

Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af marginal zone lymfomer

Version: 11.5.2016

Udfærdiget af medlemmer af MZL arbejdsgruppen under DLG DMCG:

Elisa Pulzycynski, Aarhus

Bodil M. Himmelstrup, Roskilde

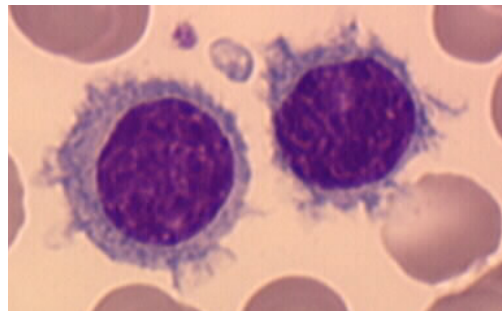
Lene D. Sjö, Rigshospitalet, patologi

Karen Vissing, Odense

Michael Pedersen, Rigshospitalet

Paw Jensen, Aalborg

Lars Munksgaard, Roskilde (Formand)



Indholdsfortegnelse:

Indledning3
Epidemiologi4
Patofysiologi4
Klinik5
Udredning og diagnostik7
Behandlingsprincipper - EMZL.....	.9
Strålebehandling - EMZL10
Behandlingsprincipper – NMZL og SMZL.....	.11
Prognose og opfølgning12
Appendix 1 – Immunhistokemi.....	13
Appendix 2 – Mushoff stadieinddeling.....	14

Indledning

Denne guideline repræsenterer en gennemgående revision og opdatering af 2010 versionen af DLG guidelines. Revisionen er som andre opdateringer baseret på litteraturgennemgang siden 2010, seneste årsrapporter fra DLG, nyeste internationale guidelines og udgivne nationale opfølgningsprogrammer.

Evidensniveauet for de angivne forslag er tilpasset efter Dykewics CA:

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case–control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation:

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Litteratur:

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144. United States Public Health Service Grading System.

Epidemiologi

Marginal zone B-celle lymfomer (MZL) repræsenterer en gruppe af lymfomer, hvor cellerne stammer fra B lymfocytter, der normalt findes i "marginal zonen" i sekundære lymfoide follikler.

Disse celler findes i lymfoide organer som milt og lymfeknuder og i non-lymfoide organer - mucosa-associeret lymfoid væv (MALT), eller non-mucosa-associeret væv som hud, orbita og dura.

Afhængig af det involverede organ inddeles MZL i tre undertyper:

- Extranodal MZL (MALT type, EMZL)
- Splenisk MZL (SMZL)
- Nodal MZL (NMZL)

Hyppigheden af MZL varierer mellem 5 og 17% af alle maligne lymfomer. I Danmark var hyppigheden 6% i perioden fra 2000 til 2011 ifølge Årsrapport fra LYFO 2011.

MALT lymfom er hyppigst af alle MZL og repræsenterer 50-70%. Splenisk og Nodal MZL repræsenterer henholdsvis ca. 20% og ca. 10% af alle MZL.

Median alder for debut af MZL er omkring 60 år. Mand/kvinde ratio næsten lige, dog med en lille overvægt af kvinder.

MALT lymfomer adskiller sig fra Splenisk og Nodal MZL, da lymfomet opstår i epitheliale organer, f.eks. ventrikel, lunger, spytkirtler og tårekirtler, som under normale fysiologiske forhold ikke indeholder lymfoidt væv, men har rekrutteret lymfoide celler som respons på kronisk infektion eller autoimmun proces. Flere epidemiologiske studier indikerer, at MZL er associeret med kronisk antigen stimulation eller mikrobiel patogenese.

Helicobacter pylori og MALT lymfom i ventriklen (evidensniveau II for en association)

Borrelia burgdorferi har en mulig rolle i kutant og systemisk B-celle lymfom (evidensniveau V)

Chlamydia psittaci kan være forbundet med udvikling af oculær adnexa MZL (evidensniveau IV)

Hepatitis C infektion synes associeret med splenisk og nodal MZL (evidensniveau V)

Campylobacter jejuni og immunoproliferative small intestine disease (IPSID) (evidensniveau V)

Autoimmun thyroiditis (Hashimoto's) af betydning for udvikling af MZL i gland. thyroidea (evidensniveau IV)

Mb. Sjögren (sialoadenitis) og spytkirtel MZL (evidensniveau IV)

Litteratur:

Zinzani PL Educational Session ASH 2012

Thieblemont C. Educational session, ASH 2005

LYFO Årsberetning 2011 http://www.lymphoma.dk/picture/upload/Aarsrapport_2011_ver_1_3.pdf

Swerdlow SH WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2008.

