Marginalzone lymfom

Udredning, behandling og opfølgning

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
5. december 2024 (DLG)
Administrativ godkendelse
6. december 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2026

INDEKSERING
Dansk Lymfom Gruppe, Marginal Zone

Lymfom, udredning, behandling, opfølgning

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Diagnostik 4
Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation 4
Generelt om strålebehandling af MZL 5
Primærbehandling af EMZL 5
Primærbehandling af udbredt MZL 6
Recidivbehandling 6
Responsevaluering og kontrol 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 10
Diagnostik 10
Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation 12
Generelt om strålebehandling af MZL 14
Primærbehandling af EMZL 15
Primærbehandling af udbredt MZL 18
Recidivbehandling 22
Responsevaluering og kontrol 24
4. Referencer 26
5. Metode 32
6. Monitorering 33
8. Om denne kliniske retningslinje 34

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Ændret fra "Behandling af marginalzone (MZL)" til "Marginalzone lymfom. Udredning, behandling og opfølgning"
Patientgruppe	Primært kutant marginalzone lymfom er ikke længere omfattet af retningslinjen.
Anbefalinger	Der er gennemført markante redaktionelle ændringer og den overordnede struktur i retningslinjen er ændret, hvorved rækkefølgen af anbefalinger er ændret. Antallet af anbefalinger er uændret, men overskrifterne svarer ikke til anbefalingerne i version 1.0, idet nogle af anbefalingerne i version 1.0 er samlet, mens andre er skilt ud som selvstændige anbefalinger. Herudover er der en del sproglige rettelser i formuleringen af anbefalinger uden at det nødvendigvis følges af væsentlige indholdsmæssige ændringer. **Væsentlige indholdsmæssige ændringer er anført nedenfor under relevante anbefaling i herværende version**.
Anbefaling 1	Opdateret til WHO 5th edition
Anbefaling 3	Antallet af blodprøver er reduceret. Tilføjet HCV-RNA og evt. kryoglobulin ved positiv HCV serologi. PET-CT anbefales nu kun forud for kurativt intenderet strålebehandling samt ved klinisk mistanke om transformation Knoglemarvsundersøgelse anbefales ikke længere som standard ved til NMZL eller EMZL Tilføjet flow på perifert blod ved lymfocytose Tilføjet *H. pylori* og *C. psittaci* diagnostik ved EMZL i hhv. ventrikel og orbita Omtale af specifikke staging systemer til gastrisk MZL flyttet hertil fra andet afsnit. Endoskopisk UL ikke længere obligat ved staging. Tilføjet MZL-IPI
Anbefaling 4	Tilføjet flowchart for strålebehandling
Anbefaling 8	Ny anbefaling: Ved orbitalt EMZL kan antibiotisk behandling med doxycyklin overvejes som 1. linjebehandling (B)

Anbefaling 11	Ved CR efter 3 serier R-Bendamustin, anbefales at nøjes med 4 serier Rituximab monoterapi tilføjet som mulig 1. linjebehandling af fit patient med udbredt EMZL/NMZL ved ønske om reduceret toksicitet
Anbefaling 12	Splenektomi og rituximab monoterapi sidestilles som 1. linjebehandling af symptomatisk splenisk MZL
Anbefaling 14	I stedet for generel henvisning til principper for FL er behandlingsmuligheder ved recidiv af MZL specificeret med ledsagende evidensgennemgang.
Anbefaling 15	Forslag til responsevaluering er specificeret. PET-CT anvendes ikke længere rutinemæssigt ved responsevaluering.
Anbefaling 16	Tilføjet forslag til opfølgning i tråd med RKKP retningslinjen for follikulært lymfom.
Forfattere	Alle forfattere undtaget to (MBJ og TH) er udskiftet siden sidste version

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **MZL diagnosticeres i henhold til den gældende WHO klassifikation på baggrund af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk/molekylærbiologisk undersøgelse af tumormateriale (A). Tumormaterialet bør være vurderet ved hæmatopatolog (D)**

2. **Diagnosen bør stilles på repræsentativt tumormateriale, optimalt en lymfeknude excideret in toto, alternativt grovnålsbiopsi. Tumormaterialet bør fremsendes ufikseret (D)**

Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation

3. **Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation (A-D)**

Undersøgelse	Indhold
Blodprøver:	Hb, leukocytter, differential tælling, trombocytter, retikulocytter, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium, s-albumin, IgG, IgA, IgM, beta-2 mikroglobulin, M-komponent Erytrocyttype (blodtype), HIV test, hepatitis B (HBsAg, HBcAb), hepatitis C (HCV-Ab), DAT test. Ved positiv HCV serologi suppleres med HCV-RNA og evt. kryoglobulin
Billeddiagnostik	CT-scanning med kontrast af hals, thorax og abdomen er standard PET-CT anbefales kun ved formodet lokaliseret sygdom, hvor der planlægges kurativt intenderet strålebehandling samt ved klinisk mistanke om transformation MR-scanning ved særlige lokalisationer, fx orbita, paranasal sinus eller CNS
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Anbefales ved SMZL. Ved EMZL og NMZL anbefales knoglemarvsundersøgelse kun ved • stadium I-II forud for kurativt intenderet strålebehandling • klinisk mistanke om knoglemarvsinvolvering (fx cytopeni eller billeddiagnostisk mistanke).

Supplerende undersøgelser	**Flowcytometri på perifert blod** bør udføres ved lymfocytose. **Undersøgelse for *H. pylori*** bør udføres ved gastrisk MALT-lymfom. Hurtig urease test (HUT) og mikroskopi for *H. pylori* udføres på ventrikelbiopsier. Ved PPI behandling indenfor 2 uger forud for bioptering, bør der ved negativt svar suppleres med Urea pusteprøve (UBT) eller fæces antigentest efter minimum 2 ugers PPI pause. **Undersøgelse for *C. psittaci*** kan udføres ved MALT-lymfom i okulære adnexer. Udredes med PCR på podning fra konjunktiva eller biopsimateriale. **Lumbalpunktur** bør udføres ved mistanke om CNS-sygdom. Der laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri. **Vurdering ved andre specialer** er ofte indiceret ved EMZL, fx gastroskopi eller øjenlægevurdering **MUGA eller Ekkokardiografi** bør udføres før opstart af kardiotoksisk kemoterapi ved mistanke om betydende hjertesygdom
Stadieinddeling	For alle patienter bestemmes Ann Arbor stadiet. Specifikke staging systemer for gastrointestinalt EMZL (modificeret Ann Arbor, Paris og Lugano) findes, men anvendes sjældent i klinisk praksis.
Risikostratifikation	MZL (alle subtyper) med behov for systemisk behandling kan risikostratificeres med MZL-IPI EMZL med behov for systemisk behandling kan risikostratificeres med MALT-IPI

Generelt om strålebehandling af MZL

4. **Lokaliseret MZL behandles med strålebehandling efter ILROG guidelines**

Primærbehandling af EMZL

5. **Gastrisk MALT-lymfom bør behandles med *Helicobacter pylori* (HP) eradikation uanset stadie (A) og HP status (C)**

6. **Lokaliseret gastrisk MZL med restlymfom 3-18 måneder efter HP eradikation anbefales behandlet med strålebehandling (B)**

7. **Lokaliseret non-gastrisk EMZL anbefales som udgangspunkt behandlet med strålebehandling (B)**

8. **Ved orbitalt EMZL kan antibiotisk behandling med doxycyklin overvejes som 1. linjebehandling (B)**

Primærbehandling af udbredt MZL

9. **For alle typer af MZL med associeret HCV-infektion anbefales antiviral behandling i samarbejde med infektionsmediciner (C)**

10. **Udbredt MZL uden symptomer og med lav sygdomsbyrde kan observeres uden behandling (Watch & Wait) (D)**

11. **1. linje behandling af udbredt NMZL/EMZL med behandlingsindikation (A-D)**

Fit	R-Bendamustin x 4-6* [A] R-CVP max x 8 [A] *Ved CR på CT-scanning efter 3. serie, anbefales i alt 4 serier [C]
Fit med ønske om reduceret toksicitet	Rituximab [D]
Frail	R-Chlorambucil [A] Rituximab [D] Chlorambucil [D]
Pallierende strålebehandling bør overvejes som del af behandlingsstrategien ved behov for hurtig lokalkontrol eller ved dominerende enkeltlæsioner [D]	

12. **1. linjebehandling af symptomatisk splenisk MZL er enten splenektomi eller rituximab monoterapi (sidestillede) (B)**

Recidivbehandling

13. **Asymptomatisk recidiv kan observeres uden behandling (Watch & Wait) (D)**

14. **Behandling af symptomgivende recidiv individualiseres (D)**

Afhængigt af klinisk præsentation, tidligere behandling, responsvarighed, alder, PS, protokolmuligheder og patientens præferencer kan følgende overvejes:

- Inklusion i klinisk protokol [D]
- Strålebehandling mod symptomgivende enkeltlæsion [C]
- Rituximab monoterapi [B]
- Immunkemoterapi [B]
- Zanubrutinib* [B]
- HDT med ASCT i udvalgte tilfælde med hyppige recidiver [C]

* EMA godkendt, men ibrugtagning har ikke været vurderet ved Medicinrådet

Responsevaluering og kontrol

15. Responsevaluering (D)

Gastrisk MALT-lymfom	Histologisk remissionsvurdering iht. GELA klassifikation. Se anbefaling 6
Efter strålebehandling	CT-scanning* 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling
Efter systemisk behandling af EMZL/NMZL	CT-scanning* 6-8 uger efter afsluttet behandling
Efter systemisk behandling af SMZL	CT-scanning 6-8 uger efter afsluttet behandling Knoglemarvsundersøgelse (kan evt. undlades ved normaliseret milt og hæmatologiske kvantiteter)
Interim vurdering under systemisk behandling	Individualiseret afhængigt af behandlingsregime samt klinisk præsentation

*MR-scanning ved særlige lokalisationer, fx orbita. PET-CT kan overvejes i udvalgte tilfælde

16. Opfølgning individualiseres og kontrolmodalitet tilpasses den enkelte patient (D)

Patienter i CR efter strålebehandling	Opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år.
Patienter med lokaliseret gastrisk MZL i CR	Opfølgning med gastroskopier jf. anbefaling 6. Hvis recidivfri efter 3 år kan afsluttes til fortsat opfølgning i gastromedicinsk regi på baggrund af risiko for adenocarcinom i ventriklen.
Patienter i CR efter systemisk behandling	Opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis fortsat CR overvejes afslutning efter 5 år
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Kontrolintervaller individualiseres
Patienter i W&W	Opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 5 år

2. Introduktion

Marginal zone lymfomer (MZL) er en gruppe af sjældne B-celle neoplasier, der udgør 7-17% af alle lymfomer(1, 2), sv.t. 120-140 nye tilfælde pr. år i Danmark (3). Medianalderen ved diagnose ca. 70 år og der er en lille ovehyppighed hos mænd(1, 2).

