

Chłoniaki strefy brzeżnej

Ewa Kalinka-Warzocha

Definicja

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą: 1) śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*); 2) węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*); 3) pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*). Prowizoryczną kategorią w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku jest dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (*pediatric nodal marginal zone lymphoma*), który należy do wyjątkowo rzadko występujących chłoniaków w tej grupie wiekowej.

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Definicja

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych miazgi białej śledziony.

Epidemiologia

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 6.–7. dekady życia, z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.

Etiopatogeneza

Podobnie jak w przypadku innych MZL, etiologia SMZL wiąże się u części chorych z infekcją — w tym chłoniaku patogenem jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Mechanizm onkogenezy chłoniakowej w przebiegu infekcji HCV nie został do końca poznany. Wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem RNA pozbawionym odwrotnej transkryptazy, co powoduje, że wbudowanie genomu wirusa w genom gospodarza jest niemożliwe i dlatego nie skutkuje wbudowaniem onkogenów w zainfekowanych komórkach. Jednak białka produkowane przez HCV mogą wpływać na transdukcję sygnałów, regulację wzrostu oraz apoptozę. Przewlekła infekcja może indukować klonalną proliferację limfocytów B z wytworzeniem zmian genetycznych, które, w efekcie wieloetapowego procesu, mogą powodować powstanie chłoniaka. Aktywacja poliklonalna limfocytów B jest także skutkiem interakcji białka E2 wirusa z receptorem CD81; zakłada się, że następująca aktywacja STAT3 może sprzyjać modyfikacjom w aktywowanych komórkach B. U chorych z przewlekłą infekcją HCV bez rozpoznanego chłoniaka stwierdza się nadekspresję antyapoptotycznego białka BCL2 w krążących limfocytach. Ocenia się, że czas od zainfekowania HCV do rozpoznania SMZL wynosi około 15 lat.

Obraz kliniczny

Do typowego obrazu klinicznego należy dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej. U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunologicznym, a także zajęcie szpiku kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (*villous lymphocytes*).

Kryteria rozpoznania

Ostateczne rozpoznanie SMZL opiera się na badaniu histopatologicznym usuniętej śledziony lub — rzadziej — zmiany węzłowej rozszerzoną o badania immunohistochemiczne. W wyjątkowych przypadkach, kiedy usunięcie śledziony nie jest możliwe lub dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać SMZL na podstawie trepanobiopsji szpiku, ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi i obrazem klinicznym choroby.

Obraz histologiczny przedstawia małe limfocyty, które otaczają i wypierają grudki chłonne miazgi białej śledziony, zacierają strefę płaszczą grudki, zlewając się ze strefą obwodową (czyli brzeżną) złożoną z większych komórek, w tym rozproszonych transformowanych blastów. Nacieki mniejszych i większych komórek stwierdza się także w miazdze czerwonej. Typowe cechy immunofenotypowe SMZL to: ekspresja IgM na powierzchni komórek (rzadziej IgD), CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, aneksyna A1-, CD103-, cyklina D1-. Do częstych objawów genetycznych należy rearanżacja genów dla łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin z hipermutacją somatyczną u około połowy chorych. U około 40%

chorych stwierdza się utratę alleli chromosomu 7q31–32, a u mniejszej części trisomię 3q. Delecja 7q, niezmutowane geny dla łańcuchów ciężkich, a zwłaszcza mutacje genu *TP53*, występują częściej u chorych na SMZL o agresywnym przebiegu klinicznym (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Rozpoznanie histopatologiczne SMZL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali *Ann Arbor* i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*). W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem SMZL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

Ze względu na zależność epidemiologiczną i patogenetyczną występowania SMZL od zakażenia HCV w każdym przypadku przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić ocenę wirusologiczną. Stwierdzenie przeciwciał anty-HCV jest wskazaniem do pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym oceny wirerii i ewentualnych cech uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu celem określenia stopnia zaburzeń, w tym marskości. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których planuje się immunochemioterapię. W tym przypadku należy także pamiętać o przeprowadzeniu oceny statusu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), to znaczy HBSAg i HBcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii.

