

# Lymfomy z B-buněk marginální zóny

MUDr. Juraj Ďuraš<sup>1,2</sup>, MUDr. Michal Kaščák<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Lymfomy marginální zóny (MZL) jsou skupinou indolentních lymfomů vycházejících z postgerminálních buněk marginální zóny zárodečných folikulů, v jejichž patogeneze hraje významnou roli chronická antigenní stimulace. Na molekulární úrovni je pro tyto lymfomy charakteristická aktivace dráhy NF kappa-B. V léčbě extranodálních lymfomů z marginální zóny slizniční tkáně žaludku s lokalizovaným postižením je indikována antibiotická (ATB) eradikace infekce *Helicobacter pylori*. U limitovaných stádií nongastrických MALT lymfomů podobně jako u limitovaných stádií nodálního lymfomu marginální zóny lze využít involved field radioterapii. U pokročilých stádií není v současnosti definovaný optimální léčebný režim, nemocné je s přihlédnutím k rozsahu, celkovému klinickému stavu a komorbiditám možné léčit monoterapií rituximabem nebo imunochemoterapií. U splenického lymfomu z B-buněk marginální zóny je preferovanou léčbou první linie monoterapie rituximabem. Jako perspektivní se jeví imunomodulační léčba lenalidomidem v kombinaci s rituximabem a léky ovlivňující dráhu B-buněčného receptoru (inhibitory fosfatidyl-inositol-3 kinázy a Brutonovy tyrozinkinázy). U nongastrických MALT lymfomů je předmětem výzkumu i ATB léčba cílená na další možná etiologická agens a léčba vysokodávkovaným klaritromycinem.

**Klíčová slova:** lymfom marginální zóny, léčba, rituximab, imunochemoterapie

## Marginal zone lymphoma

Marginal zone lymphomas (MZL) represent group of indolent lymphomas originating from post-germinal cells of the marginal zone of germinal follicles, in whose pathogenesis chronic antigenic stimulation plays an important role. Activation of the NF kappa-B pathway is characteristic feature in these lymphomas on the molecular level. An antibiotic (ATB) eradication of *Helicobacter pylori* infection is indicated in the treatment of extranodal lymphomas of the marginal zone of the gastric mucosal tissue with localized involvement. "Involved field" radiotherapy might be used in the treatment of limited stages of nongastric MALT lymphomas and nodal marginal zone lymphomas. Optimal treatment regimen in advanced stage disease remains to be defined, currently patients may be treated with rituximab monotherapy or immunochemotherapy with regard to disease burden, performance status and co-morbidities. In splenic marginal zone lymphoma, rituximab monotherapy is preferred first-line treatment. Immunomodulatory drug lenalidomide in combination with rituximab and agents affecting the B-cell receptor pathway (phosphatidyl-inositol-3 kinase and Bruton tyrosine kinase inhibitors) appear to be promising. In nongastric MALT lymphomas, ATB therapy targeting other possible etiological agents and treatment with high-dose clarithromycin are subject of research.

**Keywords:** marginal zone lymphoma, treatment, rituximab, immunochemotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(5): 344–349

## Úvod

Lymfomy z B-buněk marginální zóny (MZL) jsou skupinou indolentních B-lymfoproliferací vycházejících z B lymfocytů marginální zóny zárodečných folikulů lymfatických uzlin, sleziny nebo extranodálních tkání.

Představují asi 7-9% všech non-Hodgkinských lymfomů (NHL) v dospělém věku (1). Medián věku v době diagnózy je kolem 65-70 let (2). Podle WHO klasifikace se lymfomy marginální zóny dělí na tři základní typy: extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (ENMZL, též MALT lymfom), splenický lymfom z B-buněk marginální zóny (SMZL) a nodální lymfom z marginální zóny (NMZL). Přes společný původ v buňkách marginální zóny zárodečného folikulu, podobný morfoloogický obraz a imunofenotyp se jedná o onemocnění s odlišným klinickým průběhem, léčebným přístupem a do určité míry i odlišnou prognózou. V článku přinášíme stručný přehled o histopatologickém obrazu a etiopatogeneze

této skupiny lymfomů, samostatně jsou pak diskutovány klinické charakteristiky a terapeutické možnosti u jednotlivých typů MZL.

## Histologický obraz

V lymfatické uzlině a sliznicích může nádorová infiltrace vykazovat difúzní, perifolikulární nebo nodulární typ růstu, v slezině je typické nodulární postižení marginální zóny bílé pulpy. Cytologicky nádorovou tkáň tvoří heterogenní populace malých lymfocytů, elementů podobných buňkám marginální zóny, centrocytoidních a monocytoidních buněk. V některých případech může být zřetelná plasmocytoidní diferenciace. Při postižení kostní dřeni je nádorová infiltrace lokalizovaná typicky intrasinusoidálně, obvykle v kombinaci s částečným intertrabekulárním nodulárním postižením (3). MZL nemají specifický imunofenotyp, lymfom typicky exprimuje pan B znaky (CD20, CD79a), slgM, variabilně slgD. Znaky CD5, CD23, CD10, bcl6 a cyklín D1

jsou typicky negativní. Proliferační index Ki67 je nízký (3).