Lymfomet opstår i marginalzonen i sekundært lymfoidt væv og inddeles på baggrund af det involverede organ i ekstranodalt MZL (EMZL), splenisk MZL (SMZL) og nodalt MZL (NMZL), der udgår hhv. ca. 60 %, 30 % og 10 % af MZL (1). EMZL benævnes også MALT-lymfom, idet lymfomet opstår i mucosa associeret lymfoidt væv (MALT).

Herudover defineres "Primært kutant marginalzonelymfom" og "Pædiatrisk nodalt marginalzonelymfom" som separate entiteter i 5. udgave af WHO klassifikationen (4, 5). Disse entiteter er ikke omfattet i denne retningslinje.

Flere studier indikerer en sammenhæng mellem kronisk inflammation og udvikling af MZL, idet den bedst belyste sammenhæng findes mellem gastrisk MALT-lymfom og *Helicobactor Pylori* infektion (6). Herudover er der bl.a. beskrevet sammenhæng mellem *Chlamydia psittaci* og orbitalt MZL, Hepatitis C (HSV) og SMZL/NMZL samt mellem *Campylobacter jejuni* og MZL i tarmen. Også kronisk inflammation på autoimmun baggrund er associeret med MZL, bedst beskrevet ved sammenhæng mellem Mb. Sjögren og EMZL i spytkirtler samt mellem autoimmun thyroiditis (Hashimoto) og EMZL i glandula thyreoidea (7).

Generelt har MZL et indolent forløb, men den kliniske præsentation af MZL varierer med undertypen.

De hyppigste lokalisationer af EMZL (MALT-lymfomer) er ventriklen, orbitale adnexer, hud, lunger og spytkirtler (1). EMZL er oftest lokaliseret på diagnosetidspunktet evt. med involvering af regionale lymfeknuder. Dissemineret sygdom, typisk med involvering af flere mucosa områder, er dog rapporteret hos op imod 25 % af patienter med non-gastrisk EMZL. Knoglemarvsinvolvering af EMZL er derimod meget sjældent (<5 %) (8, 9). Indimellem påvises M-komponent, oftest af IgM-type. Symptomerne ved EMZL relateres typisk til det involverede organ, mens B-symptomer er sjældne og bør give mistanke om transformation.

SMZL involverer typisk milt, lymfeknuder i milt hilus, knoglemarv og perifert blod. De fleste patienter er asymptomatiske på diagnosetidspunktet og en del diagnosticeres på baggrund af tilfældigt påvist perifer lymfocytose. Symptomatiske patienter præsenterer sig oftest med udtalt splenomegali og cytopeni. Autoimmune manifestationer, herunder immun trombocytopeni (ITP), autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) og erhvervede koagulationsdefekter, ses hos ca. 20 % i forløbet. Næsten halvdelen af patienterne med SMZL har en M-komponent, oftest af IgM-type (10).

NMZL præsenterer sig oftest i avanceret stadie med udbredt non-bulky perifer lymfadenopati. Knoglemarvsinvolvering ses hos 30-45 %, mens leukæmisering er yderst sjældent. M-komponent og autoimmune manifestationer ses, men ikke så ofte som ved SMZL. B-symptomer er sjældne (<15 %). Forløbet er oftest indolent, omend prognosen er dårligere end for EMZL og SMZL. I studier angives 5 års OS 55-89 %.

MZL har overordnet en god prognose med 5 års cause-specific survival på omkring 90% for hele gruppen, lavest for NMZL, højest for EMZL (1). Risikoen for transformation til aggressivt lymfom er samlet set ca. 1% pr. år, størst for patienter med NMZL og SMZL. Transformation er forbundet med dårligere prognose (11).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Voksne patienter med ekstranodalt MZL (EMZL), splenisk MZL (SMZL) eller nodalt MZL (NMZL).
Retningslinjen omfatter ikke Primært kutant marginalzonelymfom og Pædiatrisk nodalt marginalzonelymfom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Diagnostik

1. MZL diagnosticeres i henhold til den gældende WHO klassifikation på baggrund af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk/molekylærbiologisk undersøgelse af tumormateriale (A). Tumormaterialet bør være vurderet ved hæmatopatolog (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Marginalzone lymfomer inddeles i både den forrige WHO klassifikation(12) og den aktuelle 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours (WHO-HAEM5)(4) i 3 kategorier:

1) Extranodalt marginalzone B-celle lymfom (EMZL)
2) Nodalt marginalzonelymfom (NMZL)
3) Splenisk marginalzone lymfom (SMZL)

WHO-HAEM5 etablerer desuden "Primært kutant marginalzonelymfome" og "Pædiatrisk nodalt marginalzonelymfom" som separate entiteter. Disse omtales ikke yderligere i nedenstående.

Lymfomcellerne i EMZL, NMZL og SMZL er morfologisk ens og karakteriseres ved små celler med rigeligt cytoplasma og let kantede kerner uden nukleoler. I mange tilfælde observeres uddifferentiering mod plasmaceller. Blandt marginalzonecellerne findes større, mere umodne lymfoide celler med nukleoleholdige kerner.
De maligne celler infiltrerer primært i et marginalzonemønster omkring mantlezonen ved reaktive follikler og spreder sig ud i større diffuse infiltrater, der koloniserer folliklerne og ødelæggelse af den normale arkitektur. I kirtelvæv invaderer de ofte epitelet (lymfoepiteliale læsioner).

EMZL udvikles ikke kun i organer med præformeret mucosa-associeret lymfoidt væv (MALT), men også i MALT, der er dannet som følge af kronisk inflammation eller autoimmun sygdom.

Ved NMZL findes tumorcellerne primært i marginalzonen omkring reaktive follikler med ekspansion af den interfollikulære zone. Efterfølgende invaderes folliklerne, hvilket fører til, at lymfeknudearkitekturen helt eller delvist erstattes 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. Herefter infiltrerer marginalzonecellerne den røde pulpa, ofte med indvækst i sinusoiderne. Ved knoglemarvsinvolvering af SMZL ses nodulær, interstitiel og (intra)sinusoidal infiltration. Der observeres desuden ofte reaktive lymfocytinfiltrater, hvoromkring lymfomcellerne er lejret. I blodet ses lymfomceller med polært fordelte slanke udposninger af cellemembranen - villøs/mikrovilløs overflade.

Immunhistokemi
Den immunhistokemiske profil for EMZL, NMZL og SMZL er overordnet ens:
Tumorcellerne er positive for B-lymfocytmarkørerne CD20, CD19, PAX5 og CD79a samt Bcl-2, mens de er negative for CD5, CD10, CD23, Bcl-6 og cyclin D-1. De plasmacytoide tumorceller udtrykker desuden monotypisk immunglobulin, typisk IgM ved EMZL.

Cytogenetik
I EMZL har man identificeret en række translokationer, som forekommer i varierende frekvens, afhængig af lymfomets lokalisation. I gastrointestinalkanalen og lunger findes BIRC3-MALT1 translokationen t(11;18) i 24-40 % 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.

2. Diagnosen bør stilles på repræsentativt tumormateriale, optimalt en lymfeknude excideret in toto, alternativt grovnålsbiopsi. Tumormaterialet bør fremsendes ufikseret (D)

Litteratur og evidensgennemgang
Herved sikres tilstrækkeligt materiale til immunhistokemiske undersøgelser, og at processens arkitektur, som er afgørende for diagnosen kan vurderes. At vævet fremsendes ufikseret sikrer muligheden for at udføre flowcytometri og/eller klonalitetsundersøgelser. Ved gastriske marginalzonelymfomer og svært tilgængelige tumorer kan biopsimateriale være tilstrækkeligt. Diagnosen af splenisk marginalzone lymfom kræver ikke nødvendigvis splenektomi, men kan baseres på morfologisk undersøgelse af perifert blod og knoglemarv, samt flowcytometri og immunhistokemisk undersøgelse af knoglemarvsbiopsi. Finnålsaspirat er uegnet til lymfomdiagnostik.

Et bredt immunhistokemisk panel anvendes, og ved differentialdiagnostisk mistanke om en reaktiv tilstand suppleres med PCR-undersøgelse for immunglobulinklonalitet. Klonalitet kan også påvises ved hjælp af flowcytometri.