Różnicowanie

Ze względu na obraz kliniczny (splenomegalia, zajęcie szpiku kostnego, komórki chłoniakowe we krwi obwodowej) SMZL wymaga różnicowania z chłoniakami o podobnym przebiegu klinicznym. Należą do nich przede wszystkim: białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cell leukemia*) i jej wariant (HCL-v, *hairy cell leukemia-variant*), śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny (*splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*), chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniak z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). W diagnostyce różnicowej decydujące są cechy immunofenotypowe: ujemny odczyn CD5 pozwala na odróżnienie SMZL od CLL i MCL, ujemny odczyn cykliny D1 pozwala na dodatkowe odróżnienie SMZL od MCL, a nieobecność aneksyny A1 wyklucza HCL. Z kolei w przypadku różnicowania z innymi postaciami MZL trzeba pamiętać, że translokacja t(11;18), często występująca w pozawęzłowych chłoniakach typu MALT, nie jest charakterystyczna dla SMZL (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

Leczenie

Podobnie jak u innych chorych z chłoniakami indolentnymi, leczenie należy rozpocząć w przypadku objawów SMZL, w tym dolegliwości bólowych wynikających ze splenomegalii lub cytopenii we krwi obwodowej albo objawów ogólnych. Przed podjęciem decyzji o pierwszej linii leczenia zasadniczą rolę odgrywa stwierdzenie lub wykluczenie infekcji HCV. U chorych z infekcją HCV

terapię należy rozpocząć od leczenia przeciwwirusowego, co w wielu przypadkach pozwala na osiągnięcie wieloletnich remisji SMZL bez potrzeby innego leczenia. Za optymalny schemat uważa się stosowanie interferonu (najskuteczniejszy w postaci pegylowanej) z ribawiryną.

U chorych bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe istnieje kilka opcji terapeutycznych, w tym splenektomia, immunochemioterapia lub immunoterapia w wykorzystaniu rytuksymabu. Splenektomia jako wyłączone leczenie pozwala osiągnąć wieloletnie remisje. Podanie leczenia systemowego jako uzupełnienia po splenektomii nie poprawia istotnie parametrów przeżycia i opcję tę należy rozważać jedynie w razie znacznego nacieczenia szpiku kostnego lub nawrotu chłoniaka. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to schematy stosowane w innych indolentnych NHL, w tym: R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid). Przy przeciwwskazaniach do splenektomii lub immunochemioterapii można rozważyć podanie rytuksymabu w monoterapii. W przypadku uzyskania całkowitej remisji (CR) nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego.

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji SMZL są takie same jak do leczenia pierwszej linii. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywnego chłoniaka, zwłaszcza jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka lub objawy ogólne. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. W leczeniu SMZL nie ma zastosowania wysokodawkowane leczenie wspomagane autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia SMZL stosuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji (patrz rozdział *Chłoniak grudkowy*).

Rokowanie

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. Po przeprowadzeniu splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji.

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

Definicja

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych węzłów chłonnych.

Epidemiologia

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 60. roku życia, z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.

Etiopatogeneza

Czynniki etiopatogenetyczne NMZL nie zostały ustalone, choć u około 1/5 chorych stwierdza się infekcję HCV.

Obraz kliniczny

U chorych z NMZL najczęściej stwierdza się uogólnioną limfadenopatię, której jedynie u niewielkiej części osób towarzyszy zajęcie szpiku kostnego czy obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. Zajęcie narządów pozawęzłowych należy do rzadkości.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie NMZL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Cechy immunofenotypowe nie różnią się od SMZL (patrz wyżej). W badaniach cytogenetycznych obserwuje się często trisomie chromosomów 3., 18. i 7.

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Rozpoznanie histopatologiczne NMZL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres IPI (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 35). Ze względu na możliwy patogenetyczny związek występowania NMZL z zakażeniem HCV w każdym przypadku przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić ocenę wirusologiczną, podobnie jak w SMZL. Trzeba także pamiętać o przeprowadzeniu oceny statusu zakażenia HBV.

Różnicowanie

W pierwszej kolejności należy różnicować NMZL z innymi postaciami MZL, w tym z SMZL przebiegającym z wtórnym zajęciem węzłów chłonnych oraz z pozawęzłowymi postaciami MZL typu MALT. W tym ostatnim przypadku cechą różnicującą może być obecność typowej translokacji t(11;14), która nie występuje w innych postaciach MZL.

