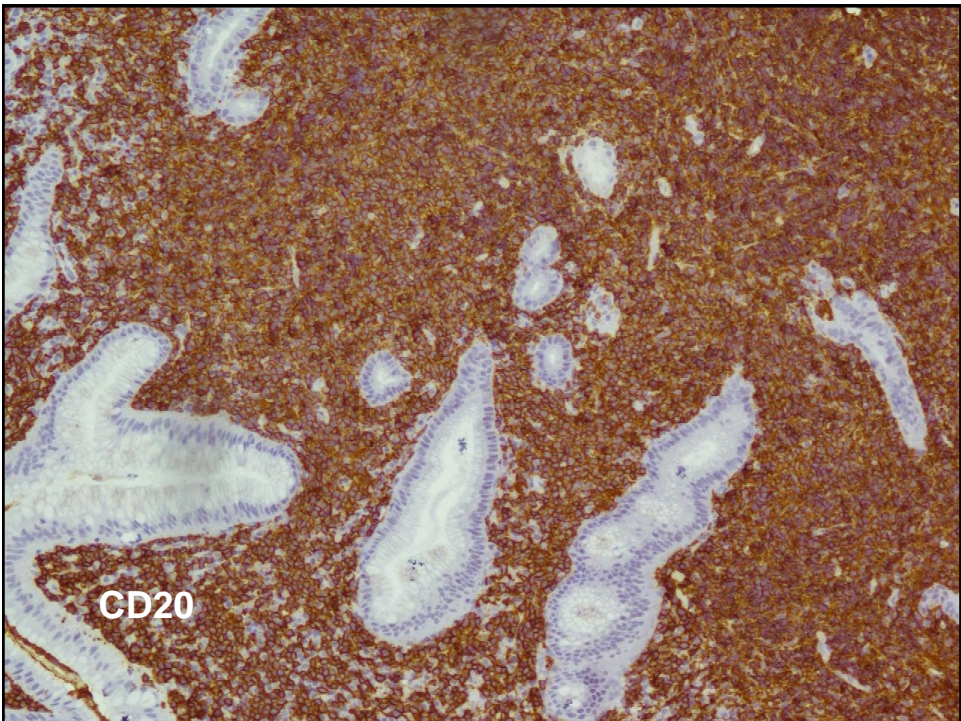
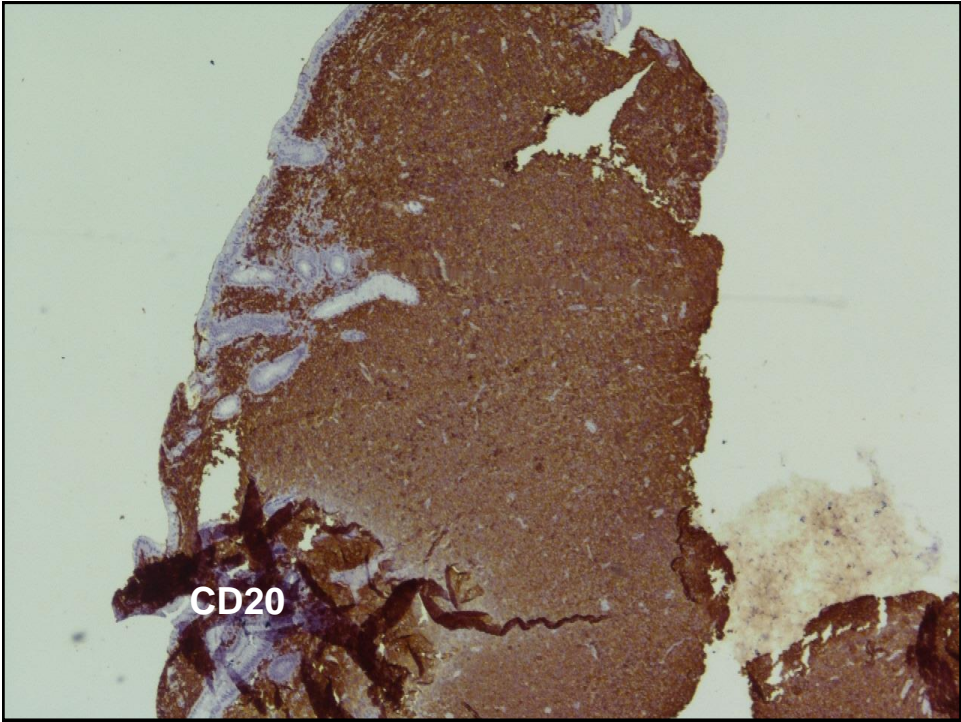