Ved differentialdiagnostisk overvejelse af lymfoplasmacytært lymfom/Mb. Waldenström kan MYD-88 mutationsundersøgelse inkluderes, da over 90% af de lymfoplasmacytære lymfomer har MYD-88 L265P mutation. I sjældne tilfælde kan MZL dog have MYD-88 mutation.

Ved gastrisk MZL bør H. pylori-farvning indgå som en del af rutineundersøgelserne. Desuden bør der undersøges for tilstedeværelsen af t(11;18)(q21;q21), da denne translokation er relateret til manglende respons på H. pylori eradikationsbehandling(13).

Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation

3. Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation (A-D)

Undersøgelse	Indhold
Blodprøver:	Hb, leukocytter, differential tælling, trombocytter, retikulocytter, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium, s-albumin, IgG, IgA, IgM, beta-2 mikroglobulin, M-komponent Erytrocyttype (blodtype), HIV test, hepatitis B (HBsAg, HBcAb), hepatitis C (HCV-Ab), DAT test. Ved positiv HCV serologi suppleres med HCV-RNA og evt. kryoglobulin
Billeddiagnostik	CT-scanning med kontrast af hals, thorax og abdomen er standard PET-CT anbefales kun ved formodet lokaliseret sygdom, hvor der planlægges kurativt intenderet strålebehandling samt ved klinisk mistanke om transformation MR-scanning ved særlige lokalisationer, fx orbita, paranasal sinus eller CNS
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Anbefales ved SMZL. Ved EMZL og NMZL anbefales knoglemarvsundersøgelse kun ved • stadium I-II forud for kurativt intenderet strålebehandling • klinisk mistanke om knoglemarvsinvolvering (fx cytopeni eller billeddiagnostisk mistanke).
Supplerende undersøgelser	**Flowcytometri på perifert blod** bør udføres ved lymfocytose. **Undersøgelse for *H. pylori*** bør udføres ved gastrisk MALT-lymfom. Hurtig urease test (HUT) og mikroskopi for *H. pylori* udføres på ventrikelbiopsier. Ved PPI behandling indenfor 2 uger forud for bioptering, bør der ved negativt svar suppleres med Urea pusteprøve (UBT) eller fæces antigentest efter minimum 2 ugers PPI pause. **Undersøgelse for *C. psittaci*** kan udføres ved MALT-lymfom i okulære adnexer. Udredes med PCR på podning fra konjunktiva eller biopsimateriale. **Lumbalpunktur** bør udføres ved mistanke om CNS-sygdom. Der laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri. **Vurdering ved andre specialer** er ofte indiceret ved EMZL, fx gastroskopi eller øjenlægevurdering **MUGA eller Ekkokardiografi** bør udføres før opstart af kardiotoksisk kemoterapi ved mistanke om betydende hjertesygdom

Stadieinddeling	For alle patienter bestemmes Ann Arbor stadiet. Specifikke staging systemer for gastrointestinalt EMZL (modificeret Ann Arbor, Paris og Lugano) findes, men anvendes sjældent i klinisk praksis.
Risikostratifikation	MZL (alle subtyper) med behov for systemisk behandling kan risikostratificeres med MZL-IPI EMZL med behov for systemisk behandling kan risikostratificeres med MALT-IPI

Litteratur og evidensgennemgang

PET-CT anbefales ikke som standard ved staging af MZL, men anbefales i flere internationale guidelines forud for kurativt intenderet strålebehandling samt ved klinisk mistanke om transformation (14-17). Ca. 70% af alle MALT lymfomer er FDG-avide med stor variation afhængigt af det involverede organ, idet >90% af bronkiale MALT lymfomer er FDG-avide, mens dette gælder ca. 60% af gastriske- og ca. 50% af okulære MALT lymfomer (18).

Knoglemarvsundersøgelse anbefales ikke længere som standard ved staging af EMZL og NMZL, men bør foretages forud for kurativt intenderet strålebehandling ved formodet stadium I-II sygdom, da hverken negativ PET-CT eller fravær af cytopeni med rimelighed udelukker knoglemarvsinvolvering (19, 20). Ved udbredt sygdom uden ledsagende cytopenier vurderes knoglemarvsundersøgelse ikke at have terapeutisk konsekvens og kan derfor udelades.

På baggrund af den stærke association med ***Helicobacter pylori (HP)***, bør alle patienter med gastrisk MALT-lymfom udredes herfor. Ofte er der i forbindelse med den diagnostiske gastroskopi foretaget hurtig urease test (HUT) samt farvning for HP på biopsien. Såfremt disse undersøgelser er negative og der er behandlet med PPI indenfor 2 uger forud for biopsien, bør der suppleres med pusteprøve (UBT) eller fæces antigen test (FAT). PPI pauseres minimum i 14 dage og antibiotika pauseres 4 uger inden testning (21). Såfremt der ikke er givet PPI forud for biopsi vurderes HUT og mikroskopi tilstrækkeligt til med rimelig sikkerhed at udelukke HP infektion.

EMZL i okulære adnexer er associeret med ***Chlamydia psittaci*** infektion og der er beskrevet remission efter antibiotisk behandling med doxycyklin (22, 23). Udredning for *C. psittaci* med PCR på biopsi, konjunktival podning eller perifert blod kan derfor overvejes (23).

Der findes flere forskellige **staging systemer for gastrointestinale MALT-lymfomer**; Lugano staging (24), modificeret Ann Arbor (25) og Paris staging system (26). Flere af systemerne baseres på fund ved endoskopisk UL, men anvendes imidlertid sjældent i klinisk praksis og vejleder ikke behandling. Endoskopisk UL er derfor ikke obligat ved udredning af gastisk MALT.

MZL-IPI er en ny prognostisk score, publiceret i 2024, som kan anvendes til alle MZL patienter med behov for systemisk behandling (1. linje), uanset subtype. 3 risikogrupper blev defineret på baggrund af 5 faktorer:

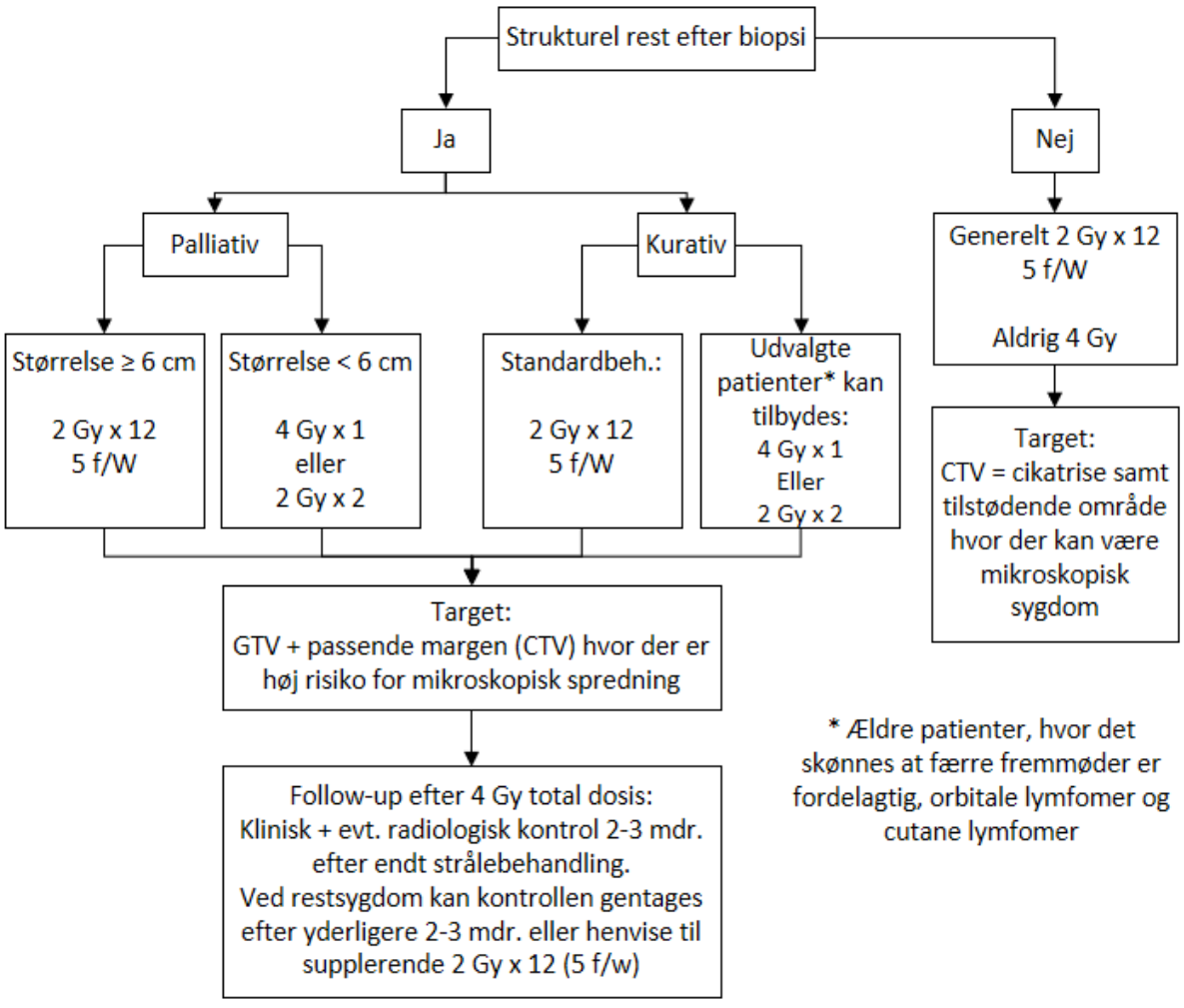
LDH>øvre normalgrænse, Hgb<7,4 mmol/L, lymfocyttal<1 mia/L, trombocyttal<100 mia/L, nodal/dissemineret MZL. Lavrisiko gruppen (0 faktorer, 27%), intermediær risiko gruppen (1-2 faktorer, 57%) og højrisiko gruppen (≥3 faktorer, 16%) havde 5 års PFS på hhv. 85%, 66% og 37%. Dissemineret MZL (dissMZL) omfattede cases uden tydeligt "site of origin", defineret ved samtidig involvering af flere af følgende områder: milt, lymfeknuder, ekstranodalt, perifert blod og knoglemarv (27).

