

## Marginal Zone Lymphoma

Marginal zone lymphoma แบ่งเป็น 3 กลุ่ม<sup>1-3</sup> คือ

1. Extranodal marginal zone lymphoma หรือ mucosal associated lymphoid tumor (MALT) lymphoma ซึ่งรวมทั้ง primary gastric MALT lymphoma และ non-gastric MALT lymphoma
2. Nodal marginal zone lymphoma (NMZL)
3. Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)

การวินิจฉัยประกอบด้วยการศึกษาตรวจชิ้นเนื้อ พบ small lymphoid cells ที่มี immunoglobulin restriction ย้อม immunohistochemistry เข้าได้กับ B cell คือ CD20+, CD23+/-, CD43+/- แต่ตรวจไม่พบ cydin D1, CD5, CD10, BCL2, CD103 สำหรับ SMZL ส่วนใหญ่วินิจฉัยจากการตรวจไขกระดูกหรือตัดม้าม

### 1. Primary Gastric MALT lymphoma

ควรทำการตรวจ esophagogastroduodenoscopy (EGD) with biopsy and Helicobacter Pyroli (H.Pylori) test เช่น serology urea breath test and/or stool antigen test ในผู้ป่วยทุกราย การแบ่งระยะของโรคตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Staging ของ gastric MALT lymphoma

Lugano Staging System for gastrointestinal lymphoma	Anna Arbor Stage	TNM Staging system for gastrointestinal lymphoma	Tumor extension	
Stage I <sub>E</sub>	Confined to GI tract			
I <sub>E1</sub> = mucosa, submucosa	I <sub>E</sub>	T1 NO MO	Mucosa, submucosa	
I <sub>E2</sub> = muscularis propria, serosa	I <sub>E</sub>	T2 NO MO	Muscularis propria	
	I <sub>E</sub>	T3 NO MO	serosa	
Stage II <sub>E</sub>	Extending into abdomen			
II <sub>E1</sub> = local nodal involvement	II <sub>E</sub>	T1-3 N1 MO	Perigastric lymph nodes	
II <sub>E2</sub> = distant nodal involvement	II <sub>E</sub>	T1-3 N2 MO	More distant regional lymph nodes	
Stage II <sub>E</sub>	II <sub>E</sub>	T1-4 NO MO	Invasion of adjacent structures	
Stage III-IV	Disseminated extranodal involvement or concomitant supra diaphragmatic nodal involvement	III <sub>E</sub>	T1-4 N3 MO	Lymph nodes on both sides of the diaphragm with distant metastases (eg, bone marrow or additional extranodal sites)
		IV	T1-4 NO-3 M1	

แนวทางการรักษา<sup>3</sup>

1. ระยะ IE, IIE

- กรณีที่ H. Pylori positive<sup>3-5</sup>

ให้การรักษา triple therapy ด้วย proton-pump inhibitor จำนวน 28 วัน และยาปฏิชีวนะ จำนวน 10-14 วัน

(IIA)<sup>3-7</sup>

- Regimen ที่ 1            Omeprazole 20 mg po twice a day  
                                  Amoxicillin 1 gram po twice a day  
                                  Clarithromycin 500 mg po twice a day
- Regimen ที่ 2            Omeprazole 20 mg po twice a day

Regimen ที่ 3

- Metronidazole 500 mg po twice a day
- Clarithromycin 500 mg po twice a day
- Omeprazole 20 mg po twice a day
- Tetracycline 500 mg po 4 times a day
- Metronidazole 500 mg po 4 times a day
- Bismuth 525 mg po 4 times a day

การติดตามผลการรักษา<sup>3</sup>

- H. Pylori test หลังหยุดการรักษาด้วยยา PPI 2 สัปดาห์ ถ้ายังพบ H. Pylori พิจารณาการรักษาด้วย triple therapy regimen อื่น (IVC)<sup>3-7</sup>

- EGD และ biopsy ที่ 3-6 เดือน

1. ถ้าได้ complete remission ให้พิจารณา EGD และ biopsy ทุก 6 เดือน จำนวน 2 ปี หลังจากนั้นทุก 12-18 เดือน (IVA)

2. ถ้าไม่ได้ complete remission และมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- มีอาการ (symptomatic)
- Progressive disease
- Deep invasion
- Nodal involvement