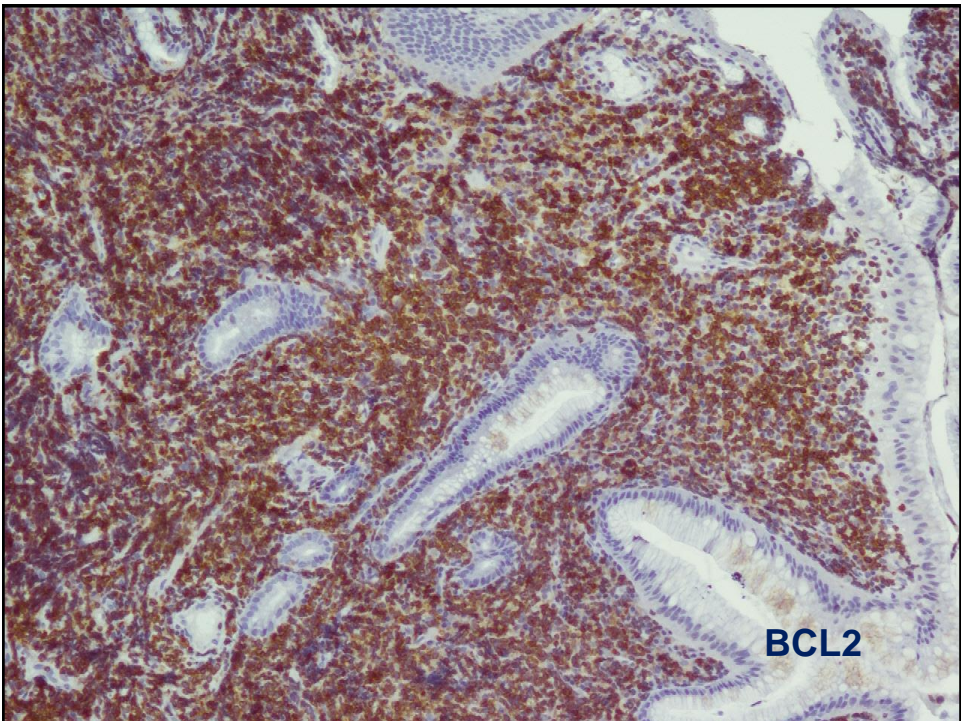
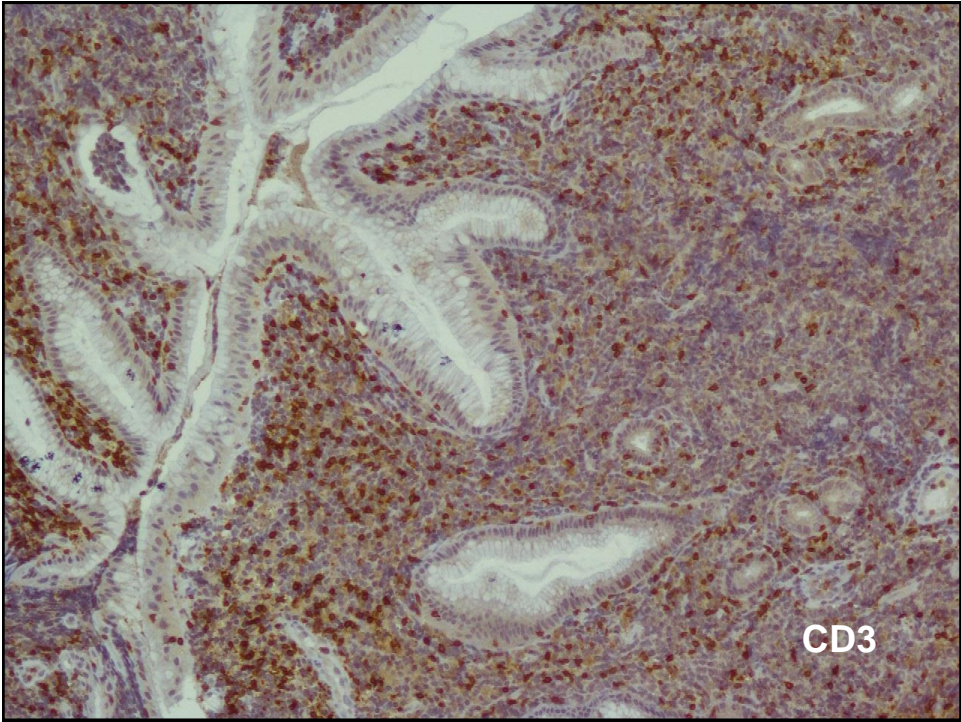