MALT-IPI er udviklet på baggrund af IELSG-19 studiet til prognosticering af MALT-lymfom. Patienterne blev behandlet i 1. linje med enten chlorambucil mono, rituximab mono eller rituximab- chlorambucil. I MALT-IPI indgår risikofaktorerne alder>70 år, Ann Arbor stadie III-IV samt forhøjet LDH. Lavrisiko gruppen (0 faktorer, 42%), intermediær risiko gruppen (1 faktor, 41%) og højrisiko gruppen (≥2 faktorer, 17%) havde 5 års PFS på hhv. 76%, 63% og 33% og 5 års OS på hhv. 99%, 93% og 64%(28).

De forskellige prognostiske scores anvendes ikke til at vejlede behandling, men tydeliggør, at der er en mindre gruppe MZL patienter med betydelig dårligere prognose.

Generelt om strålebehandling af MZL

4. Lokaliseret MZL behandles med strålebehandling efter ILROG guidelines



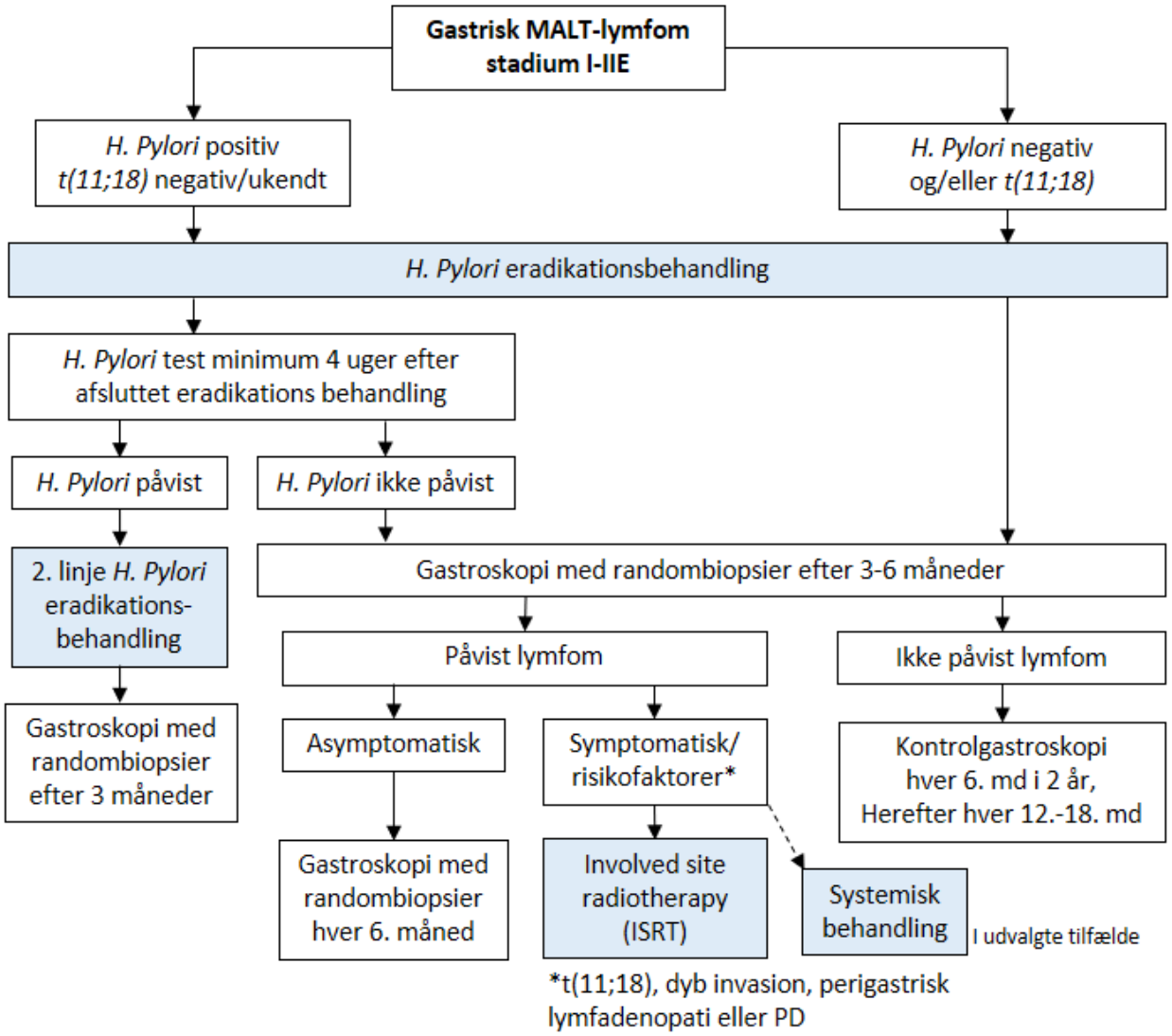
Litteratur og evidensgennemgang

Alle typer af marginalzonelymfom er generelt meget stråleføIsomme. Der foreligger flere publikationer der har vist, at dosis og targetvolumen kan reduceres uden man går på kompromis med lokalkontrol og overlevelse men samtidig mindsker toksiciteten (29-33).
I Danmark følger vi ILROG guidelines (29, 34), hvor man anbefaler en dosis mellem 20 og 30 Gy med 1.5-2 Gy pr fraktion. I 2021 publiceres data på langtids follow up i FORT-studiet, der randomiserede patienter med indolente lymfomer, inklusiv, marginalzonelymfomer mellem totaldosis på 4 Gy (2 Gy x 2) og 24 Gy (2 Gy x 12) (35). Studiet blev lavet som et non-inferiority studie, og viste en klar fordel for en totaldosis på 24 Gy med progressionsfri-overlevelse efter 2 og 5 år på 94.1% og 89.9%. Tilsvarende for totaldosis på 4 Gy var 79.8% og 70.4%. Der var ingen forskel i samlet overlevelse mellem de to grupper. I studiet udgjorde marginalzonelymfomer ca 14% og klarede sig generelt bedre end den samlede kohorte. Den samlede toksicitet var lav og der var ingen større forskelle i grad ≥ 2 toksicitet mellem 24 Gy og 4 Gy.
I et større retrospektivt studie inkluderende 250 patienter med indolente lymfomer, behandlet mellem 2005-2018, med 4 Gy (2Gy x2) bekræftede at 4 Gy total dosis kan medføre høje responsrater. I studiet rapporteres overall responsrate på 90% og 68% af de bestrålede tumorer gik i komplet remission. Tumorer over 6 cm havde generelt lavere chance for komplet remission og højere risiko for progression. Også her klarede marginalzonelymfomerne sig generelt bedre (36).
Der foreligger således data på at totaldosis på 24 Gy giver bedre lokalkontrol og mulighed for helbredelse ved lokal sygdom, dog uden evidens på forbedret overlevelse sammenlignet med 4 Gy. Dog vil en større del af patienter med indolente lymfomer kunne opnå komplet remission og langtidskontrol på 4 Gy total dosis hvorfor denne behandling kan være attraktiv i udvalgte scenarier. Patienter behandlet med 4 Gy, kan ved manglende kontrol efterfølgende bestråles til 24 Gy. Strålebehandlingen af marginalzone lymfomer anbefales derfor at følge nedenstående flow-chart.
Strålebehandlingen bør planlægges CT vejledt med iv kontrast og bør, når der ikke gives foregående systemisk behandling, gives som ”involved site radiotherapy”. Når der er tale om overfladiske hudforandringer kan man med fordel anvende elektronstrålebehandling.
Der gælder særlige forhold for strålebehandling af ekstranodal MZL – se relevant afsnit nedenfor vedrørende dette.

Primærbehandling af EMZL

5. **Gastrisk MALT-lymfom bør behandles med *Helicobacter pylori* (HP) eradikation uanset stadie (A) og HP status (C)**

6. **Lokaliseret gastrisk MZL med restlymfom 3-18 måneder efter HP eradikation anbefales behandlet med strålebehandling (B)**



Modificeret efter ESMO- og British Society of Haematology guidelines.

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af den stærke association mellem *H. pylori* (HP) og gastrisk MALT-lymfom anbefales **HP eradikation** til alle uanset, om der er påvist *HP.* I en metaanalyse omfattende 2936 patienter med lokaliseret HP positivt gastrisk MZL, opnåede 75% CR af lymfom efter succesfuld eradikation (37). I en anden metaanalyse er der for HP negative patienter beskrevet CR-rater på ca. 30% efter HP eradikationsbehandling (38), antageligt på baggrund af falsk negative HP tests samt andre *Helicobacter* species.

HP eradikation gives i henhold til gældende Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi (DSGH) guidelines (21).

Responsevaluering efter HP eradikation følger ovenstående skema (modificeret efter ESMO- og British Society of Haematology guidelines), idet patienter med t(11;18) bør skoperes allerede 3 måneder efter eradikation (16, 17). For histologisk remissionsvurdering kan GELA klassifikation anvendes (39).

