

# POZAWĘZŁOWY CHŁONIAK STREFY BRZEŻNEJ Z KOMÓREK B TYPU MALT GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH – ETIOPATOGENEZA DIAGNOSTYKA I LECZENIE

dr med. Katarzyna Pazdro-Zastawny, prof. dr hab. med. Tomasz Zatoński

**MARGINAL ZONE B-CELL MUCOSA ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE TYPE LYMPHOMA (MALT) OF THE SALIVARY GLAND – ETIOPATHIOGENESIS, CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT**

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma is a distinct entity with specific clinical and pathologic features. The most common site of MALT-lymphoma is gastrointestinal tract, but it may arise from other organs, salivary glands are among them. MALT lymphoma of the salivary glands usually involves all salivary glands, and has a relatively high rate of multiorgan involvement. There seems to be a strong connection with autoimmune Sjögren's disease as well. The disease is clinically indolent, with an overall 10-year survival rate (OS) of 85%. Even in people with disseminated disease (stage IIIIE / IV), the 9-year OS is 79%. We summarize clinical features and treatment options for this unique disease with reference to recent literature.

(Mag. ORL, 2022, 82, XXI, 54–57)

## Key words:

MALT lymphoma, Sjögren's syndrome, lymphoma, salivary glands

## Wykaz skrótów:

- NHL** – chłoniaki złośliwe nieziarnicze
- REAL** – Revised European-American Lymphoma Classification
- SMZL** – śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek typu B (ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*)
- NMZL** – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. *nodal marginal zone lymphoma*)
- MALT** – chłoniak rozwijający się w tkance limfatycznej błony śluzowej (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*)
- SS** – zespół Sjögrena
- Blys** – czynnik regulujący różnicowanie i proliferację limfocytów B
- HCV** – *hepatitis C virus*
- HBV** – *hepatitis B virus*
- EBV** – wirus Epstein-Barr
- HHV typ 6 i 8** – ludzki herpeswirus
- OS** – całkowity czas przeżycia
- CHOP** – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon

Pierwotne NHL gruczołów ślinowych nie są częste. Uznaje się, że stanowią 5–10% wszystkich nowotworów ślinianek. Najczęściej (79%) są zlokalizowane w śliniance przyusznej, 18% w śliniance podżuchwowej, 2% w małych gruczołach ślinowych, a 1% w śliniance podjęzykowej. Najczęstszym podtypem rozwijającym się w obrębie ślinianek przyusznych jest pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT. Gruczoły ślinowe są najczęstszą lokalizacją poza przewodem pokarmowym tych chłoniaków (14%). Podczas gdy chłoniaki stanowią tylko niewielki procent wszystkich guzów ślinianek, chłoniaki MALT są najczęstszym podtypem, stanowiącym 50%. Choroba jest klinicznie indolentna, z ogólnym 10-letnim wskaźnikiem przeżycia (OS) wynoszącym 85%. Nawet u osób z rozsianą chorobą (stadium IIIIE/IV), 9-letni OS wynosi 79%. W pracy przedstawiono etiopatogenezę, diagnostykę i leczenie schorzenia.

Katedra i Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. med. Tomasz Zatoński prof. UMW  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Chłoniaki złośliwe nieziarnicze (ang. *Lymphoma malignum, non Hodgkin's lymphoma*, NHL) to zróżnicowana grupa nowotworów wywodzących się z limfocytów, ich prekursorów lub komórek, które powstają w następstwie różnicowania albo transformacji limfocytów B lub T, rzadko histiocytów. Chłoniaki B-komórkowe stanowią 86% przypadków. Klinicznie, ze względu na przebieg schorzenia i jego odpowiedź na zastosowane leczenie, chłoniaki możemy podzielić na agresywne (ang. *agressive lymphoma*) oraz o powolnym przebiegu (ang. *indolent lymphoma*) (Wróbel i Mazur 2003). NHL dzielimy i kwalifikujemy do leczenia na podstawie obowiązującej klasyfikacji wg REAL (Revised European-American Lymphoma Classification) i klasyfikacji WHO. Diagnostykę uzupełnia się o immunofenotypowanie komórek chłoniaka, badania cytogenetyczne i molekularne, co dodatkowo pozwala na monitorowanie przebiegu choroby (Świerkocka i Łącki 2008).