Zucca E et al Emerging Role of Infectious Etiologies in the Pathogenesis of Marginal Zone B-cell Lymphomas Clin Cancer Res. 20(20) 2014

Patofysiologi

Histologi:

Lymfomcellerne er morfologisk ens i EMZL, NMZL og SMZL og karakteriseres ved små celler med rigeligt cytoplasma og let kantede kerner uden nukleoler (marginal zone celler). I mange tilfælde ses en

uddifferentiering i plasmacelleretning. Spredt imellem marginal zone cellerne ses større, mere umodne lymfoide celler med nukleoleholdige kerner (centroblastlignende celler).

EMZL opstår ikke kun i organer med præformeret MALT. Ofte opstår lymfomet i MALT, der er tilkommet grundet en kronisk inflammation eller autoimmun sygdom.

De maligne celler infiltrerer primært i et marginal zone mønster omkring mantlezonen ved reaktive follikler og spreder sig ud i større diffuse infiltrater, der koloniserer folliklerne og derved ødelægger den normale arkitektur. I kirtelvæv invaderer de maligne celler ofte epitelet med dannelse af lymfoepiteliale læsioner. Ved NMZL ses tumorcellerne ligeledes primært i marginalzonen omkring reaktive follikler med ekspansion af den interfollikulære zone. Efterfølgende invaderes folliklerne, så lymfeknudearkitekturen erstattes helt eller delvist af et diffust infiltrat af centrocytlignende tumorceller.

I SMZL infiltrerer de maligne marginalzoneceller primært den hvide pulpa omkring reaktive germinalcentre, hvorved den normale mantlezone erstattes. Marginalzonecellerne infiltrerer herefter den røde pulpa ofte med indvækst i sinusoiderne.

Ved knoglemarvsinvolvering af SMZL ses nodulær, interstitiel infiltration og sinusoidal infiltration. Der er desuden ofte reaktive lymfocytinfiltrater, hvoromkring lymfomcellerne er lejret. I blodet ses lymfomceller med polært fordelte slanke udposninger af cellemembranen (såkaldte villøse lymfocytter).

Immunhistokemi:

Den immunhistokemiske profil er i store træk ens for EMZL, NMZL og SMZL:

Tumorcellerne reagerer med antistoffer rettet mod B-lymfocytter (CD20 og CD79a) og Bcl-2, mens de er negative for CD5, CD10, CD23, Bcl-6, DBA-44, Annexin-1 og cyclin D-1. De plasmacytoide tumorceller udtrykker endvidere monotypisk immunglobulin, som oftest IgM i EMZL, mens IgD ses hyppigere i NMZL. Se i øvrigt appendix A. Ved gastriske MZL bør farvning for *H. pylori* indgå som en del af rutineundersøgelserne.

Cytogenetik:

I EMZL har man identificeret en række translokationer, som forekommer i varierende frekvens, afhængig af lymfomets lokalisation. I gastrointestinkanalen og lunger findes API2-MALT1 translokationen t(11;18) i 25-30 % af MALT lymfomerne, mens man i andre regioner hyppigere finder translokationer involverende IgH. En betydelig del af EMZL har dog ingen af de kendte translokationer. Tilstedeværelse af t(11;18) ved gastriske lymfomer har betydning for valg af behandlingsstrategi.

Litteratur

Swerdlow SH WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue 2008

Klinik

EMZL (MALT-type):

Den kliniske præsentation af MALT lymfomer varierer primært i forhold til lymfomlokalisering, men typiske fællestræk kan beskrives.

De fleste patienter med MALT lymfomer præsenterer sig på diagnostetidspunktet med lokaliseret stadium I-II sygdom med god performancestatus og uden B-symptomer. Knoglemarvsinvolvering er forholdsvis sjælden. Multifokal involvering, typisk til et andet mucosaområde, ses hos en del. Recidiv i et andet mucosaområde end det primært involverede ses ligeledes hyppigt.

Gastrisk MALT præsenterer sig ofte med dyspepsi både med og uden tegn til kronisk blødning. Af og til er præsentationen mavesmerter. Egentlige B-symptomer er sjældne, men der kan ses vægttab på grund af involveringen af ventriklen.

