

## Ekstranodalt marginalzonelymfom i øjets adnexa

Stud.med. Anders Møller, overlæge Peter Bjerre Toft, læge Lene Dissing Sjø & overlæge Lena Specht

Rigshospitalet, Onkologisk og Hæmatologisk Klinik, Øjenklinikken og Patologifdelingen

### Resume

**Introduktion:** Incidensen af lymfom af mucosa-associeret lymfoidt væv (MALT-lymfom) er stigende og lymfomet er blandt de hyppigste maligne lymfomer i øjets adnexa. Sygdommen er næsten altid lokaliseret, og skånsom behandling er derfor afgørende for at mindske risikoen for senfølger, især påvirkning af synet. MALT-lymfom kan behandles med radioterapi (RT), men i tilfælde af relaps er alternativer påkrævet. Nye immunologiske behandlingsmodaliteter har vist sig anvendelige: monoklonale antistoffer rettet mod *cluster of differentiation* (CD)-20-receptoren (rituximab) og lokal indsprøjtning med interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ).

**Materiale og metoder:** Retrospektiv gennemgang af journalerne for ni patienter, som blev strålebehandlet på Rigshospitalet i perioden 2001-2006 for MALT-lymfom i øjets adnexa. Synsfunktionen blev undersøgt før og efter strålebehandling hos seks ud af de ni patienter.

**Resultater:** Alle ni opnåede komplet remission efter RT med en dosis på 26 Gy. Der blev observeret et enkelt tilfælde af recidiv. Dette kunne behandles med succes med rituximab. En patient oplevede markant synsfremgang efter strålebehandling – fra 2/60 til 6/6 på det pågældende øje, mens fem patienter bevarede synet eller faldt maksimalt en linje på Snellens synstavle.

**Konklusion:** RT er effektiv til behandling af MALT-lymfom i øjets adnexa. Rituximab har vist sig anvendelig til behandling af recidiv. Man må være opmærksom på latente infektioner som f.eks. hepatitis B-virus (HBV) før rituximab indgives.

Øjets adnexa er den hyppigste lokalisation for mucosa-associeret lymfoidt væv (MALT)-lymfom uden for mave-tarmkanalen, idet 12% af MALT-lymfomerne sidder her [1]. De er oftest lokaliserede til orbita eller øjets conjunctiva, som sammen med glandula lacrimalis og saccus lacrimalis samt bindevæv og muskler i orbita danner øjets adnexa. Incidensen af dette såkaldte oculære adnexale MALT-lymfom (OAML) er stigende i Danmark [2]. En incidensstigning er ligeledes observeret i USA [3].

Histologisk karakteriseres MALT-lymfom ved at bestå af et diffust infiltrat af små celler med rigeligt cytoplasma og let kantede kerner uden nukleoler. I mange tilfælde ses en uddifferentiering i plasmacelleretning. Spredt imellem de små celler ses større, mere umodne lymfoide celler med nukleoleholdige kerner. Immunhistokemisk reagerer tumorcellerne med antistoffer rettet mod B-lymfocytter (*cluster of differen-*

*tiation* (CD)-20 og CD79a) og *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), mens de er negative for CD5, CD10, CD23 og cyklin D-1. De plasmacytoide tumorceller udtrykker endvidere monotypisk immunoglobulin, som oftest immunoglobulin M (IgM).

Cytogenetisk har man i MALT-lymfom identificeret fire specifikke translokationer, der involverer API2-MALT1, *immunoglobulin heavy locus* (IgH)-MALT1, IgH-Bcl10, og IgH- (*Forkhead box P1*)-FoxP1. Translokationerne findes i varierende frekvens afhængig af lymfomets lokalisation. I mavesækken findes API2-MALT1-translokationen i op til 25% af MALT-lymfomerne [4], mens man i øjenregionen hyppigere finder translokationer involverende IgH [5].

