

## 2.7. Chłoniaki strefy brzeżnej

Ewa Kalinka

### 2.7.1. Wprowadzenie

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) należą do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania grudek chłonnych. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (*pediatric nodal marginal zone lymphoma*) [1–3].

Zaobserwowano związek epidemiologiczny między występowaniem MZL a:

- przewlekłymi infekcjami (poszczególne patogeny opisano w dalszej części rozdziału);
- chorobami autoimmunizacyjnymi — reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, układowym toczniem rumieniowatym czy ziarniniakiem Wegenera. Uważa się, że początkowo hiperplazja chłonna zostaje wywołana przewlekłą długotrwałą stymulacją antygenową, natomiast powstanie chłoniaka jest skutkiem aktywacji szlaków sygnałowych spowodowanej zdarzeniem onkogennym (w tym powstaniem onkogennej translokacji) [3, 4].

Ze względu na rzadkie występowanie poszczególnych podtypów MZL przeprowadzono jedynie kilka wieloośrodkowych badań randomizowanych tylko w tej grupie chorych. Dlatego diagnostyka i leczenie chorych na MZL opiera się często na wynikach badań retrospektywnych.

## 2.7.2. Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

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

### 2.7.2.1. Epidemiologia

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje w 6.–7. dekadzie życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

### 2.7.2.2. Patogeneza

Podobnie jak w innych MZL etiologia SMZL wiąże się u części chorych z infekcją — w przypadku tego chłoniaka 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 kwasu rybonukleinowego (RNA, *ribonucleic acid*) 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 komórek oraz apoptozę. Przewlekła infekcja może indukować oligoklonalną proliferację limfocytów B z wytworzeniem zmian genetycznych, które w wyniku 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 przetwornika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT3, *signal transducer and activator of transcription 3*) 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. W ostatnich latach infekcję HCV uznano za przyczynę powstawania chłoniaków, analogicznie do raka wątrobowo-komórkowego [5–8].

### 2.7.2.3. Diagnostyka

#### 2.7.2.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Do typowego obrazu klinicznego należą dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej, związane z typową dla przebiegu klinicznego splenomegalią.

#### 2.7.2.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunizacyjnym, a także zajęcie szpiku kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. U części chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie wykazuje się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna występuje

u niewielkiej części chorych (zwykle w okolicy 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*) [2, 8].

### 2.7.2.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podstawą rozpoznania SMZL jest badanie histopatologiczne usuniętej śledziony lub rzadziej zmiany węzłowej, rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. W wyjątkowych przypadkach, gdy 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 (patrz rozdz. 2.2).

W obrazie histologicznym są obecne małe limfocyty, które otaczają i wypierają grudki chłonne miazgi białej śledziony, zacierają strefę płaszczka grudki, zlewając się ze strefą obwodową (czyli brzeżną) złożoną z większych komórek, w tym rozproszonych stransformowanych blastów. Nacieki mniejszych i większych komórek stwierdza się także w miazdze czerwonej.

### 2.7.2.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Typowe cechy immunofenotypowe SMZL to: ekspresja immunoglobuliny M (IgM) na powierzchni komórek (rzadziej IgD), CD20+, CD79a+, CD5–, CD10–, CD23–, CD43–, aneksyna A1–, CD103–, cyklina D1–. Do częstych zaburzeń 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 liczby pacjentów — trisomię 3q. Delecja 7q, niezmutowane geny dla łańcuchów ciężkich, a zwłaszcza mutacje genu *TP53* występują częściej u chorych na SMZL o agresywnym przebiegu klinicznym [8–10].

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, nieklasyfikowalne (*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*) i 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 brak aneksyny A1 wyklucza HCL. W przypadku różnicowania SMZL z innymi postaciami MZL należy pamiętać, że translokacja t(11;18), często występująca w pozawęzłowych chłoniakach typu MALT, nie jest charakterystyczna dla SMZL. W różnicowaniu z makroglobulinemią Waldenströma (MW)/chłoniakiem limfoplazmocytozym (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) można ocenić mutacje *MYD88*, które występują u około 2/3 chorych na MW/LPL, a jedynie u pojedynczych chorych na

SMZL. W przypadku różnicowania z HCL wartościowe jest oznaczenie mutacji genu *BRAF*, która występuje u niemal 100% chorych na HCL, a nie stwierdza się jej w MZL [8–10].

### 2.7.2.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne SMZL powinno być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3) 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.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, wyjściowe badania diagnostyczne powinny obejmować: ocenę histopatologiczną tkanki nowotworowej, ocenę morfologii krwi obwodowej, odczyn Coombsa, typowy panel biochemiczny określający sprawność narządową, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, diagnostykę w kierunku infekcji HCV (co najmniej przeciwciała anty-HCV w surowicy), tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, ocenę szpiku kostnego. U chorych na SMZL należy ponadto wykonać proteinogram w celu wykluczenia gammopatii monoklonalnej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) ma ograniczoną wartość u chorych na MZL z powodu niskiej awidności tego podtypu NHL.