Wśród NHL wyróżniamy m.in. chłoniaki strefy brzeżnej z komórek typu B (ang. *marginal zone B-cell lymphomas*, MZL), które dzielą się na kilka typów: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek typu B (ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*, SMZL), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. *nodal marginal zone lymphoma*, NMZL) oraz chłoniak rozwijający się w tkance limfatycznej błony śluzowej (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT). Chłoniaki te są najczęściej zlokalizowane w gruczołach ślinowych, jednakże złośliwy rozrost może obejmować też inne narządy. Nowotwory te cechuje zwykle powolny i skąpoobjawowy przebieg.

Rozwój chłoniaków MALT zazwyczaj wiąże się z obecnością przewlekłego stanu zapalnego, stąd wynika ich lokalizacja, często pozawęzłowa, w obrębie tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi, w gruczołach ślinowych, ale także w żołądku, jelicie cienkim, jelicie grubym, gruczole łzowym, trzustce, skórze, piersi, tarczycy oraz w płucach. Gasparotto ze współpracownikami uznają, że na proces limfoproliferacji i transformacji nowotworowej komórek B w miejscach oddalonych od pierwotnego ogniska zapalnego wpływa, poza zdolnością limfocytów do migracji, działanie miejscowych czynników mikrośrodowiska. Molekularna obserwacja limfoproliferacji komórek B w zespole Sjögrena (SS), od stadium niezłośliwego stanu zapalnego do chłoniaka z komórek B, wskazała istotną rolę receptora komórek B w przeżyciu klonalnym. Rozrost jednego subklonu, ze złośliwą transformacją w narządzie docelowym innym niż początkowe miejsce procesu limfoproliferacyjnego

(ślinianka przyuszną), wskazuje, że bodźce rezydujące w różnych mikrośrodowiskach mogą lokalnie podtrzymywać trwającą limfoproliferację i transformację komórek B (Gasparotto i in. 2003). Za podtrzymywanie przeżycia klonów B-komórkowych odpowiedzialne są także miejscowe czynniki, takie jak: hiperplazja komórek T CD4+, sieć lokalnych chemokin, czynniki hormonalne i genetyczne, czynniki infekcyjne oraz miejscowe autoantygeny. Dodatkowo regulatorowe limfocyty T, hamując aktywność poliklonalnych nacieków T-komórkowych w miejscach zapalenia w SS, ułatwiają przeżycie klonów komórek B (Gottenberg i in. 2005). Innym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi chłoniaków są limfocyty T wytwarzające czynniki aktywujące proliferację limfocytów B, np. Błys (czynnik regulujący różnicowanie i proliferację limfocytów B). U chorych na SS wykazano zwiększony poziom Błys (BAFF) we krwi obwodowej (Szodoray i Jonsson 2005). Wśród czynników infekcyjnych mających wpływ na rozwój chłoniaka MALT wymienia się zakażenie *Helicobacter pylori* (w przypadku MALT żołądka), ale także zakażenia *Chlamydia psittaci* (chłoniak MALT oka), *Borrelia burgdorferi* (chłoniak MALT skóry), *Campylobacter jejuni* (immunoproliferacyjna chroba jelita cienkiego – tzw. chłoniak śródziemnomorski) (Lazarus i in. 2006, Theander i in. 2006). Zucca i współpracownicy podają, że w przypadku rozpoznania chłoniaka MALT należy poszukiwać współistniejących zakażeń, takich jak zakażenie *Helicobacter pylori*, wirusem HIV (*Human immunodeficiency virus*), *hepatitis C virus* (HCV), *hepatitis B virus* (HBV), *Epstein-Barr virus* (EBV), ludzkiego herpeswirusa (HHV typ 6 i 8) (Zucca in. 2013). Częstszy rozwój chłoniaków B-komórkowych potwierdza hipotezę, że przewlekła immunologiczna stymulacja antygenowa i nadreaktywność komórek B mogą być odpowiedzialne za transformację poliklonalnego nacieku komórkowego w nowotwór monoklonalny (Świerkocka i Łącki 2008).