Involvering af conjunktiva, spytkirtler, lunger, thyroidea og hud er de hyppigste lokalisationer for non-gastrisk MALT lymfomer. Disse lymfomer kan være asymptomatiske, fraset symptomer fra det involverede organ. Det kliniske billede af conjunktival involvering kan være hævelse og misfarvning. Patienter med intraorbital involvering kan fx udvikle eksofthalmus, orbitalt ødem og ptose. Ved lungeinvolvering beskrives jævnligt hoste og fx hæmoptyse. B-symptomer er sjældne og i så fald må transformation til diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) mistænkes (Raderer, 2016)

NMZL:

Medianalderen ved præsentation er mellem 50 og 67 år, med en overvægt af kvinder. Nodal MZL præsenterer sig hyppigt (mere end 50 % af tilfældene) med stadium III-IV sygdom, oftest non-bulky perifer lymfadenopati i hoved-hals områderne. Intraabdominal lokalisation findes hos halvdelen af patienterne og knoglemarvsinvolvering ses hos 30-45 %. Leukæmisering ses yderst sjældent (<10 %). B-symptomer er beskrevet i færre end 15 % af patienterne. Cytopenier kan forekomme, af og til positiv Direkte Antiglobulin Test (DAT-pos) og en IgM M komponent. LDH forhøjelse forekommer hos lidt over en tredjedel af patienterne. IPI varierer i de forskellige studier med overrepræsentation af low risk i de asiatiske og vekslende fordeling mellem risikogrupperne i vestlige studier. Begyndende transformation til DLBCL kan ses ved diagnosetidspunktet (Angelopoulou, 2014).

SMZL

SMZL er klinisk karakteriseret ved moderat til massiv splenomegali, anæmi, trombocytopeni og absolut lymfocytose i perifert blod, sjældent perifer lymfadenopati, men involvering af blod og knoglemarv ses hos næsten alle (>95 %). Villøse lymfocytter i perifert blod ses hos 10-15 %. Paraproteinæmi (typisk IgM) og autoimmune manifestationer (DAT-pos. autoimmun hæmolyse eller trombocytopeni) ses hos omtrent 20 %. B-symptomer er sjældne, LDH er oftest normal. Histologisk transformation til DLBCL forekommer. I litteraturen rapporteret med en hyppighed mellem 5 og 13 % med en median tid til transformation omkring 2 år.

Vigtige differentialdiagnoser er follikulært lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi, prolymfocyt leukæmi, hårcelle leukæmi, mantle celle lymfom og ved IgM M-komponent – Waldenströms macroglobulinæmi. Specifikke faktorer af betydning for prognosen er ikke veldefineret og International Prognostisk Index (IPI) har ikke vist sig anvendeligt i samme grad som ved andre lymfomer.

Litteratur

Raderer M, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016 Mar;66(2):152-71.

Angelopoulou MK et al. Nodal marginal zone lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 2014. 55(6), 1240-1250

Arcaini L et al Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. April 28, 2016; *Blood*: 127 (17).

Udredning og diagnostik

Følger retningslinjerne for rekommandationerne for Follikulært Lymfom, Der henvises i øvrigt til ESMO Guidelines i *Annals of Oncology* 24; 857-877, 2013, hvilket omfatter:

- **Anamnese og klinisk undersøgelse** med vægt på varighed og væksthastighed af lymfeknuder, symptomer på ekstranodal involvering, og B-symptomer. Performancestatus (ECOG) registreres ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives i to dimensioner.
- **Blodprøver** i den indledende udredning inkluderer LYFO prøver (Hb, MCV, retikulocytter, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, LDH, karbamid, kreatinin, kalium, natrium, CRP, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, beta-2 mikroglobulin, glukose, HIV, CMV antistoffer, EBV antistoffer, hepatitisprøver (B og C), blodtype og DAT-test).
- **Knoglemarvsundersøgelse** med aspiration og biopsi undersøges histopatologisk, immunhistokemisk og flowcytometrisk.
- **Billeddiagnostik:** CT af hals, thorax og abdomen blev tidligere anset for standard til stadieinddeling. I de nyligt udgivne kriterier for stadieinddeling og evaluering af behandlingsrespons (de såkaldte Lugano kriterier) er anbefalingen, at PET/CT er ny standard (*Cheson et al 2014; Barrington et al*) (III, B). Ved stadieinddeling er PET/CT særlig klinisk relevant, hvor der skal skelnes mellem lokaliseret versus dissemineret sygdom. CT kan være relevant ved andre involverede områder som for eks. ansigtsskelet ved lymfom lokaliseret nasalt, paranasalt eller orbitalt. MR er standard ved undersøgelse af CNS. Der henvises i øvrigt til rekommandationer fra den billeddiagnostiske gruppe.