Ze względu na zależność epidemiologiczną i patogenetyczną występowania SMZL od zakażenia HCV w każdym przypadku należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić ocenę wirusologiczną. W razie stwierdzenia przeciwciał anty-HCV chory powinien być skierowany do pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym oceny wirerii i ewentualnych cech uszkodzenia wątroby. W ostatnich latach do leczenia infekcji HCV wprowadzono wiele nowych leków o bezpośrednim mechanizmie przeciwwirusowym I, choć można oczekiwać ich skuteczności u chorych z SMZL, to dotychczas nie opublikowano jeszcze danych potwierdzających przeciwchłoniakową wartość takiej terapii [2, 8].

W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu w celu 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*), czyli zbadać antygen powierzchniowy zapalenia wątroby typu B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) i przeciwciała przeciw rdzeniowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb, *hepatitis B core antibody*). U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii.

Natomiast jeśli planuje się podanie leków kardiotoksycznych (przede wszystkim antracyklin czy mitoksantronu), konieczna jest ocena elektrokardiogramu i frakcji wyrzutowej lewej komory.

### 2.7.2.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Przebieg kliniczny SMZL jest u większości chorych indolentny, jednak część z nich ma znacznie gorsze rokowanie. Badania grupy włoskiej doprowadziły do stworzenia indeksu rokowniczego dla SMZL na podstawie 3 czynników:

- osoczowego stężenia albumin  $<$  lub  $\geq$  3,5 g/dl;
- stężenia hemoglobiny  $<$  lub  $\geq$  12 g/dl;
- aktywności osoczowej dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)  $\geq$  górnej granicy normy.

Niestwierdzenie żadnego obciążającego czynnika rokowniczego kwalifikuje chorego do grupy niskiego ryzyka (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka wynosi 88%). Natomiast obecność jednego czynnika wiąże się z rokowaniem pośrednim (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka 73%), a występowanie 2 lub 3 czynników ryzyka oznacza wysokie ryzyko (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka wynosi 50%).

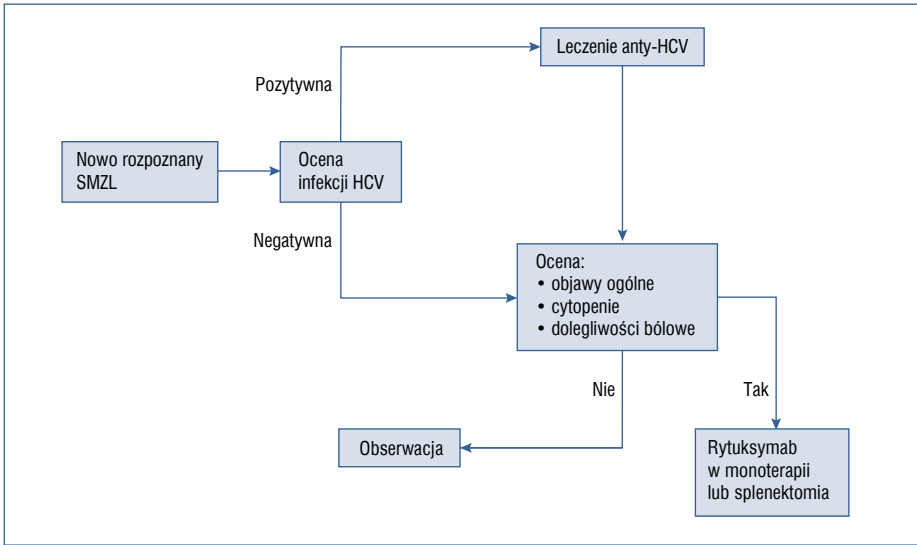
W opublikowanej w 2012 roku analizie retrospektywnej 593 chorych na SMZL analizowano czynniki determinujące rozpoczęcie leczenia i przeżycie swoiste dla chłoniaka. Wyodrębniono 3 grupy ryzyka, a następnie zwalidowano ten wskaźnik, porównując go z wyżej opisanym. Stwierdzono, że czynnikami związanymi niezależnie z rozpoczęciem terapii były: stężenie hemoglobiny, limfadenopatia poza wnęką śledziony i status infekcji HCV. Natomiast niezależny wpływ na przeżycie swoiste dla chłoniaka potwierdzono dla stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, limfadenopatii poza wnęką śledziony i podwyższoną aktywnością LDH — nowo powstały wskaźnik ryzyka nazwano HPLL (*hemoglobin, platelets, lymphodenopathy, LDH*). Pozwoliło to na identyfikację 3 grup ryzyka o istotnie różnym 5-letnim przeżyciu swoistym dla chłoniaka (odpowiednio 94%, 78% i 69%).

