



Oküler Adneksal Lenfomalı Olgularda Klinik Bulgular ve Tedavi Sonuçları

Clinical Findings and Treatment Results in Ocular Adnexal Lymphomas

Feyza Çalış*, Kaan Gündüz*, Işın Kuzu**, Esra Erden**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Oküler adneksal lenfomalı (OAL) olgularımızda klinik özellikler ve tedavi sonuçlarımızı değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ekim 1998 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji servisinde tanı alarak tedavi yapılan oküler adneksal lenfomalı 26 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 16'sı kadın, 10'u erkek olup yaş ortalaması 61,6 (27-76) idi. On olguda konjonktiva, 8 olguda orbita, 3 olguda kapak, 3 olguda lakrimal gland ve 2 olguda konjonktiva-orbita tutulumu mevcuttu. Genel olarak tanı amaçlı insizyonel biyopsi/subtotal eksizyon uygulandı. Tümörün total olarak çıkarılabildiği olgularda total eksizyon yapıldı. Histopatolojik olarak tüm olgularda B hücreli non-Hodgkin lenfoma tespit edildi. On dokuz olguda orbitaya eksternal radyoterapi verildi. Dört olguda göz dışı sistemik tutulum mevcut olduğu için kemoterapi uygulandı. Bir olguda radyoterapi sonrası izlem sürecinde sistemik tutulum nedeniyle kemoterapi verildi. Üç olguda total eksizyonel biyopsi dışında ek tedavi uygulanmadı. Ortalama 27 (2-72) aylık izlemede bir olguda orbitada nüks izlendi ve kemoterapi uygulandı. İzlem süresi sonunda beş olguda radyoterapiye bağlı keratopati izlendi. Bir olgu intrakranial tutulum sonucu ex oldu.

Sonuç: OAL'ler uygun tedavi ile iyi prognoza sahiptir. Doku tanısını takiben sadece göz çevresinde tutulum olan lenfomalarda radyoterapi, sistemik tutulum varlığında kemoterapi tercih edilmelidir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 374-8)

Anahtar Kelimeler: Oküler adneksal lenfoma, radyoterapi, kemoterapi, rituximab

Summary

Objectives: To evaluate the clinical characteristics and treatment results in patients who were diagnosed to have ocular adnexal lymphoma (OAL).

Materials and Methods: We retrospectively evaluated twenty-six patients with OAL who were diagnosed and treated in the Oncology Service, Department of Ophthalmology, Ankara University School of Medicine, between October 1998 and 2011.

Results: There were 16 women and 10 men. The mean age was 61.6 (range: 27-76) years. The tumor affected the conjunctiva in 10 patients, the orbit in 8 patients, eyelids in 3 patients, the lacrimal gland in 3 patients, the conjunctiva and the orbit in 2 patients. A diagnostic incisional biopsy or subtotal tumor excision was generally performed. Total surgical excision, if possible, was performed in some cases. Histopathologically, all the tumors were diagnosed as B cell non-Hodgkin lymphoma. External beam radiotherapy (EBRT) was given in 19 patients, and chemotherapy in three patients because of systemic involvement. Combination of EBRT and chemotherapy was given in two patients. Three patients underwent total surgical excision. Orbital recurrence was detected in one patient during the mean follow-up period of 27 months (range: 2-72 months). At the end of the follow-up period, five cases developed keratopathy secondary to radiotherapy. One patient died from intracranial lymphoma involvement.

Conclusion: OALs usually have favorable prognosis with congenial treatment. EBRT is the preferred treatment in localized periorbital disease, and chemotherapy is used in cases with systemic involvement. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 374-8)

Key Words: Ocular adnexal lymphoma, radiotherapy, chemotherapy, rituximab

Giriş

Oküler adneksal lenfoma (OAL), göz ve çevresinde görülür. Orbita tümörleri içinde görülme sıklığı %5-%14 arasındadır.¹⁻³ En sık görülen primer malign orbita tümörüdür. OAL; orbita, kapak, konjonktiva veya lakrimal gland kökenli olabilir ve birden çok doku aynı anda tutulabilir. OAL benign lenfoid hiperplazi, atipik lenfoid hiperplazi ve malign lenfomadan oluşan bir spektrumu içerir.

Revised European American Lymphoma (REAL) sınıflamasına göre en sık görülen lenfoma tipi, ektranodal marjinal zon lenfomadır (MALT-mucosa associated lymphoid tissue). Daha sonra sırasıyla diffüz büyük hücreli lenfoma (DLBCL), mantle cell lenfoma (MCL), folliküler lenfoma (FL) ve lenfoplazmositik hiperplazi (LPL) görülmektedir.¹ EMZL (MALT), EL (ektranodal lenfoma), LPL düşük dereceli lenfomalar iken DLBCL ve MCL agresif seyirli lenfoma tipleridir. En iyi prognoz EMZL, en kötü prognoz DLBCL'dedir.

