

**PRACA POGLĄDOWA – Review Article**

TOMASZ WRÓBEL

## **Chłoniaki strefy brzeżnej**

### **Marginal zone lymphomas**

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. K. Kuliczkowski

---

#### **STRESZCZENIE**

Chłoniaki strefy brzeżnej należą do rzadkich, przewlekłych rozrostów limfoidalnych wywodzących się z limfocytów B. Ich patogenezą często związana jest z czynnikami infekcyjnymi i przewlekłym procesem zapalnym. Klasyfikacja WHO wyróżnia następujące podtypy chłoniaków strefy brzeżnej: chłoniak pozawęzłowy MALT, chłoniak śledzionowy oraz węzłowy chłoniak strefy brzeżnej. Artykuł jest zwięzłą charakterystyką cech klinicznych i możliwości terapeutycznych poszczególnych podtypów chłoniaków strefy brzeżnej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Chłoniak strefy brzeżnej – Pozawęzłowy chłoniak MALT – Chłoniak śledzionowy – Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

#### **SUMMARY**

Marginal zone lymphomas (MZL) are uncommon indolent lymphoid B-cell malignancies. Their pathogenesis is often related with infectious agents and chronic inflammation. MZLs are categorized by WHO classification into: extranodal MALT lymphomas, splenic MZL and nodal MZL. This article summarizes clinical features and therapeutic modalities of all subtypes of marginal zone lymphomas

**KEY WORDS:** Marginal zone lymphoma – Extranodal MALT lymphoma – Splenic marginal zone lymphoma – Nodal marginal zone B-cell lymphoma

Chłoniaki strefy brzeżnej (marginal zone lymphomas, MZL) należą do przewlekłych rozrostów limfoidalnych wywodzących się z limfocytów B. W tym typie chłoniaków transformacja nowotworowa zachodzi w strefie brzeżnej grudek chłonnych. Strefa brzeżna jest najlepiej rozwinięta w tkance chłonnej poddanej stałej stymulacji antygenowej np. w śledzionie, kępkach Peyera czy węzłach chłonnych krezkowych. Stąd etiologia chłoniaków wywodzących się ze strefy brzeżnej (zwłaszcza chłoniaków MALT) ma szczególnie związek z czynnikami infekcyjnymi i z przewlekłym procesem zapalnym. Zjawiskiem inicjującym nowotworzenie jest mutacja genów odpowiedzialnych za kontrolę wzrostu i proliferacji komórek, prowadząca do niestabilności genetycznej. Niestabilność genetyczna komórek limfoidalnych wywołana może być czynnikami endogennymi (pierwotne i wtórne niedobory odpornościowe, przewlekła stymulacja układu odpornościowego w przebiegu chorób autoimmunologicznych) oraz częściej, czynnikami zewnętrznymi: długotrwałą stymulacją antygenami bakteryjnymi, działaniem czynników fizycznych lub substancji chemicznych o właściwościach karcynogennych, oraz ewentualną integracją materiału genetycznego wirusów.

Bakteria *Helicobacter pylori* należy do patogenów, których związek z chłoniakiem MALT żołądka jest szczególnie dobrze udokumentowany. Do innych czynników infekcyjnych związanych z patogenezą MZL należą: *Campylobacter jejuni*, *Borellia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, wirus zapalenia wątroby typu C. Podnosi się także związek między MZL a chorobami autoimmunologicznymi: zespołem Sjögrena.

grena i chorobą Hashimoto. W diagnostyce i różnicowaniu MZL przydatne jest immunofenotypowanie: komórki MZL wykazują ekspresję antygenów pan-B i powierzchniowych immunoglobulin, natomiast antygeny CD5, CD10, CD23 i CD43 są ujemne. Ponadto dla chłoniaków MALT charakterystyczne są translokacje: t(11;18), t(1;14) i t(14;18) [1, 2, 3].

Klasyfikacja WHO wyróżnia trzy podtypy MZL

1. Pozawęzłowy chłoniak MALT (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma).
2. Chłoniak śledzionowy (splenic marginal zone lymphoma).
3. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (nodal marginal zone B-cell lymphoma) [4].

