

Marginaalivyöhykkeen lymfoomat – hoitosuositus

Laatijat: Susanna Mannisto, Annikki Aromaa-Häyhä, Micaela Hernberg
Hyväksyjä: Suomen Lymfoomaryhmän ideariih, pj Susanna Mannisto

1. Tausta

Marginaalivyöhykkeen lymfoomat (MZL) ovat joukko hitaasti kehittyviä (indolenttejä) imukudossyöpiä. Esiintyvyys vaihtelee maantieteellisesti ja aineistosta riippuen on 5-17% non-Hodgkin-lymfoomista (NHL), ja tautiryhmä onkin kolmanneksi yleisin NHL. WHO 2008 –luokituksessa marginaalivyöhykkeen lymfoomat jaetaan ekstranodaalisiin (EMZL), nodaalisiin (NMZL) ja pernan marginaalivyöhykkeen lymfoomiin (SMZL). EMZL:sta merkittävä osa on limakalvon imukudokseen liittyviä (MALT) lymfoomia. Tautiryhmällä vaikuttaa olevan vahva yhteys krooniseen tulehdukseen

Mediaanisairastumisikä MZL-potilailla on n. 60v. Oireet ovat usein elinkohtaisia, toisaalta nähdään laboratoriodiagnostiikkaa kuten anemiaa. B-oireita ja muita yleisoireita nähdään harvoin. Marginaalivyöhykkeen lymfooman solut ovat plasmasoluvaiheen B-soluja, ja täten saattavat erittää verenkiertoon merkittäviä määriä immunoglobuliini M:ää (IgM), jonka korkea pitoisuus (>40 g/l) saattaa aiheuttaa elinvaurioita tai yleisoireita, ja erityisesti yhdessä rituksimabihoidon kanssa voi aiheuttaa hyperviskositeettisyndrooman.

Marginaalivyöhykelähtöisiä B-lymfosytoosiklooneja voi esiintyä potilailla ennen varsinaisen lymfooman kehitystä. On kuitenkin huomattavaa, että vain alle viidenneksellä potilaista, joilla tällainen kloonitodetaan, tila etenee varsinaiseksi lymfoomaksi.

2. Diagnostiikka

Kuten muu lymfoomadiagnostiikka, myös marginaalivyöhykkeen lymfooman diagnoosi perustuu tuorenäytteeseen. Diagnoosi ei aina ole yksiselitteinen varsinkaan edenneissä taudeissa ja nodaalisisä MZL:ssä, erotusdiagnostisina vaihtoehtoina mm. lymfoplasmasyyttisen lymfooma ja Waldenströmin makroglobulinemia.

Ventrikkelin marginaalivyöhykkeen lymfoomista tutkitaan t(11;18)(p21;p21).

Levinneisyys määritetään TT-tutkimuksella ja luuydinbiopsialla Ann Arbor-luokituksen mukaisesti (Mushoffin modifikaatio ekstranodaalisissa taudeissa, ventrikkelin limakalvolla Luganon tai Pariisin luokitukset). PET-TT –kuvauksella on merkitystä ainoastaan transformaatiota epäiltäessä tai taudin paikallisuuden varmistamisessa.

Gastroskopiaa harkitaan täydentävänä tutkimuksena hengitysteiden MALT-lymfoomissa, koska n. 25%:lla voidaan samanaikaisesti todeta myös ventrikkelin MALT-lymfooma.

Laboratoriokokeista suositellaan tarkastettavaksi täydellinen verenkuva, nestetasapaino- ja maksastatus, LD, IgM ja vapaat kevytketjut, HIV, HCV, HBV.

3. Hoito

Hoito suunnitellaan usean erikoisalalan kesken MZL-alatyypin mukaan.

3.1. Ekstranodaalinen MZL -EMZL

EMZL esiintyy yleisimmin ventrikkelin limakalvolla (30%), ja voi liittyä helicobakter pylori-infektioon. Ohutsuolen MZL voi liittyä kampylobakteeri-infektioon, keuhkojen MZL sarkoidoosiin tai atyyppisten keuhkokuumeiden aiheuttajiin (klamydia/mykoplasma) ja silmän limakalvon tai apuelinten MZL Ch. Psittaci-kolonisaatioon. Myös autoimmuunisairauksiin liittyy kohonnut riski marginaalivyöhykkeen lymfoomaan (tyreoidiitti, Sjögrenin syndrooma)