## Etiopatogeneze a molekulárně-genetické změny u MZL

MZL vychází z postgerminálních B buněk marginální zóny zárodečných folikulů, které přišly do kontaktu s antigenem. V patogeneze se pravděpodobně významnou mírou uplatňuje dlouhodobá antigenní stimulace v rámci chronického zánětlivého, resp. autoimunitního procesu (4). U MALT lymfomů žaludku je prokázána výrazná asociace s chronickou infekcí *Helicobacter pylori*. V patogeneze se zřejmě můžou dále uplatňovat *Campylobacter jejuni* (MALT lymfomy střeva), *Chlamydia psittaci* (MALT lymfomy očníce), *Borrelia burgdorferi* (MALT lymfomy kůže) a virová hepatitida C (SMZL, NMZL). MALT lymfomy slinných žláz vznikají častěji v terénu Sjögrenova syndromu, lymfomy štítné žlázy v terénu Hashimotovy tyreoiditidy.

Chronická antigenní stimulace vede k prvotně benigní lymfoidní hyperplázii s polyklonální proliferací B-lymfocytů. Vlivem dalších onkogenních faktorů jako jsou náhodné chromozomální změny dochází ke konstitutivní aktivaci signálních drah buňky a následně nádorové proliferaci nezávislé na původním antigenním stimulu (4).

U všech forem MZL byl popsán výskyt chromozomálních aberací spojených se získáním chromozomů 3p a 18p a delecí 6q23-24. U SMZL se na rozdíl od ostatních MZL až v 30% případů vyskytuje delece 7q (5). U MALT lymfomů bylo dále popsáno několik typických rekurentních translokací. Nejčastější z nich je t(11;18)(q21;q21), která vede k vzniku fúzního genu *API2-MALT1* a dále t(14;18)(q32;q21) jejíž důsledkem je konstitutivní exprese *MALT1* genu pod vlivem promotoru pro *IgH* genu. Méně často se vyskytují t(3;14)(p13;q32) a t(1;14)(p22;q32) vedoucí k juxtapozici genu *FOXP-1*, resp. *BCL-10* pod vliv promotoru *IgH* genu. Důsledkem řady z uvedených aberací na molekulární úrovni je deregulace dráhy NF kappa-B, jejíž zvýšená aktivita je typickým nálezem u MZL. Kromě chromozomálních aberací může k aktivaci dráhy NF kappa-B a dále signalizační dráhy NOTCH u MZL docházet vlivem mutací různých genů (6, 7).

### Extranodální lymfomy z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně

Extranodální lymfomy z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT lymfomy) jsou nejčastější formou MZL (60% MZL) s incidencí kolem 1,6/100 000 obyvatel a rok (1, 2). Mohou postihovat jakoukoliv slizniční tkáň organismu, nejčastější je postižení žaludku, které představuje 30-50% všech MALT lymfomů. Další typické lokality zahrnují očníci a oční adnexa, příušní a slinné žlázy, plíce, postižení tenkého a tlustého střeva, kůže (8).

### Klinický obraz

Klinická manifestace vyplývá z lokalizace lymfomu. U MALT lymfomů zažívacího traktu je onemocnění menšího rozsahu zpravidla asymptomatické, rozsáhlejší postižení může způsobovat nespecifické dyspeptické potíže, pyrózu, nechutenství, bolesti v nadbříšku, regurgitační potíže, hmotnostní úbytek. Lymfomy očníci a očních adnex se projevují svěděním a zarudnutím očí, otokem, narušením zrakové ostrosti a diplopií. Lymfomy příušní a slinné žlázy působí obvykle nebolestivě zduření žlázy, plicní postižení se může projevovat suchým kašlem, při rozsáhlém postižení i dušností.

U MALT lymfomů zůstává, na rozdíl od jiných indolentních lymfomů, onemocnění u většiny případů po dlouhou dobu lokalizované v tkáni

vzniku, nemoc je tak diagnostikována obvykle v limitovaném stádiu I-II dle Ann Arbor klasifikace. Ne vzácně se může ale vyskytovat multifokální postižení v rámci postiženého orgánu nebo jedné orgánové soustavy, bez postižení jiných vzdálených lokalit. B-symptomy se vyskytují vzácně, zpravidla jen u diseminované nemoci. Infiltrace kostní dřene bývá u méně než 20% případů.