ให้พิจารณาการรักษาด้วยรังสีรักษา (involved-field radiotherapy 24-30 Gy, 3-4 weeks หรือ involved site radiation therapy) (IIA)<sup>8,9</sup> ถ้าไม่สามารถรักษาด้วยรังสีรักษาพิจารณาการรักษาด้วย Rituximab\* (IIIB),<sup>10-12</sup>

R\*-chlorambucil (IA),<sup>13</sup> R\*-bendamustine (IIIA)<sup>14,15</sup> หรือ R\*-lenalidomide\*<sup>16</sup> (III C)

3. ถ้าไม่ได้ complete remission และไม่มีอาการ (asymptomatic) พิจารณา watch and wait และ EGD และ biopsy ทุก 3-6 เดือน<sup>3-5</sup>(IVA)

- กรณีที่ H. Pylori negative<sup>3</sup>

พิจารณาให้ triple therapy ด้วย antibiotics<sup>3,18</sup> (IVB) และติดตามผลการรักษาด้วย endoscope และ biopsy ที่ 3-6 เดือนหลังได้รับการรักษา ถ้าไม่ได้ complete remission พิจารณาการรักษาด้วยรังสีรักษา (involved-field หรือ involved site radiation therapy)(II-IVA) ถ้าไม่สามารถรักษาด้วยรังสีรักษา พิจารณาการรักษาด้วย Rituximab\* (IIIB), R\*-chlorambucil (IA), R\*-bendamustine\* (IIIA) หรือ R\*-lenalidomide\* (IIIC)

### 1.2 ระยะ III/IV<sup>3</sup>

พิจารณาให้ triple therapy ด้วย antibiotics (IIA) ในกรณี H. Pylori positive หรือ negative และให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อมีอาการ, progressive disease, deep invasion, bulky disease, impending organ damage หรือ patient preference โดยพิจารณาเคมีบำบัด Rituximab\* alone (IIIB), R\*-chlorambucil (IA), R\*-bendamustine\* (IIIA) หรือ R\*-lenalidomide\* (IIIC), R\*-CVP หรือ R\*-CHOP กรณีโรครุนแรงและสงสัย histological transformation<sup>3</sup> (IVA)

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ พิจารณา watch and wait และ EGD ร่วมกับตรวจ follow-up ตัวโรคที่ตำแหน่งอื่นทุก 6 เดือน จำนวน 2 ปี และหลังจากนั้นทุก 12-18 เดือน (IVA)

ถ้ามี hepatitis C infection พิจารณาให้การรักษาด้วย antiviral therapy<sup>3\*</sup> (IVB)

## 2. Non-gastric MALT lymphoma<sup>3</sup>

พบได้ประมาณ 70% ของ MALT lymphoma ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ parotid gland, salivary gland, conjunctiva, thyroid gland, breast, skin หรือ lung พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในบางตำแหน่ง เช่น Borrelia burgdorferi ใน cutaneous MALT lymphoma, Chlamydia psittaci ใน conjunctival MALT lymphoma, Campylobacter jejuni ใน immunoproliferative small intestinal disease เป็นต้น

### การรักษา

พิจารณาให้ antibiotics เช่น

- Borrelia burgdorferi: doxycycline 100 mg po twice a day, amoxicillin 500 mg po twice a day หรือ cefuroxime 500 mg po twice a day จำนวน 14 วัน

- Chlamydia psittaci: doxycycline 100 mg po twice a day จำนวน 7-14 วัน

- Campylobacter jejuni: azithromycin 100 mg po daily หรือ clarithromycin 250-500 mg po twice a day จำนวน 5-7 วัน

ถ้าไม่ได้ complete remission หลังรักษาด้วย antibiotic และมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ เช่น มีอาการ, progressive disease, deep invasion, bulky disease, impending organ damage หรือ patient preference ให้พิจารณารักษาด้วยรังสีรักษา (involved-field radiotherapy หรือ involved site radiation therapy) ในกรณี localized lesion (IIA) กรณีไม่สามารถรักษาด้วยรังสีรักษา หรือเป็นระยะ IVE พิจารณารักษาด้วย Rituximab\*(IIB), R\*-chlorambucil IA), R\*-bendamustine\* (IIIA) หรือ R\*-lenalidomide\* (IIIC), R\*-CVP หรือ R\*-CHOP กรณีโรครุนแรงและสงสัย histological transformation<sup>3</sup> (IVA)

