

St.Galler Ophtag

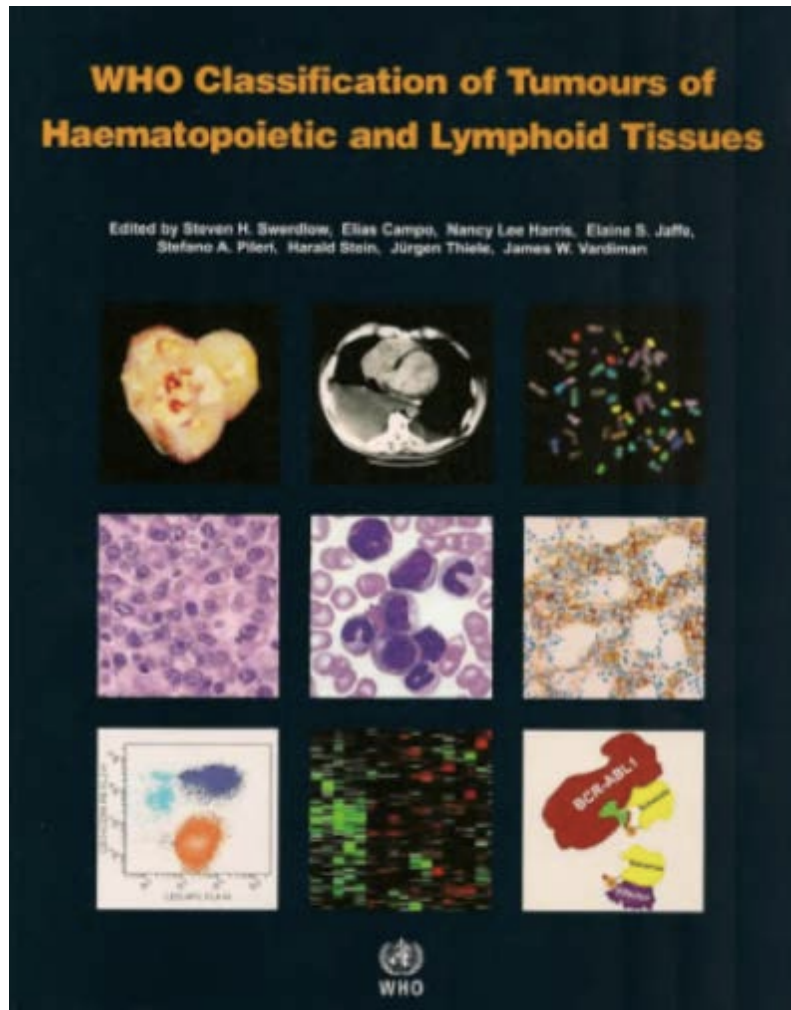
Felicitas Hitz

Klinik für Onkologie und Hämatologie

31.5.2018

WHO 2017: Lymphoproliferative Erkrankungen

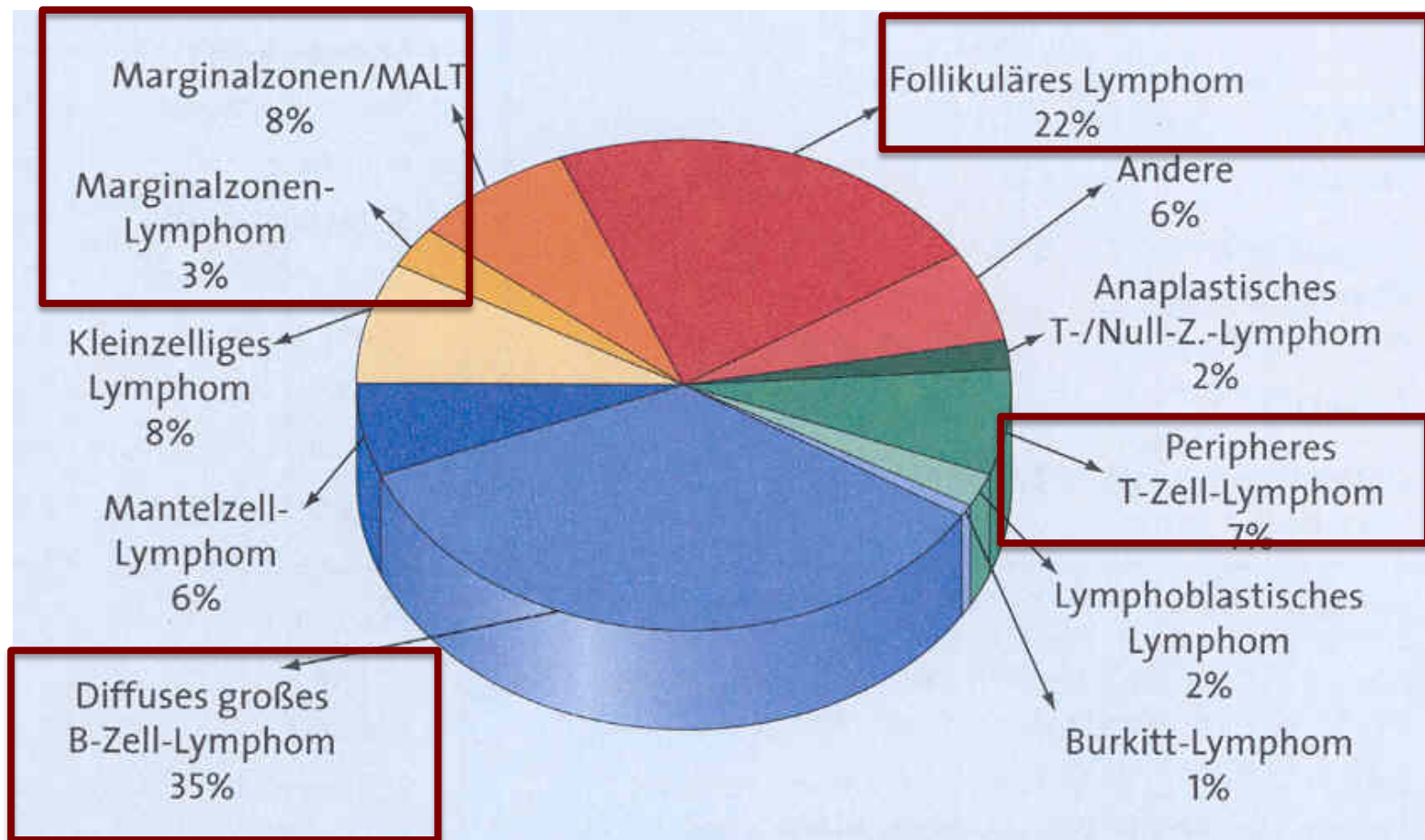
Klinik, Morphologie, Immunphänotyp, Genetik



**Extranodale Lymphome
mit Primärmanifestation
der Orbita/Adnexe oder
intraoculär**

**Nodale Lymphome mit
Beteiligung der Orbita**

Lymphomentitäten

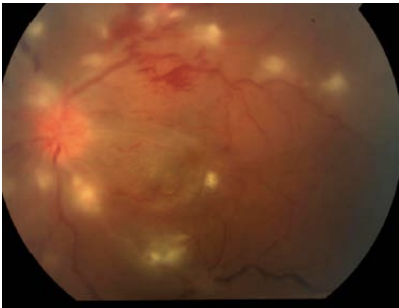


Auge und Lymphom



Okulär-Adnex-Lymphom (OAL)

- meist MALT
- indolent



Intraoculäre Lymphome (IOL)