Pierwotne NHL gruczołów ślinowych nie są częste. Uznaje się, że stanowią 5–10% wszystkich nowotworów ślinianek. Najczęściej (79%) są zlokalizowane w śliniance przyuszałnej, 18% w śliniance podżuchwowej, 2% w małych gruczołach ślinowych, 1% w śliniance podjęzykowej. Najczęstszym podtypem rozwijającym się w obrębie ślinianek przyuszałnych jest pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT. Gruczoły ślinowe są poza przewodem pokarmowym najczęstszą lokalizacją tych chłoniaków (14%) (Swerdlow i in. 2008). Podczas gdy chłoniaki stanowią tylko niewielki procent wszystkich guzów ślinianek, chło-

niaki MALT są najczęstszym podtypem, stanowiącym 50% przypadków (Zucca in. 2013). Choroba jest klinicznie indolentna, z ogólnym 10-letnim wskaźnikiem przeżycia (OS) wynoszącym 85%. Nawet u osób z rozsianą chorobą (stadium III/IV), 9-letni OS wynosi 79%.

Czynnikiem etiopatogenetycznym o udowodnionym związku z rozwojem MALT przyuszniczy jest SS lub stan zapalny gruczołów ślinowych (*sialadenitis*). SS to przewlekła choroba autoimmunologiczna, w której przebiegu dochodzi do uszkodzenia gruczołów wydzielania zewnętrznego, zwłaszcza gruczołów ślinowych i łzowych. W ocenie histopatologicznej zwracają uwagę nacieki zapalne z komórek jednojądrzastych z przewagą limfocytów T CD4+. W badaniach laboratoryjnych wykazuje się obecność przeciwciał anty-Ro/SS-A i anty-La/SS-B, hiper-gammaglobulinemię, czynnik reumatoidalny, zmniejszone stężenie składowej C4 dopełniacza oraz podwyższone wartości parametrów stanu zapalnego. SS ma dwie postaci: pierwotną i wtórną. Postać pierwotna to osobna jednostka chorobowa, a postać wtórna współistnieje z innymi układowymi chorobami autoimmunologicznymi. Częstość występowania SS w populacji wynosi 0,05–1%. Podstawowe objawy schorzenia to suchota oczu (*xerophthalmia*) i jamy ustnej (*xerostomia*). W przebiegu SS może dojść do zajęcia innych gruczołów egzokrynych, np. układu pokarmowego i oddechowego, a także innych narządów wewnętrznych. Zmiany te mogą obejmować nerki, stawy, naczynia krwionośne, układ nerwowy oraz skórę. U chorych na pierwotny SS znacznie częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się rozwój chłoniaków. Badania z 2006 r. wykazały 16-krotnie większe ryzyko powstania chłoniaka u chorych spełniających kryteria Amerykańsko-Europejskiego Konsensusu dla zespołu Sjögrena w porównaniu z populacją ogólną (Theander i in. 2006). Uważa się, że ma to związek z przetrwałą aktywacją limfocytów wywołaną przewlekłą stymulacją immunologiczną i ich wtórną złośliwą transformacją.

Chłoniaki typu MALT u pacjentów z SS zwykle są słabo zróżnicowane i zlokalizowane (stadium I i II) z objawami pozawęzłowymi. Obraz kliniczny różni się w zależności od lokalizacji chłoniaka, ale pewne cechy są wspólne. Główne cechy to niewielki guz, dobry stan ogólny oraz prawidłowy poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i b2-mikroglobuliny. U 20% pacjentów stwierdza się zajęcie więcej niż jednego miejsca pozawęzłowego w momencie rozpoznania, co wskazuje, że chłoniaki te preferencyjnie migrują do innych lokalizacji. Główną cechą kliniczną jest powiększenie gruczołów, głównie obustronne powiększenie ślinianek