Der kan gå op til 12 (i enkelte tilfælde længere) måneder fra HP eradikation til fuld remission af lymfomet og del patienter har klonale B-celler også efter histomorfologisk remission (40). Patienter med *t(11;18)*, dyb invasion eller perigastisk lymfeknudeinvolvering responderer dårligere på HP eradikation (13, 40). For disse bør man tidligt overveje strålebehandling. Øvrige patienter kan, såfremt de er asymptomatiske, observeres med skopier hver 6. måned.

Da gastrisk MZL er ofte multifokal, er hele ventriklen target ved **strålebehandling**. Abnorme lymfeknuder kan også inkluderes i CTV (Clinical Target Volume). Stråleplanlægningen bør vejledes af åndedrættet, enten med 4D CT scanning eller scanning i holdt åndedræt (DIBH). På centre med adgang til MR-accelerator kan strålebehandling med fordel gives på denne og dermed nedsætte stråledosis til normalvævene. Patienten skal scannes på tom mave, dog kan der med fordel gives lidt vand for at kunne definere ventriklen bedre. Patienten bør også behandles på tom mave. Da nyrerne ofte medbestråles anbefales at der foreligger renografi [A].

Anbefalet dosis er 24Gy/12F. I palliative situationer kan 4 Gy x 1 eller 2 Gy x 2 anvendes.

Patienter med gastrisk MZL har i populationsbaserede studier en ca. 5 gange større risiko end baggrundsbefolkningen for at udvikle adenocarcinom i ventriklen (41, 42). På denne baggrund anbefales efter opnået remission af lymfom **opfølgning med gastroskopier** hver 6. måned de første 2 år, herefter hver 12.-18. måned så længe det findes klinisk relevant og patienter er operabel. Denne opfølgning kan varetages i gastromedicinsk regi.

7. Lokaliseret non-gastrisk EMZL anbefales som udgangspunkt behandlet med strålebehandling (B)

8. Ved orbitalt EMZL kan antibiotisk behandling med doxycyklin overvejes som 1. linjebehandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Orbitalt MALT lymfom:

MALT lymfom i øje og orbita findes især i adnexer og konjunktiva, men kan forekomme overalt i orbita. Marginalzone lymfom er det hyppigst forekommende orbitale lymfom (43-45). Behandlingen er primært radioterapi (43, 45, 46), men da der er beskrevet regression af lymfom efter *c. psittaci* eradikationsbehandling, kan dette overvejes i første linje hos patienter med beskedne symptomer.

Strålebehandling kan gives i varierende doser (30, 36, 43) og er generelt veltolereret. Der henvises i øvrigt til særskilt afsnit om strålebehandling.

Ved relaps eller insufficient respons efter strålebehandling behøves ikke nødvendigvis skift systemisk behandling, idet nogle patienter vil have opnået brugbar partiel remission mens andre har fået 4 Gy med mulighed for at gentage radioterapi.

Efter radioterapi mod øjet kan der, afhængig af dosis og indenfor 5-10 år, tilkomme sekundær katarakt (43). Kontrol af lymfomer i orbita foregår i både øjenafdelings regi og i hæmatologisk regi i samråd med patient. Ved behandling med 4 Gy, anbefales kontrol 3 måneder efter endt strålebehandling med henblik på eventuelt behov for yderligere strålebehandling.

I et review af 9 studier (blandede retrospektive og prospektive) inkluderende i alt 131 patienter med median follow-up på 25 måneder er der beskrevet respons efter antibiotisk behandling hos både CP-positive og CP-negative patienter. ORR var 45%, idet 18% opnåede CR og 27% opnåede PR. 42% havde SD og 6% havde PD. Det hyppigst anvende antibiotika regime var Doxycyklin 100 mg x 2 i 3 uger (22).

Pulmonalt MALT lymfom:

En del patienter diagnosticeres på baggrund af tilfældige radiologiske fund. Andre har symptomer i form af åndenød, hoste eller brystsmerter. B-symptomer er ikke hyppigt. Den radiologiske præsentation er heterogen med konsoliderede lungeinfiltrater (eventuelt med luftbronkogram) og lungenoduli som mest almindelige præsentationer. Man kan dog også se matglasinfiltrater, og enkelte gange tegn til lymfangitinøs spredning(47).

Der eksisterer ikke anerkendte guidelines eller relevante kliniske prospektive interventionsstudier for behandling af pulmonalt MZL. Derfor beror anbefalinger udelukkende på retrospektive opgørelser. Generelt er der ikke kendskab til hverken sygdomsspecifikke faktorer eller behandlingsrelaterede faktorer, der medfører effekt på OS.

Prognosen for pulmonal MZL er overordnet særdeles god (48) og overbehandling bør undgås.

Lokaliseret pulmonalt MALT lymfom kan behandles med strålebehandling under hensyntagen til tumorvolumen og stråledosis til normalvæv. Ved udbredt/multifokal lungeinvolvering kan asymptomatiske patienter observeres uden behandling, mens symtomatiske patienter anbefales systemisk behandling.

Primærbehandling af udbredt MZL

9. For alle typer af MZL med associeret HCV-infektion anbefales antiviral behandling i samarbejde med infektionsmediciner (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ikke større prospektive og randomiserede studier, som underbygger anbefalingen, men flere opgørelser støtter, at HCV positive patienter profiterer af antiviral behandling. Patienter, der ikke vurderes at have et umiddelbart behov for cytoreduktion, kan overvejes behandlet med antiviral behandling alene som førstelinje behandling.
HCV positivitet ikke er en hindring for kemoimmunoterapi, så ved betydelig og/eller væsentlig symptomgivende sygdomsbyrde anbefales umiddelbar opstart af standardbehandling jvf nedenstående anbefalinger. Antiviral behandling kan i så fald gives sideløbende hermed.

En retrospektiv opgørelse af 704 HCV-positive patienter (heraf 353 med MZL) i den landsdækkende italienske lymfomdatabase diagnosticeret mellem 1993 og 2009 viste på tværs af lymfomtyper bedre overlevelse for de 134 patienter (heraf 78 med MZL), der på et tidspunkt i deres behandlingsforløb havde modtaget antiviral behandling og at lymfom-responsraten var associeret til virologisk respons (49).
Et observationelt studie fra 26 centre i Frankrig på 116 lymfompatienter med HCV-viræmi (heraf 45 med MZL) talte ligeledes for association mellem antiviral behandling og overlevelse (50).
Den antivirale behandling i disse opgørelser udgjordes primært af IF-alfa og Ribavirin, hvor man kan overveje en direkte interferon-effekt på lymfomsygdommen.

Mindre prospektive enkeltarmsstudier har dog sandsynliggjort en direkte effekt af virologisk kontrol idet også den interferon-frie, nyere DAA behandling (der i >90% af tilfældende clearer HCV infektionen) har effekt på lymfomet. Et fransk/italiensk studie på 46 patienter med indolente lymfomer (heraf 37 MZL) viste ORR for DAA behandling på 67% for hele gruppen (26% CR) og 73% blandt MZL patienterne. Follow up var blot mediant 8 måneder, 1 års PFS blev estimeret til 75% (51).
Et nyere italiensk fase 2 studie (FIL_BArT) med 40 indolente NHL patienter (heraf 27 MZL) viste for DAA en ORR på lymfomerne på 45% (20%CR). Median follow up i dette studie var 38 måneder og 3 års OS hhv. PFS blev angivet til 93% (95%CI:74-98%) og 76% (95%CI:57-87%) (52).

10. Udbredt MZL uden symptomer og med lav sygdomsbyrde kan observeres uden behandling (Watch & Wait) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger kun observationelle studier af Watch & Wait (W&W) strategien.
Fremgangsmåden er hentet fra andre indolente lymfomer, særligt FL. Det kliniske forløb for NMZL er dog meget sammenlignelig med FL og det forekommer rimeligt at anlægge samme strategi ved NMZL som ved FL. En oversigtsartikel fra 2016 gennemgår grundlaget for W&W strategien ved FL (53). Konklusionen er, at der ikke er solid evidens for anbefalingen, og at flertallet af de studier, der ligger til grund for anbefalingen er foretaget før rituximab æraen, hvilket muligvis svækker evidensgrundlaget yderligere. Anbefalingen genfindes dog alle internationale guidelines. ESMO guidelines for NMZL henviser helt generelt til behandlingsvejledningen for FL (17).

I retrospektive studier af SMZL er ca. 60% af patienterne håndteret med W&W og disse har en god prognose. Efter 10 år forbliver op til 30% uden behov for behandling (54).

Patientværdier og – præferencer

Det er klinisk erfaring, at det for nogle patienter kan være meget svært at forlige sig med tanken om at huse en ubehandlet malign sygdom. De fleste kan ved nærmere forklaring acceptere fremgangsmåden, mens andre fremdeles vil være belastede af tanken om kronisk tilstedeværelse eller uhæmmet videreudvikling af lymfomet.

11. 1. linje behandling af udbredt NMZL/EMZL med behandlingsindikation (A-D)

Fit	R-Bendamustin x 4-6* [A] R-CVP max x 8 [A] *Ved CR på CT-scanning efter 3. serie, anbefales i alt 4 serier [C]
Fit med ønske om reduceret toksicitet	Rituximab [D]
Frail	R-Chlorambucil [A] Rituximab [D] Chlorambucil [D]
Pallierende strålebehandling bør overvejes som del af behandlingsstrategien ved behov for hurtig lokalkontrol eller ved dominerende enkeltlæsioner [D]	

Litteratur og evidensgennemgang

Førstelinjebehandling af fremskredne MZL er primært belyst som mindre subpopulationer i store randomiserede studier af indolente non-Hodgkin B-cellelymfomer og mantlecellelymfom, hvor andre histologier således dominerer.