Chłoniaki MALT rozwijają się w pozawęzłowej tkance limfatycznej. Stanowią ok. 8% wszystkich chłoniaków. Zwykle ich powstanie związane jest z przewlekłym procesem zapalnym. Chłoniaki MALT mają zazwyczaj relatywnie łagodny przebieg kliniczny. Pozawęzłowa, często izolowana lokalizacja chłoniaków MALT sprawia, że standardowe metody oceniające stadium zaawansowania (KT) mogą okazać się niewystarczające. Niektórzy autorzy zalecają wykonanie dodatkowych badań endoskopowych przewodu pokarmowego, ocenę laryngologiczną, rezonans magnetyczny ślinianek oraz biopsję miejsc zmienionych [5]. Zwykle choroba rozpoznawana jest w stadium I. Zajęcie szpiku, wątroby, śledziony czy rozsiew do krwi dotyczy do 30% przypadków jednak nie stwierdza się istotnych różnic w czasie wolnym od progresji i czasie całkowitego przeżycia chorych z postacią zlokalizowaną i rozsianą chłoniaka MALT [6]. Racjonalnym postępowaniem wydaje się standardowy „staging” uzupełniony badaniami dodatkowymi wynikającymi z wywiadu i badania przedmiotowego. Badanie obrazowe za pomocą PET, które w ostatnich latach znajduje coraz szersze zastosowanie w ocenie zaawansowania chłoniaków rozlanych z dużych limfocytów czy chłoniaka Hodgkina, w przypadku chłoniaków MALT ma mniejsze znaczenie z uwagi na niską czułość metody (poniżej 60%) [7]. Rokowanie w tym podtypie chłoniaka jest dobre jednak w niewielkim odsetku przypadku choroba może ulec transformacji do DLBCL i mieć agresywny przebieg kliniczny.

Postępowanie terapeutyczne wobec chorych z chłoniakiem pozawęzłowym MALT jest zdeterminowane pierwotną lokalizacją choroby. Z klinicznego punktu widzenia chłoniaki MALT dzieli się na chłoniaki MALT żołądka oraz chłoniaki MALT o pozostałej lokalizacji.

Chłoniak MALT żołądka występuje w różnych przedziałach wiekowych, z podobną częstotliwością u obu płci. Stanowi ok. 30–50% pozawęzłowych chłoniaków MALT. Białka CagA i HspB obecne na HP stymulują proliferację monoklonalnych limfocytów powodując rozwój chłoniaka. Objawy choroby to dyspepsja, ucisk i ból w nadbrzuszu, niekiedy krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Obecność objawów B lub zajęcia szpiku jest rzadka. U większości chorych nie stwierdza się odchyleń w badaniu przedmiotowym. Rozpoznanie opiera się na ocenie histologicznej licznych wycinków żołądka pobranych endoskopowo. Zakażenie HP stwierdza się w 90% przypadków. Patogenetyczny związek chłoniaka MALT żołądka z zakażeniem HP stanowi teoretyczną przesłankę terapii tego nowotworu opartej na eradykacji HP. Obecność t(11;18) wiąże się z mniejszą skutecznością antybiotyków i tendencją do rozsiewu choroby [8].

Postępowanie terapeutyczne zależy od statusu HP, stadium choroby i obecności t(11;18). Podstawą leczenia chłoniaka MALT żołądka HP (+) obejmującego jedynie ścianę żołądka, bez zajęcia węzłów chłonnych lub innych narządów jest eradykacja HP. Eradykację HP uzyskuje się w 90% przypadków, a regresję chłoniaka w 60% do 100%. Regresję zmian obserwuje się w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, w niektórych przypadkach odpowiedź terapeutyczna występuje do 1 roku. 5 letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 90%. U chorych z bardziej zaawansowanymi postaciami choroby, z nawrotem lub u których uzyskano jedynie PR z dobrym efektem stosuje się chemioterapię np. chlorambucil, fludarabinę lub rituksimab [9, 10, 11]. Inną opcją jest miejscowa radioterapia. W stadium I–II u chorych HP(–) lub w nawrocie po leczeniu antybiotykami stosuje się dawkę 30Gy w ciągu 4 tygodni na żołądek i węzły chłonne okołożołądkowe [12]. Wobec bardzo dobrych wyników leczenia ww. meto-

dami totalna gastrektomia nie jest obecnie zalecana z uwagi na ryzyko okołoperacyjne i obniżenie jakości życia chorych. Należy podkreślić, że w przypadkach chłoniaków agresywnych żołądka np. diffuse large B cell lymphoma przebiegających z infekcją HP sama eradykacja nie jest zalecana. Chorzy ci, nawet we wczesnych stadiach, wymagają polichemioterapii.