### Diagnóza a diferenciální diagnostika

Diagnóza je stanovena na základě histologického vyšetření. Preferovaným způsobem odběru vzorku nádorové tkáně je chirurgická excize, aspirační biopsie tenkou jehlou je nedostačující metoda, která by neměla být prováděná, u MALT lymfomů zažívacího traktu se obvykle daří diagnózu stanovit z endoskopické biopsie.

Rozsah stážovacích vyšetření závisí od lokalizace primárního lymfomu a klinické symptomatologie. Standardem u všech nemocných je CT vyšetření trupu, biopsie kostní dřene. U lymfomů zažívacího traktu pak endoskopická vyšetření, endosonografie, při plicním postižení bronchoskopie, u očníci vyšetření magnetickou rezonancí a komplexní oftalmologické vyšetření. U lymfomů žaludku je mandatorním vyšetření na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* (HP) (histologicky, ureázovým dechovým testem, vyšetřením antigénu v stolici).

Diferenciální diagnostika u MALT lymfomů zahrnuje reaktivní zánětlivé procesy, které předchází vzniku lymfomu (chronická gastritida, Hashimotova tyreoiditida, lymfoepiteliální sialoadenitida) a ostatní malobuněčné B-NHL (folikulární lymfom; FL), mantle cell lymfom (MCL), lymfom z malých B-lymfocytů), které mohou někdy morfologicky mimikovat MZL. Pro maligní proces svědčí přítomnost extrafolikulárních infiltrátů destruujičích strukturu tkáně, intraepitelové šíření, v hraničních případech může pomoci průkaz klonality *IgH* genu. Matutes skóre u SMZL je většinou 0-2, v odlišení MCL pomáhá negativita CD5, cyklinu D1, ve sporných případech negativita v průkazu t(11;14). V odlišení FL pak negativita CD10 a bcl-6 (3).

### Prognostická stratifikace

Prognóza MALT lymfomů je obecně dobrá. Časná stadia jsou pokládána za kurabilní. Pokročilá onemocnění jsou, podobně jako jiné indolentní NHL, konvenční terapií nevyléčitelná onemocnění, typicky ale s letitým průběhem onemocnění.

Nedávno byl publikovaný prognostický index MALT-IPi zahrnující tři rizikové faktory: věk

≥ 70 let, klinické stádium III-IV dle Ann Arbor, elevace LDH. Míra 5-letého přežití bez události (EFS) ve skupině s nízkým rizikem (žádný rizikový faktor), středním rizikem (1 rizikový faktor) a vysokým rizikem (2-3 rizikové faktory) byla 70%, 56% a 29%. Kromě EFS index koreluje dále i s přežitím bez progresu a celkovým přežitím (9).

Podobně jako u jiných indolentních lymfomů může v průběhu onemocnění dojít k histologické transformaci nemoci do agresivního lymfomu. Ve srovnání s folikulárním lymfomem se toto riziko jeví nižší, s udávanou frekvencí výskytu méně než 10% během 10 let (10).

### Léčba

Léčba MALT lymfomů se odvíjí od klinického stádia, u MALT lymfomů žaludku dále od výsledků mikrobiologických vyšetření na HP.

### ATB terapie v léčbě časných stádií MALT lymfomů

U HP pozitivních lymfomů s lokalizovaným postižením žaludku bez průkazu translokace t(11;18) je v první linii doporučena ATB eradikace infekce, která vede k regresi nádoru u 75% pacientů (11). U t(11;18) naproti tomu ATB eradikace zpravidla selhává (12). Existuje několik eradikačních schémat, nejčastějším postupem je perorální podávání trojkombinace amoxicilinu s klaritromycinem a inhibitorem protonové pumpy. Kontrola úspěšnosti eradikace HP je doporučena za dva měsíce po dokončení léčby vyšetřením antigenu HP ve stolici nebo dechovým testem s ureou. Gastroskopicky je vhodné zkontrolovat efekt terapie za 2-3 měsíce po dokončení eradikace a poté co 6 měsíců po dobu 2 let.

Eradikační léčba je k zvážení i u HP negativních pacientů s lokalizovaným postižením bez průkazu t(11;18), u kterých se v etiologii nemoci můžou uplatňovat jiné druhy *Helicobacter* než *H.pylori* (13).

ATB terapie MALT lymfomů v ostatních lokalitách cílená na další agens (*Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi*) zůstává zatím experimentálním přístupem, rovněž jako léčba klaritromycinem ve vysokých dávkách, kdy se pravděpodobně uplatňuje jeho přímý protinádorový a imunomodulační efekt (14).

