

УДК 616.006.6

Л58

А в т о р ы :

Кузин Михаил Николаевич — врач-эндоскопист ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России; *Шкалова Любовь Владимировна* — заведующая патологоанатомическим отделением ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России; *Ефимова Елена Игоревна* — заведующая эндоскопическим отделением КБ № 3 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России; *Радовский Вячеслав Валерьевич* — врач-патологоанатом ГБУЗ НО «НОДКБ»; *Сметанина Светлана Валерьевна* — заведующая централизованной цитологической лабораторией ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; *Коточкова Елена Николаевна* — заведующая патоморфологической лабораторией стационара № 1 ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер».

Р е ц е н з е н т :

Загоскина Тамара Павловна — доцент кафедры госпитальной терапии Кировского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук

Лимфомы желудочно-кишечного тракта : учебно-методическое пособие / М. Н. Кузин [и др.]. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. — 128 с. — (Серия «Эндоскопическая диагностика заболеваний ЖКТ»). — ISBN 978-5-299-00968-2.

В пособии рассмотрены вопросы эндоскопической и морфологической диагностики лимфом верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, приведены статистические данные и современные классификации, представлена клиническая картина заболевания. На конкретных примерах с фотографиями показаны варианты протокола эндоскопического заключения.

Предназначено для врачей-эндоскопистов, курсантов, обучающихся по специальности «Эндоскопия», а также хирургов, онкологов и морфологов.

УДК 616.006.6

Подписано в печать 30.07.2018. Формат 60 × 88 ¹/₁₆.

Печ. л. 8,0. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».

190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,
тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12, <http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в АО «Т 8 Издательские технологии».

109316, Москва, Волгоградский пр., д. 42, корп. 5, к. 6

ISBN 978-5-299-00968-2



9 785299 009682

ISBN 978-5-299-00968-2

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	4
Предисловие к серии	5
Введение	6
1. Иммунная система человека, основные положения	9
2. Эпидемиология лимфом	21
3. Классификация и стадирование лимфом	23
4. Диагностика лимфом	37
5. Первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта	42
6. Цитологическая диагностика лимфом	49
7. Клинико-морфологическая характеристика основных форм лимфом желудочно-кишечного тракта	57
7.1. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	57
7.2. Лимфомы из клеток маргинальной зоны	61
<i>MALT-лимфома</i>	62
<i>Иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки</i>	66
7.3. Фолликулярная лимфома	67
7.4. Лимфома из клеток зоны мантии	69
7.5. Лимфома Беркитта	72
7.6. Периферические Т-клеточные лимфомы	75
<i>Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома</i>	77
<i>Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип</i>	79
7.7. Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных.	79
7.8. Лимфома Ходжкина	81
8. Лимфомы пищевода	85
9. Лимфомы желудка	93
10. Лимфомы тонкой кишки	116
11. Лимфомы толстой кишки	121
Заключение.	126
Библиографический список	127

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ДВККЛ	— диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ЗНО	— злокачественное новообразование
ЕК	— естественные киллеры
ИГХ	— иммуногистохимическое исследование
КТ	— компьютерная томография
ЛБ	— лимфома Беркитта
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛКЗМ	— лимфома из клеток мантийной зоны
ЛМЗ	— лимфома из клеток маргинальной зоны
ЛПЗ	— лимфопролиферативное заболевание
ЛУ	— лимфатический узел
ЛХ	— лимфома Ходжкина
МПИ	— международный прогностический индекс
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НХЛ	— неходжкинская лимфома
ПТКЛ	— периферическая Т-клеточная лимфома
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
СО	— слизистая оболочка
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ФДГ-ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой
ФЛ	— фолликулярная лимфома
ЭУС	— эндоскопическая ультрасонография
CD	— кластеры дифференцировки (<i>Clusters of Differentiation</i>)
EATL	— ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома (<i>enteropathy-associated T-cell lymphoma</i>)
EBV	— вирус Эпштейна—Барр
ЕСОГ	— Eastern Cooperative Oncology Group
ENKTL	— экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (<i>extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma</i>)
<i>H. pylori</i>	— <i>Helicobacter pylori</i>
IPSID	— иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки (<i>immunoproliferative small intestinal disease</i>)
ITCL	— интестинальная Т-клеточная лимфома (<i>intestinal T-cell lymphoma</i>)
MALT	— ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидная ткань (<i>mucosal-associated lymphoid tissue</i>)

ПРЕДИСЛОВИЕ К СЕРИИ

Уважаемые коллеги, предлагаем вашему вниманию серию учебно-методических пособий по эндоскопической диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта. В каждой книге будет отражена одна тема. Мы постараемся осветить современные взгляды на проблему, кратко ознакомить с клинической картиной, этиологией конкретного заболевания, привести статистические данные и современные классификации, дать описательную эндоскопическую картину заболевания, объяснить трудности эндоскопической диагностики. Надеемся, что наши материалы помогут вам в повседневной работе.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома — группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит неопластическая трансформация клеток и бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов.