Inne chłoniaki pozawęzłowe MALT mogą rozwijać się w skórze, przydatkach oka, płucach, śliniankach, tarczycy, gruczole piersiowym i innych narządach. Chłoniaki MALT zlokalizowane z wyjątkiem chłoniaka żołądka są zazwyczaj leczone chirurgicznie i miejscową radioterapią. Brak jest jednak badań randomizowanych, które zweryfikowałyby ten sposób postępowania. W postaciach rozsianych stosowana jest chemioterapia chlorambucilem, fludarabiną, rituksimabem. W przypadkach z dużą masą guza lub z cechami transformacji skuteczną opcją pozostaje R-CHOP. Podejmowane są próby leczenia antybiotykami (doksycyliną) przypadków izolowanego chłoniaka ok. oczodołu związanego z zakażeniem *Chlamydia psittaci*. Inne zakażenie bakteryjne *C. jejuni* prowadzi do powstania choroby immunoproliferacyjnej jelita cienkiego. Podobnie jak w przypadku HP leczenie antybakteryjne (erytromycyna, fluorochinolony) jest skuteczne i przynosi szybką poprawę [13, 14, 15].

Chłoniak śledzionowy (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) jest przewlekłym schorzeniem limfoproliferacyjnym występującym głównie u osób starszych i cechującym się masywną splenomegalią i klonalną ekspansją limfocytów B bez towarzyszącego powiększenia węzłów chłonnych (z wyjątkiem węzłów chłonnych wnęki śledziony). Stanowi mniej niż 1% chłoniaków. Choroba ta w części przypadków ma związek z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C, którego obecność stwierdza się w zależności od regionu geograficznego u 10 do ponad 30% chorych. Tropikalna forma chłoniaka śledzionowego ma związek z malarią i zakażeniem EBV. U większości pacjentów dochodzi do nacieczenia szpiku kostnego jednak limfocytoza we krwi obwodowej jest zazwyczaj niewielka (niższa niż w przypadkach przewlekłej białaczki limfocytowej, CLL). We krwi obwodowej mogą być obecne limfocyty kosmkowe. Najczęstszym objawem jest uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej związane ze splenomegalią. Chorobie często towarzyszy immunologiczna cytopenia i obecność białka monoklonalnego. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić CLL, chłoniaka z komórek płaszcza oraz białaczkę włochatokomórkową (hairy cell leukemia, HCL). W różnicowaniu pomocne jest immunofenotypowanie: w przeciwieństwie do CLL i MCL limfocyty w chłoniaku śledzionowym nie wykazują ekspresji CD5 ani typowych dla HCL CD25 i CD 103. W przypadkach masywnej splenomegalii lub cytopenii najbardziej optymalnym postępowaniem pozostaje splenektomia. Usunięcie śledziony, jakkolwiek jest postępowaniem objawowym, powoduje ustąpienie objawów choroby i w wielu przypadkach pozwala na uniknięcie chemioterapii. W razie przeciwwskazań do splenektomii lub chemioterapii można rozważyć naświetlanie śledziony [16,17]. U chorych z rozsianą postacią choroby lub przeciwwskazaniami do splenektomii stosuje się chemioterapię – analogi puryn głównie fludarabinę i pentostatynę (rzadziej, z uwagi na mniejszą skuteczność, kladrybinę). Leki alkilujące wydają się być mniej skuteczne niż analogi puryn. Rituksimab w monoterapii pozwala osiągnąć ORR 100% w tym CR 71% [6]. W przypadkach związanych zakażeniem wzv typu C opisywano uzyskanie całkowitych remisji zarówno chłoniaka jak i zapalenia wątroby po leczeniu interferonem alfa. Korzystnego wpływu interferonu alfa nie obserwowano u chorych z chłoniakiem śledzionowym wzv C ujemnych [18]. W przypadkach bezobjawowych chłoniaka śledzionowego można zastosować strategię „wait and watch” – mediana czasu do rozpoczęcia leczenia wynosi w tych przypadkach 3 lata [19]. Grup włoska zaproponowała model prognostyczny dla SMZL biorący pod uwagę takie parametry jak: poziom Hb<12g/dL, zwiększenie aktywności LDH oraz obniżenie poziomu albumin < 3,5 g/dL. W tym badaniu 5-letnie przeżycie wahało się od 88% w grupie niskiego ryzyka (bez czynników niekorzystnych) do 50% w grupie wysokiego ryzyka (z dwoma lub trzema czynnikami niekorzystnymi) [20].