### 2.7.2.4. 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 lub objawów ogólnych. Przed podjęciem decyzji o pierwszej linii leczenia kluczową rolę odgrywa stwierdzenie lub wykluczenie infekcji HCV. U chorych z infekcją HCV należy rozpocząć terapię od leczenia przeciwwirusowego, co pozwala w wielu przypadkach osiągnąć wieloletnie remisje SMZL bez potrzeby innego leczenia. Za optymalny schemat dotychczas uważano interferon (najsukutekniejszy w postaci pegylowanej) z ribawiryną, lecz postęp w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa nowych zarejestrowanych leków przeciwwirusowych dostępnych także w Polsce (telaprewir, boceprewir, symepwir, sofosbuwir, ledipaswir) sprawił, że obecnie terapię tymi lekami zaleca się jako postępowanie z wyboru u chorych z SMZL z infekcją HCV (rekommendacja B) [2, 8].

#### 2.7.2.4.1. Leczenie pierwszej linii

U chorych bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe istnieje kilka opcji terapeutycznych: splenektomia, immunochemioterapia lub immuno-terapia z wykorzystaniem rytuksymabu. Splenektomia jako wyłączne leczenie pozwala osiągnąć wieloletnie remisje. Podanie leczenia systemowego jako uzupełnienia po sple-nectomii nie poprawia istotnie parametrów przeżycia i opcję tę należy rozważyć jedynie



**Rycina 2.7.1.** Schemat postępowania w śledzionowych chłoniakach strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*); HCV (*hepatitis C virus*) — zapalenie wątroby typu C

w razie znacznego nacieczenia szpiku kostnego lub nawrotu chłoniaka (rekomenacja B). Po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego. Równoważną dla splenektomii opcją leczenia pierwszej linii rytuksymabem w monoterapii, zgodnie ze schematem ustalonym w badaniach, jest 6 cotygodniowych podań w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, a u chorych osiągających co najmniej częściową odpowiedź (PR, *partial response*) — leczenie podtrzymujące w tej samej dawce co 2 miesiące przez 2 lata (rekomenacja B; ryc. 2.7.1) [2, 8].

#### 2.7.2.4.2. Choroba oporna i nowotworowa

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, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka lub objawy ogólne. Obecnie immunochemioterapia jest opcją terapeutyczną u chorych, u których doszło do objawowego nawrotu SMZL po leczeniu anty-HCV, splenektomii i monoterapii rytuksymabem. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to schematy stosowane w innych indolentnych NHL: R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), R-B (rytuksymab, bendamustyna) (rekomenacja B). Dotychczas nie wykazano przewagi żadnego rodzaju terapii. W leczeniu SMZL nie stosuje się wysokodawkowanego leczenia wspomaganego przeszczepieniem autologicznych

krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [2, 8].

#### 2.7.2.4.3. Kryteria odpowiedzi

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na SMZL wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą z Lugano dla chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-nieawidnych. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą CT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

#### 2.7.2.5. Obserwacja po leczeniu

Obserwację po leczeniu pierwszej linii należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy za pomocą badania przedmiotowego i podmiotowego, oceny morfologii krwi obwodowej i podstawowych badań obrazowych (np. ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy, badanie radiologiczne klatki piersiowej) w razie klinicznego podejrzenia progresji. Od kilku lat nasila się tendencja do ograniczania radiodiagnostyki kontrolnej za pomocą CT. Wskazania do tego badania powinny się ograniczać do: ustalenia zaawansowania przed planowanym ponownym leczeniem i oceny skuteczności po jego zakończeniu.

#### 2.7.2.6. Rokowanie

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. W przypadku przeprowadzenia splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji. W analizie przeprowadzonej w bazie SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) wykazano, że 5-letnie OS chorych na SMZL wynosi 80%.

### 2.7.3. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

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

#### 2.7.3.1. 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, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Prowizoryczną kategorią w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku jest dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, który należy do wyjątkowo rzadko występujących chłoniaków w tej grupie wiekowej [8].

### 2.7.3.2. Patogeneza

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

### 2.7.3.3. Diagnostyka

#### 2.7.3.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy przedmiotowe i podmiotowe są analogiczne do występujących u chorych na chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) (*patrz* rozdz. 2.11).

#### 2.7.3.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na NMZL najczęściej stwierdza się uogólnioną limfadenopatię, której jedynie u niewielkiej części towarzyszy zajęcie szpiku kostnego czy obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. Zajęcie narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. U ponad połowy chorych stwierdza się zaawansowanie NMZL III lub IV stopnia w chwili rozpoznania.