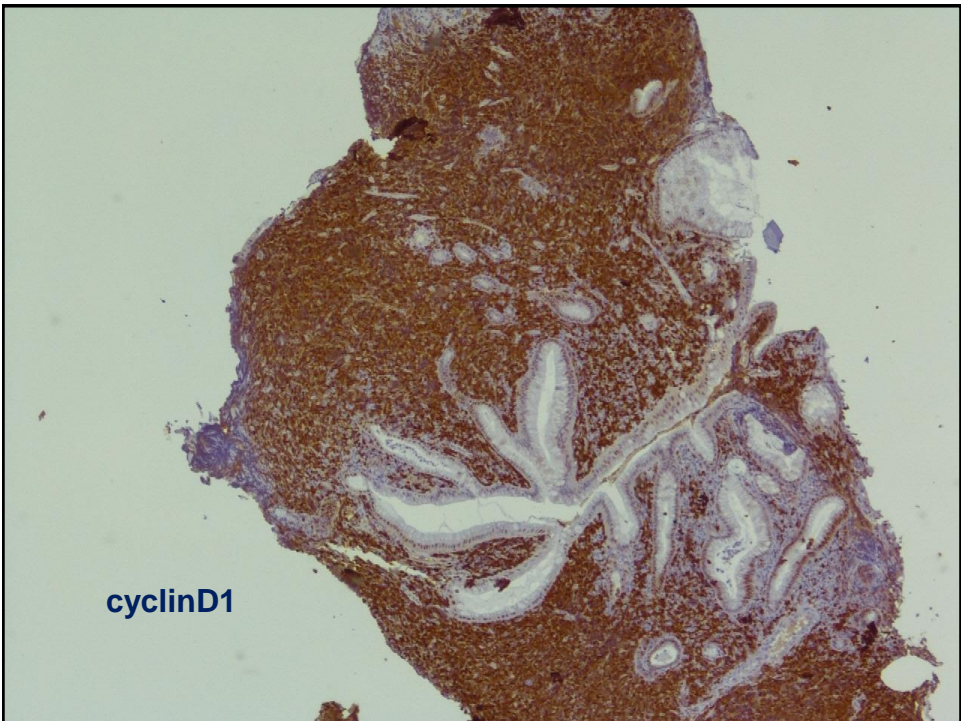
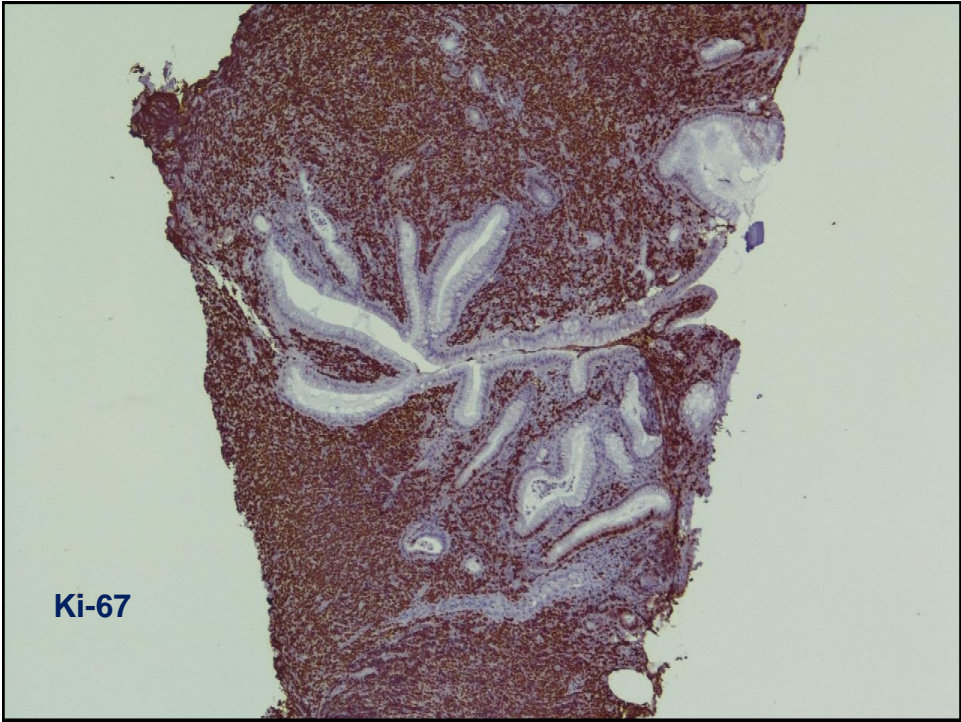