Anamnestisk skal tillige ekspositioner for infektiøse agens (se tidligere) og autoimmune sygdomme eksplorerer. Ved fund af Gastrisk MALT lymfom bør der endvidere foretages:

- *H. pylori* farvning på diagnostisk biopsi, evt. urease test.
- *H. pylori* breath test (hvis *H. pylori* ikke er påvist ved biopsien)
- *H. pylori* serologi (hvis *H. pylori* endnu ikke er bekræftet)
- *H. pylori* fæces antigen test (hvis *H. pylori* endnu ikke er bekræftet)
- Endoskopisk ultralyd ved gastroskopi mhp. invasionsdybde og påvisning af forstørrede regionale lymfeknuder
- Med PCR eller FISH-undersøgelse gøres t(11;18) evaluering

Ved non-gastrisk MALT bør man på baggrund af klinikken overveje at supplere med følgende:

- Øvre og nedre endoskopisk undersøgelse
- Dobbelt kontrast radiografi af tyndtarm (med kamera)
- Endoskopisk otolaryngologisk undersøgelse
- MR af orbita
- CT-skanning med særlig fokus på spytkirtler

Diagnosen af splenisk marginalzone lymfom kræver ikke nødvendigvis splenektomi, men kan baseres på morfologisk undersøgelse og flowcytometri af perifert blod og knoglemarv samt immunhistokemisk undersøgelse af knoglemarvsbiopsi.

Litteratur:

Zucca E et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

ESMO Guidelines Annals of Oncology, part 2 24; 857-877, 2013

Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

Barrington SF et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3048-58

Matutes E, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. Leukemia. 2008; 22: 487-495.

Behandlingsprincipper

Primær behandling (EMZL)

Watchful waiting: MALT lymfomer er ofte en indolent sygdom og en observerende strategi kan jævnligt bruges, uden at det påvirker hverken overlevelse eller livskvalitet. Det er vist, at en observerende strategi efter kirurgisk fjernelse af okulære adnexa MALT lymfomer giver samme resultater som ved strålebehandling (Tanimoto, 2006) (IIC). Wait and watch strategien er ligeledes vist at være brugbar ved pulmonale MALT-lymfomer (Troch, 2007) (IIC).

Gastrisk MALT: Eradikation af H. pylori hos H. pylori positive lokaliserede gastriske MALT-lymfomer har vist sig at være en særdeles effektiv behandling (Zullo) (IIA). Eradikationsbehandling giver få bivirkninger og bringer mange i remission. Eradikationsbehandlingen bør gentages hvis patienterne ikke bliver H. pylori negative efter første eradikationskur. Effekten af eradikationsbehandling er tvivlsom hos H.pylori negative patienter, men bringer også her nogle patienter i remission (Raderer, 2005; Ruskoné-Fourmesttraux, 2011) (IIC). Eradikationsbehandling bør derfor gives til alle gastrisk MALT-lymfomer uafhængig af stadie. Patienter hvor lymfomet er positive for t(11;18) har større tilbøjelighed til at have udbredt sygdom, er ofte H. pylori negative og der ses her en mindre sandsynlighed for effekt af eradikationsbehandling (Ruskoné-Fourmesttraux, 2011) (IIC). Stråleterapi er ligeledes en særdeles effektiv behandling ved gastrisk MALT patienter, der ikke responderer på antibiotikabehandling (Ruskoné-Fourmesttraux, 2011) (IIB). Kemoterapi/immunoterapi kommer i betragtning hos symptomatiske patienter med mere udbredt sygdom.

H. pylori positive: Altid eradikationsbehandling. Dette bør være eneste behandling hvis det inducerer remission. Der kan gå om til >12 måneder før remission opnås (Zucca, 2013).

H. pylori negative: På trods af, at antibiotikabehandling hos mange ikke kan inducere remission, gives den altid. Nogle bringes i remission og eradikationsbehandling har meget få bivirkninger. I en del tilfælde vil det være rimeligt at afvente eventuel effekt af antibiotika i 2-3 måneder og først derefter afgøre, om det er nødvendigt at give strålebehandling (Zucca, 2013).