#### 2.7.3.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Rozpoznanie NMZL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Cechy immunofenotypowe nie różnią się od SMZL. W badaniach cytogenetycznych obserwuje się często trisomie chromosomów 3, 18 i 7 [8–11].

#### 2.7.3.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

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

Przebieg kliniczny NMZL może sugerować rozpoznanie FL, jednak różnice w obrazie histopatologicznym, immunofenotypowym (CD10) i cytogenetycznym [t(14;18)] na ogół pozwalają na różnicowanie tych jednostek. W przypadku różnicowania z MCL pomocne są zwłaszcza różnice immunofenotypowe w zakresie antygenów CD23 i cykliny D1 (*patrz* rozdz. 2.2) [8–11].

#### 2.7.3.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne NMZL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3).

### 2.7.3.4. Leczenie

Leczenie jest analogiczne jak u chorych na FL o podobnym zaawansowaniu (*patrz* rozdz. 2.11). Stosuje się te same kryteria odpowiedzi na leczenie jak w przypadku chłoniaków FDG-nieawidnych (rekomendacja B) [8, 11].



### 2.7.3.5. Obserwacja po leczeniu

Zasady obserwacji po leczeniu są podobne jak w SMZL (*patrz* podrozdz. 2.7.2.5).

### 2.7.3.6. Rokowanie

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.

## 2.7.4. Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT

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.

### 2.7.4.1. Epidemiologia

Chłoniaki MALT są rozpoznawane u około 8% chorych na B-komórkowe NHL. W przypadku rozpoznania pierwotnego chłoniaka żołądka chłoniaki MALT stwierdza się u około 50% pacjentów. Podobnie jak w innych chłoniakach indolentnych mediana wieku rozpoznania chłoniaków MALT przypada około 60. roku życia; występują one podobnie często u kobiet i mężczyzn [2, 8–10].

### 2.7.4.2. Patogeneza

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 remisję nowotworu pod wpływem skutecznej eradykacji. Innymi przykładami etiologii infekcyjnej chłoniaków MALT są: związek chłoniaka MALT przydatków oka z infekcją *Chlamydia psittaci*, choroby immunoproliferacyjnej jelita cienkiego (IPSID, *immunoproliferative small intestine disease*) z infekcją *Campylobacter jejuni* czy skórno chłoniaka MALT z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*.

Innym czynnikiem etiologicznym chłoniaków MALT wtórnych do przewlekłego zapalenia są zjawiska autoimmunizacji. Opisano, że chłoniaka MALT ślinianki często poprzedza 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. W około 30% chłoniaków MALT stwierdza się infekcję HCV.

### 2.7.4.3. Diagnostyka

#### 2.7.4.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Chłoniaki MALT w połowie przypadków występują w przewodzie pokarmowym, wśród nich 85% stanowią pierwotne chłoniaki MALT żołądka. Inne lokalizacje obejmują: śli-

nianki, płuca, głowę i szyję, przydatki oka, skórę, gruczoł tarczowy i pierś. W przypadku chłoniaków MALT żołądka część chorych skarży się na objawy dyspeptyczne, dolegliwości bólowe, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz utratę masy ciała [4, 12].

### 2.7.4.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W badaniach endoskopowych żołądka u chorych na chłoniaki MALT stwierdza się często nadżerki lub owrzodzenia. Dlatego każdorazowo należy przeprowadzić test w kierunku infekcji *H. pylori* oraz pobrać wycinki tkankowe na tyle liczne, by móc przeprowadzić całą diagnostykę immunofenotypową i ewentualnie molekularną. Materiał cytologiczny pobrany do 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 pogłębienie diagnostyki o badania serologiczne kału lub wydychanego powietrza wykrywające antygen bakteryjny. Chłoniaki MALT w chwili rozpoznania najczęściej są zlokalizowane, co odpowiada I–II stopniowi zaawansowania według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor.

Zajęcie szpiku występuje u zaledwie kilku do kilkunastu procent chorych, a rzadko stwierdza się limfadenopatię obejmującą liczne grupy węzłowe. Zaburzenia morfologii krwi obwodowej nie należą do typowego obrazu choroby. U chorych z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego może występować paraproteinemia, a u chorych z IPSID do typowego obrazu należy obecność nieprawidłowych łańcuchów ciężkich alfa we krwi.

### 2.7.4.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

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 aberracje chromosomów dla chłoniaków MALT 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) stwierdzane najczęściej w chłoniakach przydatków oka i ślinianki; 3) t(3;14)(p14.1;q32) przypisywane głównie do chłoniaków tarczycy, przydatków oka i skóry [8–10, 13].