przyusznych. Obraz kliniczny u tych pacjentów charakteryzuje się brakiem objawów B, chociaż więcej niż jedno miejsce pozawęzłowe może być objęte schorzeniem. Naciekanie szpiku kostnego jest rzadkie (10%). Zapalenie naczyń skóry i obwodowe zajęcie nerwów jest częstym objawem, w przeciwieństwie do innych chłoniaków MALT w populacji nie-SS. Zajęcie nerek, niedokrwistość, limfopenia, monoklonalne immunoglobuliny i mieszana krioglobulinemia monoklonalna również są rzadkie w chłoniaku MALT związanym z SS. Obecność gruczołu ślinowego, powiększenie węzłów chłonnych, splenomegalia, zapalenie naczyń skóry i neuropatia obwodowa powinny wskazywać na obecność NHL (Voulgarelis i Moutsopoulos 2008).

W procesie diagnostycznym w przypadku każdego obrzęku ślinianki przyusznej, który nie mija pomimo zastosowanego leczenia, należy przeprowadzić następujące badania: ultrasonografia i poziom przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). W przypadku atypowego obrazu w badaniu obrazowym przy ujemnym ANA wskazane jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BCI). Diagnostykę można poszerzyć o badanie MRI twarzoczaszki w celu oceny rozległości procesu nowotworowego w przypadku nieprawidłowego wyniku BCI. Do rozpoznania NHL MALT konieczna jest weryfikacja histopatologiczna węzła chłonnego lub materiału pochodzącego z patologicznie zmienionej tkanki pozawęzłowej (Wierzbicka i in. 2013).

Postępowanie w chłoniakach jest ściśle uzależnione od rozpoznania histologicznego stopnia agresywności i stadium klinicznego. Metody leczenia obejmują operacje chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię. Chłoniak MALT, niezależnie od lokalizacji, charakteryzuje się indolentnym przebiegiem i dobrą odpowiedzią na leczenie. Te cechy sprawiają, że nowotwór ma dobre rokowanie. Chłoniaki MALT gruczołów ślinowych mają korzystny przebieg kliniczny niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia w fazie początkowej. W badaniach Jacksona i współpracowników (Jackson i in. 2015) wykazano, że nie ma różnicy w przeżyciu bez progresji (PFS) lub OS wśród pacjentów początkowo leczonych chirurgicznie, radioterapią, chemioterapią lub immunochemioterapią. Okazało się, że w podgrupach pacjentów z chorobą w stadium I lub II nie zaobserwowano korzyści z leczenia miejscowego radioterapią lub zabiegiem chirurgicznym w porównaniu z terapią systemową. W leczeniu chłoniaka MALT stosuje się rytuksymab (chimeryczne monoklonalne przeciwciało reagujące z antygenem CD20 obecnym na większości limfocytów B). Pierwotnie był wykorzystywany w terapii z powodu chłoniaków B-ko-

mórkowych o małym stopniu złośliwości z komórek brzeźnych jak i w leczeniu kombinowanym z użyciem cyklofosfamid, doksorubicyny, winkrystyny i prednizolonu (CHOP) w agresywnych chłoniakach olbrzymiokomórkowych o typie wzrostu rozlanym. Ponadto znajduje on zastosowanie w kontrolowaniu objawów zespołu Sjögrena (Świerkocka i Łącki 2008). OS poprawiło się u pacjentów z SS oraz u pacjentów leczonych rituksymabem. Ponieważ pacjenci uzyskują dobre wyniki niezależnie od początkowej strategii leczenia, obecność skutków niepożądanych i potencjalne długoterminowe powikłania terapii muszą być brane pod uwagę przy indywidualizacji leczenia dla konkretnego pacjenta. Parotidektomia wiąże się z obecnością blizn i długotrwałymi zmianami w wyglądzie oraz możliwością wystąpienia porażenia nerwu twarzowego, utraty czucia, zespołu nerwu uszno-skroniowego, zakażenia rany, sialocele i przetoki ślinowej (Jackson i in. 2015, Upton i in. 2007). Zastosowanie radioterapii związane jest z możliwością wystąpienia powikłań w postaci kserostomii i towarzyszącymi jej efektami wtórnymi, takimi jak zmieniony apetyt, zaburzenia połykania i zwiększona próchnica zębów. W badaniach Tsang i współpracowników (Tsang i in. 2001) wszyscy pacjenci z chłoniakiem MALT gruczołu ślinowego po radioterapii zgłaszali kserostomię,