### Léčba při selhání eradikační ATB terapie a u pacientů nevhodných k ATB terapii

V léčbě lokalizované nemoci nereagující nebo nevhodné k ATB terapii je obvyklým doporučeným postupem involved field radioterapie v dávce 24-30 Gy s udávanou mírou celových odpovědí (ORR) až 98%, 5-letým přežitím bez

**Tabulka 1.** Léčebné postupy u MALT lymfomů

Práce	Dizajn studie	Indikace	Stadium	Počet pacientů (n)	Režim	ORR % (n)	CR + CRu % (n)	Trvání odpovědi	OS
<b>Lossos al. 2007 (17)</b>	P	primoléčba + R/R	I-IVE	16	4x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> 1x týdně	63 % (10/16)	18 % (3/16)	TTF = 4 měsíce	neuveдено
<b>Martinelli et al. 2005 (18)</b>	P	R/R nebo nevhodný k lokální léčbě	I-IVE	27	4x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> 1x týdně	77 % (20/26)	46 % (12/26)	2 relapsy při mediánu sledování 33 měsíců	neuveдено
<b>Conconi et al. 2003 (16)</b>	P	primoléčba + R/R	I-IVE	35	4x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> 1x týdně	73 % (25/34)	44 % (15/34)	TTF = 14,2 měsíců DOR = 10,5 měsíců	neuveдено
<b>Hammel et al 1995 (19)</b>	R	primoléčba	I, IV	24	Clb nebo cyklofosamid p.o. 12-24 měsíců	100 % (24/24)	75 % (18/24 %)	5yEFS = 48 %	5y-OS = 75 %
<b>Zucca et al. 2013 (21)</b>	PR	primoléčba + relapsy po ATB terapii	I-IV	rameno A: 116 rameno B: 115	indukce Clb 6 mg/m <sup>2</sup> p.o. D1-42 + konsolidace 4 cykly Clb 6 mg/m <sup>2</sup> p.o. D1-14 à 28 dnů Clb jak výše uvedeno + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. D1,8,15,22 + D1 v konsolidaci	87 % (98/113)	65 % (73/113)	5y-EFS 50 %	5y-OS = 89 %
<b>Raderer et al 2006 (22)</b>	R	R/R	I-IV	26	R-CHOP (15) + R-CNOP (11)	100 % (26/26)	77 % (20/26)	4 relapsy při mediánu sledování 19 měsíců	100 % při mediánu sledování 19 měsíců
<b>Orciuolo et al. 2010 (23)</b>	R	primoléčba + relapsy po ATB terapii	II-IV	3 12	6x kladribin 5 mg/m <sup>2</sup> 1x týdně kladribin jak výše + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> současně nebo po ukončení léčby 4x jednou týdně	100 % (3/3) 91,7 % (11/12)	neuveдено 83,3 % (10/12)	neuveдено neuveдено	neuveдено neuveдено
<b>Kiesewetter et al. 2014 (24)</b>	R	R/R	I-IV	14	6x bendamustin-rituximab	92 % (13/14)	71 % (10/14)	1 relaps při mediánu sledování 23 měsíců	1 úmrtí při mediánu sledování 23 měsíců

Vysvětlivky: Clb – chlorambucil, DFS – přežití bez nemoci, DOR – doba trvání odpovědi, EFS – přežití bez události, FFS – přežití bez selhání terapie, ORR – míra celkové odpovědi, OS – celkové přežití, P – prospektivní studie, PFS – přežití bez progresu, PR – prospektivní randomizovaná studie, R – retrospektivní studie, R-CHOP – rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, R-CNOP – rituximab cyklofosamid, mitoxantron, vinkristin, prednison, R/R – relabující a/nebo refrakterní, TTF – doba do selhání terapie

aktivity nemoci (disease free survival, DFS) 77% a celkovým přežitím (overall survival, OS) 98% (15). Radioterapie v uvedených dávkách je obecně dobře tolerovaná s nízkým výskytem dlouhodobých vedlejších účinků (15).

### Pokročilá stádia

U pokročilých stádií s asymptomatickou nemocí s malou nádorovou náloží lze nemocné jen sledovat. U symptomatické nemoci nebo nemoci s velkou nádorovou masou je indikovaná systémová léčba s přihlédnutím k rozsahu nemoci, celkovém stavu pacienta a komorbiditě.

Rituximabem v monoterapii byla v menších souborech pacientů s MALT lymfomy dosažena ORR 64%-77% (16–18). Kým u gastrických MALT lymfomů se pozorované odpovědi jeví dlouhodobé (18), u MALT lymfomů orbity byl medián trvání odpovědi kratší než rok (16, 17). Terapie je obecně velmi dobře tolerovaná.

Monoterapie perorálním cyklofosamidem nebo chlorambucilem po dobu 12-24 měsíců vedla po 12 měsících ke kompletní remisi (CR) u 75% pacientů (19). Terapie alkylačními látkami se jeví málo účinná u pacientů s t(11;18) (20).