### 2.7.4.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawą rozpoznania chłoniaków MALT jest badanie histopatologiczne wycinka błony śluzowej lub biopsja chirurgiczna zajętego narządu, rozszerzone 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. Pozawęzłowe chłoniaki 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 — przede wszystkim chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

**Tabela 2.7.1. Ocena zaawansowania pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) w żołądka (wg klasyfikacji z Lugano i zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor)**

<b>Lugano Staging System</b>	<b>Cecha</b>	<b>Zmodyfikowana w Lugano klasyfikacja z Ann Arbor</b>
I <sub>E1</sub>	Naciek błony śluzowej i podśluzowej żołądka	I <sub>E</sub>
I <sub>E2</sub>	Naciek warstwy mięśniowej właściwej i surowiczej żołądka	I <sub>E</sub>
II <sub>E1</sub>	Zajęcie lokoregionalnych węzłów chłonnych	II <sub>E</sub>
II <sub>E2</sub>	Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej	II <sub>E</sub>
II <sub>E</sub>	Naciekanie sąsiednich narządów przez ciągłość	II <sub>E</sub>
IV	Rozległe zajęcie struktur pozawęzłowych lub węzłów chłonnych ponadprzeponowych	III <sub>E</sub>
IV	Zajęcie lokalizacji odległych (np. szpiku kostnego)	IV

(DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), MCL i FL — decydująca jest ocena histopatologiczna i immunofenotypowa.

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

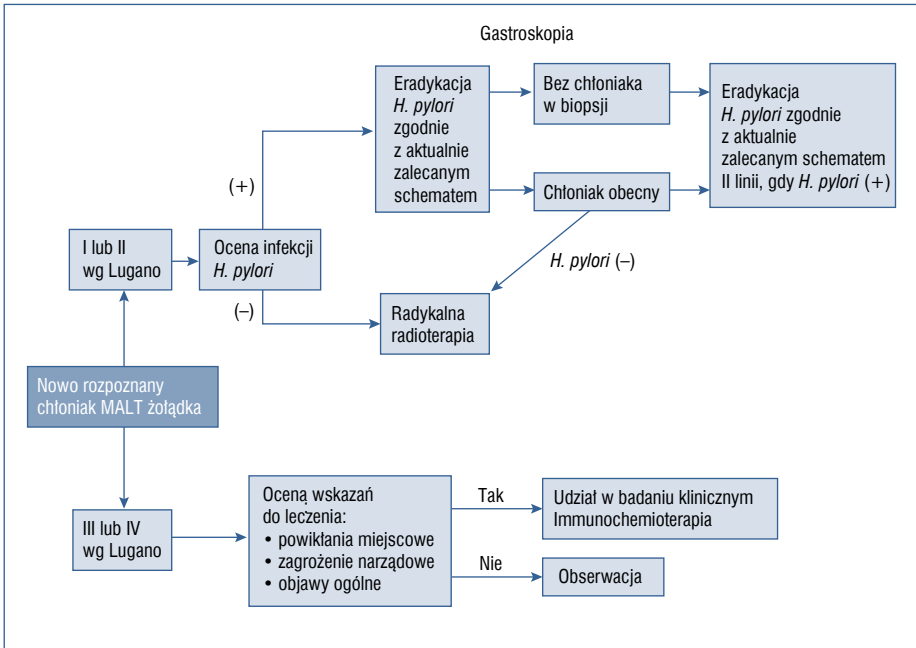
#### 2.7.4.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka MALT musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor. Dla chłoniaka MALT żołądka częściej stosuje się odrębną klasyfikację z Lugano (tab 2.7.1). W każdym przypadku należy ocenić czynniki rokownicze wchodzące w zakres IPI.

Diagnostyka obrazowa i laboratoryjna powinna być planowana w taki sam sposób jak opisana wcześniej dla SMZL, dodatkowa ocena zaś zależy od lokalizacji pierwotnej: w MALT żołądka konieczna jest ocena endoskopowa, a w przypadku MALT oczodołu czy ślinianki należy wykonać rezonans magnetyczny tej okolicy (ryc. 2.7.2) [8].

#### 2.7.4.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Ze względu na możliwy patogenetyczny związek chłoniaka MALT z czynnikami infekcyjnymi lub chorobami autoimmunizacyjnymi w każdym przypadku należy przed rozpoczęciem leczenia cytoredukcyjnego przeprowadzić badania diagnostyczne w tym kierunku (np. test urazowy w przypadku chłoniaka MALT żołądka). Informacje te są ważne dla



**Rycina 2.7.2.** Schemat postępowania w pozawężłowych chłoniakach strefy brzożnej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) żołądka; *H. pylori* — *Helicobacter pylori*

wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po jego zakończeniu pozwala także określić skuteczność terapii.

