

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Лимфомы с первичным поражением желудка

А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалеева

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Калужская обл., Обнинск, Российская Федерация, 249036

## Primary Gastric Lymphomas

AA Danilenko, SV Shakhtarina, NA Falaleeva

AF Tsyb Medical Research Center for Radiology, Division of National Medical Radiology Research Center, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, Russian Federation, 249036

## РЕФЕРАТ

Лимфомы с первичным поражением желудка (ЛППЖ) встречаются чаще лимфом с вовлечением какого-либо другого органа и охватывают широкий спектр иммуноморфологических вариантов — от индолентной из клеток маргинальной зоны до агрессивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. ЛППЖ не имеют характерных клинических проявлений, в связи с чем в ряде случаев может быть установлен ошибочный диагноз. Вследствие редкости ЛППЖ многие связанные с ними вопросы до сих пор остаются не решенными, что нашло отражение в настоящем обзоре.

**Ключевые слова:** лимфомы с первичным поражением желудка, диффузная В-крупноклеточная лимфома, MALT-лимфома, *Helicobacter pylori*.

**Получено:** 29 июля 2019 г.

**Принято в печать:** 5 декабря 2019 г.

*Для переписки:* Анатолий Александрович Даниленко, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Калужская обл., Обнинск, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

*Для цитирования:* Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Лимфомы с первичным поражением желудка. Клиническая онкогематология. 2020;13(1): 95–103.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-95-103

## ABSTRACT

Primary gastric lymphomas (PGL) are more common than lymphomas with involvement of other organs and cover a wide spectrum of immunomorphological variants: from indolent marginal zone lymphoma to aggressive diffuse large B-cell lymphoma. PGLs are not characterized with any specific clinical manifestations, which sometimes leads to misdiagnosis. Due to the rareness of the disease many PLG-related issues remain unresolved, this provided the background for the present review.

**Keywords:** primary gastric lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*.

**Received:** July 29, 2019

**Accepted:** December 5, 2019

*For correspondence:* Anatolii Aleksandrovich Danilenko, MD, PhD, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

*For citation:* Danilenko AA, Shakhtarina SV, Falaleeva NA. Primary Gastric Lymphomas. Clinical oncohematology. 2020;13(1):95–103 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-95-103

## ВВЕДЕНИЕ

Частота впервые диагностированных лимфом на протяжении предыдущих десятилетий повышалась, прежде всего за счет экстранодальных форм [1].

Наиболее частой экстранодальной локализацией неходжкинских лимфом является желудок. Лимфомы с первичным поражением желудка (ЛППЖ) составляют 4–20 % всех лимфом и 30–40 % лимфом с вовлечением других органов и тканей [2]. Вместе с тем

на ЛППЖ приходится лишь около 5 % всех опухолей желудка [3].

ЛППЖ чаще встречаются у лиц старше 50 лет, но могут обнаруживаться и во второй декаде жизни. Подавляющее большинство ЛППЖ имеет В-клеточное происхождение, лишь незначительную их часть составляют Т-клеточные лимфомы [4]. Первичное поражение желудка чаще встречается при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), несколько реже — при лимфоме из клеток маргинальной зоны, возникающей из лимфоидной ткани, ассоцииро-

ванной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома). При фолликулярной лимфоме, периферической Т-клеточной лимфоме поражение желудка обнаруживается крайне редко.

ЛППЖ развиваются в слизистой или подслизистой оболочке желудка, происходят из лимфоидной ткани собственной пластинки слизистой желудка.

Стандартом установления диагноза является морфоиммуногистохимическое исследование опухолевой ткани желудка. Для стадирования ЛППЖ наиболее информативны фиброгастроскопия, ультразвуковая эндоскопия, компьютерная томография (КТ), в последние годы — позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ).

Лечебная стратегия при ЛППЖ может включать иммунотерапию, химиотерапию, лучевую терапию, а также лечение, направленное против *Helicobacter pylori*. Лечение ЛППЖ прошло путь от гастрэктомии, применявшейся во всех случаях изолированного поражения желудка, до комбинированной иммунохимиолучевой терапии.

Хирургическое лечение применяется только при возникновении различных осложнений со стороны опухоли желудка (кровотечение, перфорация, стеноз), показания к которому определяются в каждом конкретном случае [5].

## ЗНАЧЕНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* ПРИ ЛИМФОМАХ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА

В качестве одной из возможных причин развития ЛППЖ рассматривается *Helicobacter pylori*.

Бактерия *Helicobacter pylori* открыта в начале 1980-х годов [6]. В 1994 г. *H. pylori* был отнесен Всемирной организацией здравоохранения к группе наиболее канцерогенных агентов [7].

Предположение о связи *H. pylori* с MALT-лимфомой желудка впервые возникло в 1991 г. [8]. В результате применения антибактериальных препаратов, специфичных против *H. pylori*, удавалось достичь полной ремиссии у 75 % больных MALT-лимфомой желудка [9]. По данным S. Nakamura и соавт., около 90 % больных MALT-лимфомой желудка инфицированы *H. pylori* [10]. Предполагается, что выживаемость клеток лимфомы зависит от иммунного ответа, обусловленного *H. pylori*, в результате которого опухолевый субстрат обильно инфильтрируется специфичными для *H. pylori* Т-клетками [11]. Лабораторные исследования показали, что такие Т-клетки способны стимулировать пролиферацию опухолевых В-клеток [12].

Однако наличие инфекции *H. pylori* далеко не всегда приводит к развитию лимфомы. По данным T. Hussell и соавт., только 1 из 13 штаммов *H. pylori* от разных людей оказался способным стимулировать *in vitro* пролиферацию В-клеток и выработку интерлейкина-2 Т-клетками [13]. Тем не менее клинические исследования указывают на наличие тесной причинной связи между инфекцией *H. pylori* и возникновением MALT-лимфомы. Недавно K. Sugizaki и соавт. предприняли масштабное многоцентровое

проспективное исследование эффективности антихеликобактерной терапии с включением рабепразола у пациентов с локализованной MALT-лимфомой желудка. Антибактериальная терапия проведена 97 больным MALT-лимфомой желудка I–II стадии, положительным по *H. pylori*. Полная ремиссия лимфомы достигнута у 84 (86,6 %) из 97 пациентов. Медиана продолжительности лечения составила 5,3 мес. Больным, не достигшим полной ремиссии ( $n = 10$ , 10,3 %), проводилось дальнейшее лечение (лучевая или монотерапия ритуксимабом). При медиане наблюдения 33 мес. полная ремиссия сохранялась у 77 (95,1 %) из 81 пациента [14].