V randomizované studii IELSG-19 fáze III porovnávací léčbu chlorambucilem v monoterapii s kombinací chlorambucilu s rituximabem u 227 pacientů s MALT lymfomem neodpovídajících nebo nevhodných k lokální terapii byla kombinovaná léčba signifikantně účinnější. Při podobné ORR (90% versus 87%) byla v ramenu s kombinovanou léčbou dosažena signifikantně vyšší míra CR (78% versus 65%, p=0,025) i delší 5-leté období bez události (EFS) (68% versus 50%, p=0,002) (21).

Kombinovanou imunochemoterapií (režimy R-COP, R-CHOP, bendamustin-rituximab, režimy s purinovými analogy) je u MZL dosahovaná ORR až 90% s referovaným dlouhodobým trváním odpovědi (22–25). V současnosti neexistující data ze srovnávací studie, které by prokazovali superioritu některého režimu. K nejúčinnějším patří režimy s purinovými analogy. Terapie těmito preparáty je ale současně doprovázena vysokou mírou toxicity (25) a proto by měla být rezervována až pro situaci relabující nemoci.

### Léčba relabované a refrakterní nemoci

Principy léčby relapsů MALT lymfomů nebo pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu prv-

ní linie se neliší od léčby jiných indolentních lymfomů. V případě relapsu nemoci vyžadujícího léčbu je možno využít jiný doposud nevyužitý režim systémové terapie. V situaci opakovaného relapsu lze dále volit fludarabinový režim, u mladších pacientů s nepříznivým průběhem nemoci s opakovaným, zejména časným relapsem onemocnění je k zvažování i záchranná terapie platinovým režimem R-ICE nebo R-DHAP s následnou autologní transplantací, případně i alogenní transplantací krvetvorby.

Přehled léčebných postupů ukazuje tabulka 1.

### Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny

Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny (SMZL) představuje asi 10% všech případů MZL. Jedná se o relativně vzácný indolentní lymfom (< 2% všech lymfoidních malignit) postihující slezinu, kostní dřeň a často periferní krev s incidencí kolem 0,25 případů na 100 000 obyvatel a rok (2).

### Klinický obraz

Pro SMZL je charakteristická splenomegalie, postižení kostní dřeně variabilního stupně a nepřítomná nebo jen minimální lymfadenopatie (s výj-

imkou postižení uzlin slezinného hilu), v některých případech i infiltrace jater. Onemocnění je často zjištěno v asymptomatickém stádiu. V pokročilém stádiu bývají přítomny klinické projevy z objemné splenomegalie (abdominální dyskomfort, nechutenství a časný pocit sytosti po jídle), u části nemocných i B-symptomy. Laboratorně je častým nálezem lymfocytóza a cytopenie (obvykle při hypersplenizmu, zřídkaěji jako důsledek masivní infiltrace kostní dřene nebo imunitní etiologie) (26). Až u 20% pacientů se vyskytují autoimunitní fenomény – autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie, nemoc chladových aglutininů, cirkulující antikoagulans nebo získaná von Willebrandova choroba, u třetiny pacientů může být přítomná monoklonální gamapatie, obvykle v třídě IgM.

### Diagnóza a diferenciální diagnostika

Diagnóza je spolehlivě stanovená histologickým vyšetřením sleziny. Určení diagnózy pouze na základě histologického vyšetření kostní dřene může být obtížné. Asi u třetiny pacientů možno cytologicky v periferní krvi nalézt tzv. vlasaté (vilózní) lymfocyty, které jsou typické pro SMZL. Jedná se o středně velké lymfocyty se světle šedomodrou, méně objemnou cytoplazmou, která na pólech buňky vybíhá v jemné vlásky (vili).

Diferenciální diagnostika zahrnuje ostatní B-buněčné NHL uvedené u MALT lymfomů. U SMZL může dále přicházet v úvahu lymfoplazmocytní lymfom, variantní forma vlasatobuněčné leukemie a difuzní splenický lymfom červené pulpy, jejichž odlišení může být někdy obtížné (27, 28).

V rámci MZL může být postižení sleziny někdy sekundárním projevem diseminovaného MALT lymfomu, klíčem k odlišení SMZL je přítomnost postižení extranodální tkáně MALT. U NMZL je přítomnost postižení sleziny vylučujícím kritériem.

### Prognostická stratifikace

Většina případů SMZL probíhá indolentně s udávaným mediánem přežití 8-10 let (2, 29), nicméně u přibližně 30% případů má onemocnění agresivní průběh spojený s nepříznivou prognózou. Asi u 5-10% pacientů dochází během 10let k transformaci do agresivního B-lymfomu, zpravidla do difuzního velkobuněčného B-lymfomu (10).