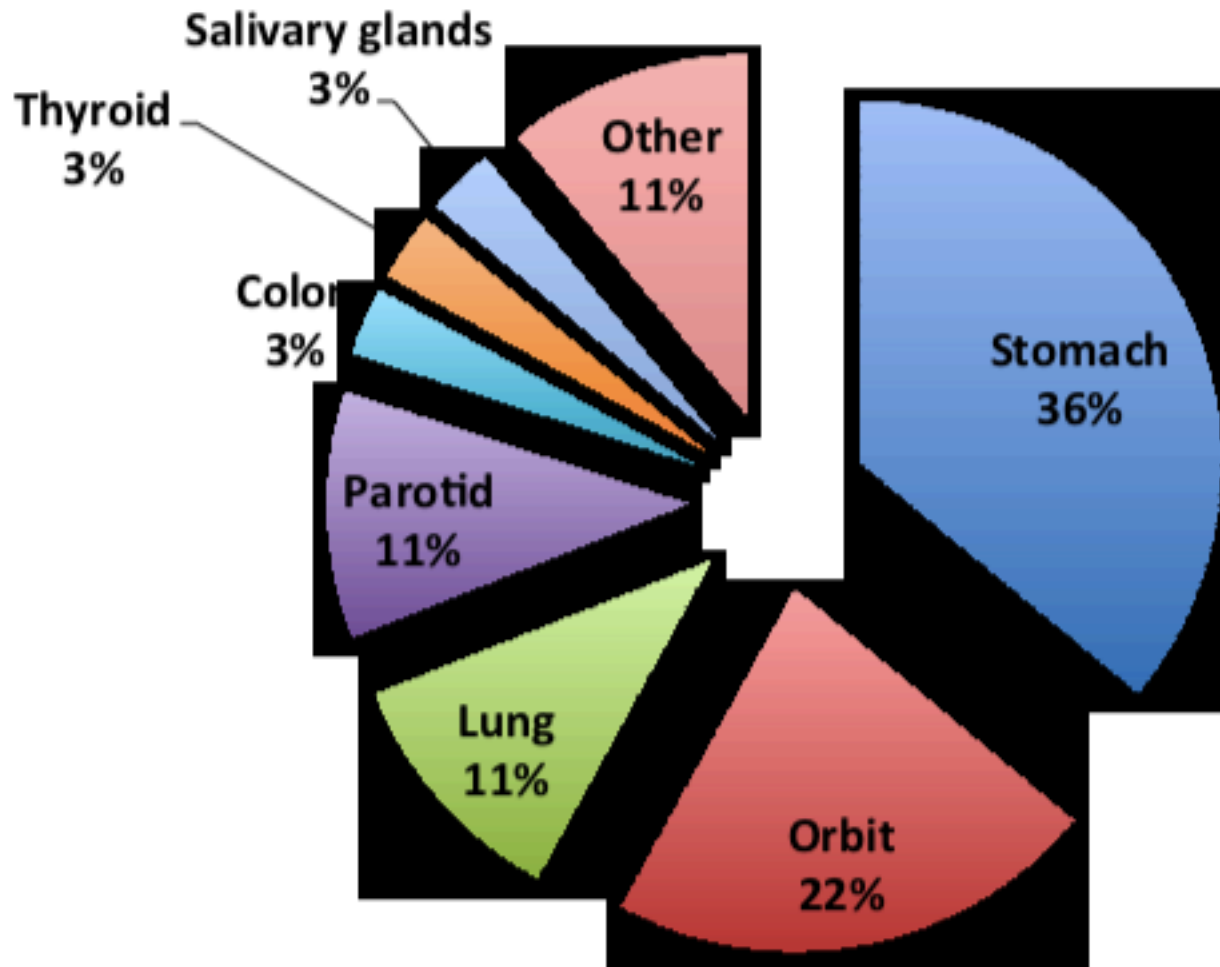
- meist Diffus grosszelliges L
- aggressiv

Marginalzonen Lymphom

- Extranodales Marginalzonen Lymphom, Mucosa assoziiert, **MALT (70%)**
- Nodales Marginalzonen Lymphom (15%)
- Splenisches Marginalzonen Lymphom (15%)

MALT Lymphom: Daten Wien

Localisations 1999-2017



Raderer et al. SAMO 2017

Pathogenese MALT

Chronische Infektionen

- Magen: *Helicobacter pylori*
- Auge: *Chlamydia psittaci*
- Lunge: Chlamydien, Mycoplasmen (?)
- Haut: *Borrelia burgdorferi* (?)