Kronisk antigen stimulation, der kan være af infektiøs eller autoimmun karakter, spiller en vigtig ætiologisk rolle for MALT-lymfomer. MALT-lymfom i mavesækken er i over 90% af tilfældene associeret med kronisk gastrit, der er forårsaget af *Helicobacter pylori* [1]. Ved *Sjögrens* sialoadenit og *Hashimotos* thyreoidit ses betydeligt øget risiko for MALT-lymfom i henholdsvis spytkirtler og glandula thyroidea [1]. *Chlamydia psittaci* (Cps) er blevet foreslået af *Ferreri et al* som muligt udløsende infektiøst agens ved OAML [6]. Dette skabte nye perspektiver for skånsom behandling, nemlig ved Cps-eradikation med doxycyclin. Andre infektiøse agens, så som hepatitis C-virus og *H. pylori*, er også blevet undersøgt i relation til OAML, men uden succes [2].

MALT-lymfom i øjets adnexa er næsten altid lokaliseret, det er generelt indolent, lang tid om at disseminere og prognosen er god [1]. Relaps kan dog forekomme, og det sker typisk kontralateralt, hvilket antyder en mulig *homing*-mekanisme for MALT-lymfomceller [7].

Standardbehandlingen af OAML, der længe har været radioterapi (RT), kan desværre ikke bruges i alle tilfælde, f.eks. ikke ved recidiv i et allerede strålebehandlet øje pga. faren for stråleskader. I disse situationer må andre behandlingsmodaliteter anvendes, som dog fortsat bør være skånsomme i betragtning af sygdommens indolente natur. Her har de forholdsvis nye immunologiske behandlingsformer vist sig anvendelige: lokal indsprøjtning af interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) [8] og systemisk behandling med monoklonale antistoffer rettet mod CD-20-receptoren på overfladen af B-celler (rituximab) [9, 10]. Endelig har enkelte italienske studier haft succes med behandling med doxycyclin i en Cps-eradikationsstrategi [6].

Kun et begrænset antal studier har rapporteret behandling af OAML med rituximab [3], og de giver ikke entydigt svar på, om rituximab virker bedst som primær eller sekundær terapi [10]. I det følgende beskrives en serie på ni patienter, der alle blev strålebehandlet for OAML ved diagnosen, og hvoraf en blev behandlet for recidiv med rituximab.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Patientkarakteristika, medianalder 59 år (25-87 år).

Variabel	Patienter (n = 9) n (%)
<b>Køn</b>	
Mænd	2 (22)
Kvinder	7 (78)
<b>Afficeret øje</b>	
Højre	2 (22)
Venstre	4 (44)
Bilateralt	3 (33)
<b>Lokalisation</b>	
Conjunctiva	5 (56)
Orbita	3 (33)
Conjunctiva + orbita	1 (11)
<b>Behandling</b>	
Anteriot elektronfelt	7 (78)
Anteriot fotonfelt (patient nr. 5)	1 (11)
Laterale fotonfelter (patient nr. 6)	1 (11)
<b>Resultater</b>	
Komplet remission	9 (100) <sup>a</sup>

a) En patient (patient nr. 1) behandlet for okulært adneksalt mucosa-associeret lymfoidt væv-lymfom i conjunctiva fik recidiv og blev herefter behandlet med rituximab.

## Materiale og metoder

I perioden 2001-2006 blev ni patienter udredt og strålebehandlet for primært MALT-lymfom øjets adnexa på Rigshospitalet (RH) (se Tabel 1 og Tabel 2). Alle patienter var henvist af øjenlæger og privatpraktiserende læger fra Østdanmark. Alle patienter fik taget tumorbiopsi til histopatologisk og immunhistokemisk undersøgelse mhp. klassifikation iht. WHO's kriterier. De blev stadietegnemået i henhold til vanlige retningslinier med objektiv undersøgelse, blodprøver, computertomografi af thorax og abdomen samt knoglemarvsundersøgelse. Biopsierne blev evalueret af en hæmatopatolog (professor *Elisabeth Ralfkiær*). Samtlige patienter havde udelukkende lokaliseret sygdom. Behandlingen bestod

i første omgang af RT med en totaldosis på 26 Gy (i 13 fraktioner med fem fraktioner pr. uge). Ved de anteriore strålebehandlinger blev der i de tilfælde, hvor det var muligt, afhængigt af tumors beliggenhed, benyttet beskyttelse med blycylinder over cornea for at forebygge udviklingen af katarakt. En enkelt patient recidiverede efter 26 mdr. og behandlede med rituximab.