Na základě analýzy rozsáhlého souboru 593 pacientů byl vypracován prognostický model zahrnující čtyři rizikové faktory: anemie (hemoglobin < 95 g/l), trombocytopenie ( $T_r < 80 \times 10^9/l$ ), sérová laktátdehydrogenáza (LDH)

nad normu a postižení uzlin mimo hilus sleziny. 5-leté lymphoma specific survival ve skupině s nízkým rizikem (žádný rizikový faktor), středním rizikem (1-2 rizikové faktory) a vysokým rizikem (3-4 rizikové faktory) bylo 95%, 87% a 68% (30).

### Léčba

Podobně jako u jiných indolentních nemocí je léčba indikována pouze u symptomatické, resp. progresivně progredující nemoci (31). Asymptomatické nemocné je možno sledovat. U pacientů s prokázanou infekcí virem hepatitidy C (HCV) je primárně indikována terapie virového onemocnění, která může vést i k remisi samotného lymfomu (32).

Tradičním léčebným postupem je splenektomie s udávanou ORR mezi 60-97% a průměrným 5-letým přežitím bez progresu (PFS) kolem 40-60% (tabulka 2). Odstranění sleziny vede k ústupu abdominálních potíží způsobených splenomegálií i k zlepšení cytopenie způsobené hypersplenizmem. Z principu nedochází k ovlivnění infiltrace kostní dřene, splenektomii tak není vhodné indikovat v případech cytopenie v důsledku masivní infiltrace dřene. Splenektomie je naopak doporučena vždy při podezření na transformaci do lymfomu vyššího stupně malignity s izolovaným postižením sleziny, kdy histologická verifikace transformace má zásadní význam pro další léčebný postup. K časným perioperačním komplikacím výkonu patří riziko krvácení, infekce v ráně, hluboká žilní trombóza, trombóza portálního řečiště, respirační insuficience (33). Z dlouhodobých rizik je to zejména zvýšená náchylnost na infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi. Před splenektomií je proto doporučena vakcinace proti meningokokovi, hemofilovi a pneumokokovi.

Monoterapie rituximabem u SMZL dosahuje ORR až 84-100% s pozorovaným 5-letým PFS 60-80% (tabulka 2). Obvyklým dávkovacím schématem je aplikace rituximabu 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. v týdenních intervalech, celkem 4-6 aplikací. S ohledem na dobrou toleranci a nízký výskyt nežádoucích účinků je rituximab v monoterapii v současnosti preferovaným postupem první linie (31).

Kombinace rituximabu s chemoterapií je doporučována pro pacienty s pokročilým diseminovaným onemocněním s konstitučními symptomy a při známkách nebo podezření na transformaci do agresivního lymfomu (31). Přidání rituximabu k chemoterapii vede ve srovnání s chemoterapií samotnou k vyšší míře dosahovaných odpovědí i delšímu trvání odpovědi. V současnosti neexistují data z prospektivních studií zaměřených specificky na SMZL. Obvykle používané režimy (R-COP,

R-CHOP, BR) dosahují obecně u MZL vysokou míru odpovědi. Režimy s purinovými analogy by s ohledem na toxicitu měli být podobně jako u MALT lymfomů rezervovány pro situaci relabující nemoci. Očekávané jsou výsledky studie fáze II BRISMA, které hodnotí efektivitu a toxicitu režimu BR u SMZL (EudraCT No: 2011-000880-28).

### Nodální lymfomy marginální zóny

Nodální lymfom z B-buněk marginální zóny (NMZL) představuje přibližně 20% lymfomů marginální zóny a méně než 2% všech NHL s udávanou incidencí 0,83/100 000 obyvatel (2).

### Klinický obraz

Klinický obraz NMZL odpovídá indolentním nodálním lymfomům. Většina pacientů je diagnostikována v pokročilém klinickém stádiu (III-IV dle Ann Arbor) s postižením nadbráničních i podbráničních uzlin, většinou non-bulky, B-symptomy obvykle nejsou přítomny. Postižení kostní dřene se vyskytuje asi u třetiny případů, leukemizace je ale vzácná. Asi v 10% případů se vyskytuje paraprotein ve třídě IgM, v případech asociovaných s infekcí HCV může být přítomný kryoglobulin. Podobně jako u ostatních indolentních lymfomů je onemocnění nevléčitelné konvenční chemoterapií a průběh je tak charakterizován opakovanými relapsy onemocnění po různých dlouho trvajících remisích.

### Diagnóza a diferenciální diagnostika

Diagnóza je stanovená na základě histologického vyšetření uzliny. Stážovací vyšetření zahrnují zvyklá vyšetření indikována u nodálních lymfomů (CT trupu, biopsie kostní dřene, zvyklá laboratorní vyšetření). V diferenciální diagnostice je potřeba odlišit ostatní formy MZL a další indolentní B-lymfomy podobně jak je uvedeno u MALT lymfomů.