Translokation (11;18) må betragtes som et supplement til beslutning om valg af behandling således at fx Hp pos, t(11;18) negative har stor sandsynlighed for remission på antibiotika og Hp negative, t(11;18) positive har lille sandsynlighed for effekt af antibiotika.

Non-gastrisk MALT: Strålebehandling er det mest anvendte behandling til lokaliserede stadier. Man skal dog være opmærksom på, at "wait and watch" strategien kan være indiceret såfremt en tumor er kirurgisk fjernet (Raderer, 2015) (III C). Udbredt sygdom der kræver behandling skal i mange situationer behandles efter samme retningslinjer som andre lavmaligne lymfomer, det vil sige med Rituximab i kombination med kemoterapi (Kiesewetter, 2015). Det skal bemærkes, at der i nogle studier er påvist en sammenhæng mellem *Chlamydia psittaci* og udvikling af okulære MALT lymfomer og det er vist, at enkelte patienter har opnået remission på antibiotikabehandling (IV C) (Husain, 2007).

Nedenstående må betragtes som vejledende.

Strålebehandling af marginalzone/MALT lymfomer:

Traditionelt strålebehandler man hele organet. Dette gælder for organer som ventriklen, spytkirtler, orbita, thyroidea og prostata. For organer som f.eks lever og lunge omfatter target tumoren identificeret på CT-scanningen (GTV) + en margen på 1-2 cm til CTV. Man tillægger ekstra margen til organbevægelighed (ITV) afhængig af organet. De regionale lymfeknuder inkluderes ikke, med mindre de er lymfominvolverede.

Ventriklen: For at opnå mindst mulig og reproducerbart volumen skal både terapiscanningen og strålebehandlingen gives på tom mave, dvs. patienten skal være fastende bortset fra en lille dosis po. kontrast. Target ved ventrikkelbestråling er primært hele ventriklen, jf. ESMO guidelines anbefales dog at de perigastrielle lymfeknuder medtages.

Standard dosis er 24 – 30 Gy med 1.8 -2 Gy per fraktion. Et randomiseret studie viste, at der ikke er effekt af højere doser (Lowry, 2011). Strålebehandlingen var generelt med få bivirkninger. Et andet fase III studie, hvor man sammenlignede 24 Gy med 4 Gy på 2 fraktioner, viste, at 24 Gy er mere effektivt og bør være standard dosis for kurativ behandling. 4 Gy på 2 fraktioner kan derimod have værdi i palliative situationer (Hoskin,2014) (II,B)

Flere retrospektive undersøgelser har bekræftet, at strålebehandling er effektivt til at opnå lokal kontrol ved marginalzone lymfomer og MALT-lymfomer med manglende effekt af H. Pylori eradikation. (IV, C)

Litteratur:

Lowry L et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):86-92.

Hoskin PJ et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):457-63.

Stadie	Gastriske MALT			Non-gastrisk MALT		
	St. I _E -II _E		Systemsygdom	St. I _E -II _E	Systemsygdom	
Helicobacterstatus og cytogenetik	Hp+/ t(11;18)-	Hp+/ t(11; 18)+ og Hp-				
Behandlingsforslag	E-kur*	E-kur + evt IFRT (Ved manglende effect af E-kur)	E-kur + R + kemoterapi	IFRT	Lav tumorbyrde og ingen symptomer: W and W Symptomatisk: R-kemo Hos ældre: peroral L, C	
Opfølgning	Eradikationskontrol 6 uger efter afsluttet behandling (breath test). Eradikationsbehandling gentages ved manglende eradikation af H.pylori + nedenstående		Som andre lavmaligne lymfomer + nedenstående	Som andre lavmaligne lymfomer		
	3 mdrs kontrol: gastroskopi+EUS (biopsi ved synlige læsioner) og CT af abdomen kun ved primært forstørrede lymfeknuder Kontrolgastroskopi hver ½ år til patienten er i remission og ved klinisk mistanke om relaps Herefter klinisk kontrol hvert ½ år i yderligere 3 år					

Forkortelser: Hp+ (Helicobacter positive); Hp- (Helicobacter negative); t(11;18)- (translokation ej påvist); t(11;18)+ (translokation påvist); IFRT (involved field radiotherapi); E-kur (eradikationskur); R-kemo (Rituximab + kemoterapi (fx CVP/CHOP)); W and W (Watch and Wait strategi); L,C (Leukeran, Cyclofosamid); R (Rituximab); EUS (endoskopisk ultralydsskanning).