## Resultater

Patient- og tumorkarakteristika: Seks af de ni patienter præsenterede sig med en laksefarvet pøselignende prominens i conjunctiva (Figur 1). Synsfunktionen hos fire af disse patienter var normal, en klagede over lysskyhed (patient nr. 7), og en havde nedsat syn som følge af ptose (patient nr. 9), (Tabel 2).

Hos tre patienter kunne der konstateres MALT-lymfom i selve orbita: En havde upåvirket syn (patient nr. 5), en anden klagede over ptose (patient nr. 4). En tredje patient (patient nr. 6) havde haft gradvist progredierende symptomer i over to år op til diagnosen. Hos denne patient fandtes der bilaterale tumorer lokaliseret bagtil i orbitae. Objektivt kunne man se protrusion, rødme og nedsat bevægelse af højre øje, kun let rødme i venstre. Ved MR-skanning af højre øje fandt man forandring af bulbus og disloceret muskulatur. Tilstanden var forgæves forsøgt behandlet med øjendråber. Synet var på diagnosetidspunktet truet hos denne patient.

Behandlingsresultater: Alle patienter var i live efter en median observationstid på 35 måneder. Alle patienter opnåede komplet remission (CR) efter strålebehandling. Der blev observeret et tilfælde af recidiv (patient nr. 1). Tre patienter (patient nr. 4, 6, 9) havde primært nedsat syn som følge af lymfomet. De oplevede alle en betydelig bedring af synsfunktionen efter RT-forløbet var afsluttet (se Tabel 2).

Behandling af recidivtilfælde med rituximab: En 25-årig kvinde (patient nr. 1) fik unilateralt recidiv to år efter en bila-



Figur 1. Mucosa-associeret lymfoidt væv-lymfom i conjunctiva (patient nr. 1). A. Højre øje før behandling. B. Venstre øje før behandling. I begge øjne ses en subconjunktival tumor i mediale øjenkrog.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Detaljerede patient-karakteristika og synsfunktioner.

Nr.	Køn/ alder	Tumor- lokalisering	Aff. øje	Synsrelaterede symptomer før radioterapi	Synsrelaterede symptomer efter radioterapi	Visusændring iht. Snellens tavle <sup>e</sup>
1 <sup>a</sup>	K/25	Conjunctiva	BL	Ingen	Ingen	Højre/venstre: uændret
2	K/39	Conjunctiva	BL	Ingen	Ingen	Højre: uændret Venstre: fald en linje: 6/6 til 6/9
3	M/50	Conjunctiva + orbita	UL	?	?	Ingen data
4 <sup>b</sup>	K/50	Orbita	UL	Ptose	Ingen	Fald en linje: 6/4,5 til 6/6
5	K/59	Orbita	UL	Ingen	Initialt diploopia, der senere forsvandt	Fald en linje: 6/4,5 til 6/6
6	M/61	Orbita	BL	Højre: truet syn Venstre: ingen	Højre: ingen Venstre: ingen	Højre: synsbedring 2/60 til 6/6 Venstre: uændret
7	K/77	Conjunctiva	UL	Lysskyhed	Ingen	Ingen data
8	K/81	Conjunctiva	UL	Ingen	Initialt sløret syn, der senere forsvandt	Uændret
9	K/87	Conjunctiva	UL	Ptose	Kunne pludselig læse igen <sup>d</sup>	Ingen data

Nr. = Patientnummer; Aff. = afficeret; UL = unilateralt; BL = bilateralt.