*H. pylori* может, по-видимому, играть роль и в патогенезе ДВКЛ. M. Saito и соавт. сообщили о случае регрессии ДВКЛ с поражением желудка у 27-летней женщины после второго курса (первый был недостаточно эффективным) эрадикации *H. pylori* [15]. Более того, описан случай регрессии ДВКЛ желудка после антихеликобактерной терапии у 47-летнего мужчины, инфицированного ВИЧ и получавшего антиретровирусную терапию [16]. В ретроспективном исследовании S.H. Kuo и соавт. представлены результаты антибактериальной терапии у 16 больных ДВКЛ с поражением желудка, положительных по *H. pylori*, наблюдавшихся с 2002 по 2009 г. В исследование включены пациенты, у которых была достигнута полная эрадикация *H. pylori*. У 11 (68 %) больных констатирована полная, гистологически подтвержденная ремиссия ДВКЛ. При медиане наблюдения 7,7 года 10 пациентов оставались без признаков рецидива, 1 пациент умер от другой опухоли — рака легкого [17].

## ДИАГНОСТИКА

Фиброгастроскопия (ФГС) входит в состав рутинных методов обследования больных лимфомами. Обнаружение язвенных, инфильтративных и полипозных образований в желудке должно сопровождаться биопсией с последующим иммуногистохимическим исследованием полученных образцов [18–20]. Вследствие неоднородности опухолевого субстрата биопсия должна быть мультифокальной.

Существенным дополнением ФГС при поражении опухолью желудка является эндоскопическая сонография, позволяющая определить границы, объем опухолевой инфильтрации стенки желудка и вовлеченность перигастральных лимфатических узлов [21, 22].

КТ органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки позволяет оценить стенки желудка, прорастание опухоли желудка в смежные структуры, исследовать системность опухолевого процесса [23].

Показано также проведение исследования относительно инфекции *H. pylori* [24].

Целесообразно исследование транслокации t(11;18)(q21;q21). Наличие этой транслокации может свидетельствовать о резистентности лимфомы к терапии, в т. ч. антибактериальной. Данная транслокация встречается у  $1/3$  больных MALT-лимфомой желудка [25, 26].

Иммунофенотипирование лимфоидных элементов костного мозга необходимо для исключения его опухолевого поражения.

Наличие очаговой неврологической симптоматики служит показанием к проведению магнитно-резонансной томографии головного мозга.

## СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время стадирование ЛППЖ проводится в соответствии с принятой в Лугано модификацией классификации Ann Arbor [27]. Эта классификация предназначена прежде всего для учета роли вовлечения в опухолевый процесс отдаленных от органного поражения лимфатических узлов:

- стадия I — поражение ограничено желудочно-кишечным трактом (единичное поражение или множественные разобщенные его очаги);
- стадия II — распространение на абдоминальные лимфатические узлы (II1 — смежные с органным поражением, II2 — отдаленные от него);
- стадия IIE — прорастание серозной оболочки с вовлечением смежных органов или тканей;
- стадия IV<sup>1</sup> — диссеминированное органное поражение или распространение на лимфатические узлы выше диафрагмы.

Эффективность системы стадирования Лугано относительно прогнозирования результатов лечения, как показано в ряде клинических работ, высокая. По данным I части многоцентрового исследования German Multicenter Study Group с участием 371 пациента, показатели бессобытийной и общей выживаемости больных ЛППЖ I–II стадии существенно превосходили таковые при IV стадии заболевания, в то время как степень злокачественности и агрессивности лимфомы не оказывала влияния на отдаленные результаты лечения [28].

В 2003 г. A. Ruskone-Fourmestraux и соавт. была предложена Парижская система стадирования ЛППЖ, основанная на определении глубины поражения стенки органа. Авторы аргументировали необходимость учета этого обстоятельства тем, что глубина инвазии опухолью стенки желудка коррелирует с частотой неудач эрадикации *H. pylori* независимо от наличия транслокации t(11;18)(q21;q21) [29]. Клиническая оценка эффективности этой системы продолжается до настоящего времени.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Хирургическое лечение

В настоящее время роль хирургии в системе лечения больных ЛППЖ сводится преимущественно к экстренному оперативному пособию при развитии осложнений со стороны желудка (кровотечение, перфорация, стеноз) в дебюте заболевания или в период проведения химиотерапии, а также при наличии

остаточной опухоли после противоопухолевого воздействия [30–37].

### Эрадикация *Helicobacter pylori*

В качестве скрининговой диагностики инфицирования *H. pylori* может применяться серологическое исследование на наличие в сыворотке соответствующих антител, гистологическое исследование биоптата желудка и уреазный дыхательный тест, обладающий наибольшей чувствительностью и специфичностью. Поскольку циркуляция антител в крови продолжается в течение нескольких месяцев после антибактериальной терапии, серологический метод не может использоваться для оценки эффективности противомикробной терапии. С этой целью применяется уреазный дыхательный тест [38].

Наиболее эффективной относительно эрадикации *H. pylori* показала себя комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП) и антибиотиков кларитромицина и метронидазола с длительностью курса лечения 10–14 дней [39]. При недостаточной эффективности этой схемы проводится следующий курс лечения, состоящий из 3 или 4 альтернативных препаратов, включающих левофлоксацин, амоксициллин и ИПП, к которым может быть добавлен препарат висмута, также в течение 10–14 дней.