E-kur* (eradikationskur) - der henvises til Dansk Gastroenterologisk Selskab, www.gastroenterologi.dk

Regression af forandringer efter eradikationsbehandling indtræder langsomt over måneder, dog med forventet tydelig respons efter 3 måneder. Ved persisterende lymfom 12-18 måneder efter eradikationskur tilbydes typisk strålebehandling.

Litteratur

Tanimoto et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17:135-140.

Troch et al. Does MALT lymphoma of the lung require immediate treatment? An analysis of 11 untreated cases with long-term follow-up. *Anticancer Res.* 2007;27:3633-3637

Zullo et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105-110

Raderer et al. Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut.* 2006;55:616-618

Rusconé-Fourmesttraux et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011;60:747-758

Zucca et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24(Supplement 6):october 2013

Raderer et al. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) *CA CANCER J Clin* 2016 Mar;66(2):152-71.

Kiesewetter et al. Clinicopathologic Characteristics and Treatment of marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma). *Oncologist.* 2015;20:915-925

Husain et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the

response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer*. 2007;110:809-815.

Primær behandling (NMZL og SMZL)

Behandling af NMZL følger retningslinjer for follikulære lymfomer.

SMZL kan observeres, hvis patienten er asymptomatisk. Ved symptomer og ikke-comorbide patienter giver splenektomi langvarig klinisk remission med en median progressionsfri overlevelse på 8,25 år (Lenglet, 2014) (V, B). Behandling med Rituximab har i retrospektive studier vist tilsvarende responsrater; responsvarighed på 3 år med og uden Rituximab vedligehold hos 60-88 % af patienterne. Respons ses ved genbehandling. Overall survival er rapporteret svarende til splenektomi. (V, B) Se tabel

	Nodale MZL		Spleniske MZL
Stadie	St. I-II	St. III-IV	
Behandlingsforslag	IFRT	<p>Lav tumorbyrde og ingen symptomer: W and W</p> <p>Symptomatisk: R-kemoterapi (Bendamustine (Rummel, 2013), CHOP, CVP)</p> <p>Rituximab som monoterapi til pt. med høj alder, svær comorbiditet eller lav performance (Olszewski, 2015)</p> <p>Alternativ til denne gruppe: peroral Leukeran eller Cyclofosamid (evt. + Rituximab)</p>	<p>Asymptomatiske: W and W</p> <p>Symptomatiske: Splenektomi. R-kemo ved mere aggressive forløb, evt. adjuverende</p> <p>Alternativt til splenektomi kan rituximab monoterapi 4-6 serier med en uges mellemrum eller kemoterapi overvejes og specielt til ældre ikke-operable</p>
Opfølgning		Livsvarig, interval variabel i forhold til W and W og i forhold til afstand fra behandling	Klinisk kontrol efter behandling hver 3.-6. måned i 1 år herefter en gang om året ud fra individuelt skøn. Evidensen er mangelfuld
Særlige omstændigheder		<p>Hvis pos hepatitis C serologi, kvantitativ virusload måling, HCV genotypning og kryoglobulin</p> <p>I samarbejde med infektionsmedicin antiviral behandling (fx IF-α + ribavirin, Interferonfrit regime med DAA)</p>	<p>Hvis pos hepatitis C serologi, kvantitativ virusload måling, HCV genotypning og kryoglobulin</p> <p>I samarbejde med infektionsmedicin antiviral behandling (IF-α + ribavirin, interferonfrit regime med DAA)</p>

Forkortelser: IFRT (involved field radiotherapi); W and W (Watch and Wait strategi); HCV (hepatitis C virus); IF- α : alfa-interferon, DAA: Direct Antiviral Agents.

Relaps (alle former): Der findes ingen standardbehandling i tilfælde af relaps. Behandlingsprincipperne vil som udgangspunkt være som beskrevet ved de enkelte sygdomme. Principperne er i øvrigt generelt de samme som for andre lavmaligne lymfomer. (V, B)

Litteratur

Olszewski AJ et al. Disparate survival outcomes after front-line chemoimmunotherapy in older patients with follicular, nodal marginal zone and small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):942-50.