Behandling af fit patient:

Anbefalingen af Bendamustin som kemoterapi-backbone baserer sig primært på to randomiserede studier, som undersøger **Bendamustin-Rituximab (BR)** overfor R-CHOP eller **R-CVP**. BRIGHT studiet viste blandt de 46 patienter med MZL (ud af 447 i alt) for BR ORR 92% (20%CR) og for R-CHOP/R-CVP en statistisk non-signifikant lavere ORR 71%(24%CR). PFS er kun rapporteret for den samlede gruppe (BR 5 års PFS 65%, R-CHOP/R-CVP 55,8%) (55, 56).

StiL NHL 1 studiet viste blandt 67 med MZL (ud af i alt 549) for BR en ORR 93% (40% CR) og for R-CHOP statistisk non-signifikant lavere ORR 91% (30%CR). PFS for MZL-subgruppen fandtes med BR statistisk nonsignifikant længere (mediant 57,2 måneder (95%CI 20,9-not reached) overfor 47,2 måneder (95%CI 20,3 – 65,7) med R-CHOP. For den samlede gruppe er median PFS rapporteret som statistisk signifikant længere for BR (69,5 måneder (95%CI 26,1-not reached) overfor 31,2 måneder (95%CI 15,2 – 65,7) samtidig med tolerabiliteten af BR var bedre med mindre hårtab, hæmatologisk toxicitet, neuropati, stomatit og færre infektioner (57).

En retrospektiv opgørelse af resultaterne af BR behandling af 237 patienter med ekstranodulære marginalzone lymfomerfra 20 italienske og amerikanske centre understøtter at behandlingen er forbundet med høje responsrater (ORR 93%, 81%CR) samt at der kan opnås langvarige remissioner af marginalzone-lymfomer (5 års PFS 80%) (58).

Samlet set taler resultaterne i retning af BR som mulig standardbehandling, også taget i betragtning, at der i BRIGHT studiet blev vist bedre quality of life vurderet ved patient reported outcome measure (PROM) ved BR frem for R-CHOP/R-CVP (se også Patientværdier og –præferencer) (59).

Bendamustin-behandlingen i ovenstående studier bestod af intenderet 6 serier. I enkeltarms fase 2 studiet MALT2008-01 på ikke tidligere behandlede MALT-lymfomer (ud over evt. forudgående forgæves HP-eradikation) afprøvedes en respons-adapteret strategi med reduktion til 4 serier ved de patienter, der efter 3 serier var i CR. Efter mediant 43 måneders opfølgning var 2 og 4 års EFS hhv. 93% og 88% (60, 61). Siden

har retrospektive opgørelser på flere lavmaligne lymfom-typer støttet strategien om at reducere antallet af serier til 4, særligt ved godt respons efter 3 serier og/eller ud fra individuelle toksicitetshensyn (62-64).

Valget af **CD20-antistof** er belyst i GALLIUM studiet, der for MZL subgruppen ikke påviste statistisk signifikant forskel på responsrater og PFS mellem Obinutuzumab og Rituximab (7 års PFS 59,8% vs 52,2%), men højere toxicitetsrater for Obinutuzumab. Studiet omfattede 2 års vedligeholdsbehandling med CD20-antistof, og viste en væsentlig øget forekomst af grad 3-5 infektioner under vedligeholdsbehandling efter BR behandling, hvorfor vedligeholdelsesbehandling ikke anbefales som standard ved MZL, idet der ikke er påvist OS gevinst som følge af den PFS forlængelse, vedligeholdsbehandlingen er vist at kunne medføre (65-67)

Behandling af frail patient:
IELSG-19 studiet omfattede 454 patienter med udbredt MALT lymfom og behov for systemisk behandling (første linjebehandling og relaps). Selvom populationen således var en lidt anden patientgruppe, må det forventes at resultaterne nogenlunde kan overføres til NZML. Studiet havde oprindelig to arme (Chlorambucil vers. **Chlorambucil-R**), men via en amendment blev der undervejs åbnet endnu en arm for R-monoterapi, og der blev afslutningsvist inkluderet lige mange patienter i de tre grupper. Chlorambucil blev givet i dosis 6mg/m^2 dgl. i 42 dage, og ved respons/SD herpå yderligere op til 4 serier á 4 uger med 6mg/m^2 dgl. dag 1-14 i hver serie. Rituximab blev givet i dosis 375mg/m^2 dag 1,8, 15 og 22 og ved respons dag 1 i de efterfølgende op til 4 serier. Man fandt signifikant længere PFS/EFS ved kombinationsbehandling frem for monoterapi med enten Chlorambucil eller Rituximab (EFS efter 5år var 51% for Chlorambucil, 50% for Rituximab og 68%(p=0,009) for kombinationsbehandling), men der fandtes ingen forskel i OS. Alle tre behandlinger var behæftede med tolerable bivirkninger og kun få i hver arm gennemførte ikke behandlingen (68).

Idet der ikke fandtes betydelige problemer med bivirkninger, kan man argumentere for at Chlorambucil-R behandling kan foretrækkes hos patienter med høj alder eller nedsat performance baseret på den lette bivirkningsprofil, men både **Chlorambucil monoterapi** eller **Rituximab monoterapi** kan være acceptable, også afhængigt af patient præferencer.

Der findes ikke konsensus om antallet af infusioner ved Rituximab monoterapi. Vanligvis anvendes 4 serier med en uges interval evt. suppleret med yderligere 4 serier med 1-2 måneders interval.

Patientværdier og – præferencer
Quality of life vurderet ved PROM i form af EORTC QLQ-C30 spørgeskema indsamlet i BRIGHT-studiet, viser bedre score for BR frem for R-CHOP/CVP på en lang række parametre (59).

12. 1. linjebehandling af symptomatisk splenisk MZL er enten splenektomi eller rituximab monoterapi (sidestillede) (B)

Litteratur og evidensgennemgang
Splenektomi og Rituximab monoterapi betragtes som ligeværdige behandlinger i første linje under hensyn til komorbiditeter, patient-præferencer og sygdomsudbredelse. Knoglemarvsinfiltration udgør ikke kontraindikation for splenektomi.

Der foreligger ingen randomiserede studier der sammenligner splenektomi med Rituximab monoterapi. I et større svensk registerstudie med journalgennemgang havde splenektomerede patienter (n = 119) både højere OS og PFS end gruppen af patienter behandlet med systemisk kemoterapi eller W&W (n = 131) (54). I et ikke publiceret internationalt retrospektivt studie af 934 SMZL patienter, var der ikke forskel på den ujusterede 5-års EFS på 64% for patienter behandlet med rituximab monoterapi (n= 71) som intention-to-treat (ITT) sammenlignet med splenektomi som ITT (n = 312). 5-års overlevelsen var 53% for patienter behandlet med kemoterapi som ITT (n = 153) (69). Risikoen for transformation er den samme hos rituximab behandlede sammenlignet med splenektomerede (ikke publicerede data). 5-års OS på transformationstidspunktet blandt kemo-naive patienter var 54% mod 24% for tidligere kemo-eksponerede.

Patienter med aggressive sygdomsforløb og behov for hurtig sygdomskontrol kan behandling med kemo-immunoterapi (R-bendamustin, R-CVP, R-chlorambucil) overvejes (B)

Recidivbehandling

13. Asymptomatisk recidiv kan observeres uden behandling (Watch & Wait) (D)

14. Behandling af symptomgivende recidiv individualiseres (D)

Afhængigt af klinisk præsentation, tidligere behandling, responsvarighed, alder, PS, protokolmuligheder og patientens præferencer kan følgende overvejes:

- Inklusion i klinisk protokol [D]
- Strålebehandling mod symptomgivende enkeltlæsion [C]
- Rituximab monoterapi [B]
- Immunkemoterapi [B]
- Zanubrutinib* [B]
- HDT med ASCT i udvalgte tilfælde med hyppige recidiver [C]

* EMA godkendt, men ibrugtagning har ikke været vurderet ved Medicinrådet

Litteratur og evidensgennemgang

Prognosen ved recidiv af MZL er generelt god, men tidlig progression inden for 24 måneder (POD24) er dog forbundet med en markant ringere overlevelse. I et prospektivt studie af 321 MZL patienter havde patienter med POD24 (18%) en 3 års OS på 54 % mod 95% hos patienter uden POD24. For subgruppen med SMZL var POD24 (25%) associeret med en 3 års OS på 44% (70).

Behandlingsvalget afhænger bl.a. af tidligere behandling, responsvarighed, alder, PS, protokolmuligheder og patientens præferencer.

Ved transformation til DLBCL henvises til retningslinjer for behandling heraf.

Ved symptomgivende enkeltlæsion kan overvejes **strålebehandling**.

Der eksisterer kun beskeden evidens vedr. systemisk behandling til R/R MZL. Da follikulært lymfom er mere velundersøgt, henvises der overordnet til principperne for behandling heraf.

Ved indikation for systemisk behandling, kan nedenstående inddrages modificerende i behandlingsvalget.

Rituximab monoterapi har i flere mindre arbejder vist sig at have nogen effekt på selv R/R MZL, især ekstranodalt (71).