Выделяют лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Оба типа лимфом характеризуются злокачественным ростом лимфатических узлов и селезенки, хотя могут быть задействованы и экстранодальные ткани.

Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) — это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Впервые описана в 1832 г. Томасом Ходджином как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Термин «лимфогранулематоз» введен в 1904 г. на VII съезде немецких патологов в Вене. В 2001 г. ВОЗ утвердила название «лимфома Ходжкина» в классификации лимфом. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием (нодулярный тип лимфоидного преобладания).

Классическая лимфома Ходжкина — моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского—Рид—Штернберга и Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула. Этиология заболевания не известна. Изучается роль вируса Эпштейна—Барр в возникновении заболевания.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам.

Ряд авторов считают, что процесс начинается с локального возникновения опухоли, которая в последующем метастазирует лимфогенным и гематогенным путем. Другая точка зрения предполагает мультицентрическое возникновение опухоли (системная опухоль) в пределах опухолевого поля, которым может быть вся лимфатическая система.

В патогенезе лимфомы Ходжкина существенную роль отводят иммунному дефекту, связанному с нарушением функции Т-лимфоцитов. Заболевание встречается в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16—35 лет. Мужчины и женщины забо-

левают одинаково часто (среди детей младше 10 лет чаще болеют мальчики).

Опухолевый процесс при ЛХ возникает, как правило, сначала в органах лимфатической системы (ЛУ, селезенке, тимусе, миндалинах), позднее он распространяется практически на все органы. Однако поражение ЖКТ при лимфоме Ходжкина встречается крайне редко.

Неходжкинские лимфомы — гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, различающихся по морфологическому строению, клинической картине, характеру и результатам терапии. Традиционно в нашей стране для определения этой патологии использовался предложенный Р. Вирховом в середине XIX в. термин «лимфосаркома», являющийся синонимом термина «неходжкинская лимфома» (1863).

В большинстве случаев НХЛ дебютируют поражением периферических лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличилось количество больных экстранодальными неходжкинскими лимфомами, в том числе лимфомами ЖКТ.

Поражение желудочно-кишечного тракта может наблюдаться при различных лимфопролиферативных заболеваниях. В последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к повсеместному увеличению заболеваемости этими опухолями.

Первые сообщения о гастроинтестинальных лимфомах опубликованы в 1960-х гг. Были описаны новообразования в пищеводе, желудке и кишечнике, по гистологическому строению схожие с опухолями лимфатических узлов. Однако терминология исследователей различалась из-за отсутствия единой классификации, создавая значительные трудности во взаимопонимании. Попытки систематизировать лимфомы ЖКТ по гистологической структуре были сделаны после создания клинической классификации лимфом Н. Раррапорт в 1977 г. Клинико-морфологическими исследованиями было установлено, что наиболее частым типом является гистиоцитарная лимфома желудка, которая из-за своего преимущественного распространения в странах Ближнего Востока и Средиземноморья получила также название «средиземноморская лимфома» (в настоящее время классифицируется как В-клеточная лимфома).

В последующем было установлено, что в 39 % наблюдений гастроинтестинальные лимфомы состоят из плазматических клеток. В этой связи они были отнесены к категории экстрамедуллярной плазмцитомы. Некоторые авторы рассматривали эти лимфомы как промежуточное состояние между доброкачественной гипер-

плазией лимфоидной ткани реактивного характера и лимфомой. Их расценивали как «псевдолимфомы» (D. Jacobs, 1963).

В 1983 г. J. Brooks и H. Enterline провели клинико-морфологическое исследование. Авторы показали, что нодальные и экстра-нодальные лимфомы отличаются по биологическим свойствам и что экстранодальные варианты лимфомы имеют более благоприятный прогноз.

Переломным моментом в понимании природы лимфом желудка считается 1983 г., когда P. Isaacson и D. H. Wright обратили внимание на клинические, морфологические и иммунологические сходства между средиземноморской лимфомой и первичной лимфомой желудка. Авторами было высказано предположение, что они возникают из клеток фолликулярного центра и имеют общий гистогенез и что определенные этапы возникновения этих новообразований соотносимы с этапами созревания В-клеток в лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, авторы обратили внимание на то, что большая часть первичных лимфом желудка развивается на фоне хронических гастритов. Было показано, что и другие варианты экстранодальных лимфом также связаны с хроническими воспалительными процессами. В 1993 г. представлены доказательства, что *H. pylori* играет важную роль в возникновении лимфом желудка MALT-типа.

