

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев

<sup>2</sup>Киевская областная больница

<sup>3</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

# ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА С ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДКА



И.В. Разумейко<sup>1</sup>, Г.С. Бойко<sup>1</sup>,  
М.С. Кротевич<sup>1</sup>, В.К. Журавский<sup>2</sup>,  
А.П. Кузьменко<sup>3</sup>

Адрес:

Разумейко Ирина Владимировна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
Тел.: 257-43-33  
E-mail: Katyluck@mail.ru



**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы желудка, иммуногистохимические типы, эндоскопическая диагностика.

Проведены сравнительные исследования эндоскопической картины различных форм неходжкинских лимфом желудка и их иммуногистохимического типа у 56 пациентов. Из всех исследуемых лимфом при гастроскопии наиболее часто выявляли язвенно-инфильтративную и язвенную формы неходжкинских лимфом желудка. При иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала чаще диагностировали MALT-лимфомы и диффузные В-крупноклеточные лимфомы. Иммуногистохимическая верификация лимфом определяет подходы к выбору тактики лечения и последующему эндоскопическому мониторингу пациентов.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — клональные заболевания лимфоидной ткани, возникающие из лимфатических клеток разного уровня дифференцировки и имеющие различную степень злокачественности и локализацию. НХЛ составляют около 20% от всех опухолевых поражений лимфоидной системы человека. По данным разных авторов, патологический процесс наиболее часто (15–24%) возникает в желудочно-кишечном тракте, что составляет 30–45% от всех экстранодальных НХЛ [1–3]. Во многих странах, в том числе и в Украине, заболеваемость НХЛ за последние два десятилетия повысилась более чем на 50%, что можно объяснить как улучшением диагностики, так и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды [4]. В последние годы отмечается снижение заболеваемости раком желудка, а распространенность НХЛ имеет неизменную тенденцию к повышению [5].

В связи с отсутствием четких патогномоничных эндоскопических признаков НХЛ желудка, диагностика только на основании эндоскопической семиотики в большинстве случаев сложна и требует многократного забора биопсийного материала.

В последние годы широкое применение получило иммуногистохимическое исследование для диагностики злокачественных опухолей, в том числе и лимфом [6–8].

ИГХИ — метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление

в них искомым веществ и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу, которое в данной ситуации служит антигеном; позволяющий идентифицировать клетки различных типов по их уникальным маркерным признакам, а также изучать синтетические и секреторные процессы в клетке.

Для лимфомных клеток характерны следующие маркеры: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD23, Bcl2, PAX-5, TdT и др. [9]. Эти маркеры используются для верификации диагноза лимфомы, дифференциальной диагностики, установления типа лимфомы.

Основываясь на этом методе, в 2008 г. Всемирная организация здравоохранения предложила классификацию лимфом [10]. В желудке выявляют следующие типы НХЛ:

- диффузную В-крупноклеточную лимфому;
- лимфому зоны мантии;
- лимфому Беркитта;
- MALT-лимфому;
- фолликулярную лимфому.

Первые три типа лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома зоны мантии, лимфома Беркитта) возникают чаще в молодом и среднем возрасте; их течение носит агрессивный характер, что требует проведения полихимиотерапии. В этом случае необходим постоянный эндоскопический мониторинг в процессе лечения пациентов, чтобы при отсутствии или незначитель-

ном терапевтическом эффекте вовремя изменить схему полихимиотерапии.

MALT-лимфомы и фолликулярные лимфомы, являющиеся индолентными, чаще развиваются у пожилых пациентов. Их возникновение связано, по мнению ряда авторов, с наличием *Helicobacter pylori* [11–13]. Клинические проявления этих форм НХЛ желудка незначительны и носят торпидный характер.