## 2.7.4.4. Leczenie

### 2.7.4.4.1. Leczenie pierwszej linii

Rodzaj leczenia w dużej mierze zależy od lokalizacji chłoniaka MALT, czynnika etiologicznego i zaawansowania choroby. W przypadku chłoniaka MALT w żołądku o potwierdzonej etiologii infekcyjnej należy rozpocząć leczenie od próby eradykacji drobnoustroju w celu przerwania stymulacji antygenowej. Pierwotne chłoniaki żołądka wymagają eradykacji *H. pylori* w jednym ze standardowych schematów (kategoria II). Skuteczna eradykacja *H. pylori* prowadzi do CR u nawet 95% chorych z postacią zlokalizowaną, co zostało potwierdzone 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 niezależny od stymulacji antygenowej. Zaleca się badanie endoskopowe 3 miesiące po eradykacji z oceną statusu infekcji i pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej. Jeśli endoscopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się kontrolną ocenę 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 miesiącach), braku cech infekcji *H. pylori* czy

stwierdzonej translokacji t(11;18)(q21;q21) należy przeprowadzić radykalną radioterapię (IF-RT, *involved-field radiotherapy*). Endoskopową ocenę po IF-RT wykonuje się po 3–6 miesiącach. Jeśli doszło do regresji chłoniaka i przetrwałej infekcji *H. pylori*, zaleca się kolejną próbę eradykacji. Natomiast w przypadku braku regresji lub nawrotu chłoniaka po IF-RT należy wdrożyć postępowanie takie jak w FL, zwłaszcza u chorych objawowych. Jeśli endoscopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się kontrolną ocenę co około 6 miesięcy do roku — każdorazowo z oceną statusu infekcji i wycinków tkankowych. W okresach remisji chorzy nie wymagają leczenia [4, 12, 14, 15].

W przypadku pozawązłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT o lokalizacji pozażołądkowej często pierwszym etapem diagnostycznym jest resekcja chirurgiczna zmian (oczdół, płuco, pierś, jelito, tarczyca). Przy radykalnym usunięciu jedyne ogniska chłoniaka zaleca się dalszą obserwację bez leczenia, natomiast nieradykalna resekcja chirurgiczna u chorego na chłoniaka MALT o lokalizacji pozażołądkowej wymaga rozważenia wskazań do do radioterapii. Biorąc pod uwagę etiologię chłoniaków MALT przydatków oka czy skóry, w pierwszej linii leczenia dopuszczalna jest antybiotykoterapia doksycykliną ( $\geq 2 \times 100$  mg doustnie przez  $\geq 3$  tyg.) (kategoria III) W chłoniaku powstałym na tle IPSID opisywano remisje po zastosowaniu antybiotykoterapii szerokowidmowej (kategoria IV) U chorych na chłoniaka MALT skóry leczeniem systemowym z wyboru jest monoterapia rytuksymabem. W leczeniu uzupełniającym standardem postępowania pozostaje IF-RT w dawce 30 Gy (w chłoniakach przydatków oka  $< 24$  Gy). Kolejną opcją terapeutyczną leczenia choroby o zaawansowaniu lokoregionalnym jest zastosowanie rytuksymabu w monoterapii. U chorych z zaawansowaniem chłoniaka w stopniu uniemożliwiającym radykalne leczenie miejscowe (III i IV wg Ann Arbor), zaleca się postępowanie analogiczne jak w leczeniu zaawansowanego FL. W przypadku uzyskania remisji chorzy nie wymagają dalszego leczenia (kategoria II) [16].

Jedno z większych badań retrospektywnych (kategoria III) oceniających wartość radioterapii w MZL przeprowadzili Teckie i wsp. Ocenili oni rolę radioterapii u 320 chorych leczonych w jednej instytucji w latach 1992–2012 (72% w I–II stopniu i 28% w III–IV stopniu). Pierwotne lokalizacje obejmowały: płuco — 20%, żołądek — 19%, oczdół — 15%, skórę — 8%, śliniankę — 6%, pierś — 5% i inne. U 46% chorych w stadiach wczesnych pierwszym leczeniem była radioterapia w dawkach 4–45 Gy (mediana 30 Gy). Tylko u 4% chorych poddanych radioterapii w stadium I–II stwierdzono nawrót w polu napromienianym; OS po 5 latach wyniosło 88%, a po 10 latach — 71%, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu była równa 4,9 roku. U chorych w stadiach III–IV radioterapia (mediana 30 Gy) stanowiła pierwotne leczenie u 15% osób; u jedynie 6,7% napromienianych pacjentów doszło do nawrotu w polu. Przeżycie całkowite po 5 latach wyniosło 82%, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 3,2 roku. Na tej podstawie badacze wnioskują, że zarówno we wczesnych, jak i w zaawansowanych stadiach MZL radioterapia umożliwiła bardzo dobrą kontrolę miejscową z niskim odsetkiem wznów w polu napromienianym [17].