- Hepatitis C: MALT, nodal MZL, splenisches MZL
- Hepatitis B: keine Assoziation zu MALT

Autoimmunerkrankungen

- Assoziation in 20% - 40%

Okulär-Adnex-Lymphom (OAL)



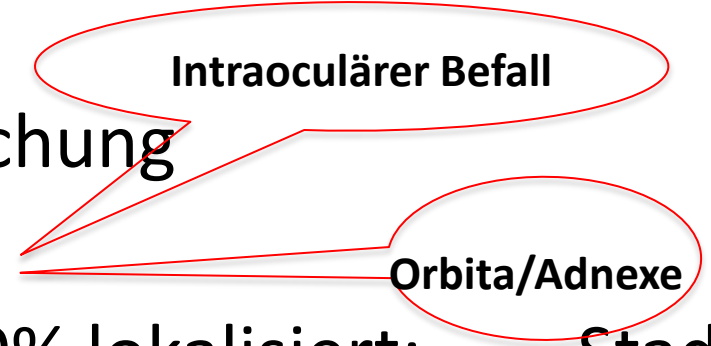
Konjunktiva
Augenlid
Orbita
Tränendrüsen

Biopsie!!, FNP ist ungenügend
10 - 20% synchroner Befall beider Augen

MALT: Immunphänotyp, Genetik

- Immunphänotyp, unspez: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, bcl6-
- Flowzytometrie: Klonalitätsnachweis
- PCR: Chromosomale Translokationen unterschiedlich, abhängig vom Organ

Staging

- Ophthalmologische Untersuchung
 - MRI Orbita: Befallsmuster
 - CT-Thorax-Abdomen: 80-90% lokalisiert; Stad I/II
 - PET/CT: keine Indikation; nur in 49% konnte das Lymphom detektiert werden
 - Knochenmark?
 - n=487pts: 54% negativ; 46% nicht untersucht
 - Pathogennachweis: Chlamydophila psittaci
 - HIV, Hepatitis-Serologie
- 

Pathogennachweis *Chlamydophila psittaci*

- in der Tumorbiopsie (ICH, Immunfluoreszenz)
- Bakterien-DNA mit PCR
- Direktnachweis mit Elektronenmikroskopie in Makrophagen in Tumorgewebe
- in vitro Isolation (Abstrich Konjunktiven)

Therapie MALT

- Verlaufsbeobachtung
- Antimikrobielle Therapie
- Exzisionsbiopsie, selten möglich
- Bestrahlung
- Anti-CD20-Antikörper-basierte Therapie

Erstbehandlung MALT

Initial treatment type

Surgery	144 (30%)
Chemotherapy	9 (2%)
Radiation therapy	244 (50%)
Chemotherapy and RT ^a	2 (0%)
Immunotherapy	19 (4%)
Observation	39 (8%)
Other	30 (6%)

MALT Orbita: Antimikrobielle Therapie

Pathogen: Chlamydophila Psittaci (Cp)

Cp-Eradikation mit Doxycycline 2x 100mg/Tag
für 3 Wochen

Phase 2 Studien, Ferreri et al JCO 2012:

- 39pts: **ORR 65%**; CR 6pts; PR 16pts; SD 11pts; PD 1
- 20pts ohne Rückfall; **5-Jahre-PFS 55%**

Behandlungsoptionen

Initial treatment	Stomach <i>N</i> (%)	Orbit <i>N</i> (%)	Lung <i>N</i> (%)	Skin <i>N</i> (%)	Parotid <i>N</i> (%)	Thyroid <i>N</i> (%)	Other <i>N</i> (%)
Radiation therapy	122 (79)	44 (65)	1 (2)	19 (31)	7 (27)	5 (56)	48 (44)
Surgery	4 (3)	10 (15)	54 (90)	18 (30)	16 (62)	4 (44)	38 (35)
Chemotherapy	3 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	4 (4)
Immunotherapy	6 (4)	3 (4)	2 (3)	1 (2)	1 (4)	0	6 (6)
Observation	2 (1)	7 (10)	2 (3)	17 (28)	1 (4)	0	10 (9)
Other	18 (12)	4 (6)	0	5 (8)	1 (4)	0	2 (2)

Radiotherapiedosis Auge

RT dose

<3000	42 (17%)
3000	157 (64%)
>3000	37 (15%)
Unknown dose	10 (4%)