Метаанализ результатов антихеликобактерной терапии у 1271 больного MALT-лимфомой, объединивший данные 34 исследований, показал уровень успешности первичной терапии 91 %, повысившийся до 98 % после терапии второй и более линий [40].

Тем не менее частота неудач эрадикации *H. pylori* достигает 20–30 %, в большей мере это касается больных с транслокацией t(11;18)(q21;q21).

T. Wundisch и соавт. сообщили об эффективности антибактериальной терапии у 120 положительных по *H. pylori* больных MALT-лимфомой желудка стадии IE. У 18 (15 %) из них имелась транслокация t(11;18)(q21;q21). При медиане наблюдения 75 мес. 5-летняя выживаемость составила 90 %. Полная гистологическая ремиссия констатирована у 96 (80 %) больных. В подгруппе больных с транслокацией t(11;18)(q21;q21) полная ремиссия была достигнута лишь у 7 % [41].

Время индукции полной ремиссии лимфомы в результате антихеликобактерной терапии может достигать от 3 мес. до 1 года и более [42], однако индолентный характер MALT-лимфомы позволяет продолжать наблюдение в течение довольно длительного периода, прежде чем может быть принято решение об изменении тактики лечения.

Следует отметить, что четкие критерии относительно сроков наблюдения и оценки ремиссии все еще не определены. На практике первая ФГС для визуализации области исходной локализации опухоли и получения биоптата проводится в интервале 3–6 мес. после окончания антибактериальной терапии.

Возрастающая инфицированность *H. pylori*, резистентность его к антибиотикам побудили Канадскую ассоциацию гастроэнтерологов, объединившись с канадской группой по изучению *H. pylori*, провести с 2013 по 2015 г. систематический анализ последних опубликованных данных. Это позволило адаптиро-

<sup>1</sup> Стадия IV включает в себя стадию III по классификации Ann Arbor.

вать рекомендации, касающиеся эрадикации *H. pylori*, к настоящему времени.

В соответствии с новыми рекомендациями терапия первой линии осуществляется препаратами, входящими в четырехкомпонентную схему либо с включением висмута, либо без него: ИПП + висмут + метронидазол + тетрациклин (схема ПВМТ) или ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин (схема ПАМК). Трехкомпонентная схема (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол) может применяться в районах с известной низкой резистентностью к кларитромицину. К рекомендованным схемам в качестве терапии «спасения» отнесена ПВМТ или схема с включением левофлоксацина (ИПП + амоксициллин + левофлоксацин). Схемы, в состав которых входит рифабутин, должны применяться лишь в случаях неэффективности предшествовавших трех линий терапии [43].

С целью стандартизации гистологических критериев ремиссии MALT-лимфомы с поражением желудка в 2003 г. французской группой Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) была предложена соответствующая система оценки [44].

Существенной проблемой является растущая резистентность к антибактериальной терапии *H. pylori* в связи с широким применением антибиотиков по поводу других состояний [45]. Метаанализ, охвативший 87 клинических исследований, проведенных за период 2009–2014 гг., показал уровень резистентности к метронидазолу 47,2 % (30,5–75,02 %), кларитромицину — 19,74 % (5,46–30,8 %), левофлоксацину — 18,94 % (4,19–25,28 %), амоксициллину — 14,6 % (2,0–40,8 %), тетрациклину — 11,7 % (0–50 %), фуразолидону — 11,5 % (0–23 %) и рифабутину — 6,75 % (1,0–12,45 %) [46]. В недавнем исследовании китайских авторов резистентность *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и левофлоксацину составила 63,8, 28,9 и 28,0 % соответственно [47].

В связи с этим появляется все больше рекомендаций проводить первоначальную терапию препаратами второго ряда (висмут, тетрациклин, фуразолидон, левофлоксацин) [48]. При неудаче после 3–4 курсов лечения назначается терапия «спасения», основанная на комбинации рифабутина с высокими дозами ИПП [43].

Хорошую активность относительно резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori* показал мономицин, вследствие чего он также может быть включен в терапию «спасения» [49].

Стремление добиться полной эрадикации *H. pylori* путем повышения доз антибиотиков и увеличения продолжительности курсовой терапии неизбежно влечет за собой другую проблему — осложнения антибактериального лечения. Вызываемый антибиотиками дисбактериоз способствует росту оппортунистической микрофлоры, например *Clostridium difficile*. С увеличением длительности антибактериальной терапии повышается вероятность развития таких отдаленных патологических состояний, как синдром раздраженного кишечника, ожирение, диабет 2-го типа. Для адекватного применения антибиотиков целесообразно предварительное определение резистентности к ним штаммов *H. pylori* с помощью полимеразной цепной реакции или флюоресцентной гибридизации *in situ*

(FISH) на материале слизистой желудка. К сожалению, возможности этих методов ограничены кларитромицином и фторхинолонами. Определение резистентности метронидазола не представляется возможным в связи с комплексным ее механизмом [50].

Препараты висмута, в свою очередь, обладают нейротоксичностью, что ограничивает возможность их применения у детей и пожилых людей.

Таким образом, озабоченность побочными эффектами антибактериальной терапии постоянно растет.

Перспективным в этом отношении представляется использование пробиотиков. Согласно определению Продовольственной и сельскохозяйственной организаций ООН и Всемирной организации здравоохранения, пробиотиками считаются живые микроорганизмы, представляющие пользу для жизни, способные переносить воздействие желудочной среды и секрета поджелудочной железы, колонизировать желудочно-кишечный тракт или репродуктивную систему, потенцировать деятельность организма хозяина, повышать уровень здоровья путем балансирования кишечной флоры [51].

В качестве дополнения к стандартной антихеликобактерной терапии исследованы такие пробиотические микроорганизмы, как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Bacillus subtilis*. В крупном метаанализе L.V. McFarland и соавт., охватившем 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которые было включено 2730 пациентов, оценена эффективность 6 смесей пробиотиков. Из них 4 существенно повысили уровень эрадикации *H. pylori*, 5 показали способность предотвращать развитие всех побочных явлений антибиотикотерапии, 3 — обусловленной антибиотиками диареи. Наконец, 2 смеси (*Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium animalis* и 8-компонентная смесь) оказались эффективными по всем позициям [52].