В 1994 г. MALT-лимфома включена в REAL-классификацию как самостоятельный морфологический вариант В-клеточных лимфом маргинальной зоны.

В 1998 г. E. Hsi [et al.] предложили классификацию первичных лимфом желудка в соответствии с гистологическими признаками в зависимости от степени злокачественности и особенностей иммунофенотипа, согласно которой выделялось четыре типа лимфом: MALT-лимфома, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с MALT-лимфомой (отнесены к категории низкой степени злокачественности), MALT-лимфома высокой степени злокачественности и ДВККЛ, которая не имела признаков MALT.

Клиническое значение различных гистологических классификаций первичных лимфом желудка является предметом споров на протяжении многих лет.

1. ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Прежде чем перейти к вопросам диагностики лимфом ЖКТ, хотелось бы остановиться на краткой характеристике структуры и функции органов иммунной системы, которая была подробно изложена д-ром мед. наук, проф. И. С. Фрейдлин в книге «Иммунная система и ее дефекты».

Организм человека защищается от болезнетворных агентов с помощью различных физиологических механизмов. К их числу относятся механические и химические барьеры.

Во внутренней среде организма присутствуют клетки и молекулы, которые специализируются на защитной функции. Часть из них являются механизмами врожденного иммунитета — факторы неспецифической защиты, которые защищают организм от разных экзогенных и эндогенных агрессивий и лишены избирательности. Среди них особое место занимают фагоцитирующие клетки крови и тканей, а также особый класс лимфоцитов, получивших название: натуральные (естественные) киллеры. Также неспецифическую защиту организма обеспечивают многочисленные молекулы, продуцируемые и секретируемые вышеперечисленными клетками, лимфоцитами, клетками печени (система комплемента, цитокины: интерлейкины, интерфероны и др.).

Наряду с этим организм защищен от проникающих в него антигенов и патогенных микробов механизмами специфического иммунного ответа, которые вырабатываются после контакта с конкретным антигеном. Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на конкретный антиген, который индуцировал иммунный ответ.

Реализация иммунного ответа является функцией высокоспециализированной иммунной системы организма. Основную роль в ней — распознавание и элиминацию чужеродных макромолекул — осуществляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), а также продуцируемые и секретируемые ими антитела (иммуноглобулины). Специфический иммунный ответ является одним из компонентов общей системы защиты организма, в которой все вышеперечисленные клетки и антитела взаимосвязаны. Местом их функциональной кооперации служат органы и ткани иммунной системы организма.

Различают первичные — центральные (костный мозг и тимус) и вторичные — периферические (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани) органы иммунной системы. Все они взаимосвязаны системой кровообращения, лимфотока и единой системой иммунорегуляции.

Центральные органы иммунной системы — костный мозг и тимус выполняют важнейшие функции, обеспечивая самообновление иммунной системы. В них идут процессы пролиферации клеток-предшественников, их дифференцировка и созревание, вплоть до выхода в циркуляцию и заселения периферических органов иммунной системы зрелыми иммунокомпетентными клетками.

Костный мозг. Все клетки крови, в том числе и иммунокомпетентные, происходят из полипотентной стволовой клетки, которая дает начало разным росткам кроветворения, в том числе миеломоноцитарному и лимфоцитарному.

Основной функцией костного мозга является продукция всех клеток, участвующих как в неспецифической защите организма, так и в специфическом иммунном ответе.

Костный мозг является местом созревания В-лимфоцитов, которое, в отличие от Т-лимфоцитов, завершается в костном мозге и в кровь выходят малые лимфоциты, несущие на своей мембране все структуры, необходимые для участия в специфическом иммунном ответе.

Тимус (вилочковая железа) представляет собой единственный орган иммунной системы, подвергающийся быстрой возрастной инволюции. В течение первых 50 лет жизни ежегодно теряется по 3 % истинно тимической ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной тканью. Соответственно, снижается и продукция Т-лимфоцитов. Однако количество Т-лимфоцитов в циркуляции сохраняется на достигнутом уровне. Дело в том, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении. Поэтому их численность может поддерживаться во взрослом организме и в отсутствие тимуса. Более того, зрелые Т-лимфоциты подвергаются так называемой клональной экспансии, т. е. избирательной пролиферации в ответ на встречу со своим антигеном, за счет чего их численность возрастает. После создания пула периферических Т-лимфоцитов утрата тимуса уже не приводит к катастрофическому снижению иммунитета.

Лимфоциты, находящиеся в тимусе, называют тимоцитами. Они включают Т-лимфоциты на разных стадиях дифференцировки.

Ранние предшественники Т-лимфоцитов из костного мозга поступают в корковый слой тимуса. Эти незрелые клетки еще не несут на поверхности маркеров, характерных для зрелых Т-лимфоцитов. Постепенно они мигрируют из коркового слоя тимуса в мозговую, постоянно контактируя с эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками, и испытывают на себе влияние продуцируемых этими клетками медиаторов. В процессе продвижения в мозговой слой тимоциты поэтапно приобретают характерные для Т-лимфоцитов поверхностные рецепторы и антигены.