**Цель работы** — установить взаимосвязь между эндоскопической картиной НХЛ желудка и иммуногистохимическим вариантом заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении эндоскопической диагностики Национального института рака МОЗ Украины НХЛ диагностировали у 267 больных в период с 2000 по 2011 г. Из этого числа пациентов ИГХИ выполнено у 56 (21%). Эндоскопические исследования, проводимые с помощью видеогастроскопа «Fujinon» и фиброгастроскопа «Olympus» (Япония), сопровождалась взятием из зоны поражения фрагмента ткани для морфологического исследования и ИГХИ. Фрагменты биопсированных тканей фиксировали в 10% формалине или цинк-формалине, обезжизивали и заливали в парафин. Из парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также азур II-эозином. На основании результатов исследования гистологических препаратов формулировали диагноз и составляли панель иммуногистохимических маркеров, необходимых для дифференциальной диагностики выявленного патологического процесса и морфологически сходных опухолей лимфоидной ткани. Для ИГХИ срезы толщиной 4 мкм наклеивали на стекла полилизинном, распаривали и обрабатывали с целью восстановления антигенных детерминант. В исследовании применяли антитела к CD5, CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD23, bcl-2.

Антитела наносили на срезы после блокирования эндогенной пероксидазы раствором перекиси водорода в метаноле. Для визуализации результатов реакции использовали ABC-метод или EnVision, в качестве хромогена — 3,3'-диаминобензидин. В каждом случае проводили контрольные исследования.

В исследуемой группе были 31 (55%) мужчина и 25 (45%) женщины, возраст варьировал от 30 до 75 лет, средний возраст составил 58 лет.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоскопическая диагностика у пациентов показала, что в большинстве случаев НХЛ локализовалась в дистальном отделе и теле желудка.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что наиболее часто в исследуемой группе больных встречались язвенно-инфильтративная и язвенная формы НХЛ желудка. У всех обследованных диагноз НХЛ гистологически верифицирован на основании изучения биопсийного материала. Однако только в 75% случаев морфологическая верификация была получена при изучении биопсийного материала, взятого при первом эндоскопическом исследовании. Важно подчеркнуть, что у 25% больных НХЛ была подтверждена морфологически на основании изучения биопсийного материала, полученного при повторных, во многих случаях многократных эндоскопиях. Применение ИГХИ даже небольшого, раздробленного биоптата дает возможность сразу установить правильный диагноз и иммуногистохимический тип лимфомы (табл. 2).

**Таблица 1.** Эндоскопические формы НХЛ желудка

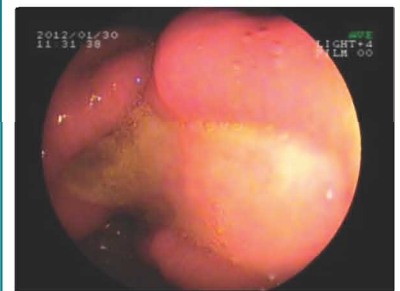
№	Эндоскопическая форма НХЛ желудка	Количество пациентов	
		n	%
1	Экзофитная	2	3,4
2	Язвенная	19	34,0
3	Инфильтративная	8	14,2
4	Язвенно-инфильтративная	25	45,0
5	Смешанная	2	3,4
Всего		56	100

**Таблица 2.** Иммуногистохимические типы НХЛ желудка

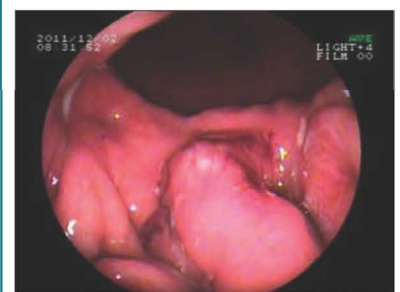
№	Диагноз на основании ИГХИ	Количество пациентов	
		n	%
1	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	8	14,3
2	Лимфома зоны мантии	1	1,8
3	Лимфома Беркитта	1	1,8
4	MALT-лимфома	44	78,5
5	Фолликулярная лимфома	2	3,6
Всего		56	100