Предполагается, что пробиотики усиливают анти-*H. pylori* эффект за счет влияния на высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов. Это влияние обусловлено как связыванием Toll-подобных рецепторов, так и стимулированием выработки IgA и воздействием на миграцию макрофагов и дендритных клеток. Кроме того, *Lactobacillus acidophilus* способна усиливать антибактериальный эффект путем секреции аутолизина, а *B. subtilis* — за счет выработки антибиотика амикоуамина А [53, 54]. В свою очередь, *Bifidobacterium bifidum* уменьшает адгезивную способность *H. pylori* как путем конкуренции, так и повышения продукции желудочного муцина [55].

В настоящее время помимо синтеза новых антибиотиков продолжается лабораторный поиск веществ других классов, способных воздействовать на *H. pylori* как непосредственно, так и через звенья патогенеза обусловленного им инфекционного процесса.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ MALT-ЛИМФОМОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА, ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПО *HELICOBACTER PYLORI*

### Лекарственная терапия

Доля больных MALT-лимфомой, не инфицированных *H. pylori*, составляет около 10 % [56].

Вследствие индолентного характера MALT-лимфомы пациенты с отсутствием клинических проявлений не требуют неотложного начала противоопухолевой терапии и могут находиться под наблюдением до появления соответствующей симптоматики [57].

В большинстве исследований отсутствует сравнительная оценка эффективности противоопухолевых препаратов, примененных в монорежиме или в схемах комбинированной лекарственной терапии. Это обстоятельство обусловлено редкостью патологии, вследствие чего получение статистически значимых различий представляется возможным лишь при использовании метаанализа.

A.J. Olszewski и J.J. Castillo, воспользовавшись базой данных SEER-Medicare, выбрали сведения о 1134 больных MALT-лимфомой с поражением желудка, у которых диагноз был установлен между 1997 и 2007 г. [58]. В это число вошли только больные, получившие адекватное лечение. База данных SEER располагает клиническими, демографическими данными и сведениями о выживаемости, содержащимися в 18 регистрах, которые охватывают  $\frac{1}{3}$  населения США. Имевшаяся информация касалась применения только противоопухолевой терапии. Сведения об использовании антибиотиков отсутствовали. Авторы сравнили эффективность лучевой терапии и химиотерапии у больных с I стадией ( $n = 347$ ), а также ритуксимаба и иммунохимиотерапии у пациентов с более распространенным опухолевым процессом ( $n = 787$ ).

В группе с I стадией заболевания только лучевое лечение получало 185 пациентов, только химиотерапию — 162. Медиана общей выживаемости составила 6,7 года. 5-летняя кумулятивная частота частичной ремиссии в результате лучевой терапии оказалась 5,3 %, химиотерапии — 19,1 %. Риск смерти по другим причинам в обеих группах не отличался (25,7 % в группе лучевой терапии, 24,8 % — химиотерапии;  $p = 0,56$ ). Показатели общей выживаемости в обеих группах также оказались сопоставимыми ( $p = 0,08$ ).

В группе больных MALT-лимфомой II, IIE и IV стадий ритуксимаб был назначен 230 пациентам. Эта группа была разделена на подгруппы получавших только ритуксимаб ( $n = 139$ ) и иммунохимиотерапию ( $n = 91$ ). 5-летняя кумулятивная частота частичной ремиссии в подгруппах различалась незначительно (17,7 и 22,4 % соответственно), однако риск смерти по иным причинам был существенно выше — 33,1 и 17,8 % соответственно. Показатели общей выживаемости больных в обеих группах были одинаковы ( $p = 0,93$ ).

В итоге этой работы результаты только облучения, монотерапии ритуксимабом или иммунохимиотерапии для лечения больных MALT-лимфомой желудка I стадии оказались практически равными, с небольшим преимуществом лучевой терапии вследствие лучшего непосредственного результата лечения [58].

В том же (2013) году были опубликованы итоги I части единственного рандомизированного исследования, проведенного в Швейцарии, в котором сравнивалась эффективность монотерапии хлорам-

буцилом (группа А) и его комбинации с ритуксимабом (группа В) у больных MALT-лимфомой с поражением желудка и распространенным опухолевым процессом. Антибактериальная терапия не проводилась вследствие распространенности заболевания. Лечение в соответствии с данным протоколом получало 113 и 114 больных соответственно. Частота полной ремиссии была существенно выше в группе комбинированного лечения — 78 vs 65 %. При медиане наблюдения 62 мес. 5-летняя безрецидивная выживаемость также была лучше в группе комбинированной терапии — 68 vs 51 %. Тем не менее 5-летняя общая выживаемость оказалась равной в обеих группах (89 %) [59]. После завершения лечения этих больных исследование (II часть) было продолжено формированием 3-й группы пациентов ( $n = 202$ ), которым назначался только ритуксимаб. 5-летняя безрецидивная выживаемость в этой группе составила 50 %, общая выживаемость — 90 %. Авторы сделали вывод о том, что преимущество комбинированной иммунохимиотерапии в отношении безрецидивной выживаемости не привело к улучшению показателей общей выживаемости [60].

Наличие транслокации  $t(11;18)(q21;q21)$  может оказывать негативное влияние и на эффективность химиотерапии. M. Levy и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое было включено 53 больных MALT-лимфомой с поражением желудка. Транслокация  $t(11;18)(q21;q21)$  была обнаружена у 17 (32 %) человек и встречалась чаще у пациентов, отрицательных по *H. pylori* (63 и 15 % соответственно). Антибактериальная терапия у всех 3 больных с транслокацией  $t(11;18)(q21;q21)$  оказалась неэффективной, в то время как у 21 из 28 пациентов без этой транслокации была достигнута полная ремиссия. Только у 5 (42 %) из 12 пациентов с  $t(11;18)(q21;q21)$  ремиссия сохранялась более 1 года, а в группе без транслокации  $t(11;18)(q21;q21)$  — у 8 (89 %) из 9. При медиане наблюдения 7 лет только 1 больной с  $t(11;18)(q21;q21)$  оставался в ремиссии. В группе с  $t(11;18)(q21;q21)$  рецидивы не зарегистрированы [26].