W chłoniaku MALT o lokalizacji pozażołądkowej w stadium III–IV i w przypadku nawrotów postępowanie jest analogiczne jak u chorych z zaawansowanym indolentnym NHL. Gdy choroba jest bezobjawowa, 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-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub schematy oparte na analogach puryn (rekomendacja B) [15, 17–21].

Ze względu na dosyć rzadkie występowanie MZL badania ukierunkowane jedynie na tę grupę chorych są nieliczne, natomiast często pacjenci z MZL włączani są do badań nad chłoniakami indolentnymi. Przykładem takiego badania jest PLRG-4 (*Polish Lymphoma Research Group*) — randomizowane badanie III fazy, którego wstępne wyniki przedstawiono w 2013 roku. W badaniu porównywano skuteczność schematów R-CHOP i R-CVP w pierwszej linii leczenia chłoniaków indolentnych. Wszyscy chorzy uzyskujący odpowiedź byli następnie poddawani 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem. Spośród 250 włączonych do badania osób, u 91 rozpoznano MZL, a pacjentów stratyfikowano do ramion badania także pod względem typu histopatologicznego chłoniaka. Po obserwacji o medianie 38 miesięcy nie stwierdzono różnic w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń ani OS. Uzyskane wyniki częściowo potwierdzają to, że rola antracyklin w pierwszej linii leczenia chłoniaków indolentnych, w tym MZL, pozostaje niepewna. W badaniu chorzy odpowiadający na immunochemioterapię otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem, co być może pozwala na osiągnięcie podobnych wyników w długim czasie obserwacji u osób leczonych R-CVP i R-CHOP.

W 2013 roku opublikowano wyniki pierwszego ukończonego badania randomizowanego przeprowadzonego w grupie chorych na chłoniaki MALT o różnorodnej lokalizacji pierwotnej (żołądek, gardło, oczodół, ślinianka, płuco, skóra, jelito, pierś, wątroba, układ moczowy, pierścień Waldeyera i inne) ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia systemowego. Opisane badanie przeprowadzone we współpracy międzynarodowej w ramach IESLG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) zakładało porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chlorambucylem w monoterapii i w skojarzeniu z rytuksymabem. W trakcie trwania badania dołączono jeszcze trzecie ramię, w którym chorzy byli leczeni rytuksymabem w monoterapii. Wybór chlorambucylu jako komparatora wynika z niewielkiej ilości dostępnych danych dotyczących skuteczności cytostatyków w tej grupie pacjentów; jednak podczas planowania badania chlorambucyl był uznanym standardem. Dostępne obecnie wyniki obejmują porównanie 2 pierwotnych ramion badania. Stwierdzono w nim, że chorzy leczeni chlorambucylem w skojarzeniu z rytuksymabem osiągają wyższe odsetki CR (odpowiednio 78% v. 65%;  $p = 0,025$ ) i wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (odpowiednio 68% v. 50%;  $p = 0,002$ ) (główny punkt końcowy) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi chlorambucyl w monoterapii. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie 5-letniego OS (89% w obu grupach) (kategoria II) [19].

W badaniu II fazy hiszpańskiej grupy GELTAMO (*Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea*) oceniono wyniki leczenia bendamustyną (90 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–2.) z rytuksymabem (375 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia) w cyklach podawanych co 28 dni u 60 chorych na chłoniaki MALT ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia systemowego. Podanie już 3 cykli leczenia pozwoliło osiągnąć 100-procentowy odsetek odpowiedzi, w tym u 75% chorych stwierdzono CR (90% w chłoniakach żołądka, 64% w chłoniakach

pozażołądkowych i 83% w chłoniakach wielogniskowych). Nie odnotowano istotnych toksyczności leczenia [12].

W 2014 roku przedstawiono analizę 247 chorych z chłoniakiem MALT ślinianki leczonych w latach 1983–2012. U 41% pacjentów wcześniej zdiagnozowano zespół Sjögrena. W analizie wykazano, że leczenie miejscowe (resekcja i/lub radioterapia — 57% chorych) nie przyniosło lepszych wyników niż leczenie systemowe (monoterapia rytuksymabem, chemioterapia lub leczenie skojarzone — 37%), także u chorych we wczesnych stadiach choroby (I–II). Mediana OS wyniosła 18 lat. Stwierdzono, że występowanie zespołu Sjögrena prawdopodobnie wiąże się z lepszym rokowaniem w zakresie OS [4].