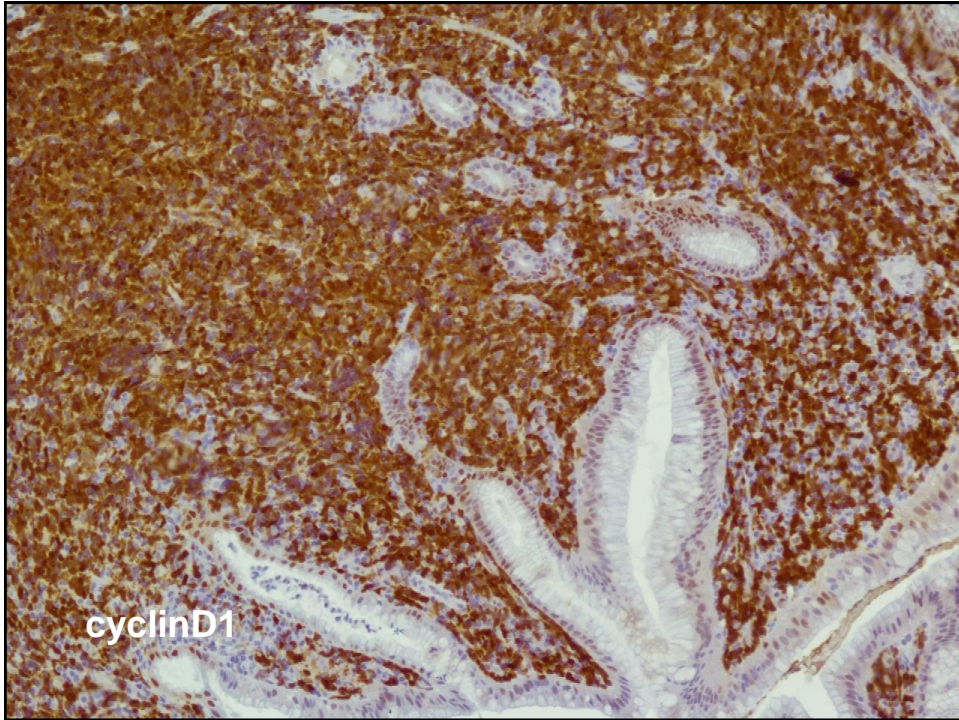