Вероятно, устойчивость MALT-лимфомы с транслокацией  $t(11;18)(q21;q21)$  к лечению цитостатическими препаратами не касается флударабина. В. Streubel и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования влияния транслокации  $t(11;18)(q21;q21)$  на эффективность лечения флударабином. Число больных MALT-лимфомой с поражением желудка составило 17 человек. Транслокация  $t(11;18)(q21;q21)$  была обнаружена у 8 (47 %) пациентов. Положительный эффект лечения получен у 15 больных, причем у 13 из них была констатирована полная ремиссия, а частота ремиссий не зависела от наличия или отсутствия транслокации  $t(11;18)(q21;q21)$  [61].

В России материалы, касающиеся диагностики, клинических проявлений, различных аспектов лечения лимфом желудка, представлены И.В. Поддубной и соавт. [62–64].

#### Лучевая терапия

Применение только лучевой терапии MALT-лимфомы с поражением желудка целесообразно лишь у больных с локализованным процессом (I стадия).

Кандидатами на лучевую терапию в монорежиме, альтернативой которой может служить лекарственное лечение, являются пациенты, резистентные к антихеликобактерной терапии. У больных с транслокацией t(11;18)(q21;q21) лучевая терапия остается единственно эффективным методом лечения вследствие высокой вероятности резистентности как к антибактериальной, так и химиотерапии.

Одной из первых крупных работ, в которой проведена ретроспективная оценка лучевой терапии в монорежиме, стало исследование А. Wirth и соавт. [65]. Использование клинических баз данных нескольких центров позволило выбрать для оценки эффективности лучевой терапии 102 больных MALT-лимфомой с поражением желудка, проходивших лечение в интервале между 1981 и 2004 г. Лучевое лечение в качестве терапии первой линии получало 58 пациентов. У 44 больных лучевая терапия применялась в связи с неполной ремиссией или рецидивом лимфомы после антибактериальной терапии, химиотерапии и хирургического лечения (35, 9 и 8 больных соответственно). Предшествующую терапию более 1 линии получило 7 человек. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД) облучения желудка составила 40 Гр (диапазон 26–46 Гр). При медиане наблюдения 7,9 года (диапазон от 4 мес. до 24 лет) 15-летняя безрецидивная выживаемость составила 88 %, 10-летняя общая выживаемость — 70 %. В качестве факторов риска развития рецидива лимфомы были определены наличие более агрессивного компонента MALT-лимфомы и экзофитный тип роста опухоли. В свою очередь, размер поля облучения, СОД, наличие предшествующей терапии не оказывали влияния на уровень рецидивов [65].

Несколько позже была опубликована работа, в которой оценена эффективность лучевой терапии у 53 больных с локализованной MALT-лимфомой желудка (стадии IЕ и IIE), у которых лечение *H. pylori* оказалось неэффективным. Разовая очаговая доза облучения желудка составляла 2 Гр, СОД — 30 Гр. Полная морфологически подтвержденная ремиссия была достигнута у всех, кроме одного, пациентов (98 %). При медиане наблюдения 4,9 года (диапазон 1,3–16,6 года) не было зарегистрировано ни одного рецидива лимфомы. 5-летняя общая выживаемость составила 94 % [66].

Однако результаты приведенных выше исследований трудно сопоставить вследствие различий как в методологии отбора пациентов, так и продолжительности их наблюдения.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДВКЛ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА

Эрадикация *H. pylori* у больных ДВКЛ с поражением желудка осуществляется редко вследствие агрессивного характера течения этого варианта лимфоидной опухоли. Кандидатами на антибактериальную терапию могут быть только пациенты, положительные по СаgА IgG и не имеющие транслокации t(11;18)(q21;q21), а оценка ремиссии после антибактериальной терапии должна быть основана на гистологическом исследо-

вании не менее 6 биоптатов, полученных из разных отделов желудка. Поскольку эти требования в настоящее время не могут быть внедрены в рутинную клиническую практику, эрадикация *H. pylori* у пациентов с ДВКЛ желудка остается прерогативой клинических исследований. Констатация отсутствия полной ремиссии лимфомы после антихеликобактерной терапии служит поводом для немедленного начала стандартной иммунохимиотерапии [67].

### Химио-/иммунохимиотерапия

Выбор лекарственной терапии у больных ДВКЛ с поражением желудка основан на результатах исследований, касавшихся пациентов с преимущественно узловыми формами поражения. Классической программой лекарственной терапии агрессивных лимфом стала схема СНОР. Внедрение в начале 2000-х годов в клиническую практику ритуксимаба потребовало проведения клинических исследований, направленных на сравнение эффективности схем СНОР и R-СНОР.

Непосредственные результаты первого крупного многоцентрового рандомизированного исследования в этом направлении были представлены в 2002 г. В. Coiffier и соавт. В протокол LNH-98.5 включено 399 больных ДВКЛ, половина из которых получала лечение по схеме СНОР, другая — R-СНОР. Частота полных ремиссий оказалась существенно выше в группе R-СНОР (76 и 63 % соответственно) при примерно одинаковой токсичности [68]. Опубликование результатов этой убедительной работы привело к широкому применению для лечения больных с В-клеточными агрессивными лимфомами иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР.

Работа была завершена полностью в 2010 г., когда были опубликованы отдаленные результаты лечения этих 399 пациентов (группы СНОР или R-СНОР). Сбор клинической информации завершен к 2009 г. Полученные результаты подтвердили превосходство схемы R-СНОР над схемой СНОР: 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 36,5 и 20,0 %, а общая выживаемость — 43,5 и 27,6 % соответственно. Риск смерти от других заболеваний, риск развития вторых опухолей, частота поздних рецидивов в этих группах не имели существенных различий [69].