Węzłowa postać MZL stanowi ok. 2% chłoniaków. Rozpoznanie węzłowego MZL (nodal MZL, NMZL) wymaga wykluczenia zajęcia śledziony i lokalizacji pozawęzłowych. Ta postać chłoniaka występuje przeważnie u osób starszych, mediana wieku wynosi 60 lat. W badaniu immunofenotypowym komórki wykazują ekspresję markerów linii B (CD20, CD79a, sIgM) oraz brak ekspresji CD5, CD23,

cykliny D1, a także markerów centrów rozrodczych Cd10 i Bcl-6. Podobnie jak inne chłoniaki indolentne choroba jest rozpoznawana zwykle w stadiach zaawansowanych. Zajęcie szpiku dotyczy ok. 30% przypadków. Objawy B są rzadkie (15% chorych). W 10% obecne jest białko monoklonalne IgM. Brak jest badań randomizowanych, które określałyby optymalne postępowanie w NMZL. Strategia leczenia jest podobna do innych chłoniaków indolentnych. We wczesnych stadiach zalecana jest radioterapia, natomiast w przypadkach zaawansowanych stosuje się chemioterapię z rituksimabem np. R-CHOP. U chorych z nawrotem lub ze zwiększoną obecnością dużych limfocytów w badaniu histologicznym można rozważyć megachemioterapię z ASCT. Rokowanie jest mniej korzystne niż w MALT czy SMZL, a całkowite przeżycie zbliżone do chłoniaka limfocytowego [6, 21, 22].

Chłoniaki strefy brzeżnej są rzadkimi, indolentnymi nowotworami układu chłonnego zazwyczaj o dobrym rokowaniu. Poszczególne podtypy cechują się odmiennym przebiegiem klinicznym i wymagają odrębnego postępowania terapeutycznego dlatego niezwykle ważna w tej grupie schorzeń jest właściwa diagnostyka histologiczna, fenotypowa i genetyczna.

## PIŚMIENNICTWO

1. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecomte M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood*. 2006; **107**: 3034–3044.
2. Callet-Bauchu E, Baseggio L, Felman P, et al. Cytogenetic analysis delineates a spectrum of chromosomal changes that can distinguish non-MALT marginal zone B-cell lymphomas among mature B-cell entities: a description of 103 cases. *Leukemia*. 2005; **19**: 1818–1823.
3. Farinha P, Gascoigne R. Molecular Pathogenesis of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6370–6378.
4. Swerdlow S.H, Campo E., Harris NL, Jaffe E.S i wsp. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> Edition Lyon 2008.
5. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol*. 2006; **24**: 3136–3141.
6. Kahl B, Yang D.: Marginal Zone Lymphomas: Management of Nodal, Splenic, and MALT NHL. *Hematology* 2008: 359–364.
7. Perry C, Herishanu Y, Metzger U, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. *Eur J Haematol*. 2007; **79**: 205–209.
8. 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**: 5061–5066.
9. Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 7050–7059.
10. 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**: 8018–8024.
11. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005; **23**: 1979–1983.
12. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol*. 1998; **16**: 1916–1921.
13. Guidoboni M, Ferreri AJ, Ponzoni M, Doglioni C, Dolcetti R. Infectious agents in mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006; **6**: 289–300.
14. Thieblemont C, de la Fouchardiere A, Coiffier B. Nongastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Clin Lymphoma*. 2003; **3**: 212–224.
15. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003; **101**: 2489–2495.
16. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002; **3**: 41–47.
17. El Weshi A, Ribrag V, Girinski T, El Hajj M, Dhermain F, Bayle C. Low and medium dose spleen radiation therapy are able to induce long-term responses in splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Br J Haematol*. 1998; **103**: 1212–1213.
18. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2003; **101**: 2464–2472 .

19. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; **347**: 89–94.
20. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood.* 2006; **107**: 4643–4649.
21. Conconi A, Bertoni F, Pedrinis E, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphomas may arise from different subsets of marginal zone B lymphocytes. *Blood.* 2001; **98**: 781–786.
22. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood.* 2000; **95**: 1950–1956.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.04.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 21.04.2010 r.

**Adres Autora:**

Dr hab. med. Tomasz Wróbel

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

ul. Pasteura 4

50-367 Wrocław

Tel. 71 784 27 42

email: wrobel@hemat.am.wroc.pl