Przebieg kliniczny NMZL może naprowadzać na rozpoznanie chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*), jednak odmienności w obrazie histopatologicznym, immunofenotypowym (CD10) i cytogenetycznym [t(14;18)] na ogół pozwalają na różnicowanie tych jednostek. W przypadku różnicowania z chłoniakiem z komórek płaszczka pomocne są zwłaszcza

różnice immunofenotypowe w zakresie antygenów CD23 i cykliny D1 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

Leczenie, kryteria odpowiedzi na leczenie i rokowanie

Leczenie, kryteria odpowiedzi na leczenie i rokowanie są takie same jak u chorych na FL o podobnym zaawansowaniu (patrz rozdział *Chłoniak grudkowy*).

Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT

Definicja

Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych zlokalizowanych w obrębie błon śluzowych (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).

Epidemiologia

Chłoniaki MALT są rozpoznawane u około 8% chorych z chłoniakami B-komórkowymi. W przypadku diagnozy pierwotnego chłoniaka żołądka u około 50% chorych stwierdza się chłoniaki MALT. Podobnie jak w przypadku innych chłoniaków indolentnych, mediana wieku rozpoznania chłoniaków MALT przypada około 60. roku życia. Występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.

Etiopatogeneza

Przyjmuje się, że etiologia chłoniaków MALT jest ściśle związana z przewlekłym stanem zapalnym, najczęściej pochodzenia infekcyjnego. Pierwszym chłoniakiem MALT o udowodnionym związku z przewlekłą infekcją jest chłoniak MALT żołądka w przebiegu infekcji *Helicobacter (H.) pylori*. Poza związkiem zachorowania na chłoniaka MALT z infekcją *H. pylori*, stwierdzono także remisje nowotworu pod wpływem skutecznej eradykacji. Innym przykładem etiologii infekcyjnej chłoniaków MALT jest związek chłoniaka MALT przydatków oka z infekcją *Chlamydia psittaci*, choroby immunoproliferacyjnej jelita cienkiego (IPSID, *immunoproliferative small intestine disease*) z infekcją *Campylobacter jejuni* czy skórnoego chłoniaka MALT z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*.

Innym czynnikiem etiologicznym chłoniaków MALT wtórnych do przewlekłego zapalenia są zjawiska autoimmunizacji; opisano, że chłoniaka MALT ślinianki poprzedza często zespół Sjögrena, a chłoniaka MALT gruczołu tarczowego choroba Hashimoto. U chorych z zespołem Sjögrena ryzyko zachorowania na chłoniaka MALT ślinianki jest 44-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a ryzyko zachorowania na chłoniaka MALT tarczycy u osób z chorobą Hashimoto jest podwyższone 70-krotnie.

Obraz kliniczny

Chłoniaki MALT w połowie przypadków występują w przewodzie pokarmowym, z czego 85% stanowią pierwotne chłoniaki MALT żołądka. Inne lokalizacje obejmują: ślinianki, płuco, głogowę i szyję, przydatki oka, skórę, gruczoł tarczowy i piersć.

W przypadku chłoniaków MALT żołądka część chorych skarży się na objawy dyspeptyczne, dolegliwości bólowe, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz utratę masy ciała. W badaniach endoskopowych żołądka często stwierdza się nadżerki lub owrzodzenia; każdorazowo

należy wykonać test w kierunku infekcji *H. pylori* oraz pobrać wycinki tkankowe na tyle liczne, by móc przeprowadzić całą diagnostykę immunofenotypową i ewentualnie molekularną. Materiał cytologiczny dla rozpoznania czy monitorowania leczenia chłoniaka MALT żołądka jest niewystarczający. Infekcji *H. pylori* nie rozpoznaje się u zaledwie kilku procent chorych, choć w takich przypadkach należy rozważyć rozszerzenie diagnostyki o badania serologiczne kału lub wydychanego powietrza wykrywające antygen bakteryjny. W chwili rozpoznania chłoniaki MALT najczęściej są zlokalizowane, co odpowiada I–II stopniowi zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor.

Zajęcie szpiku występuje u zaledwie kilku do kilkunastu procent chorych, a limfadenopatia obejmująca liczne grupy węzłowe należy do rzadkości. Zaburzenia morfologii krwi obwodowej nie należą do typowego obrazu choroby. U chorych z cechami różnicowania plazmatyczno-komórkowego może występować paraproteinemia, a u chorych z IPSID do typowego obrazu należy obecność nieprawidłowych łańcuchów ciężkich alfa we krwi.