3.1.1. Mahalaukun MALT -lymfooma

Noin 75% tapauksista on diagnoosivaiheessa paikallisia (Ann Arbor stage IE). Diagnoosi saadaan gastroskopian biopsioissa, joista on tärkeä määrittää myös helicobakteristatus. Mikäli koepalassa ei helicobakteeria todeta, tulos tulee varmistaa vasta-aine-, ulosteen antigeeni – ja/tai hengitystestillä. Gastrektomiaa ei tehdä huomioiden leikkauksen haitat ja se, että tauti yleensä uusii ventrikkelityngässä

Suurin osa mahalaukun MALT-lymfoomista on helicobakteriposiitiivisia. Levinneisyydestä ja helicobakteristatuksesta riippumatta annetaan potilaalle hoitosuosituksen mukainen helicobakterihäätö. Helicobakteriposiitiivisten häätöhoidon mikrobiologinen tulos tarkastetaan rutiinimukaisesti ja tarvittaessa häätöhoito uusitaan. Helicobakteriposiitiivisilla paikallista tautia sairastavilla häätöhoito voi riittää lymfooman hoidoksi. Häätöhoidon jälkeen suositellaan harvatahtista endoskopiaseurantaa huomioiden, että hoitovasteen saavuttaminen voi kestää 18 kuukautta. Oireeton biopsialöydös ei vaadi onkologista hoitoa.

Mikäli helicobakterihäätöhoidon jälkeen potilaalla on oireinen MZL-löydös mahalaukussa, hoidetaan tauti 24 Gy sädehoidolla munuaisia varoen.

Helicobakterinegatiivisille ja niille positiivisille, joiden kasvaimessa todetaan t(11;18)(p21;p21) annetaan lisäksi sädehoito 24Gy odottamatta helicobakterihäätöhoidon tulosta.

3.1.2. Muut MALT-lymfoomat

Mahalaukun ulkopuolisissa EMZL:ssa mikrobihäätöhoito on vielä tutkimuksellista. 50% taudeista on diagnoosivaiheessa paikallisia, ja ne pyritään poistamaan kirurgisesti. Adjuvanttihoitosta ei ole näyttöä, mutta epäradikaalin poiston jälkeen annetaan paikalliseen tautiin 24 Gy sädehoito.

3.2 Pernal marginaalivyöhykkeen lymfooma - SMZL

SMZL aiheuttaa paikallisoireita pernan koon kasvaessa (kivut, täyttymisen tunne) ja yleisoireita verenkuvamuutosten (anemia, trombosytopenia) vuoksi. Tautiin voi liittyä leukosytoosia, IgM on koholla jopa 40%:lla potilaista. Diagnoosivaiheessa todetaan usein luuydinaffiisio. Diagnoosi onnistuu usein ilman splenektomiaa.

SMZL liittyy joskus C-hepatiittiin. Hoidon voi aloittaa viruksen eradikaatiolla, jos onkologinen hoito ole välittömästi tarpeen.

Oireetonta potilasta voidaan seurata joskus vuosikymmenenkin, jos verenkuvakin pysyy stabiilina. Hoitoindikaatioita ovat etenevä tai kivulias splenomegalia ja merkittävät verenkuvamuutokset (Hb <100, neut <1, Trom <80). Ensilinjan hoito soveltuvilla potilailla (pääasiassa pernaan ja luuytimeen rajoittuva tauti) on splenektomia. Tätä edeltävästi annetaan asiaankuuluvat [rokotukset](#). Toimenpide korjaa verenkuvamuutokset, mutta vaikutus nähdään vasta kuukausien kuluttua. Myös lymfooman luuydininfilitraatio voi puhdistua.

Splenektomiaan soveltumattomalle potilaalle suositellaan neljää viikottaista rituksimabiannosta. Jos SMZL:n taustalla on autoimmuunisairaus (AIHA, ITP), on rituksimabi-hoito ensisijainen.

Palliativisena hoitona voidaan antaa sädehoito annoksella 2x2Gy.

3.3 Nodaalinen marginaalivyöhykkeen lymfooma

Morfologisesti ja immunofenotyypiltään muistuttaa pernan ja/tai MALT-lymfoomaa, joten diagnoosin asettamiseksi patologin on poissuljettava perna- ja ekstranodaalialkuisuus. Paikallisessa taudissa sädehoito voi olla kuratiivinen, levinneessä palliativinen. Krooniseen HCV-tulehdukseen liittyvässä taudissa viruksen hoidolla voidaan tauti saada remissioon osalla potilaista.