a) Fik unilateralt recidiv 26 mdr. efter komplet remission (CR). Blev herefter behandlet med rituximab, og er nu igen i CR. Se Figur 1.

b) Tidligere strålebehandlet på Herlev Hospital for okulært adnoksalt mucosa-associeret lymfoidt væv-lymfom i det kontralaterale øjes conjunctiva.

c) Patienten er oligofren.

d) Fik senere bilateral katarakt efter unilateralt lymfom og strålebehandling. Katarakten må derfor konstateres at være aldersbetinget.

e) På afficeret øje/øjne.

teral elektronstrålebehandling og blev herefter sat i behandling med rituximab (dosis: 375 mg/m<sup>2</sup>/uge × 4 uger). Bortset fra lidt feber i forbindelse med infusionen og en genopblusset herpes genitalis, der kunne behandles med aciclovir, tolererede patienten rituximab-behandlingen fint. Hun opnåede CR to mdr. efter behandlingen blev indledt og er fortsat recidivfri efter 24 mdr.

### Diskussion

RT er yderst effektiv mod MALT-lymfom i øjets adnexa. Med en RT-dosis på bare 26 Gy opnås der god tumorkontrol og høj grad af CR (100%, Tabel 1). I tilfælde af relaps kvalificerer patienterne imidlertid sjældent til RT igen pga. risiko for strålingsrelaterede komplikationer. I denne situation er skånsomme alternativer nødvendige, og der blev her valgt behandling med monoklonalt antistof rettet mod B-celle-receptoren CD20, rituximab, med godt resultat. Med en standard-dosis på 375 mg/m<sup>2</sup>/uge, der blev givet intravenøst i fire uger, opnåede patienten CR to måneder efter behandlingsstart. Dog skal man ikke glemme rituximabs immunsupprimerende effekt, hvilket reaktivering af herpes genitalis i dette tilfælde også minder om.

Nückel *et al* [10] behandlede ligeledes patienter for recidiveret MALT-lymfom i conjunctiva med rituximab i monoterapi; en opnåede komplet og en partiel remission. Behandlingen kompliceredes dog af at en af patient fik reaktiveret en latent leverinfektion med hepatitis B-virus (HBV) selv om in-

fektionen ellers var succesfuldt kontrolleret med lamivudin. Lamivudin er mange steder indført som standard i forbindelse med rituximabbehandling i tilfælde af HBV-seropositivitet, en strategi der understøttes af rapporter i litteraturen [11, 12]. I Nückel *et al's* studie kunne denne taktik imidlertid ikke forhindre reaktivering af latent HBV-infektion. I flere andre studier opfordrer man til forsigtighed med rituximab, når medicamentet gives til HBV-seropositive patienter, herunder en kasuistik hvor en HBV-seropositiv patient med lavmalignt kutant B-celle lymfom fik letal HBV-reaktivering et år efter monoterapi med rituximab [13, 14]. Så selv om flere studier taler for, at det er sikkert at give rituximab i kombination med lamivudin [12, 15], afkræftes denne påstand af Nückel *et al's* kasuistik. Set i lyset af, at MALT-lymfomer generelt forløber indolent, bør bivirkninger af denne karakter absolut undgås.

Der er rapporteret alternative behandlingsmodaliteter. Blasi *et al* behandlede fem konjunktivale MALT-lymfomer med lokal indsprøjtning af INF- $\alpha$  [8]. Alle opnåede CR. Lignende resultater er fundet i andre undersøgelser [16, 17]. Endelig har doxycyclin været brugt med succes til behandling af OAML i en Cps-eradikationsstrategi i italienske serier af Ferreri *et al* [6]. Senere studier har ikke kunne genfinde en sammenhæng mellem Cps og OAML, og de har heller ikke fundet lymfomregression efter behandling med doxycyclin [18]. Der synes i øvrigt at være en betydelig geografisk variation i Cps' udbredelse og association med OAML. Ydermere er der fundet diskrepans mellem assays til påvisning af Cps [18], hvilket

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

måske kan forklare, at Ferreri *et al* kunne opnå lymfomregression vha. doxycyclin selv hos Cps-negative patienter. En anden forklaring kunne være, at et andet endnu ukendt, doxycyclinfølsomt infektiøst agens havde forårsaget lymfomet, og endelig er spontan lymfomregression også en mulighed [3].