Yahalom Ann Oncol 2017

Radiotherapiedosis **2x2Gy**

N= 20pts; ORR 96%; CR 85%; Progressionsfreiheit 96%; 100% bei Pat in CR

Milde lokale NW: trockene Augen, Konjunktivitis, vorübergehende Schwellung

Fasola et al . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013

Anti-CD20 Antikörper

Phase III Studie, MALT, Zucca et al JCO 2013

N= 231, 9.5% Orbita; 39% Magen; 51% andere

Arm A: Chl, Ansprechen: 87%; CR 63%

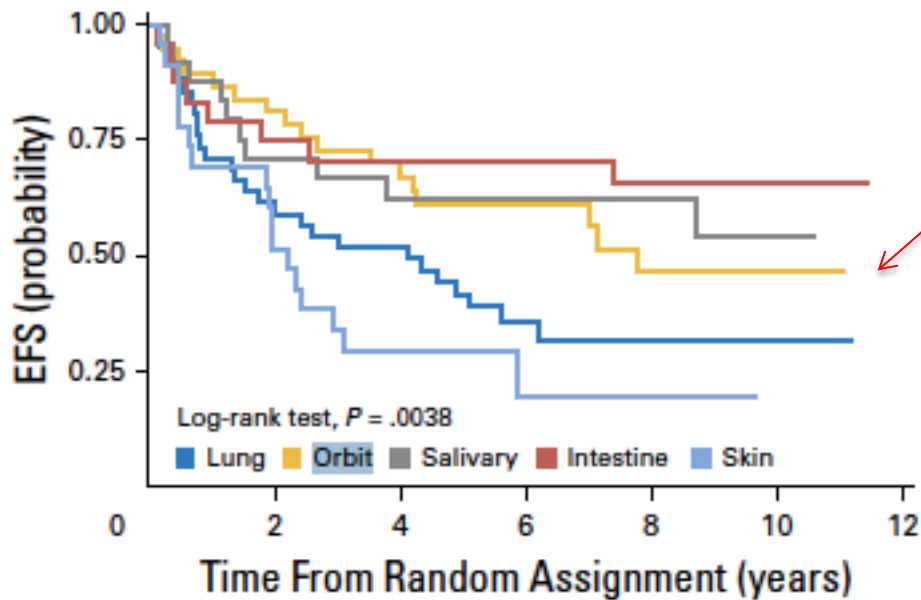
Arm B: Chl + Rituximab, Ansprechen: 94%, CR 78%

Arm C: Rituximab, Ansprechen: 78%; CR 56%

5-Jahre EFS: Chl 50% vs Chl + R 68% vs R 50%

5-Jahre Gesamtüberleben: 90% und 89%

Anti-CD20 Antikörper



No. at risk:

■ Lung	42	26	22	11	5	2	0
■ Orbit	38	30	24	15	10	4	0
■ Salivary	25	17	15	11	10	5	0
■ Intestine	25	18	17	17	10	6	0
■ Skin	23	12	6	2	1	0	0