3.4 Edennyt MZL

Marginaalivyöhykkeen lymfoomiin keskittyneitä lääketutkimuksia ei ole. Osassa iNHL-tutkimuksista on tarkasteltu myös MZL-potilaita. Parantavaa hoitoa ei ole, ja oireettomia potilaita seurataan. Seurantamenetelmä valitaan taudinkuvan mukaan. Osalla potilaista seuranta voi perustua veren kuvan ja sekretorisissa lymfoomissa IgM-tasojen seurantaan. Kuvantamistutkimuksista ei oireettomassa tilanteessa ole hyötyä. Nopeassa progressiossa ja hoidon jälkeisessä relapsissa otetaan biopsia transformaatoriskin vuoksi.

Hoitoon sovelletaan muiden indolenttien B-solulymfoomien hoitokäytäntöjä. Tilanteen salliessa otetaan potilas kliiniseen lääketutkimukseen.

Onkologisena systeemihoitona voidaan käyttää rituksimabia tilanteen mukaan sytostaatin kanssa tai ilman. Mikäli IgM on koholla (>40 g/l), aloitetaan hoito muulla kuin rituksimabilla, joka lisätään hoitoon IgM:n laskettua (hematology.fi, Waldenströmin makroglobulinemia) Sytostaattivaihtoehtoja ovat esimerkiksi bendamustiini ja CVP. Antrasykliinipohjaiset hoidot tulevat kyseeseen aggressiivisissa taudinkuvissa tai transformaatiossa. Toisen polven CD-20 -vasta-aineiden tehosta ei marginaalivyöhykkeen lymfooman hoidossa ole vielä näyttöä. Myöskään rituksimabiylläpitohoitoa ei suositella.

Palliativisena hoitona voidaan käyttää klorambusiilia ja paikallisoireissa sädehoitoa (Lymfoomaryhmän kansalliset hoitosuositukset – sädehoitosuositus)

Viitteet

E. Zucca, L. Arcaini, C. Buske, P.W. Johnson, M. Ponzoni, M. Raderer, U. Ricardi, A. Salar, K. Stamatopoulos, C. Thieblemont, A. Wotherspoon, M. Ladetto, Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 1, 2020, 17-29, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>.

Aliki Xochelli, Christina Kalpadakis, Anne Gardiner, Panagiotis Baliakas, Theodoros P. Vassilakopoulos, Sarah Mould, Zadi Davis, Evangelia Stalika, George Kanellis, Maria K. Angelopoulou, Neil McIver-Brown, Rachel Ibbotson, Sotirios Sachanas, Penelope Korkolopoulou, Anastasia Athanasiadou, Achilles Anagnostopoulos, Helen A. Papadaki, Theodora Papadaki, Kostas Stamatopoulos, Gerassimos A. Pangalis, David Oscier; Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity?. *Blood* 2014; 123 (8): 1199–1206. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515155>

Arcaini L, Rattotti S, Gotti M, Luminari S. Prognostic assessment in patients with indolent B-cell lymphomas. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:107892. doi: 10.1100/2012/107892. Epub 2012 Jul 31

Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for

M. Dreyling C. Thieblemont A. Gallamini L. Arcaini E. Campo O. Hermine J. C. Kluijn-Nelemans M. Ladetto S. Le Gouill E. Iannitto S. Pileri J. Rodriguez N. Schmitz A. Wotherspoon P. Zinzani E. Zucca. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* (2013) 24 (4): 857-877.

Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, Ponzoni M, Pedrinis E, Dell'Oro S, Pruneri G, Filipazzi V, Dietrich PY, Gianni AM, Coiffier B, Cavalli F, Zucca E. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2741-5. Epub 2003 Jul 3.

Grünberger B, Wöhrer S, Streubel B, Formanek M, Petkov V, Poespoek A, Haefner M, Hejna M, Jaeger U, Chott A, Raderer M. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with *Helicobacter pylori* suffering from extragastric MALT lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):1370-5.

Lunning MA1, Vose JM. Management of indolent lymphoma: where are we now and where are we going. *Blood Rev*. 2012 Nov;26(6):279-88. doi: 10.1016/j.blre.2012.09.004. Epub 2012 Oct 9.

Thieblemont C, Davi F, Noguera ME, Brière J, Bertoni F, Zucca E, Traverse-Glehen A, Felman P, Berger F, Salles G, Coiffier B. Splenic marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Feb;26(2)

Traverse-Glehen A, Bertoni F, Thieblemont C, Zucca E, Coiffier B, Berger F, Salles G. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Jan;26(1):92-9, 103-4. Review

Troch M, Wöhrer S, Raderer M. Assessment of the prognostic indices IPI and FLIPI in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Anticancer Res*. 2010 Feb;30(2):635-9

Tsai HK, Li S, Ng AK, Silver B, Stevenson MA, Mauch PM. Role of radiation therapy in the treatment of stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Apr;18(4):672-8

Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdörffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):8018-24