Вместе с тем при лечении больных ДВКЛ с поражением желудка превосходство схемы R-СНОР оказалось неубедительным, возможно, вследствие относительно небольших когорт пациентов. В 2009 г. А. Aviles и соавт. сообщили результаты II фазы исследования лекарственного лечения больных ДВКЛ с поражением желудка. Терапию по схеме R-СНОР получало 42 пациента с IЕ либо IIE стадией заболевания. 5-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 95 %, что не отличалось от результатов лечения пациентов контрольной группы, получавших ранее химиотерапию по схеме СНОР [70].

Напротив, в работе D. Leopardo и соавт. показано преимущество схемы R-СНОР, однако нельзя исключить влияния на это обстоятельство участия в исследованной когорте пациентов с IV стадией заболевания (поражение легких у 18 % пациентов). В данном исследовании 60 больных получали лечение

по схеме СНОР или R-СНОР в соотношении пациентов 1:1. Частота полной ремиссии составила 76,6 и 100 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 73,3 и 100 % соответственно [71].

Вместе с тем, по данным B.S. Sohn и соавт., включивших в исследование наибольшее количество пациентов ( $n = 93$ ), сопоставление результатов лечения больных ДВКЛ с поражением желудка показало отсутствие статистически значимого различия между группами лечения по схемам СНОР и R-СНОР. При медиане наблюдения 48 мес. уровень полных ответов составил 93,9 и 92,5 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 86 и 81,7 %, 5-летняя общая выживаемость — 94,7 и 84,7 % соответственно. В это исследование также были включены больные с IE–IV стадией. Многофакторный анализ показал зависимость общей выживаемости от количества экстранодальных поражений. Кроме того, в группе больных, получавших лечение по схеме R-СНОР, влияние на общую выживаемость оказал уровень  $\beta 2$ -микроглобулина. Однако данные о сбалансированности групп относительно количества экстранодальных поражений в статье не приводятся [72].

Таким образом, убедительные сведения о преимуществе какой-либо из схем терапии (СНОР или R-СНОР) у больных ДВКЛ с локализованным поражением желудка до сих пор отсутствуют. Детальный анализ приведенных выше работ позволяет все же считать, что лекарственное лечение больных этой категории с локализованным процессом должно осуществляться так же, как и у пациентов с распространенным поражением, т. е. по схеме R-СНОР.

### Лучевая терапия

Лучевое лечение больных ДВКЛ с поражением желудка рассматривается только в контексте комбинированной химиолучевой терапии. К сожалению, опубликованные работы также ограничены относительно небольшим количеством пациентов.

В исследование G. Martinelli и соавт. включено 45 больных ДВКЛ желудка с локальными стадиями, рандомизированных после достижения полной ремиссии в результате 4–6 циклов СНОР на группы лекарственной либо химиолучевой терапии. Пациенты первой группы получали дополнительно 2 цикла СНОР, второй — облучение желудка в СОД 30 Гр. Количество локальных рецидивов к 2 годам наблюдения составило 18 и 0 % соответственно, однако общая выживаемость оказалась одинаковой. Следует отметить, что период наблюдения в этой работе ограничен лишь 2 годами [73].

Т. Танака и соавт. сообщили о результатах ретроспективной оценки лечения по схеме R-СНОР у 95 больных ДВКЛ с поражением желудка. Такое количество пациентов было обеспечено участием в исследовании нескольких центров. В группе из 58 больных с локализованным поражением 3-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 91 и 91 % у пациентов, получавших 6 циклов терапии по схеме R-СНОР либо 3–4 цикла R-СНОР с последующим облучением желудка соответственно; в группе из 37 пациентов с распространенным процессом — 43 и 64 % соответственно [74].

Общим недостатком приведенных выше двух работ является ограничение лекарственной терапии в группе химиолучевого лечения 3–4 циклами.

Работы, касающиеся эффективности лучевой терапии у больных ДВКЛ с поражением желудка, у которых в результате 6 циклов R-СНОР достигнута лишь частичная ремиссия, а также в случае рефрактерности к лекарственной терапии, представлены только единичными случаями из клинической практики.

В нашей стране данные о комбинированном лечении больных ЛППЖ ( $n = 29$ , различные морфологические варианты), в состав которого входила лучевая терапия, представлены в работе Ю.В. Виноградовой и Н.В. Ильина [75]. Ряд аспектов, касающихся возможного лучевого лечения лимфом желудка, изучен Г.А. Панышиным и Т.Р. Измайловым [76].

В связи с относительной редкостью рассматриваемой патологии, разнообразием клинических проявлений, небольшим количеством пациентов даже в крупных клиниках страны рандомизированные исследования не проводились.

Роль ПЭТ, как промежуточной, так и окончательной, для решения вопроса о степени эффективности лекарственной терапии лимфом желудка и необходимости дополнения ее лучевой терапией пока лишь обсуждается [77].

Таким образом, проблема целесообразности химиолучевого лечения больных с поражением желудка остается открытой. Необходимо проведение крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое изучение эффективности лечения больных ЛППЖ сопряжено с трудностями, обусловленными относительной редкостью этой категории лимфом. Это обстоятельство служит причиной методологического несовершенства многих клинических исследований, что не позволяет считать выводы авторов убедительными.

Хирургический метод у больных ЛППЖ применяется только при развитии осложнений опухоли желудка (кровотечение, перфорация, пенетрация, высокая непроходимость) в порядке оказания экстренной помощи. Безусловно, необходимо проведение антихеликобактерной терапии по показаниям, лечения ритуксимабом, возможно, в монорежиме (MALT-лимфома), а также в сочетании с химиотерапией (MALT-лимфома, другие варианты ЛППЖ).

Остается сложным вопрос о необходимости лучевой терапии ЛППЖ, объемах облучения и СОД, особенно основываясь на данных ПЭТ/КТ об активности опухоли, ее размерах после завершения лекарственного этапа лечения.