Przebieg kliniczny chłoniaków MALT jest indolentny, rzadko prowadzi do uogólnienia, choć nawroty mogą obejmować inne niż pierwotna lokalizacje pozawęzłowe. Stwierdzenie transformacji do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) ma niekorzystne znaczenie rokownicze.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie chłoniaków MALT opiera się na badaniu histopatologicznym wycinka błony śluzowej lub biopsji chirurgicznej zajętego narządu, rozszerzonych o badania immunohistochemiczne. Na obraz histopatologiczny składają się nacieki niejednorodnych morfologicznie małych komórek B zawierających komórki strefy brzeżnej (podobne do centrocytów), komórki podobne do monocytoidalnych, małe limfocyty i rozproszone immunoblasty i komórki podobne do centroblastów. W części przypadków stwierdza się cechy różnicowania plazmatyczno-komórkowego. Nacieki występują w strefie brzeżnej grudek chłonnych i rozciąga się pomiędzy grudkami. W tkankach pochodzenia nabłonkowego komórki chłoniakowe charakterystycznie naciekają nabłonek, tworząc struktury limfoepitelialne.

Cechy immunofenotypowe nie różnią się od innych postaci MZL, czyli obejmują antygeny pan-B (CD20+, CD79a+), markery strefy brzeżnej (CD21+ i CD35+) oraz brak antygenów CD5, CD10, CD23. Charakterystyczne dla chłoniaków MALT aberracje chromosomów to translokacje: 1) t(11;18)(q21;q21) — występujące najczęściej w chłoniakach płuca, żołądka i jelita; 2) t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) — występujące najczęściej w chłoniakach przydatków oka i ślinianki; 3) t(3;14)(p14.1;q32) — występujące głównie w chłoniakach tarczycy, przydatków oka i skóry.

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor. Dla chłoniaka MALT żołądka częściej stosowana jest klasyfikacja z Lugano (tab. 12). W każdym przypadku należy ocenić czynniki rokownicze wchodzące w zakres IPI (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

Ze względu na możliwy patogenetyczny związek chłoniaka MALT z czynnikami infekcyjnymi lub chorobami autoimmunizacyjnymi w każdym przypadku przed rozpoczęciem leczenia cytoredukcyjnego należy przeprowadzić badania diagnostyczne w tym kierunku (np. test

Tabela 12. Ocena zaawansowania pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT w żołądku według klasyfikacji z Lugano i Ann Arbor

Lugano Staging System	Cecha	Klasyfikacja Ann Arbor
I _{E1}	Naciek błony śluzowej i podśluzowej żołądka	I _E
I _{E2}	Naciek warstwy mięśniowej właściwej i surowiczej żołądka	I _E
II _{E1}	Zajęcie lokoregionalnych węzłów chłonnych	II _E
II _{E2}	Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej	II _E
II _E	Naciekanie sąsiednich narządów przez ciągłość	II _E
IV	Rozległe zajęcie struktur pozawęzłowych lub węzłów chłonnych ponadprzeponowych	III _E
IV	Zajęcie narządów i/lub struktur odległych (np. szpiku kostnego)	IV

ureazowy w przypadku chłoniaka MALT żołądka). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Różnicowanie

Pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT należy w pierwszej kolejności różnicować z reakcją odczynową na obecność patogenów lub reakcją autoimmunizacyjną w tkance pozalimfatycznej. Podobnie jak w przypadku różnicowania z innymi chłoniakami o lokalizacji pozawęzłowej, w tym przede wszystkim DLBCL, MCL i FL, decydująca jest ocena histopatologiczna i immunofenotypowa (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

Rzadziej diagnostykę różnicową uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację zaburzeń genetycznych charakterystycznych dla danego podtypu chłoniaka. Molekularne badania klonalności ogranicza się do trudnych diagnostycznie przypadków różnicowania zmian chłoniakowych i odczynowych.

Leczenie

Rodzaj leczenia zależy w dużej mierze od lokalizacji chłoniaka MALT, czynnika etiologicznego i zaawansowania choroby. W przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT w żołądku o potwierdzonej etiologii infekcyjnej leczenie należy rozpocząć od próby eradykacji drobnoustroju celem przerwania stymulacji antygenowej. Pierwotne chłoniaki żołądka wymagają eradykacji *H. pylori* za pomocą jednego ze standardowych schematów. Skuteczna eradykacja *H. pylori* prowadzi do CR nawet u 95% chorych z postacią zlokalizowaną, co potwierdzono w badaniach retrospektywnych i prospektywnych. Niepewna jest wartość eradykacji *H. pylori* w przypadku stwierdzenia translokacji t(11;18)(q21;q21), która pojawia się na późniejszym etapie rozwoju chłoniaka, w którym staje się on niez-