#### 2.7.4.4.2. Choroba oporna i nawrotowa

W przypadku uzyskania CR po pierwszej linii leczenia chłoniaka MALT nie ma zaleceń do stosowania terapii podtrzymującej. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywną postać choroby, szczególnie gdy obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji lub objawy ogólne. W przypadku transformacji do chłoniaka z dużych komórek, należy postępować jak w pierwotnym DLBCL wysokiego ryzyka. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii w leczeniu nawrotów chłoniaków MALT. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii wymaga zastosowania 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 [8].

#### 2.7.4.4.3. Kryteria odpowiedzi

W celu oceny skuteczności terapii pozawęzłowych chłoniaków strefy brzożnej MALT stosuje się kryteria zaproponowane przez Grupę Roboczą z Lugano dla chłoniaków FDG-nieawidnych (patrz tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

#### 2.7.4.4.5. Obserwacja po leczeniu

W przypadku postaci ograniczonych chłoniaków MALT po radykalnym leczeniu miejscowym badania oceniające remisję należy wykonywać co 3–6 miesięcy przez 2–3 lata, a następnie raz do roku. W przypadku chłoniaków MALT żołądka podstawową metodą oceny jest gastroscopia z każdorazową oceną statusu infekcji *H. pylori* i diagnostycznym pobraniem wycinków w celu oceny histopatologicznej. U chorych z pozażołądkowym MALT w podobnych odstępach czasowych należy wykonywać badania obrazowe specyficzne dla lokalizacji. U pacjentów w zaawansowanych stadiach po leczeniu powinno się zaplanować badania kontrolne tak jak w schemacie opisanym dla SMZL [8].

#### 2.7.4.4.6. Rokowanie

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

W analizie przeprowadzonej na podstawie SEER wykazano, że 5-letnie OS chorych na chłoniaki MALT wynosi 89%.

W przebiegu chłoniaków MALT rzadko dochodzi do uogólnienia, choć nawroty mogą obejmować inne lokalizacje pozawęzłowe niż pierwotna. Niekorzystnie na rokowanie wpływa stwierdzenie transformacji do DLBCL. W przypadku transformacji zaleca się postępowanie jak w DLBCL.

## Piśmiennictwo

1. Arcani L., Lazzarino M., Colombo N. i wsp. Splenic marginal lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 2006; 107: 4643–4649.
2. Cavalli F., Isaacson P.G., Gascoyne R.D. i wsp. MALT lymphomas. W: *Hematology. American Society of Hematology Education Program* 2001: 241–258.
3. Howell J., Auer-Grzesiak I., Urbanski S. Extranodal lymphomas of the gastrointestinal tract. *Hematologia* 2010; 4: 280–287.
4. Jackson A.E., Mian M., Kalpadakis C.H. i wsp. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of the salivary gland is associated with improved prognosis when arising in a background of Sjögren's Disease and may not benefit from local therapy. 56th Annual Meeting of American Society of Hematology, December 2014, San Francisco. *Blood* 2014; 124: abstrakt 1637.
5. Kahl B., Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic and MALT NHL. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008: 359–364.
6. Kalinka-Warzocho E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem wirusami HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 4: 296–305.
7. Montalbán C., Abreira V., Arcaini L. i wsp. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br. J. Haematol.* 2012; 159: 164–171.
8. NCCN Guidelines. B-cell lymphomas. Version 1.2017.
9. Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.
10. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010; 1: 1–14.
11. 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.
12. Salar A., Domingo-Domenech E., Panizo C. Bendamustine plus rituximab in first line systemic treatment for extranodal MALT lymphoma: final results of phase II trial of the Spanish Lymphoma Study Group (GELTAMO). 12<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. *Hematol. Oncol.* 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 100.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
14. Teckie S., Lovie S., Navarett S. i wsp. Clinical outcomes and patterns of relapse in 320 patients with early and advanced-stage marginal zone lymphoma: the role of radiotherapy. 12<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. *Hematol. Oncol.* 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 101.
15. Walewski J., Szpila T., Jurczak J. i wsp. First-line R-CVP versus R-CHOP induction therapy and maintenance rituximab for indolent lymphoma. A multicenter phase III randomized study PLRG-4 by the Polish Lymphoma Research Group. 12<sup>th</sup> International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. *Hematol. Oncol.* 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 88.
16. Wotherspoon A.C., Dogliani 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.



17. Wilcox R.A. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 73–76.
18. Zucca E., Bertonni F., Stathis A. i wsp. Marginal zone lymphomas. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008; 22: 883–901.
19. Zucca E., Conconi A., Laszlo D. i wsp. 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: 565–572.
20. Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. i wsp. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101: 2489–2495.
21. Zucca E., Gregorini A., Cavalli F. Management of non-Hodgkin lymphomas arising at extranodal sites. *Ther. Umsch.* 2010; 67: 517–525.