กรณีผู้ป่วยไม่มีอาการ พิจารณา watch and wait ร่วมกับตรวจ follow-up ตัวโรคที่ตำแหน่งอื่น ทุก 6 เดือน จำนวน 2 ปี และหลังจากนั้นทุก 12-18 เดือน<sup>3</sup>(IVA)

ถ้ามี hepatitis C infection ไม่มีอาการหรือมีอาการ ให้การรักษาด้วย antiviral therapy<sup>3</sup> (IVB)

## 3. MALT Lymphoma with large cell transformation<sup>3</sup>

พิจารณาเคมีบำบัดเหมือน diffuse large B-cell lymphoma (IIA)(ดูบทที่ 7)

## 4. NMZL<sup>3</sup>

รักษาเช่นเดียวกับ follicular lymphoma (IVA)(ดูบทที่ 4)

ถ้ามี hepatitis C infection ไม่มีอาการหรือมีอาการ ให้การรักษาด้วย antiviral therapy\*

## 5. SMZL<sup>3</sup>

การวินิจฉัยโรคส่วนใหญ่มักได้จากการตรวจไขกระดูก (bone marrow biopsy) ผลการตรวจ flow cytometry และ immunohistochemistry เข้าได้กับ B cell lymphoma cell แต่ให้ผลลบต่อ CD25 และ CD103 ซึ่งช่วยแยกจาก hairy cell leukemia ในกรณีตรวจเลือดและไขกระดูกไม่ได้ผล ต้องวินิจฉัยจากการตัดม้าม

### การรักษา

1. ถ้ามี hepatitis C infection ผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการ ให้การรักษาด้วย antiviral therapy\* (IVB)

2. ถ้ามี progressive cytopenia: hemoglobin < 10 g/dL, platelet < 80,000/ $\mu$ L, neutrophil < 1,000/ $\mu$ L หรือมี autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หรือ idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) แนะนำให้การรักษา (VB)

กรณีที่มีอาการหรือมี progressive cytopenia พิจารณาการรักษาด้วย rituximab\* (IIIA) โดยให้ขนาด 375 mg/m<sup>2</sup> สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จำนวน 4-8 สัปดาห์ โดยมี overall response rate มากกว่าร้อยละ 80 และ complete remission มากกว่าร้อยละ 40 และมี 10-year progression free survival (PFS) มากกว่าร้อยละ 60 การให้ rituximab ทุก 2 เดือน จำนวน 1-2 ปี อาจจะได้ประโยชน์ในเรื่องของ PFS แต่ไม่มีผลต่อ overall survival (OS)<sup>19-22</sup>

ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยา rituximab หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย rituximab พิจารณาให้การรักษาด้วย splenectomy (IVB) หรือให้ยาเคมีบำบัดร่วม (IIIB) การรักษาด้วยวิธี splenectomy สามารถทำให้มี hematologic response และลดอาการของ splenomegaly-related symptoms ได้รวดเร็ว โดยมี 5-year PFS ร้อยละ 50-60 และ 5-year OS ร้อยละ 70-80 และผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้ามจำนวนร้อยละ 50 ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด<sup>22-23</sup>

#### 4. กรณีที่ไม่มีอาการ

พิจารณา watch and wait ร่วมกับตรวจ follow-up ด้วยการตรวจร่างกาย abdominal U/S และตรวจเลือดทุก 3-6 เดือน (IVA)

### เอกสารอ้างอิง

1. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6415-6420.
2. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Oncologist*. 2006;11(10):1100-1117.
3. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):17-29.
4. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082e2092.
5. Ruskone-Fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60:747e758.
6. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:109e117.
7. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25:1134e1142, 1147.
8. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*. 2013;24:1344-51.
9. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116:3815-24.

10. Martinelli G, Laszlo D, Conconi A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in gastric extranodal marginal zone (MALT) non-Hodgkins lymphoma (NHL) patients: clinical and biological results (phase II study). *Blood*. 2003;102:410a.
11. Raderer M, Jager G, Brugger S, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology*. 2003;65:306-10.
12. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*. 2003;102:2741-5.
13. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:1905-12.
14. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol*. 1995;13:2524-9.
15. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone b-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2002;20:3872-7.
16. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;129:383-5.
17. Flinn IW, Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
18. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Eradication therapy in Helicobacter pylori-negative, gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:824-7.
19. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107:125-35.
20. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol*. 2007;25:127-31.
21. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2005;90:856-8.
22. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood*. 2018;132:666-70.
23. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30:139-48.