Olguların yaklaşık %30-%40'ında perioküler lenfoma tanısı takiben 5-10 yıl içinde sistemik tutulum oluşabilmektedir. Oküler adneksal lenfomaların büyük çoğunluğu non-Hodgkin evre 1-E düşük grade B hücreli lenfoma şeklinde görülmektedir.^{2,3} %80 B, %14 T, %6 natural killer (NK) hücrelidir.

Çalışmamızda kliniğimizde değerlendirilerek OAL tanısı alan 26 olgunun klinik özellikleri ve tedavi sonuçları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ekim 1998 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji servisinde OAL tanısı alan 26 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların lenfoma tanısı aldığı yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tutulumun tek veya çift taraflı oluşu, tanı aşamasındaki klinik evresi, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, ön segment ve arka segment muayene bulguları değerlendirildi. Tümör lokalizasyonu klinik ve radyolojik yöntemlerle [Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MR)] belirlendi. Olgularda, tanı amaçlı genel olarak insizyonel biyopsi/subtotal eksizyon uygulandı. Tümörün tam olarak çıkarılabildiği olgularda total eksizyon yapıldı. Eksize edilen tümör dokuları histopatolojik olarak incelendi ve sınıflandı. Biyopsi sonrasında sistemik tutulum araştırıldı. Bu amaçla önceleri toraks-abdominal BT, tam kan sayımı, periferik yayma yapılırken son zamanlarda FDG18 PET-CT standart kullanıma girmiştir. Sistemik tutulum varlığına göre tedavi planlandı.

Cerrahi sonrası sadece göz ve çevresinde lenfoma tutulumu olan olgularda eksternal radyoterapi, eşlik eden sistemik tutulum varlığında ise kemoterapi uygulandı. Kemoterapide Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon (CHOP) protokolü uygulandı. CHOP kemoterapisinin 1. gününde 750 mg/m² intravenöz siklofosfamid, 1,4 mg/m² (maksimum 2 mg) intravenöz bolus vinkristin, 50 mg/m² doksorubisin ve 1.-5. günler arasında 100 mg/gün oral prednizon verilmektedir.

Bulgular

Olguların 16'sı kadın, 10'u erkek olup yaş ortalaması 61,6 (27-76) idi. Çeşitli demografik, klinik ve tedavi bulguları Tablo

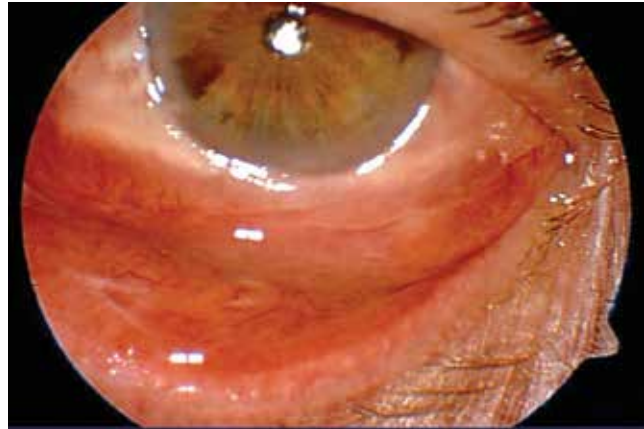
1'de verilmiştir. On olguda konjonktiva (Resim 1), 8 olguda orbita (Resim 2a, 2b), 3 olguda kapak, 3 olguda lakrimal bez ve 2 olguda konjonktiva-orbita tutulumu mevcuttu. Toplam 13 olguda orbita, 12 olguda konjonktiva ve 3 olguda kapak tutulumu vardı. Hiçbir olguda iris ve/veya koroidal lenfoma izlenmedi. Üç olguda bilateral tutulum mevcuttu.

Lezyon lokalizasyonu, büyüklüğü ve infiltrasyon derinliğini değerlendirmek amacıyla tüm olgularda radyolojik inceleme yapıldı (BT, MRG). BT'de lenfomalar çoğu olguda homojenik yapıda, düzensiz sınırlı, çevre dokuların şeklini alan (molding) kitle şeklindeydi (Resim 2b). Kemik yıkımı hiç bir olguda izlenmedi. MRG'de çoğu olguda düzensiz sınırlı T1 ağırlıklı kesitlerde hipo-izointens, T2 ağırlıklı kesitlerde izo-hiperintens görünüm mevcuttu (Resim 3a, 3b). Gadolinyum enjeksiyonu sonrası kontrast tutulumu (orta-belirgin) mevcuttu. Tümör, göz küresi kemik yapı ve çevre dokuların şeklini alan konfigürasyondaydı (molding).