RESORT studiet, der sammenlignede vedligeholdsbehandling med rituximab hver 3. måned indtil progression overfor genbehandling ved progression blandt patienter med indolente B-lymfomer, der responderende på første-linje behandling med Rituximab monoterapi, inkluderede en sub-population af MZL patienter. ORR i MZL populationen var initialt 52,1% (12,7%CR). Efter mediant 4,3 års follow-up var den mediane TTTF (svigt af induktionsbehandlingen) 1,39 år for genbehandlingsarmen og 4,83 år for vedligeholdsarmen. Tiden til første cytotoxiske behandling (CIT eller strålebehandling) var imidlertid mediant hele 6,3 år for genbehandlingsarmen (not reached for vedligeholdsarmen). Ved tilfredsstillende respons og remissionsvarighed med Rituximab monoterapi i 1. linje kan gentagelse således overvejes, særligt hos skrøbelige patienter (72).

Ved længerevarende respons på primærbehandling med **kemoimmunterapi** (CIT) (>24 måneder) kan fornyet behandling med CIT overvejes. Mindre retrospektive opgørelser og enkeltarms fase 2 studier bekræfter kemofølsomhed også ved R/R MZL og muligheden for at opnå længerevarende remission med CIT (73-75)

BTK-hæmmere har i mindre enkeltarmsstudier har vist moderat aktivitet og responsvarighed. **Zanubrutinib** (160 mg x 2 indtil progression eller intolerabel toksicitet) er EMA-godkendt til behandling af R/R MZL på baggrund af MAGNOLIA studiet, der omfattede 68 patienter med R/R MZL, der havde modtaget min. én tidligere behandlingslinje omfattende CD20-antistof. ORR var 68% (25% CR) med de højeste responsrater observeret hos NMZL. Efter mediant 27,4 måneders follow-up var median PFS ikke nået, 2 års PFS var 70,9% (76, 77). Ibrugtagning af Zanubrutinib har ikke været vurderet ved Medicinrådet.

Også Ibrutinib og Acalabrutinib har i mindre studier vist aktivitet (78-80).

Modsat follikulært lymfom er Lenalidomid ikke EMA-godkendt til behandling af R/R MZL. Mindre enkeltarmsstudier taler dog for moderat aktivitet af Lenalidomid alene eller i kombination med Rituximab også overfor MZL (81-83).

Blandt de 63 patienter med R/R MZL, der som del af 358 patienter med indolente lymfomer indgik i det randomiserede fase 3 studie AUGMENT af **Rituximab-Lenalidomid** overfor Rituximab-Placebo, var PFS imidlertid ikke signifikant forskellig mellem de to arme. De kendte risikofaktorer var imidlertid ikke jævnt fordel mellem de to arme (til Rituximab-Lenalidomid armens ulempe) for denne subgruppe. For den samlede gruppe var PFS i Rituximab-Lenalidomid-armen efter mediant 28,7 måneder follow-up væsentlige længere (39,4 måneder (95%CI 22,9 – NR) vs. 14,1 måneder (95%CI 11,4 -16,7) (84). Rituximab-Lenalidomid blev på baggrund af studiet FDA-godkendt også til MZL.

I et registerstudie fra EBMT omfattende 199 ikke-transformerede MZL patienter behandlet med **autolog stamcelletransplantation (ASCT)** rapporteres 5 års EFS og OS på hhv. 53% og 73%, 5 års NRM var 9%.

Median antal behandlingslinjer før HDT var 2 og 71% havde modtaget rituximab (85). HDT med ASCT kan overvejes til udvalgte patienter med hyppige recidiver.

Behandling af MZL med bispecifikke antistoffer og CAR-T har ingen plads uden for kliniske protokoller. Der findes kun yderst sparsomme data på bispecifikke antistoffer til MZL. I ZUMA-5 studiet, et enkelt arm fase 2 studie af Axicabtagene ciloleucel til r/r iNHL, indgik 24 patienter med MZL. OOR var 83%, heraf CR 65%. Imidlertid var varigheden af respons kortere ved MZL end ved follikulært lymfom (median DOR 11,1 md vs NR) og patienter med MZL havde mere CRS og ICANS.

Responsevaluering og kontrol

15. Responsevaluering (D)

Gastrisk MALT-lymfom	Histologisk remissionsvurdering iht. GELA klassifikation. Se anbefaling 6
Efter strålebehandling	CT-scanning* 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling
Efter systemisk behandling af EMZL/NMZL	CT-scanning* 6-8 uger efter afsluttet behandling
Efter systemisk behandling af SMZL	CT-scanning 6-8 uger efter afsluttet behandling Knoglemarvsundersøgelse (kan evt. undlades ved normaliseret milt og hæmatologiske kvantiteter)
Interim vurdering under systemisk behandling	Individualiseret afhængigt af behandlingsregime samt klinisk præsentation

*MR-scanning ved særlige lokalisationer, fx orbita. PET-CT kan overvejes i udvalgte tilfælde

Litteratur og evidensgennemgang

Der er ikke lavet evidensgennemgang. Anbefalingerne om er baseret på vanlig praksis med kritisk vurdering af, hvad der giver værdi for patienten.
Responsevaluering med PET-CT vurderes i langt de fleste tilfælde ikke at have klinisk relevans ved, hvorfor CT-scanning anbefales som standard. Ved særlige lokalisationer kan øvrige scanningsmodaliteter være relevante.

16. Opfølgning individualiseres og kontrolmodalitet tilpasses den enkelte patient (D)

Patienter i CR efter strålebehandling	Opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år.
Patienter med lokaliseret gastrisk MZL i CR	Opfølgning med gastroskopier jf. anbefaling 6. Hvis recidivfri efter 3 år kan afsluttes til fortsat opfølgning i gastromedicinsk regi på baggrund af risiko for adenocarcinom i ventriklen.
Patienter i CR efter systemisk behandling	Opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis fortsat CR overvejes afslutning efter 5 år
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Kontrolintervaller individualiseres
Patienter i W&W	Opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 5 år

Litteratur og evidensgennemgang

Opfølgning kan afhængigt af patientens sygdomsstatus, ressourcer, kompetencer og evne til egenomsorg ske i form af ambulant fremmøde, virtuel kontakt, spørgeskema/PRO-data, telefonisk opfølgning eller lignende. Jævnfør Sundhedsstyrelsens anbefalinger skal der udarbejdes en individuel plan for opfølgning til patienten og patienten skal til alle tider kunne tilgå sin opfølgningsplan (86).
Rutinemæssig billeddiagnostik anbefales ikke i opfølgningsforløbet men ad hoc ved klinisk mistanke til progression og altid PET-CT ved transformationsmistanke. Evidensen for anvendelse af blodprøver ved klinisk stabil sygdom er beskeden. Man kan overveje rutineblodprøver inkl. immunglobuliner det første år efter systemisk behandling eller alene at anvende blodprøvekontrol til patienter, hvor der mistænkes progression. En del patienter har i perioder et mere komplekst billede, som ikke kan følges i et standardiseret opfølgningsforløb.

4. Referencer

1. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. Ann Lymphoma. 2021;5.
2. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84.
3. Dansk Lymfom Database/Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database, National årsrapport. 2023.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024.
6. Sena Teixeira Mendes L, A DA, A CW. Helicobacter pylori infection in gastric extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a re-evaluation. Gut. 2014;63(9):1526-7.
7. Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, Ferreri AJ, Ponzoni M. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. Semin Cancer Biol. 2014;24:33-42.
8. Raderer M, Wöhrer S, Streubel B, Troch M, Turetschek K, Jäger U, et al. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. J Clin Oncol. 2006;24(19):3136-41.
9. Choi SI, Kook MC, Hwang S, Kim YI, Lee JY, Kim CG, et al. Prevalence and Implications of Bone Marrow Involvement in Patients with Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. Gut Liver. 2018;12(3):278-87.
10. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, Traverse-Glehen A, Salles G, Berger F, et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. Lancet Oncol. 2003;4(2):95-103.
11. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, Gallastegui N, Ramdial J, Kimble E, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. J Clin Oncol. 2018:Jco1800138.
12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
13. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology. 2002;122(5):1286-94.
14. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. N Engl J Med. 2022;386(6):568-81.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology B-Cell Lymphomas2023. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480.
16. Walewska R, Eyre TA, Barrington S, Brady J, Fields P, Iyengar S, et al. Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(1):86-107.
17. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(1):17-29.
18. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, Cavalli F, Giovanella L, Ceriani L. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. Hematol Oncol. 2015;33(3):113-24.
19. Alderuccio JP, Reis IM, Koff JL, Larson MC, Chihara D, Zhao W, et al. Predictive value of staging PET/CT to detect bone marrow involvement and early outcomes in marginal zone lymphoma. Blood. 2023;141(15):1888-93.