która wymagała trwałej modyfikacji diety. W związku z przewidywanym długim czasem życia i korzystnymi wynikami, niezależnie od początkowych interwencji terapeutycznych, w planowaniu leczenia w przypadku chłoniaka MALT gruczołów ślinowych powinny być brane pod uwagę możliwe odległe powikłania leczenia. Korzystne także wydaje się włączenie rituksymabu do leczenia wstępnego, a jego zastosowanie w leczeniu chłoniaka typu MALT gruczołów ślinowych powinno być dalej badane w badaniach prospektywnych. W badaniu Jacksona pacjenci z SS mieli poprawę OS w porównaniu z pacjentami bez SS. Przepuszczalnie limfogenezą u tych pacjentów jest związana z przewlekłą stymulacją immunologiczną i rozregulowaniem. Różnica w wynikach pacjentów bez leżącej u podstaw dysfunkcji autoimmunologicznej może odzwierciedlać odmienną biologię prowadzącą do rozwoju chłoniaków MALT w tej populacji. Wierzbicka i współpracownicy uznają, że leczenie chirurgiczne, poza funkcją diagnostyczną umożliwiającą postawienie rozpoznania histologicznego, ma istotne znaczenie terapeutyczne i jest zalecane w celu zmniejszenia masy guza, co determinuje lepszą odpowiedź na dalsze leczenie, ale może być też traktowane jako leczenie radykalne (Wierzbicka i in. 2013). ●

## PIŚMIENICTWO

- Gasparotto D., de Vita S., De Re V. i in. (2003) Extrasalivary lymphoma development in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 48, 3181-3186.
- Gottenberg J.E., Lavie F., Abbed K. i in. (2005) CD4 CD25 high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Autoimmunol.* 24, 235-242.
- Jackson A.E., Mian M., Kalpadakis C., Pangalis G.A., Stathis A., Porro E., Conconi A., Cortelazzo S., Gaidano G., Lopez Guillermo A., Johnson P.W., Martelli M., Martinelli G., Thieblemont C., McPhail E.D., Copie-Bergman C., Pileri S.A., Jack A., Campo E., Mazzucchelli L., Ristow K., Habermann T.M., Cavalli F., Nowakowski G.S., Zucca E. (2015) Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: A multicenter, international experience of 248 patients (IELSG 41). *Oncologist* 20(10), 1149-1153. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180
- Lazarus M.N., Robinson D., Mak V. i in. (2006) Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 45, 1012-1015.
- Swerdlow S.H., Harris N.L., Jaffe E.S. i in. (red.) (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid systems (wyd. 4). Lyon, France: IARC.
- Szodoray P., Jonsson R. (2005) The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scand. J. Immunol.* 62, 421-428.
- Świerkocka K., Łącki J. (2008) Review paper: Lymphoma in Sjögren's syndrome. *Reumatologia/Rheumatology* 46(1), 16-20.
- Theander E., Henriksson G., Ljungberg O. i in. (2006) Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 796-803.
- Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. i in. (2001) Stage I and II MALT lymphoma: Results of treatment with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1258-1264.
- Upton D.C., McNamar J.P., Connor N.P. i in. (2007) Parotidectomy: Ten-year review of 237 cases at single institution. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 136, 788-792.
- Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. (2008) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: Risks, management, and prognosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 34(4), 921-933, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2008.08.006
- Wierzbicka M., Bartochowska A., Kopeć T., Szyfter W. (2013) Chłoniak typu MALT ślinianki przyusznej: opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Otolaryngol. Pol.* 67(1), 61-65. doi: 10.1016/j.otpol.2012.05.007
- Wróbel T., Mazur G. (2003) Postępy w leczeniu chłoniaków o niskim i pośrednim stopniu złośliwości. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 8(Supl. 2), S173-S174. doi.org/10.1016/S1507-1367(03)70509-4
- Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U. i in. (2013) ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 24(Supl. 6), vi144-vi148. doi: 10.1093/annonc/mdt343, indexed in Pubmed: 24078657