В то время как нерешенными остаются многие прежние вопросы, в клиническую практику начинают внедряться новые классы препаратов молекулярного действия, место которых в системе лечения больных ЛППЖ предстоит оценить. Ключом к решению этих вопросов могут стать только объединенные усилия клинических центров.

Данная работа выполнена на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей деятельности экспериментальные исследования и их клиническое применение [78, 79].

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Groves F, Linet M, Travis L, Devesa S. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(15):1240–51. doi: 10.1093/jnci.92.15.1240.
2. Chiu B, Weisenburger D. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2003;4(3):161–8. doi: 10.3816/clm.2003.n.025.
3. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17(6):697–707. doi: 10.3748/wjg.v17.i6.697.
4. Al-Akwa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2004;10(1):5–11. doi: 10.3748/wjg.v10.i1.5.
5. Ohkura Y, Lee S, Kaji D, et al. Spontaneous perforation of primary gastric malignant lymphoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015;13(1):35. doi: 10.1186/s12957-015-0458-0.
6. Ahmed N. 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*: Is the debate over? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4(1):17. doi: 10.1186/1476-0711-4-17.
7. Mommersteeg MC, Yu J, Peppelenbosch MP, Fuhler GM. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2018;1869(1):42–52. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.11.003.
8. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet.* 1991;338(8776):1175–6. doi: 10.1016/0140-6736(91)92035-z.
9. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):27–33.
10. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut.* 2012;61(4):507–13. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300495.
11. Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, et al. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia.* 2010;24(6):1186–96. doi: 10.1038/leu.2010.76.
12. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol.* 1996;178(2):122–7. doi: 10.1002/(sici)1096-9896(199602)178:2<122::aid-path486>3.0.co;2-d.
13. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, et al. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1993;342(8871):571–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)91408-e.
14. Sugizaki K, Tari A, Kitada Y, et al. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A prospective, nationwide, multicenter study in Japan. *Helicobacter.* 2018;23(2):e12474. doi: 10.1111/hel.12474.
15. Saito M, Masutani M, Mabe K, et al. Regression of gastric de novo diffuse large B-cell lymphoma following *Helicobacter pylori* eradication: a case report. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016;79(3):367–9.

16. Verduzco-Rodriguez L, Ramirez-Perez F, Clendenin RM, Cruz Lara LA. *H. pylori*-associated gastric lymphoma: Complete remission in an HIV-positive patient treated with HAART and *H. pylori* eradication therapy. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(1):92–4. doi: 10.1016/j.rgm.2016.05.001.
17. Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy is effective in the treatment of early-stage *H. pylori*-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood.* 2012;119(21):4838–44. doi: 10.1182/blood-2012-01-404194.
18. Cui X, Zhou T, Jiang D, et al. Clinical manifestations and endoscopic presentations of gastric lymphoma: a multicenter seven year retrospective survey. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(8):566–71. doi: 10.17235/reed.2017.4882/2017.
19. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Фролова И.П. Роль новейших технологий в эндоскопической диагностике и оценке эффективности лечения лимфом желудка. Современная онкология. 2005;7(3):111–7. [Malikhova OA, Poddubnyi BK, Kuvshinov YuP, Frolova IP. The role of novel technologies in endoscopic diagnosis and efficacy evaluation of gastric lymphoma treatment. *Sovremennaya onkologiya.* 2005;7(3):111–7. (In Russ)]
20. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., Концева А.Ю. Неходжкинские лимфомы желудка, современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;9:33–7. [Malikhova OA, Poddubnyi BK, Poddubnaya IV, Kontseva AYU. Gastric non-Hodgkin's lymphomas, state of the art. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2010;9:33–7. (In Russ)]
21. Малихова О.А., Поддубная И.В., Черкес Л.В. и др. Эндоскопическая и эндосонографическая диагностика неходжкинских лимфом желудка. Клиническая онкогематология. 2012;5(4):305–15. [Malikhova OA, Poddubnaya IV, Cherkes LV, et al. Endoscopic and endosonographic diagnosis of gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(4):305–15. (In Russ)]
22. Vetro C, Chiarenza A, Romano A, et al. Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: how endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2014;14(3):179–85. doi: 10.1016/j.clml.2013.10.010.
23. Park YH, Kim WS, Bang SM, et al. What is stage II in high-grade primary gastric lymphoma? How to define the range of "localized disease". *Leuk Res.* 2007;31(8):1039–43. doi: 10.1016/j.leukres.2006.08.021.
24. Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody titer and its association with gastric nodularity, atrophy, and age: A cross-sectional study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4061–8. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4061.
25. Liu H, Ruskon-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet.* 2001;357(9249):39–40. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03571-6.
26. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5061–6. doi: 10.1200/JCO.2005.05.660.
27. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol.* 1994;5(5):397–400. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869.
28. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3861–73. doi: 10.1200/jco.2001.19.18.3861.
29. Ruskone-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut.* 2003;52(6):912–3. doi: 10.1136/gut.52.6.912.
30. Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA, Brennan MF. Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg.* 1996;223(1):53–62. doi: 10.1097/00000658-199601000-00008.
31. Selcukbiricik F, Tural D, Elicin O, et al. Primary Gastric Lymphoma: Conservative treatment modality is not inferior to surgery for early-stage disease. *ISRN Oncol.* 2012;2012:1–6. doi: 10.5402/2012/951816.
32. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma – results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3874–83. doi: 10.1200/jco.2001.19.18.3874.
33. Binn M, Ruskone-Fourmestreaux A, Lepage E, et al. Surgical resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone: comparison of two strategies to treat diffuse large B-cell gastric lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1751–7. doi: 10.1093/annonc/mdg495.
34. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2004;240(1):44–50. doi: 10.1097/01.sla.00000129354.31318.f1.
35. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol.* 2005;22(1):57–62. doi: 10.1385/mo.22.1:057.
36. Spectre P, Libster D, Grisariu S, et al. Bleeding, obstruction, and perforation in a series of patients with aggressive gastric lymphoma treated with primary chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(11):1372–8. doi: 10.1245/s10434-006-9069-x.
37. Неред С.Н., Шаленков В.А., Стилиди И.С., Поддубная И.В. Хирургическое и консервативное лечение осложненных форм неходжкинских лимфом желудка. Онкология. 2012;1:28–32.