Rummel MJ, et al; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.

Lenglet J, 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 Aug;55(8):1854-60.

Prognose

MZL er en heterogen gruppe af sygdomme med forskellig biologi og patogenese Ligesom sygdommen ved debut kan være lokaliseret og avanceret. Der er derfor svært at samle grupper med ens karakteristika til prospektive randomiserede undersøgelser. Et retrospektivt studie for stadium IE og IIE extranodalt MZL behandlet med radioterapi viste 5 års OS og PFS henholdsvis 92% og 74% (Teckie et, 2015) (IV).

Prognostisk index for marginalzonelymfomer:

Specifikke faktorer af betydning for prognosen er ikke veldefineret og International Prognostisk Index (IPI) har ikke vist sig anvendeligt i samme grad som ved andre lymfomer. FLIPI synes at have prognostisk værdi ved extranodale MZL og SMZL, men ikke for nodale MZL (Hellgeist et al, 2013).

Opgørelse fra Lyfo databasen med 1143 patienter inkluderende samtlige patienter viste fandt en median OS på ca. 10 år og ingen forskel mellem histologiske undertyper, køn og behandlingstidspunkt.

Litteratur

Teckie S et al. Long-Term Outcomes and Patterns of Relapse of Early-Stage Extranodal Marginal Zone Lymphoma Treated With Radiation Therapy With Curative Intent.

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 92, No. 1, pp. 130e137, 2015

Hellgeist A et al. Prognostic Value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index Score in Marginal Zone Lymphoma. *Cancer* 2013;119:99-106.

Opfølgning

Klinisk kontrol med aftagende hyppighed, som ved andre lavmaligne lymfomer. Regelmæssig scanning anbefales ikke, men udføres ved klinisk begrundet behov.

Stadium I-II lymfomer kan afsluttes 5-7 år efter remission er opnået (EMZL). Dissemineret sygdom bør følges livslangt. (V, C)

Appendix A

Immunhistokemiske karakteristika i differentialdiagnosen af indolente lymfomer

	EMZL/NMZL	SMZL	HCL	FCL	MCL	SLL/CLL	
IHC							
CD20/79a	+	+	+	+	+	+	
CD5	-	-	-	-	+	+	
CD10	-	-	-	+	-	-	
CD23	-	-	-	-	-	+	
Bcl-2	+	+	-	+	+	-	
Bcl-6	-	-	-	+	-	-	
Cyklin D1	-	-	(+)	-	+	-	
IgM	+			-	-	-	
IgD		+		-			
AnnexinA1	-	-	+	-	-	-	
DBA44	-		+	-	-	-	
Flowcyto.							
CD19	+	+	+	+	+	+	
CD20	+	+	+	+	+	+	
CD22	+	+	+	+	+	+	
CD5	-	-(+)	-	-	+	+	
CD10	-	-	-	+	-	-	
CD11c	(+)	+	+	-	-	(+)	
CD103	-	-	+	-	-	-	
CD23	+/-	+/-	-	-	-(+)	+	
CD43	+/-	+/-		-	+	+	
IgM	+		+/-	(+/-)	-	+/-	
IgD		+	+/-	(+/-)	-	+/-	
Overfladeletkæde		+	+	+	+	+	+/-

Forkortelser: EMZL/NMZL: ekstranodal/nodal marginal zone lymfom, FCL: follikulært lymfom, HCL: hårcelleleukæmi, MCL: mantle celle lymfom, SMZL: splenisk marginalzone lymfom, () angiver svag reaktion.

Appendix B

Mushoff stadieinddeling af primære ekstranodale lymfomer modificeret af Nordisk lymfomgruppe 1997.

Stadium/Definition

Pe I Primært involvering af ekstranodalt organ/væv

Pe IIE Primært involvering af ekstranodalt organ/væv med vækst over på et andet organ/væv

Pe III Involvering af ekstranodalt organ med spredning til regionale lymfekirtler

Pe II1E Primært involvering af ekstranodalt organ med spredning til regionale lymfekirtler og vækst over på et andet ekstranodalt organ/væv

Pe II2 Primært involvering af ekstranodalt organ med spredning til lymfekirtler udover de regionale, men på samme side af diaphragma

Pe II2E Primært involvering af ekstranodalt organ med spredning til lymfekirtler udover de regionale, men på samme side af diaphragma samt vækst over på et andet ekstranodalt organ/væv