### Prognostická stratifikace

V současnosti není žádný prognostický index speciálně pro NMZL. V běžné praxi lze použít FLIPI skóre navržené pro folikulární lymfomy (34).

### Léčba

Léčba NMZL se řídí obecnými pravidly pro léčbu folikulárního lymfomu (31). U pacientů s lokalizovanou nemocí je možné použít lokoregionální radioterapii. U pokročilých stádií s malou nádorovou masou lze zvolit přístup watch and wait, u pacientů se symptomatickou nemocí, rozsáhlým postižením je doporučena systémová léčba imunochemoterapií obdobně, jak je uvedeno u SMZL.

Tabulka 2. Léčebné postupy u SMZL

Práce	Indikace	Počet pacientů (n)	Režim	ORR % (n)	CR + CRu % (n)	Trvání odpovědi	OS
Troussard et al 1996 (38)	První linie	28	splenektomie	75 % (21/28)	nelze	neuveďeno	5-y OS: 71%
Thieblemont et al. 2002 (39)	První linie	48	splenektomie	100 % (48/48)	nelze	5y-PFS 48 %	neuveďeno
Tsimberidou et al. 2006 (40)	První linie	10	splenektomie	60 % (6/10)	nelze	3y-FFS 80 %	3y-OS 89 %
Kalpadikis et al. 2013 (41)	První linie	27	splenektomie	85 % (23/27)	nelze	5y-PFS 58 %	5y-OS 77 %
Lenglet et al. 2014 (42)	První linie	100	splenektomie	97 % (97/100)	nelze	5y-PFS 61 %	5y-OS 84 %
Pata et al 2015 (33)	První linie	41	splenektomie	90 % (37/41)	nelze	5y-PFS 37 %	5y-OS 75 %
Tsimberidou et al. 2006 (40)	První linie	26	4-8x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x týdně	88 % (23/26)	43 % (11/26)	3y-FFS 86 %	3-y OS: 95 %
Kalpadikis et al. 2013 (41)	První linie	58	6x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x týdně + udržovací léčba co 2 měsíce po dobu 1-2 let	95 % (55/58)	71 % (41/58)	5y-PFS 73 %	5y-OS 92 %
Bennet et al. 2005 (43)	R/R	11	4x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x týdně 4x	91 % (10/11)	neuveďeno	5y-PFS 60 %	5y-OS 70 %
Cervetti et al. 2010 (44)	První linie + R/R	47 (32 R-chemo, 15 chemo)	6x kladrinin 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x týdně + následně nebo konkomitantně 4-6x rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x týdně	87 % (41/47)	62,5 % (20/32) u R-chemo 20% (3/15) u chemo	5y-PFS 80 %	5y-OS 86 %
Else et al. 2012 (45)	První linie + R/R	33	R-chemo (R-CHOP, R-FC, R-FCM + další blíže neuvedeny) do 6 cyklů	100 % (33/33)	79 % (26/33)	3y-DFS 71 %	neuveďeno
Iannitto et al 2015 (46)	První linie	51	R-COMP (rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. + cyklofosamid 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. + vinkristin 1,4 mg/m <sup>2</sup> (max 2,0 mg) i.v. + liposomální doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. den1, prednison 60 mg/m <sup>2</sup> p.o. den1-5)	84 % (43/51)	65 % (33/51)	6y-PFS 54 %	6yOS 72 %
Castelli R et al. 2016 (47)	První linie	23	BR (6x bendamustin 70 nebo 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 1,2 + rituximab 375 mg /m <sup>2</sup> i.v. den1)	96 % (22/23)	83 % (19/23)	neuveďeno	neuveďeno

Vysvětlivky: BR – bendamustin, rituximab; DFS – přežití bez nemoci; FFS – přežití bez selhání terapie; ORR – míra celkové odpovědi; OS – celkové přežití; PFS – přežití bez progresse; R-CHOP – rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-COMP – rituximab, cyklofosamid, liposomální doxorubicin, vinkristin, prednison; R-FC – rituximab, fludarabin, cyklofosamid; R-FCM – rituximab, fludarabin, cyklofosamid, mitoxantron; R/R – relabující a/nebo refrakterní

## Nové léky u MZL

Z nových léků byl u MZL pozorovaný výrazný efekt imunomodulační léčby lenalidomidem v monoterapii nebo kombinaci s rituximabem (35). Předmětem výzkumu u MZL jsou dále inhibitory fosfatidyl-inositol 3-kinázy (PI3K) (36) a Brutonovy tyrozin kinázy (BTK) (37).