Zucca et al JCO 2013

Krankheitsverlauf MALT

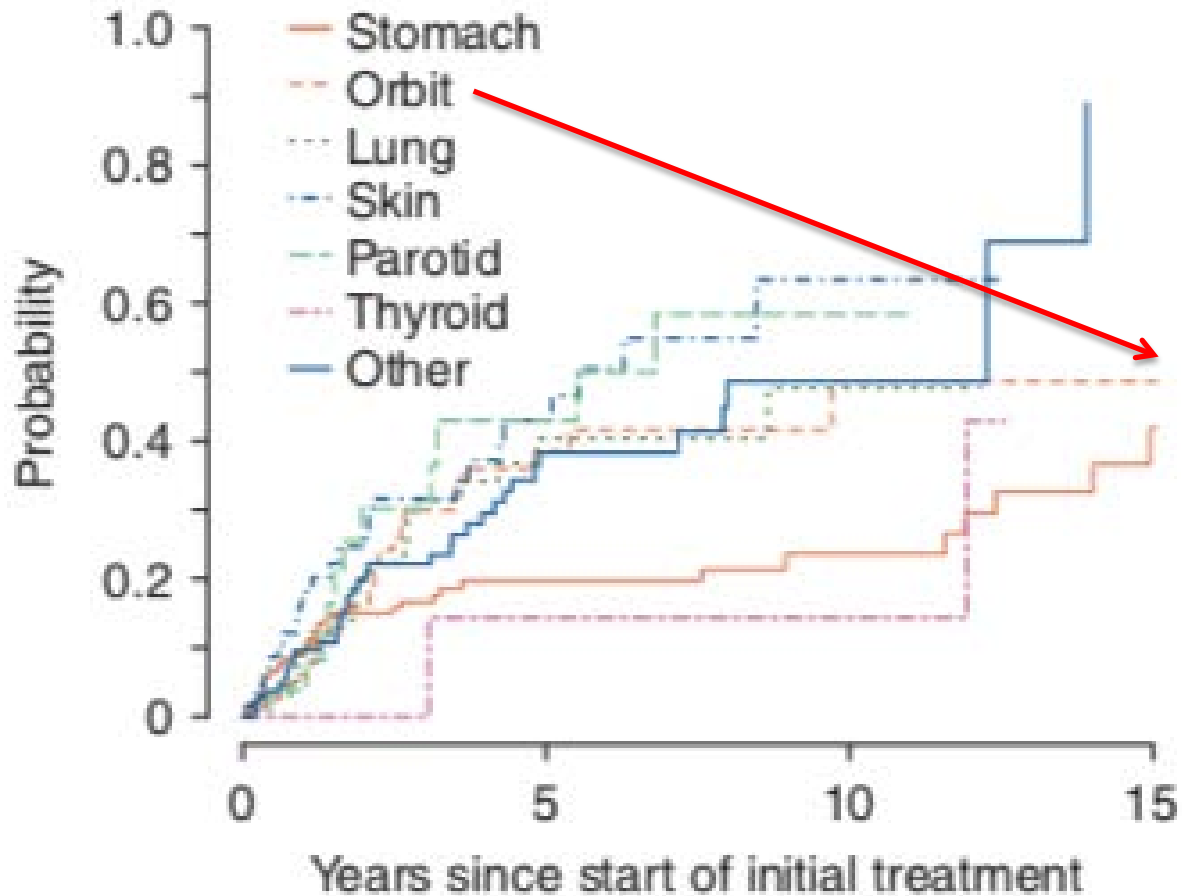
n=487pts, Ref. Yahalom Ann Oncol 2017

- 5-Jahres-Überleben 89%; 10-Jahres-Überleben 73%;
- 6pts an MZL verstorben
- 11pts mit Transformation in aggressives Lymphom
- 33% mit lokalem Rezidiv