[Nered SN, Shalenkov VA, Stilidi IS, Poddubnaya IV. Surgical and conservative treatment of complicated forms of gastric non-Hodgkin's lymphomas. *Onkologiya*. 2012;1:28–32. (In Russ)]

38. Kayali S, Aloe R, Bonaguri C, et al. Non-invasive tests for the diagnosis of helicobacter pylori: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):58–64. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7910.

39. Fuccio L, Laterza L, Zagari RM, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2008;337:a1454. doi: 10.1136/bmj.a1454.

40. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* in Patients With Gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1932–7. doi: 10.1038/ajg.2009.314.

41. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8018–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3903.

42. 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(6):1086–93. doi: 10.1093/annonc/mdn760.

43. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51–69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.

44. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2003;52(11):1656. doi: 10.1136/gut.52.11.1656.

45. Debraekeleer A, Remaut H. Future perspective for potential *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Fut Microbiol*. 2018;13(6):671–87. doi: 10.2217/fmb-2017-0115.

46. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):514–33. doi: 10.1111/apt.13497.

47. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in China. *Digest Dis Sci*. 2017;62(5):1146–54. doi: 10.1007/s10620-017-4536-8.

48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

49. Tseng YY, Liou JM, Hsu TL, et al. Development of bacterial transglycosylase inhibitors as new antibiotics: moenomycin A treatment for drug-resistant *Helicobacter pylori*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(11):2412–4. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.041.

50. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci*. 2014;1:1–19. doi: 10.3389/fmolb.2014.00019.

51. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.

52. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4(4):546–61. doi: 10.1177/2050640615617358.

53. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol*. 2001;42(1):39–44. doi: 10.1007/s002840010175.

54. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(11):3156–61. doi: 10.1128/AAC.45.11.3156-3161.2001.

55. Chenoll E, Casinos B, Bataller E, et al. Novel probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 strain active against the pathogenic bacterium *Helicobacter pylori*. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(4):1335–43. doi: 10.1128/AEM.01820-10.

56. Asano N, Iijima K, Koike T, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):8014–20. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8014.

57. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):144–8. doi: 10.1093/annonc/mdt343.

58. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1352–9. doi: 10.1093/annonc/mds644.

59. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):565–72. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6272.

60. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905–12. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6994.

61. Streubel B, Ye H, Du MQ, et al. Translocation t(11;18)(q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology*. 2004;66(6):476–80. doi: 10.1159/000079502.

62. Поддубная И.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М. и др. Первичные MALT-лимфомы желудка различной степени злокачественности: проблемы диагностики и тактики лечения. *Современная онкология*. 1999;1(1):10–3.

[Poddubnaya IV, Probatova NA, Kovrigina AM, et al. Primary gastric MALT lymphomas of various tumor grades: diagnostic challenges and treatment tactics. *Sovremennaya onkologiya*. 1999;1(1):10–3. (In Russ)]

63. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 336–75.

[Poddubnaya IV. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Volkova MA, ed. *Klinicheskaya onkogematologiya*. (Clinical oncohematology.) Moscow: Meditsina Publ.; 2001. pp. 336–75. (In Russ)]

64. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А. и др. Клинические аспекты MALT-лимфом. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009;10:5–6.

[Poddubnaya IV, Osmanov EA, Moskalenko OA, et al. Clinical aspects of MALT lymphomas. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva*. 2009;10:5–6. (In Russ)]

65. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1344–51. doi: 10.1093/annonc/mds623.

66. Ruskone-Fourmestreaux A, Matysiak-Budnik T, Fabiani B, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiother Oncol*. 2015;117(1):178–82. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.029.

67. Paydas S. *Helicobacter pylori* eradication in gastric diffuse large B cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3773–6. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3773.

68. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42. doi: 10.1056/nejmoa011795.

69. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.

70. Aviles A, Castaneda C, Cleto S, et al. Rituximab and chemotherapy in primary gastric lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24(1):25–8. doi: 10.1089/cbr.2008.0507.

71. Leopardi D, Di Lorenzo G, De Renzo A, et al. Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(20):2526–30. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2526.

72. Sohn BS, Kim SM, Yoon DH, et al. The comparison between CHOP and R-CHOP in primary gastric diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2012;91(11):1731–9. doi: 10.1007/s00277-012-1512-4.

73. Martinelli G, Gigli F, Calabrese L, et al. Early stage gastric diffuse large B-cell lymphomas: results of a randomized trial comparing chemotherapy alone versus chemotherapy + involved field radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(6):925–31. doi: 10.1080/10428190902912478.

74. Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. *Ann Hematol*. 2012;91(3):383–90. doi: 10.1007/s00277-011-1306-0.

75. Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(специальный выпуск 2):44–8. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-44-48.

[Vinogradova JN, Ilyin NV. Radiation therapy in the combined treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Malignant tumors*. 2015;4(special issue 2):44–8. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-44-48. (In Russ)]

76. Панышин Г.А., Измайлов Т.Р. Роль радиотерапии в лечении первичных неходжкинских лимфом желудка. *Трудный пациент*. 2018;16(11):54–6. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10032.

[Panshin GA, Izmailov TR. The role of radiotherapy in the treatment of primary non-Hodgkin's stomach lymphomas. *Trudnyi patsient*. 2018;16(11):54–6. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10032. (In Russ)]

77. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altman B, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 Suppl):7506. doi: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.7506.

78. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017;26(2):26–40.

[Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, et al. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their implementation into medical practice. *Radiatsiya i risk*. 2017;26(2):26–40. (In Russ)]

79. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П. и др. К истории развития лучевой терапии (часть I). *Biomedical Photonics*. 2019;8(1):52–62. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62.

[Kaprin AD, Mardynskiy YS, Smirnov VP, et al. The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics*. 2019;8(1):52–62. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62. (In Russ)]