Основной функцией зрелых Т-лимфоцитов является распознавание чужеродных антигенных пептидов.

Вторичные (периферические) органы иммунной системы — лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой.

Лимфатические узлы функционируют в качестве своеобразных фильтров лимфы, задерживая микроорганизмы и другие частицы. Одновременно лимфоузлы являются местом взаимодействия иммунокомпетентных клеток в ходе специфического иммунного ответа, синтеза антител-иммуноглобулинов. Также в ЛУ протекают процессы клеточно-опосредованного иммунитета.

Ткань лимфоузла (рис. 1) состоит из наружного кортикального слоя, в котором скопления клеток образуют фолликулы, частично

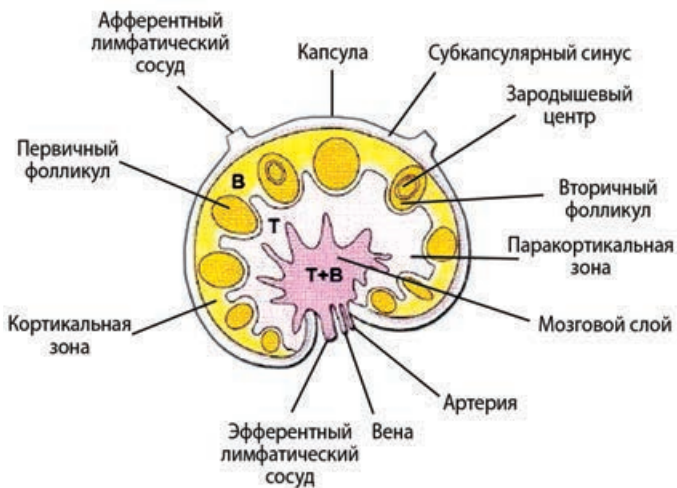


Рис. 1. Схематическое строение лимфатического узла и распределения Т- и В-лимфоцитов (Хаитов Р. М., 2005)

ходит КТ при TNM-стадировании, выявляя мельчайшие детали изменений. Однако значение КТ и ЭУС является предметом споров при ведении больных лимфомой, так как известно, что гистологическая ремиссия предшествует нормализации изменений в стенке органа, таким образом исключая необходимость биопсии при контрольных эндоскопических исследованиях. Пример подобной ситуации продемонстрирован на рис. 4.

MALT-лимфомы желудка с индолентным течением и минимальными визуальными изменениями сложны для эндоскопической диагностики и требуют более тщательного подхода к исследованию, особенно при мультифокальном поражении. Биопсия

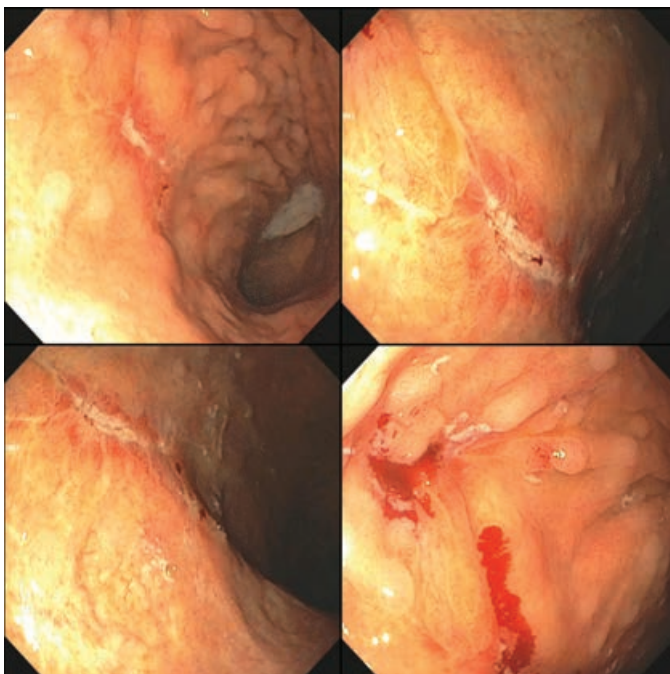


Рис. 4. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома желудка, инфильтративно-язвенная форма. Состояние после четырех курсов химиотерапии. В верхней трети тела желудка сохраняется язвенный дефект $2 \times 0,7$ см с налетом белого цвета, отеком, гиперемией, незначительно выраженной инфильтрацией слизистой оболочки, рубцовыми изменениями вокруг. Гистологическое заключение: картина хронического гастрита с умеренной степенью активности. Данных за лимфопролиферативное заболевание нет