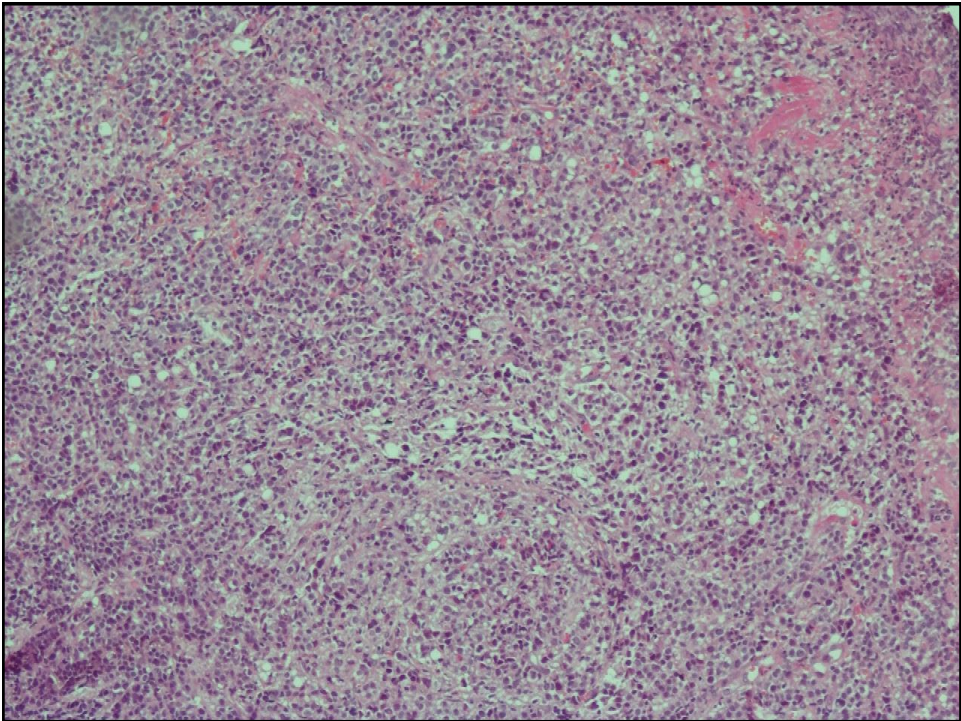
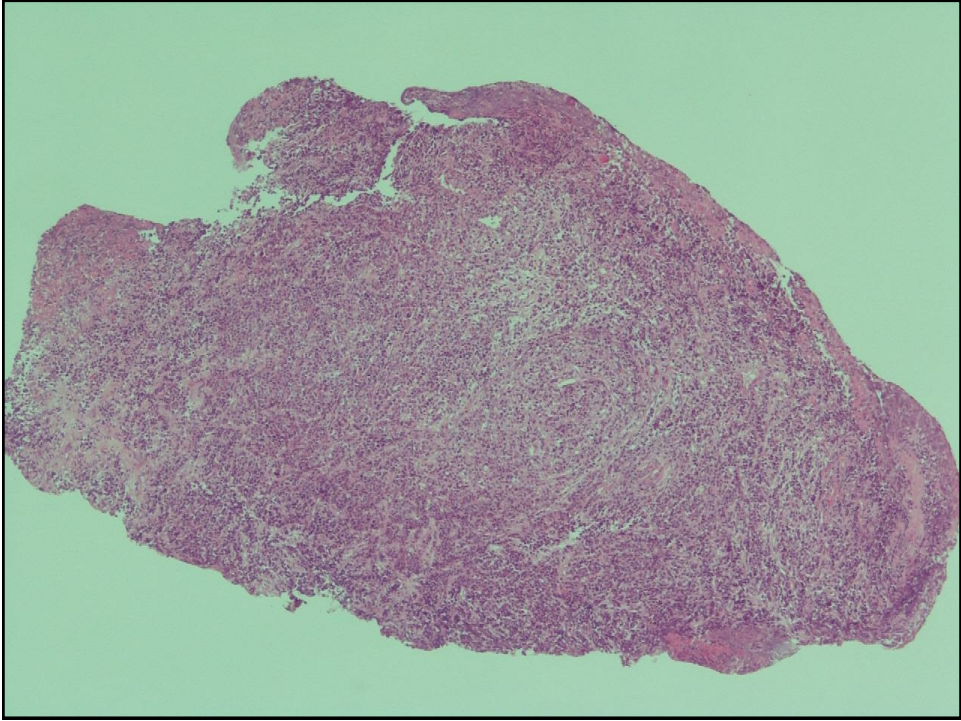