Kemoterapi har også vist sig effektivt [19, 20]. Hvilket regime, der er optimalt, vides imidlertid ikke [3]. I betragtning af sygdommens indolente natur og de gode resultater med lokal behandling synes det imidlertid ikke hensigtsmæssigt at behandle med systemisk kemoterapi.

### Konklusion

RT med en dosis på 26 Gy er effektiv til behandling af MALT-lymfom i oculære adnexae. Rituximab har vist sig anvendelig til behandling af et tilfælde af recidiv. Man må dog være meget opmærksom på latente infektioner som f.eks. HBV, før rituximab indgives. I tilfælde af HBV-seropositivitet bør lokal indsprøjtning med INF- $\alpha$  overvejes som alternativ. Om rituximab skal erstatte RT som primærterapi vides ikke endnu. Her er flere undersøgelser påkrævet.

Korrespondance: Lena Specht, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø. E-mail: lena.specht@rh.regionh.dk

Antaget: 16. juni 2008

Interessekonflikter: Lena Specht har modtaget et honorar fra firmaet Roche for en artikel til bladet Perspektiv og debat.

### Litteratur

1. Isaacson PG, Müller-Hermelink HK, Piris MA et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). I: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al, red. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon, France: IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2001:157-60.
2. Sjø LD, Ralfkiaer E, Prause JU et al. Increasing incidence of ophthalmic lymphoma in Denmark from 1980 to 2005. Invest Ophthalmol Vis Sci (i tryk-ken).
3. Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A et al. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. Blood 2006;108:1451-60.
4. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. Leukemia 2004;18:1722-6.
5. Remstein ED, Dogan A, Einerson RR et al. The incidence and anatomic site specificity of chromosomal translocations in primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) in North America. Am J Surg Pathol 2006;30:1546-53.
6. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. J Natl Cancer Inst 2004;96:586-94.
7. Le QT, Eulau SM, George TI et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:657-63.
8. Blasi MA, Gherlinzoni F, Calvisi G et al. Local chemotherapy with interferon-alpha for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a preliminary report. Ophthalmology 2001;108:559-62.
9. Ferreri AJ, Ponzoni M, Martinelli G et al. Rituximab in patients with mucosal-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa. Haematologica 2005;90:1578-9.
10. Nückel H, Meller D, Steuhl KP et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. Eur J Haematol 2004;73:258-62.
11. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudin prophylaxis. Cancer Invest 2006;24:548-52.
12. Hamaki T, Kami M, Kusumi E et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudin in a patient receiving rituximab. Am J Hematol 2001;68:292-4.
13. Hanbali A, Khaled Y, Ajrouche H et al. Incidence of hepatitis B reactivation in association with rituximab therapy. Blood 2006;108:2766.
14. Perceau G, Diris N, Estines O et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol 2006;155:1053-6.
15. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). Cancer Treat Rev 2005;31:456-73.
16. Lachapelle KR, Rathee R, Kratky V et al. Treatment of conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with intralesional injection of interferon alfa-2b. Arch Ophthalmol 2000;118:284-5.
17. Lucas RS, Mortimore R, Sullivan TJ et al. Interferon treatment of childhood conjunctival lymphoma. Br J Ophthalmol 2003;87:1191.
18. Ruiz A, Reischl U, Swerdlow SH et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of the ocular adnexa: multiparameter analysis of 34 cases including interphase molecular cytogenetics and PCR for Chlamydia psittaci. Am J Surg Pathol 2007;31:792-802.
19. Dimitrakopoulos I, Venetis G, Sotiropoulos D et al. Effect of chemotherapy on primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the orbit. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2008;66:16-20.
20. Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P et al. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. Ophthalmology 2006;113:1209-13.