## Závěr

Lymfomy marginální zóny představují heterogenní skupinu vzácněji se vyskytujících indolentních lymfomů s částečně odlišným klinickým průběhem i prognózou. S ohledem na rozdílné charakteristiky jednotlivých typů MZL vyžaduje jejich léčba individuální přístup se zohledněním rozsahu nemoci, výsledků vyšetření na přítomnost možného kauzálního infekčního agens, dále komorbidit a celkového stavu pacienta. Přes obecně dobrou prognózu je onemocnění u menší části nemocných spojeno s nepříznivým průběhem. Zlepšení léčebných výsledků a prognózy u této skupiny mohou přinést nové léky cílené terapie, které jsou předmětem probíhajících klinických studií.

## Literatura

1. Anonymní autor. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909–18.
2. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013;119(3):629–38.
3. World Health Organisation, Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues presented in this book reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC). 4. ed. Lyon, 2007. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer; 2008.
4. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, et al. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014;20(20):5207–16.
5. Salido M, Baró C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group. *Blood*. 2010;116(9):1479–88.
6. Rossi D, Deaglio S, Dominguez-Sola D, et al. Alteration of BIRC3 and multiple other NF-κB pathway genes in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2011;118(18):4930–4.
7. Van den Brand M, Rijntjes J, Hebeda KM, et al. Recurrent mutations in genes involved in nuclear factor-κB signalling in nodal marginal zone lymphoma—diagnostic and therapeutic implications. *Histopathology*. 2017;70(2):174–84.
8. De Boer JP, Hiddink RF, Raderer M, et al. Dissemination patterns in non-gastric MALT lymphoma. *Haematologica*. 2008;93(2):201–6.
9. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409–17.

10. Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2329–35.
11. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010;8(2):105–10.
12. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1286–94.
13. Ruskone-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BMP, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60(6):747–58.
14. Ferreri AJ, Cecchetti C, Kiesewetter B, et al. Clarithromycin as a „repurposing drug“ against lymphomas: safety and efficacy profiles in 55 patients with extranodal marginal zone lymphoma (EMZL). *Hematol Oncol*. 2017;35:86–7.
15. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated With Radiation Therapy Has Excellent Clinical Outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4157–64.
16. Conconi A. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102(8):2741–5.
17. Lossos IS, Morgensztern D, Blaya M, et al. Rituximab for treatment of chemoimmunotherapy naive marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(8):1630–2.
18. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(9):1979–83.
19. Hammel P, Haioun C, Chaudhury MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2524–9.

20. Lévy 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.
21. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(5):565–72.
22. Raderer M, Wohner S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology*. 2006;70(6):411–7.
23. Orciuolo E, Buda G, Sordi E, et al. 2CdA chemotherapy and rituximab in the treatment of marginal zone lymphoma. *Leuk Res*. 2010;34(2):184–9.
24. Kiesewetter B, Mayerhoefer ME, Lukas J, et al. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Ann Hematol*. 2014;93(2):249–53.
25. Brown JR, Friedberg JW, Feng Y, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol*. 2009;145(6):741–8.
26. Behdad A, Bailey NG. Diagnosis of splenic B-cell lymphomas in the bone marrow: a review of histopathologic, immunophenotypic, and genetic findings. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1295–301.
27. Traverse-Glehen A, Baseggio L, Salles G, et al. Splenic diffuse red pulp small-B cell lymphoma: toward the emergence of a new lymphoma entity. *Discov Med*. 2012;13(71):253–65.
28. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(1):41–56.
29. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643–9.
30. Montalban C, Abaira V, Arcaini L, et al. Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):929–31.
31. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857–77.
32. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1404–10.
33. Pata G, Damiani E, Bartoli M, et al. Peri-operative complications and hematologic improvement after first-line splenectomy for splenic marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1467–70.
34. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, et al. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol*. 2007;136(2):301–4.
35. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;129(3):383–5.
36. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1008–18.
37. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224–32.
38. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. Groupe Français d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Br J Haematol*. 1996;93(3):731–6.
39. 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(1):41–7.
40. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125–35.
41. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma With Rituximab Monotherapy: Progress Report and Comparison With Splenectomy. *The Oncologist*. 2013;18(2):190–7.
42. Lenglet J, Traullé C, Mounier N, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1854–60.
43. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2005;90(6):856–8.
44. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol*. 2010;21(4):851–4.
45. Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159(3):322–8.
46. Iannitto E, Luminari S, Tripodo C, et al. Rituximab with cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin and prednisone as first-line treatment for splenic marginal zone lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi phase II study. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(12):3281–7.
47. Castelli R, Gidaro A, Dell'illiers GL. Bendamustine and Rituximab, as First Line Treatment, in Intermediate, High Risk Splenic Marginal Zone Lymphomas of Elderly Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016030.

---

**MUDr. Juraj Ďuraš**

Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava  
juraj.duras@fno.cz

---