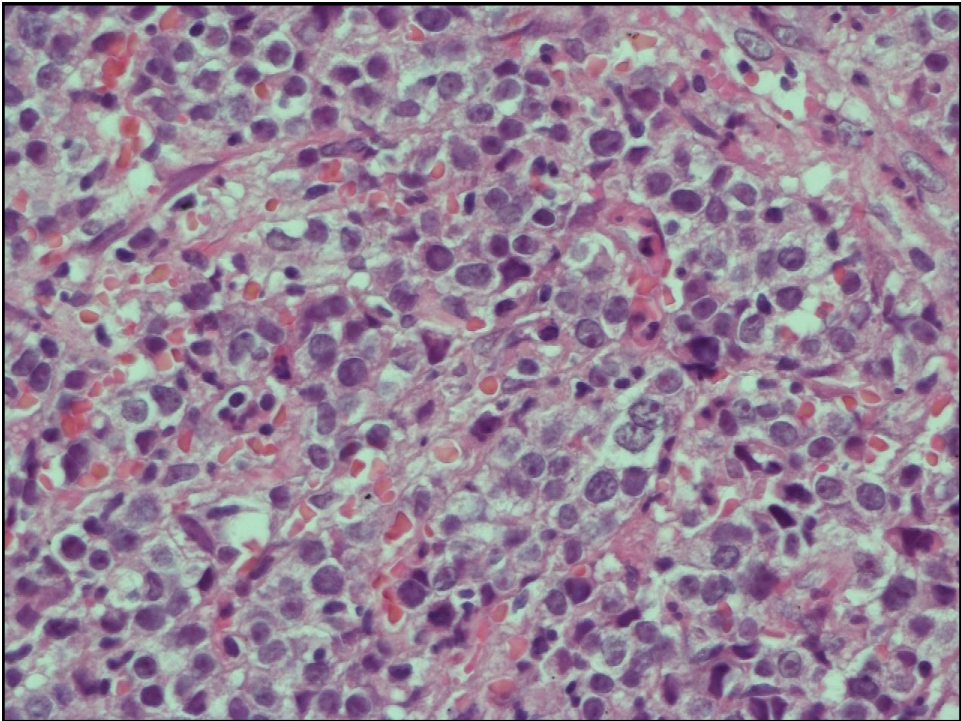
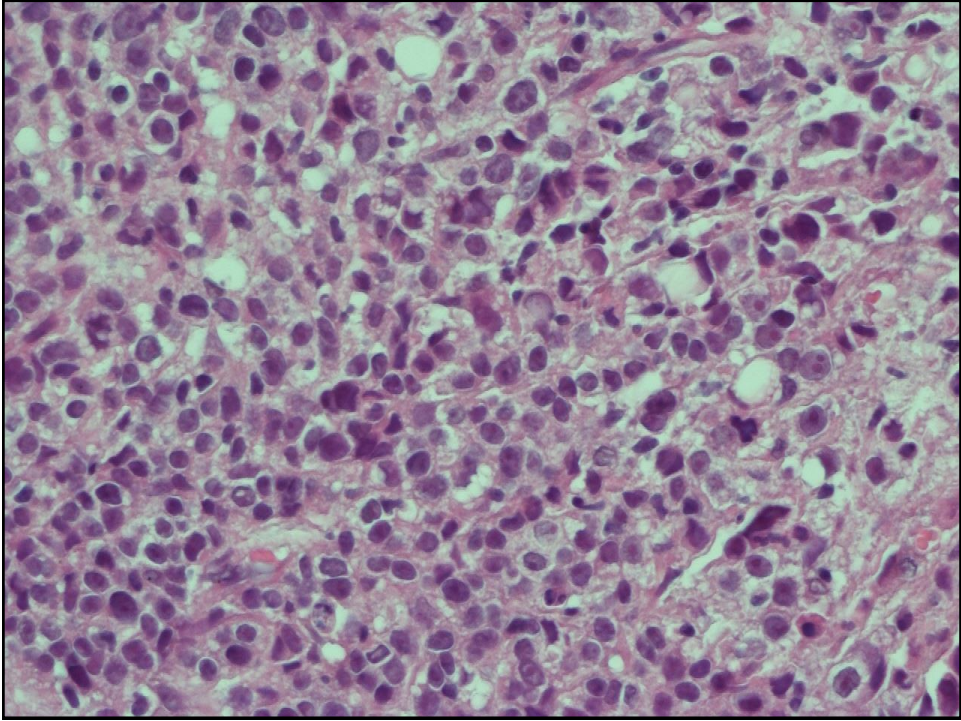


Случай №7