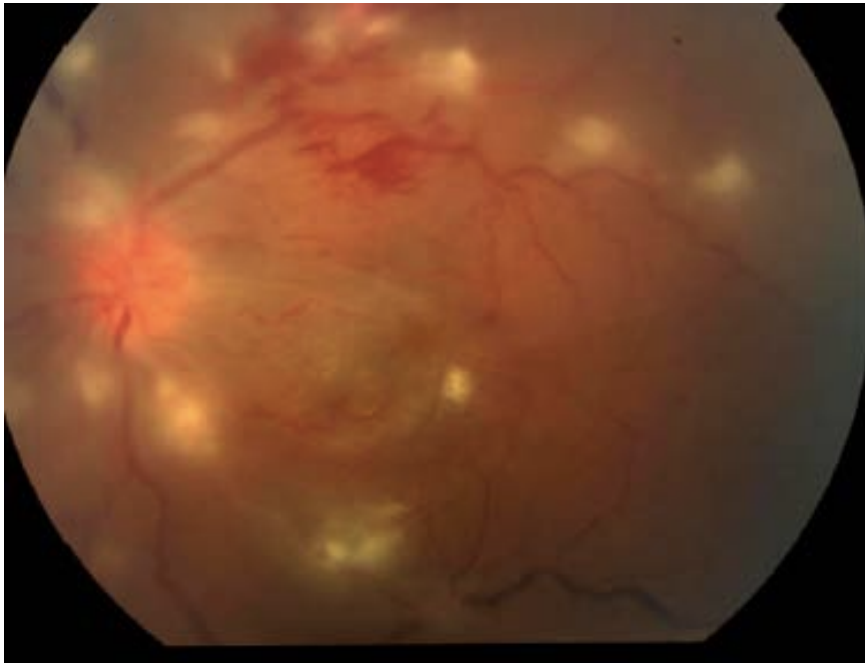
SEER, database

- Medianes Überleben 12.6 Jahre
- MALT Orbita: Tod durch Lymphom 4.5%

Kumulativ Rückfall



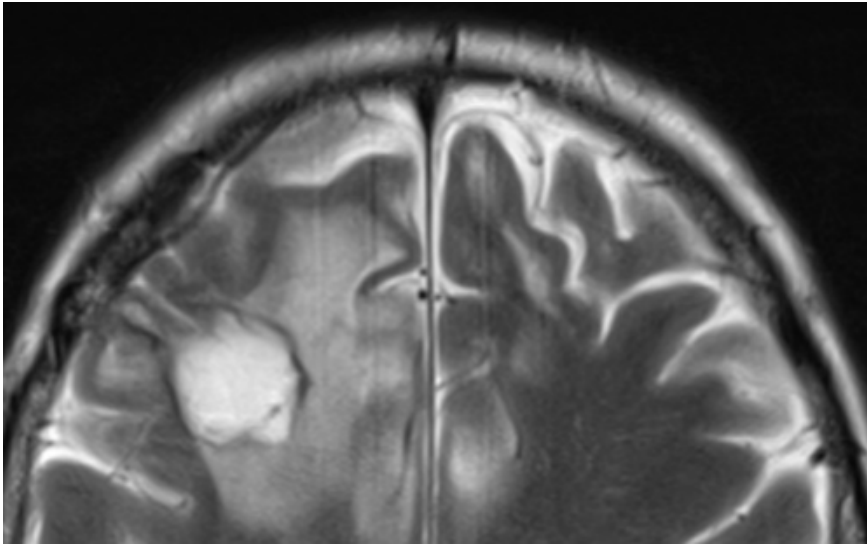
Intraoculäre Lymphome (IOL)



- Glaskörpers
- Retina

80% der solitären intraoculären Lymphome haben oder entwickeln innerhalb 30 Mte ein Primäres ZNS Lymphom

Intraoculäre Lymphome



20% PZNSL mit gleichzeitigem
intraoculärem Befall

Meist beidseitiger Befall
Unspezifische Symptome

Primäres ZNS Lymphom (PZNS Lymphoma)
Extranodales Lymphom
Diffus grosszelliges Lymphom

Staging

- Ophthalmologische Untersuchung
- MRI Orbita: Befallsmuster
- MRI Neurocranium
- PET/CT: systemischer Befall?
- Knochenmark
- Pathogennachweis: nein
- HIV, Hepatitis-Serologie

Intraoculärer Befall

A diagram consisting of two red oval callouts. The top callout contains the text 'Intraoculärer Befall'. The bottom callout contains the text 'Orbita/Adnexa'. Two red lines originate from the right side of the 'Ophthalmologische Untersuchung' bullet point and point towards the top callout. Another two red lines originate from the right side of the 'MRI Orbita: Befallsmuster' bullet point and point towards the bottom callout.

Orbita/Adnexa

Therapie Intraoculäre Lymphome

Systemische Therapie bei Primärem ZNS Lymphom

Hochdosierte Chemotherapie (MATRIX-Schema)
plus ASCT:

- Mtx >3g/m² alle 2 Wo; 6 Zyklen

Lokal kombiniert mit systemischer ZNS-gängiger Therapie

- Mtx iv kombiniert mit 30Gy RT hintere Anteile Augen oder 20 Gy ganzes Auge, beidseits
- Intravitreal Mtx oder Rituximab plus RT bds

Zusammenfassung

- Lymphome von Orbita/Adnexe sind meist indolente MALT Lymphome
- Lokale Massnahmen haben ein hohes kuratives Potential
- Intraokuläre Lymphome primär oder sekundär sind aggressive Lymphome mit ungünstiger Prognose
- Systemische Therapie kombiniert mit lokalen Massnahmen sind die Grundlage für einen kurativen Therapieansatz