При диффузной В-крупноклеточной лимфоме с помощью эндоскопического исследования выявляли язвенную и язвенно-инфильтративную формы у 50% пациентов (рис. 1). Данный тип лимфомы характеризовался экспрессией CD19, CD20, CD79a, PAX-5. В случаях лимфом зоны мантии и Беркитта эндоскопическая картина у больных проявлялась в виде язвенной формы (множественные глубокие изъязвления), при этом наблюдалась значительная экспрессия CD5, CD20, CD79a, PAX-5, bcl-1. При лимфоме Беркитта отмечали экспрессию пан-В-клеточных антигенов CD20 и CD79a в сочетании с CD10, bcl-6. При MALT-лимфоме (рис. 2) выявляли язвенно-инфильтративное поражение у 56% больных, язвенную форму — у 30% пациентов (в виде поверхностных множественных изъязвлений), инфильтративную — в 9% (рис. 3) и смешанную — в 5%

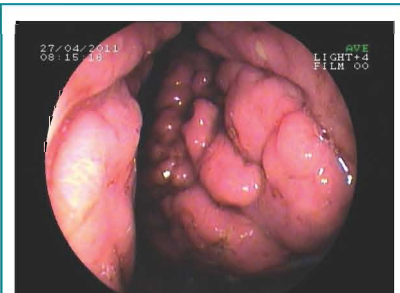
случаев. Иммуногистохимический анализ показал, что для этого типа лимфом характерна экспрессия CD19, CD20, CD35, CD79a, PAX-5, bcl-2. Полученные нами результаты совпадают и с данными других авторов [14]. У 3,6% обследованных больных выявили фолликулярную форму НХЛ. При фолликулярной лимфоме вы-



**Рис. 1.** Язвенная форма НХЛ антрального отдела желудка (язвенный дефект неправильной формы, расположен на большой кривизне, при щипцовой пальпации ткань плотная, при взятии биопсии щипцы скользят по поверхности образования). ИГХИ: диффузная В-крупноклеточная лимфома



**Рис. 2.** Язвенно-инфильтративная форма НХЛ нижней трети тела желудка (2 язвенных дефекта по передней и задней стенке, по большой кривизне — инфильтрация слизистой оболочки, при щипцовой пальпации и биопсии ткань в области язв плотная, в области инфильтрации — рыхлая, легко отрывается). ИГХИ: MALT-лимфома



**Рис. 3.** Инфильтративная форма НХЛ тела желудка (при щипцовой пальпации стенка желудка малоподвижна, при биопсии слизистая оболочка плохо тянется за щипцами, легко отрывается). ИГХИ: MALT-лимфома

являли экзофитное поражение желудка. Иммунофенотип фолликулярной лимфомы характеризовался экспрессией CD19, CD20, CD10, CD79a, bcl-2 и bcl-6.

Поражение желудка при индолентных лимфомах представлено язвенно-инфильтративной, инфильтративной, экзофитной и смешанной формами.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что агрессивные формы лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома зоны мантии и лимфома Беркитта) эндоскопически проявляются чаще в виде язвенного и язвенно-инфильтративного поражения желудка, в отличие от MALT-лимфомы и фолликулярной лимфомы.

## Выводы

1. Эндоскопическое исследование дает возможность определить типы НХЛ желудка, что позволяет прогнозировать течение болезни и тактику лечения больного.

2. На основании изученного материала установлено, что из всех исследуемых лимфом при гастроскопии наиболее часто выявляли язвенно-инфильтративную и язвенную формы НХЛ желудка.

3. При ИГХИ биопсийного материала чаще диагностировали MALT-лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому.