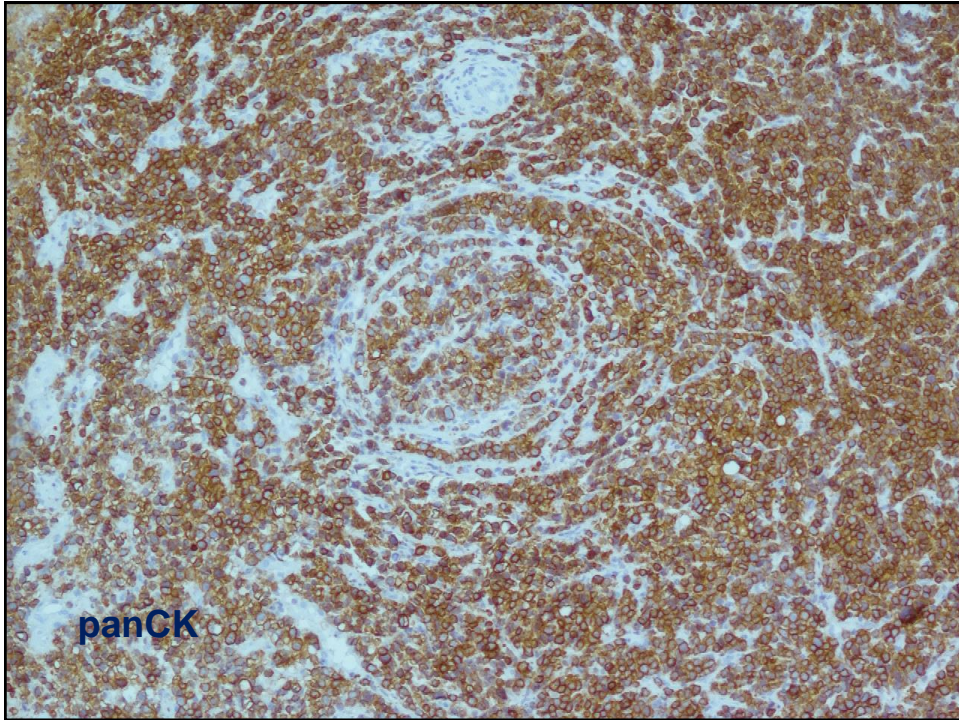












*Благодарю за внимание!*