leżny od stymulacji antygenowej. Zaleca się badanie endoskopowe 3 miesiące po eradykacji z oceną statusu infekcji i pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej. Jeśli endoskopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się badanie kontrolne co około 6 miesięcy do roku, każdorazowo z oceną statusu infekcji i wycinków tkankowych. W okresach remisji chorzy nie wymagają leczenia. W przypadku nieskuteczności eradykacji (ocena endoskopowa zalecana po 3 mies.), braku cech infekcji *H. pylori* czy stwierdzonej translokacji t(11;18)(q21;q21) zaleca się radykalną radioterapię (IF-RT, *involved-field radiotherapy*). Endoskopową ocenę po IF-RT należy przeprowadzić po 3–6 miesiącach. Przy regresji chłoniaka i przetrwałej infekcji *H. pylori* zaleca się kolejną próbę eradykacji. Przy braku regresji chłoniaka po IF-RT należy wdrożyć postępowanie jak w FL, zwłaszcza u chorych objawowych. Jeśli endoskopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się badanie kontrolne co około 6 miesięcy do roku, każdorazowo z oceną statusu infekcji i wycinków tkankowych. W okresach remisji chorzy nie wymagają leczenia.

W przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT o lokalizacji pozażołądkowej często pierwszym etapem diagnostycznym jest resekcja chirurgiczna zmian (ocznodół, płuco). W przypadku radykalnego usunięcia jedyne ogniska chłoniaka zaleca się dalszą obserwację bez leczenia. Biorąc pod uwagę etiologię chłoniaków MALT przydatków oka czy skóry, w pierwszej linii leczenia dopuszczalna jest antybiotykoterapia doksycyliną (co najmniej 2 × 100 mg doustnie przez min. 3 tyg.). W chłoniaku powstałym na tle IPSID opisywano remisje po zastosowaniu antybiotykoterapii szerokowidmowej. W leczeniu uzupełniającym standardem postępowania pozostaje IF-RT w dawce 30 Gy (w chłoniakach przydatków oka do 24 Gy). W przypadku uzyskania remisji chorzy nie wymagają dalszego leczenia. U osób z chłoniakami MALT skóry leczeniem systemowym z wyboru wydaje się monoterapia rytuksymabem.

W pozawęzłowym chłoniaku strefy brzeżnej MALT o lokalizacji pozażołądkowej w stadium III–IV i w nawrotach postępowanie jest analogiczne jak u chorych z zaawansowanym indolentnym NHL. W przypadku choroby bezobjawowej zaleca się strategię „*watch and wait*”. W przypadku wystąpienia objawów ogólnych lub specyficznych dla lokalizacji (krwawienie z przewodu pokarmowego) proponuje się immunochemioterapię. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to: R-COP, R-CHOP lub schematy z zastosowaniem analogów puryn. W przypadku uzyskania CR nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji lub objawy ogólne. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. U chorych w młodszym wieku można rozważyć wysokodawkowane leczenie wspomagane auto-HSCT.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia pozawęzłowych chłoniaków strefy brzeżnej MALT stosuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku (patrz rozdział *Chłoniak grudkowy*).

Rokowanie

Przebieg kliniczny chłoniaków typu MALT jest indolentny, a opisane wcześniej podejście terapeutyczne pozwala na wieloletnie przeżycie (mediana ok. 10 lat), a nawet wyliczenie w stopniu zaawansowania I–II. U pozostałych chorych rokowanie jest podobne jak w FL.

Zalecane piśmiennictwo

- Cavalli F., Isaacson P.G., Gascoyne R.D. i wsp. MALT lymphomas. W: *Hematology (American Society of Hematology Education Program) 2001*; 241–258.
- Howell J., Auer-Grzesiak I., Urbanski S. Extranodal lymphomas of the gastrointestinal tract. *Hematologia* 2010; 4: 280–287.
- Kalinka-Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem wirusami HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 4: 296–305.
- Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.
- Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010; 1: 1–14.
- Swerdlow S.H., Campo E., Lee Harris N. i wsp. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2008.
- Traverse-Glehen A., Bertoni F., Thieblemont C. i wsp. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncology* 2012; 26: 92–99, 103–104.
- Wilcox R.A. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 73–76.
- Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. i wsp. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–577.
- Zucca E., Bertoni F., Stathis A. i wsp. Marginal zone lymphomas. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 883–901.
- Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. i wsp. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489–2495.