4. Иммуногистохимическая верификация лимфом определяет подходы к выбору тактики лечения и последующему эндоскопическому мониторингу пациентов, что позволяет индивидуализировать и вовремя корректировать терапию больных НХЛ желудка.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boot H. (2010) Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. Best practice and research clinical gastroenterology, 21(1): 3–12.
2. Ferry J.A. (2011) Chapter 5: Lymphomas of the esophagus, gastrointestinal tract, hepatobiliary tract and pancreas. Extranodal Lymphomas, 33: 133–196.
3. Cortelazzo S., Ponzoni M., Ferreri A. et al. (2012) Mantle cell lymphoma. Critical reviews in Oncology/Hematology, 82(1): 78–101.

4. Рак в Україні, 2009–2010. Бюл. Нац. канцер-реєстру, 12: 75–6.

5. Choi D., Lim H.K., Lee S.J., et al. (2002) Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: helical CT finding and pathologic correlation. AJR Am. J. Roentgenol, 178(3): 1117–22.

6. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. (2003) Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Морион, Киев, 156 с.

7. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. (2008) Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. Учебн. пособие. РУДН, Москва, 109 с.

8. Крячок І.А. (2006) Оптимізація шляхів діагностики та лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання низького ступеня злоякісності. Автореф. дис. ... док. мед. наук. Київ, 38 с.

9. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. (2006) Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 203 с.

10. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Коваль С.В. и др. (2012) О природе и новой классификации лимфоидных опухолей. Онкология, 14(2): 117–125.

11. Crump M., Gospodarowicz M., Shepherd F.A. (1999) Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin. Oncol., 26(4): 324–37.

12. Ghai S., Pattison J., Ghai S., et al. (2007) Primary Gastrointestinal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings with Pathologic Correlation. RadioGraphics, 27(1): 1371–88.

13. Zucca E. (2008) Extranodal Lymphoma: a reappraisal. Ann. Oncol., 19(4): 77–80.

14. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П. (2005) Эндоскопическая семиотика первичных неходжкинских лимфом желудка, 3: 9–13.

## Ендоскопічна семіотика з імуногістохімічним аналізом неходжкінських лімфом шлунка

I.V. Razumeyko<sup>1</sup>, G.S. Boyko<sup>1</sup>, M.S. Krotevich<sup>1</sup>, V.K. Zhuravskiy<sup>2</sup>, O.P. Kuzmenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ  
<sup>2</sup>Київська обласна лікарня

<sup>3</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

**Резюме.** Проведено порівняльні дослідження ендоскопічної картини різних форм неходжкінських лімфом шлунка та їх імуногістохімічного типу у 56 пацієнтів. З усіх досліджених лімфом при гастроскопії найбільш часто виявляли виразково-інфільтративну та виразкову форми неходжкінських лімфом шлунка. При імуногістохімічному дослідженні біопсійного матеріалу частіше діагностували MALT-лімфоми та дифузні В-великоклітинні лімфоми. Імуногістохімічна верифікація лімфом визначає підходи до вибору тактики лікування і подальшого ендоскопічного моніторингу пацієнтів.

**Ключові слова:** неходжкінські лімфоми шлунка, імуногістохімічні типи, ендоскопічна діагностика.

## Endoscopic semiotics with immunohistochemical analysis of gastric non-Hodgkin's lymphoma

I.V. Razumeyko<sup>1</sup>, G.S. Boyko<sup>1</sup>, M.S. Krotevich<sup>1</sup>, V.K. Zhuravsky<sup>2</sup>, A.P. Kuzmenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kiev  
<sup>2</sup>Kiev Regional Hospital

<sup>3</sup>Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology named after R.E. Kavetsky of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

**Summary.** Comparative study of endoscopic view of different forms of gastric non-Hodgkin's lymphoma and their immunohistochemical type was made for 56 patients. It was shown that among all studied lymphoma cases at gastroscopy the most common were ulcerative infiltrative and ulcerative forms of gastric non-Hodgkin's lymphoma. At immunohistochemical study of biopsy specimens MALT-lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma were determined in the majority of cases. Immunohistochemical verification of lymphoma determines approaches to treatment policy selection and subsequent endoscopic monitoring of patients.

**Key words:** gastric non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemical types, endoscopic diagnostics.