20. Inamdar KV, Medeiros LJ, Jorgensen JL, Amin HM, Schlette EJ. Bone marrow involvement by marginal zone B-cell lymphomas of different types. Am J Clin Pathol. 2008;129(5):714-22.
21. Helicobacter pylori infektion: Diagnostik og behandling2020. Available from: https://dsgh.dk/wp-content/uploads/2022/06/HP_guideline_revideret_2020.pdf.
22. Kiesewetter B, Raderer M. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature. Blood. 2013;122(8):1350-7.
23. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol. 2012;30(24):2988-94.
24. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol. 1994;5(5):397-400.
25. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. Gastroenterology. 1992;102(5):1628-38.
26. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. Gut. 2003;52(6):912-3.
27. Arcaini L, Bommier C, Alderuccio JP, Merli M, Fabbri N, Nizzoli ME, et al. Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for marginal zone lymphomas requiring systemic treatment. EClinicalMedicine. 2024;72:102592.
28. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood. 2017;130(12):1409-17.
29. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89(1):49-58.
30. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother Oncol. 2011;100(1):86-92.
31. Pinnix CC, Gunther JR, Milgrom SA, Cruz Chamorro RJ, Medeiros LJ, Khoury JD, et al. Outcomes After Reduced-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(2):447-55.
32. Reinartz G, Pyra RP, Lenz G, Liersch R, Stüben G, Micke O, et al. Favorable radiation field decrease in gastric marginal zone lymphoma : Experience of the German Study Group on Gastrointestinal Lymphoma (DSGL). Strahlenther Onkol. 2019;195(6):544-57.
33. Teckie S, Qi S, Chelius M, Lovie S, Hsu M, Noy A, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(5):1064-9.
34. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):11-31.
35. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2021;22(3):332-40.
36. Imber BS, Chau KW, Lee J, Lee J, Casey DL, Yang JC, et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? Blood Adv. 2021;5(20):4185-97.
37. Lemos FFB, de Castro CT, Calmon MS, Silva Luz M, Pinheiro SLR, Faria Souza Mendes Dos Santos C, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the treatment of early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: An up-to-date meta-analysis. World J Gastroenterol. 2023;29(14):2202-21.

38. Jung K, Kim DH, Seo HI, Gong EJ, Bang CS. Efficacy of eradication therapy in Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. Helicobacter. 2021;26(2):e12774.
39. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol. 2013;160(1):47-52.
40. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut. 2004;53(1):34-7.
41. Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer. 2008;44(16):2470-6.
42. Palmela C, Fonseca C, Faria R, Baptista RB, Ribeiro S, Ferreira AO. Increased risk for metachronous gastric adenocarcinoma following gastric MALT lymphoma-A US population-based study. United European Gastroenterol J. 2017;5(4):473-8.
43. Oktariana TP, Andriana A, Nugroho RS. The outcome of radiation therapy as a primary treatment in orbital lymphoma: a systematic review. Rep Pract Oncol Radiother. 2022;27(4):724-33.
44. Alfaar AS, Yousef YA, M WW, Hassanain O, Kakkassery V, Moustafa M, et al. Declining incidence and improving survival of ocular and orbital lymphomas in the US between 1995 and 2018. Sci Rep. 2024;14(1):7886.
45. Eckardt AM, Lemound J, Rana M, Gellrich NC. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome. World J Surg Oncol. 2013;11:73.
46. Kharod SM, Herman MP, Morris CG, Lightsey J, Mendenhall WM, Mendenhall NP. Radiotherapy in the Management of Orbital Lymphoma: A Single Institution's Experience Over 4 Decades. Am J Clin Oncol. 2018;41(1):100-6.
47. Sanguedolce F, Zanelli M, Zizzo M, Bisagni A, Soriano A, Cocco G, et al. Primary Pulmonary B-Cell Lymphoma: A Review and Update. Cancers (Basel). 2021;13(3).
48. Husnain M, Kuker R, Reis IM, Iyer SG, Zhao W, Chapman JR, et al. Clinical and radiological characteristics of patients with pulmonary marginal zone lymphoma: A single center analysis. Cancer Med. 2020;9(14):5051-64.
49. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, Ferretti VV, Ferreri AJM, Bernuzzi P, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. Ann Oncol. 2014;25(7):1404-10.
50. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. Am J Hematol. 2015;90(3):197-203.
51. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood. 2016;128(21):2527-32.
52. Merli M, Rattotti S, Spina M, Re F, Motta M, Piazza F, et al. Direct-Acting Antivirals as Primary Treatment for Hepatitis C Virus-Associated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas: The BArT Study of the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2022;40(35):4060-70.
53. Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma? Blood. 2016;127(23):2804-8.
54. Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foà R, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. Leuk Res. 2016;44:53-60.

55. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. 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.
56. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol. 2019;37(12):984-91.
57. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. 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;381(9873):1203-10.
58. Alderuccio JP, Arcaini L, Watkins MP, Beaven AW, Shouse G, Epperla N, et al. An international analysis evaluating frontline bendamustine with rituximab in extranodal marginal zone lymphoma. Blood Adv. 2022;6(7):2035-44.
59. Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(4):182-90.e1.
60. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2014;1(3):e104-11.
61. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. LONG-TERM RESULTS OF THE MULTICENTER PHASE II TRIAL WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB AS FIRST LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH MALT LYMPHOMA (MALT-2008-01). Hematological Oncology. 2017;35(S2):147-8.
62. Takezaki T, Nakazaki K, Toyama K, Matsuda K, Kogure Y, Chiba A, et al. Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B-cell lymphomas. Hematological Oncology. 2021;39(4):465-72.
63. Strouse CS, Siebert VE, Loeffler BT, McDowell BD, Smith BJ, Link BK. Optimal number of cycles of bendamustine as initial chemoimmunotherapy for older patients with follicular lymphoma. Blood Neoplasia. 2024;1(3):100019.
64. Autore F, Fresa A, Innocenti I, Principe MID, Maglione R, Stefanizzi C, et al. Correspondence in reference to the previously published manuscript: Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B-cell lymphomas. Hematological Oncology. 2023;41(3):571-3.
65. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. Hemasphere. 2023;7(7):e919.
66. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018;36(23):2395-404.
67. Rummel MJ, Koenigsmann M, Chow KU, Knauf W, Lerchenmuller CA, Losem M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Journal of Clinical Oncology. 2018;36.
68. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, 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(17):1905-12.
69. Al-Mashhadi AL, Simonsen MR, Cheah CY, Amini RM, Arboe B, Cerhan JR, et al. Favorable Outcomes of Splenic Marginal Zone Lymphoma in an International Study of 934 Patients with Long Follow-up. 65th ASH Annual Meeting: Blood; 2023. p. 4396-8.
70. Luminari S, Merli M, Rattotti S, Tarantino V, Marcheselli L, Cavallo F, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. Blood. 2019;134(10):798-801.
71. Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood. 2003;102(8):2741-5.
72. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. Br J Haematol. 2016;173(6):867-75.
73. Vannata B, Vanazzi A, Negri M, Liptrott SJ, Bartosek AA, Miani M, et al. A phase II trial of bendamustine in combination with ofatumumab in patients with relapsed or refractory marginal zone B-cell lymphomas. Hematol Oncol. 2021;39(1):60-5.
74. Kiesewetter B, Mayerhoefer ME, Lukas J, Zielinski CC, Müllauer L, Raderer M. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). Ann Hematol. 2014;93(2):249-53.
75. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3383-9.
76. Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res. 2021;27(23):6323-32.
77. Opat S, Tedeschi A, Hu B, Linton KM, McKay P, Leitch S, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. Blood Adv. 2023;7(22):6801-11.
78. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood. 2017;129(16):2224-32.
79. Noy A, de Vos S, Coleman M, Martin P, Flowers CR, Thieblemont C, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 2020;4(22):5773-84.
80. Strati P, Coleman M, Champion R, Ma S, Patti C, Levy MY, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Br J Haematol. 2022;199(1):76-85.
81. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(12):1311-8.
82. Becnel MR, Nastoupil LJ, Samaniego F, Davis RE, You MJ, Green M, et al. Lenalidomide plus rituximab (R(2)) in previously untreated marginal zone lymphoma: subgroup analysis and long-term follow-up of an open-label phase 2 trial. Br J Haematol. 2019;185(5):874-82.
83. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, Egle A, Neumeister P, Voskova D, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood. 2017;129(3):383-5.

84. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(14):1188-99.
85. Avivi I, Arcaini L, Ferretti VV, Boumendil A, Finel H, Milone G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. Br J Haematol. 2018;182(6):807-15.
86. Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi2023. Available from: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Kraeft/Pakkeforloeb-lymfeknudekraeft-lymfatisk-leukaemi/Pakkeforloeb.ashx.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra Pubmed fra 1990 og frem (udført i 2024)
Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået forfatterne. Hver enkelt forfatter har gennemgået litteraturen indenfor det kapitel som man har haft hovedansvaret for. Der er lagt vægt på review artikler og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg, hvor det har været tilgængeligt.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret i fællesskab af medlemmerne af Marginalzone Lymfom udvalget under Dansk Lymfom Gruppe (DLG).

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller andre eksterne parter involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Retningslinjen har været præsenteret til DLGs Plenummøde 3. oktober 2024.
Retningslinjen har endvidere været i høring ved Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, repræsenteret ved afdelingslæge Claes Pietersen, OUH.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Bestyrelsen Dansk Lymfomgruppe, december 2024.

Administrativ godkendelse:
Godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 6. december 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ingen merudgift af betydning som konsekvens af disse opdaterede retningslinjer

Forfattere og habilitet

- Maja Bech Juul, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital (formand)
  Interessekonflikter: Deltagelse i international konference AbbVie
- Tobias Ramm Eberlein, Klinik for Blodsygdomme, Regionshospitalet Gødstrup

Interessekonflikter: Consultancy fees fra AbbVie og MSD. Deltagelse i international konference Janssen-Cilag rejse.

- Ahmed Al-Mashhadi, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
  Interessekonflikter: Ingen
- Thor Høyer, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  Interessekonflikter: Ingen
- Anne-Luise Thorsteinsson Carlsen, Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
  Interessekonflikter: Ingen
- Mogens Bernsdorf, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
  Interessekonflikter: Deltagelse i international konference Merck
- Rasmus Røge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
  Interessekonflikter: Ingen
- Jindrich Mourek, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet
  Interessekonflikter: Deltagelse i international konference og consultancy fee fra Swedish Orphan.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer indenfor de seneste 2 år. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG i efteråret 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra LYFO databasen i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP