

# Bilateral Konjonktival Ekstranodal Marjinal Zon Lenfomasında Rituksimab-Bendamustin Tedavisi ile Kalıcı Remisyon

## Durable Remission After Rituximab–Bendamustine Therapy in Bilateral Conjunctival Extranodal Marginal Zone Lymphoma

Aslı ODABAŞI GİDEN<sup>ID</sup>

Ordu Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniđi, Ordu, Türkiye

### Sayın Editör,

Oküler adneksal lenfomalar (OAL); orbita, konjonktiva, lakrimal bez ve göz kapaklarından köken alan heterojen bir lenfoid neoplazi grubunu oluştururlar. Tüm non-Hodgkin, lenfomaların yaklaşık %1–2’sini oluşturmakta olup oküler adneksin en sık görülen primer malign tümörleridir (1,2). Mukozaya ilişkili lenfoid doku (MALT) kökenli ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma (ENMZL), primer oküler adneksal lenfomaların yaklaşık %70–80’ini oluşturarak en sık görülen histolojik alt tiptir (1–3). Hastalık çoğunlukla indolan seyirli olup uzun dönem prognozu oldukça iyidir. Bununla birlikte bilateral konjonktival tutulum nadir görülmekte ve özellikle tedavi seçimi açısından önemli klinik güçlükler oluşturabilmektedir (4).

Üç aydır persistan bilateral konjonktival eritem yakınması bulunan 50 yaşındaki kadın hasta, göz hastalıkları polikliniğine başvurdu (Şekil 1). Başlangıç görme keskinliği ölçümlerine ait verilere retrospektif kayıtlar nedeniyle ulaşılamamıştır. Bununla birlikte, oftalmolojik değerlendirmelerde konjonktival lezyonlar dışında ek oküler patoloji saptanmamıştır. Hastanın öz geçmişinde malignite, otoimmün hastalık, kronik enflamatuvar hastalık veya immünsupresyona neden olabilecek herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı. Hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü serolojileri negatif olarak saptandı. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyleri normal sınırlarda bulundu.



Şekil 1. İlk başvuru sırasında bilateral konjonktival tutulum.

**Makale atfı:** Odabaşı Giden A. Bilateral konjonktival ekstranodal marjinal zon lenfomasında rituksimab-bendamustin tedavisi ile kalıcı remisyon. LLM Dergi 2026;10(2):25-28.

### Yazışma Adresi

Aslı ODABAŞI GİDEN

Ordu Devlet Hastanesi,  
Hematoloji Kliniđi,  
Ordu, Türkiye

Geliş: 04.08.2026 - Kabul: 11.08.2026

E-posta: aslimodabasi@gmail.com



**Şekil 2.** Tedavi sonrasında bilateral konjonktival lezyonların tamamen gerilemesi.

Konjonktival lenfoma ön tanısıyla her iki gözden konjonktival kitle eksizyonu ve biyopsi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda MALT tipi ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma tanısı doğrulandı. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde CD20 pozitifliği ile birlikte CD5, CD10 ve BCL6 negatifliği saptanarak ENMZL tanısı desteklendi (5,6).

Hastanın Ann Arbor evreleme sistemine göre Evre IE hastalığı olduğu değerlendirildi. Hastanın 50 yaşında olması, Ann Arbor Evre IE hastalık ve serum LDH düzeyinin normal sınırlarda bulunması nedeniyle MALT-IPI skoru 0 (düşük risk) olarak değerlendirildi. Orbita manyetik rezonans görüntülemesinde patolojik bulgu izlenmedi. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ve gastrointestinal endoskopiye içeren sistemik evreleme sonucunda ekstraoküler tutulum saptanmadı. Fizik muayenede periferik lenfadenopati veya hepatosplenomegali izlenmedi. Lokalize Evre IE hastalık olarak değerlendirilmesi ve fizik muayene, laboratuvar ile görüntüleme bulgularında kemik iliği tutulumunu düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmaması nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapılmadı.

Bilateral konjonktival tutulumun bulunması, her iki gözün radyoterapi alanına girecek olması ve buna bağlı gelişebilecek kuru göz sendromu, katarakt, keratopati ve radyasyon retinopatisi gibi geç dönem oküler toksisitele- rin önlenmesi amacıyla lokal radyoterapi yerine sistemik immünokemoterapi tercih edildi (7). Hastaya altı kür rituksimab ve bendamustin (R-B) tedavisi uygulandı. Her kür öncesinde yapılan oftalmolojik değerlendirmelerde konjonktival infiltrasyonun kademeli olarak gerilediği gözlen- di ve altıncı kür sonunda tam klinik remisyona elde edildi (Şekil 2). Tedavi süresince infüzyon reaksiyonu, grade  $\geq 3$  hematolojik toksisite veya ciddi enfeksiyon gelişmedi. Hasta 42 aylık takip süresince lokal veya sistemik nüks izlen- meksizin sürekli tam remisyonda izlenmektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Marjinal zon lenfoma (MZL), nodal veya ektranodal dokulardaki marjinal zon B hücrelerinden köken alan indolent seyirli bir B hücreli non-Hodgkin lenfomadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre splenik, nodal ve ektranodal olmak üzere üç alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar arasında en sık görülen alt tip ektranodal marjinal zon lenfoması olup çoğunlukla kronik antijenik uyarana maruz kalan tükrük bezleri, tiroid, akciğer, mide ve oküler adneks gibi dokularda gelişmektedir (1,8).

Oküler adneks yerleşimli ektranodal marjinal zon lenfoması, primer oküler adneks lenfomalarının en sık görülen alt tipini oluşturmakta ve olguların yaklaşık %70-80'inden sorumlu olmaktadır (1-4). Hastalık genellikle ağrısız, yavaş büyüyen, somon renginde veya eritemli konjonktival infiltrasyon şeklinde ortaya çıkar. Tanının temelini histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme oluşturmaktadır. Sunulan olguda CD20 pozitifliği ile birlikte CD5, CD10 ve BCL6 negatifliği saptanmış olup bu immünofenotip ektranodal marjinal zon lenfoması için tipiktir ve mantle hücreli lenfoma, folliküler lenfoma ile kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma gibi diğer küçük B hücreli lenfomalardan ayırıcı tanıda önemli rol oynamaktadır (5,6).

Ektranodal marjinal zon lenfomasının patogenezinde kronik antijenik uyarının önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle bazı Avrupa ülkelerinde *Chlamydia psittaci* enfeksiyonu ile oküler adneks MALT lenfoması arasında ilişki gösterilmiş ve seçilmiş hastalarda doksisisiklin tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9,10). Bununla birlikte bu ilişkinin coğrafi farklılıklar gösterdiği ve tüm popülasyonlarda doğrulanmadığı bilinmektedir. Sunulan olguda *Chlamydia psittaci* araştırılmamış olup bu test merkezimizde rutin olarak uygulanmamaktadır. Ayrıca hastada otoimmün hastalık öyküsü bulunmamaktadır; viral serolojik incelemeler negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu durum çalışmanın başlıca kısıtlılıklarından biri olmakla birlikte, olgunun klinik yönetimini değiştirecek bir bulgu saptanmamıştır.

Oküler adneks MALT lenfoması çoğu olguda lokalize evrede tanı almakta olup uzun dönem prognozu oldukça iyidir. Lokalize hastalıkta beş yıllık genel sağkalım oranları %90'ın üzerinde bildirilmektedir (7,11).

Her ne kadar MALT-IPI ve MZL-IPI gibi prognostik indeksler ektranodal marjinal zon lenfomasında risk sınıflandırması amacıyla geliştirilmiş olsa da lokalize Ann Arbor Evre IE oküler adneks hastalığında klinik kullanımları sınırlıdır. Sunulan olgu; 50 yaşında olması, Ann Arbor Evre IE hastalık ve normal serum LDH düzeyi nedeniyle MALT-IPI'ye göre düşük risk grubunda (MALT-IPI skoru: 0) değerlendirilmiştir. Yapılan tetiklerde PET-BT'de sistemik tutulum saptanmaması ve  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyinin normal sınırlarda olması da düşük tümör yükünü desteklemektedir. Bu nedenle tedavi kararı prognostik indekslerden çok bilateral tutulumun varlığı ve uygulanacak tedavinin uzun dönem toksisite profili dikkate alınarak verilmiştir.

Lokalize oküler adneks MALT lenfomasında radyoterapi uzun yıllardır standart tedavi olarak kabul edilmekte ve %90'ın üzerinde lokal kontrol oranları sağlamaktadır (7). Bununla birlikte özellikle bilateral göz tutulumu bulunan hastalarda her iki orbita ve konjonktivanın ışınlanmasını gerektirmesi nedeniyle kuru göz sendromu, keratit, katarakt, retinopati, lakrimal bez disfonksiyonu ve diğer geç dönem oküler komplikasyonlar önemli klinik sorunlara yol açabilmektedir (7). Bu nedenle son yıllarda özellikle bilateral hastalıkta sistemik tedavi seçenekleri giderek daha fazla gündeme gelmektedir.

Alternatif tedavi seçenekleri arasında rituksimab monoterapisi, düşük doz radyoterapi, doksisisiklin tedavisi ve seçilmiş olgularda *watch-and-wait* yaklaşımı bulunmaktadır. Rituksimab monoterapisi düşük toksisite profiline sahip olmakla birlikte tam remisyon oranları ve yanıt süresinin kombine immünokemoterapiye göre daha düşük olduğu, ayrıca nüks oranlarının daha yüksek seyrettiği bildirilmektedir. Doksisisiklin tedavisi yalnızca *Chlamydia psittaci* ile ilişkili olgularda önerilmekte olup coğrafi farklılıklar nedeniyle etkinliği değişkenlik göstermektedir (10). *Watch-and-wait* yaklaşımı ise aktif bilateral konjonktival hastalıkta uygun bir seçenek değildir. Bu nedenle bilateral ve semptomatik hastamızda bu tedavi seçenekleri yerine sistemik immünokemoterapi tercih edilmiştir.

Bendamustin ve rituksimab kombinasyonu günümüzde indolent B hücreli lenfomaların ve MALT lenfomalarının tedavisinde en etkili ve en iyi tolere edilen rejimlerden biri olarak kabul edilmektedir. Rummel ve arkadaşlarının faz III çalışmasında bendamustin-rituksimab tedavisi, R-CHOP ile karşılaştırıldığında benzer genel yanıt oranları (%93'e karşı %91), daha yüksek tam remisyon oranları (%40'a karşı %30), anlamlı derecede daha uzun progresyonsuz sağ-

kalım (69.5 aya karşı 31.2 ay) ve daha düşük hematolojik toksisite sağlamıştır (12). Benzer şekilde Salar ve arkadaşlarının prospektif MALT2008-01 çalışmasında ilk basamak bendamustin-rituksimab tedavisi uygulanan MALT lenfomalı hastalarda yüksek tam remisyon oranları, uzun süreli hastalık kontrolü ve iyi tolere edilen bir güvenlik profili bildirilmiştir (13). Buna rağmen bilateral konjonktival ektranodal marjinal zon lenfomasında bu tedavi yaklaşımına ilişkin yayınlar halen oldukça sınırlıdır.

Sunulan olguda bilateral konjonktival tutulum ve bilateral radyoterapiye bağlı gelişebilecek geç dönem oküler toksisite riskinin azaltılması amacıyla, ayrıca olası subklinik sistemik hastalığın da tedavi edilmesi hedeflenerek sistemik rituksimab-bendamustin tedavisi tercih edilmiştir. Tedavi süresince ciddi hematolojik toksisite, infüzyon reaksiyonu veya ciddi enfeksiyon gelişmemiştir. En önemlisi hasta, 42 aylık takip süresince tam klinik remisyonda kalmış ve lokal ya da sistemik nüks gözlenmemiştir. Bu olgu, rituksimab-bendamustin kombinasyonunun seçilmiş bilateral konjonktival ektranodal marjinal zon lenfoması olgularında yalnızca etkili bir tedavi seçeneği olmadığını, aynı zamanda uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilen güvenilir bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu bulgular tek bir olguya dayanmakta olup, sistemik immünokemoterapinin bilateral oküler adneks MALT lenfomasındaki yerini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bilateral konjonktival ektranodal marjinal zon lenfoması nadir görülen ancak ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gereken bir klinik antitedir. Persistan konjonktival eritem veya kitle ile başvuran hastalarda erken biyopsi ve histopatolojik değerlendirme tanının gecikmesini önleyebilir. Sunulan olguda sistemik evreleme sonucunda lokalize hastalık saptanmış, bilateral tutulum nedeniyle radyoterapiye bağlı gelişebilecek uzun dönem oküler toksisiteler göz önünde bulundurularak rituksimab-bendamustin tedavisi tercih edilmiştir. Tedavinin iyi tolere edilmesi ve 42 aylık takip süresince tam remisyonun korunmuş olması, seçilmiş bilateral konjonktival ENMZL olgularında rituksimab-bendamustin kombinasyonunun radyoterapiye etkili ve kalıcı bir alternatif oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın bilateral oküler adneks MALT lenfomasındaki yerini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### YAPAY ZEKA DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zeka destekli araçlardan yararlanılmıştır. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

## HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 2009;114(3):501-10. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195453>
2. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):170-84. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213350.49767.46>
3. Johansson P, Eckstein A, Küppers R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1264. <https://doi.org/10.3390/cancers14051264>
4. Bayraktar S, Stefanovic A, Lossos IS. Primary Ocular Adnexal MALT Lymphoma: Single Institution Experience in a Large Cohort of Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(3):291-6.
5. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995;102(12):1994-2006. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(95\)30764-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(95)30764-6)
6. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, Kondo E, Ohara N, et al. Clinical, histopathological, and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 2001;14(7):641-9. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880366>
7. Martinet S, Ozsahin M, Belkacémi Y, Landmann C, Poortmans P, Oehler C, et al. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: A Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):892-8. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04159-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04159-7)
8. Cogliatti SB, Bargetzi MJ, Bertoni F, Hitz F, Lohri A, Mey U, et al. Diagnosis and treatment of marginal zone lymphoma. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14381. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14324>
9. Yoo C, Ryu MH, Huh J, Park JH, Kang HJ, Ahn HS, et al. Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas in Korea. *Am J Hematol* 2007;82(9):821-3. <https://doi.org/10.1002/ajh.20962>
10. Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, Resti AG, Politi LS, Cortelazzo S, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: A multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(19):1375-82. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj373>
11. Kim SY, Lee WS, Oh SY, Yang DH, Kim HJ, Park SK, et al. Relapse in patients with limited-stage ocular adnexal lymphoma treated by chemoimmunotherapy: Extended follow-up of a phase 2 study. *Cancer Med* 2022;11(14):2817-23. <https://doi.org/10.1002/cam4.4639>
12. 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 indolent and mantle-cell lymphomas. *Lancet* 2013;381(9873):1203-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2)
13. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolas C, Bargay J, Muntanola A, et al. First-line response-adapted treatment with bendamustine and rituximab in patients with MALT lymphoma. *Lancet Haematol* 2014;1:e104-e11. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00021-0)