On dört olguda total eksizyonel, 5 olguda subtotal eksizyonel, 7 olguda insizyonel biyopsi yapıldı (Resim 4a-c).

Histopatolojik olarak tüm olgularda B hücreli non-Hodgkin lenfoma tespit edildi (Resim 2c). Lenfoma alt tiplerine bakıldığında 20 olguda ektranodal marjinal zon (EMZL, MALT lenfoma), 2 olguda küçük lenfositik, iki olguda diffüz büyük hücreli lenfoma (DLBCL), bir olguda mantle cell, bir olguda folliküler lenfoma saptandı. Histopatolojik incelemede tüm olgularda CD-20 ile pozitif boyanma tespit edildi (Resim 2d). On dokuz olguya orbital eksternal radyoterapi verildi. Radyoterapi, MALT lenfomalı olgularda 30 Gy; malign lenfomalı olgularda ise 40 Gy dozunda uygulandı (Resim 4a-c). Üç olguda göz dışı sistemik tutulum mevcut olduğu için kemoterapi uygulandı. Bir olguda radyoterapiyi takiben gelişen sistemik tutulum nedeniyle kemoterapi verildi. Üç olguda hasta kaynaklı olarak total eksizyon sonrası ek tedavi yapılmadı. Ancak bu olgularda nüks gözlenmedi.

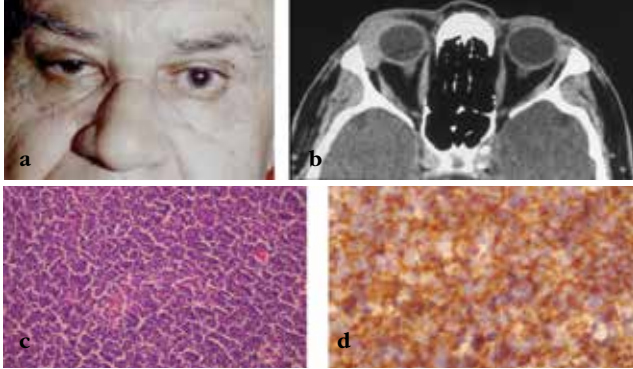
Ortalama 27 (2-72) aylık izlem süresi sonunda beş olguda radyoterapiye bağlı keratopati ve kuru göz izlendi. Tüm olgular sistemik yönden sağlıklıydı ve DLBCL lenfoması olan bir olgu oküler tutulumdan 6 ay sonra, intrakranial tutulum olması sonucu ex oldu.



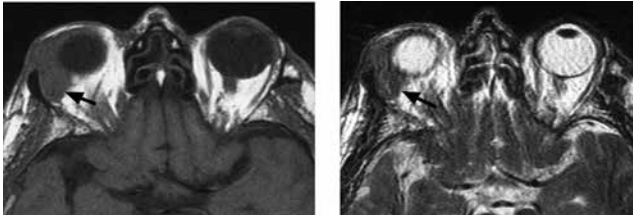
Resim 1. Konjonktivada lenfomaya bağlı tutulum (salmon patch-somon balığı lekesi)

Tartışma

OAL, her yaş grubunda görülmele beraber 50 ve 60 yaşlarında görülme sıklığı artmaktadır ve kadın cinsiyette görülme sıklığı daha fazladır (1,5-2/1).⁴ Çalışmamızda da olguların %61,5'i, 60 yaş üzerinde ve kadın cinsiyettedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yaş ortalaması; Sosyal ve ark. tarafından 54,6 yıl, Pazarlı ve ark. tarafından ise 56 yıl olarak



Resim 2. a) Yetmiş bir yaşında sağ orbita-lakrimal bez lenfoması olan erkek hastada sağ üst göz kapağında ödem ve pitoz izleniyor. **b)** Aksiyel kesitli orbita BT'de lakrimal bezi tutulumu gösteren, göz küresi ve orbita kemiklerinin şekline uyan lenfoma kitlesi (molding) izleniyor. **c)** Aynı hastadan yapılan insizyonel biopside küçük lenfoma hücrelerinden oluşan diffüz sellüler infiltrasyon izleniyor (Hematoksilen-eosin, x200). **d)** CD-20 ile lenfoma hücrelerinin kuvvetli boyanma gösterdiği izleniyor (CD, x400)



Resim 3. a) Orbita-lakrimal bez lenfoması olan bir olguda T1- ağırlıklı aksiyel orbita MRG'sinde göz dışı kas ve serebral gri madde ile izointens lenfoma kitlesi izleniyor. Kitle göz küresi ve orbita kemiklerinin şekline uyuyor (molding). **b)** Orbita-lakrimal bez lenfoması olan bir olguda T2- ağırlıklı aksiyel orbita MRG'sinde göz dışı kas ve serebral gri madde ile izointens lenfoma kitlesi izleniyor



Resim 4. a) Yetmiş iki yaşında kadın hastada üst orbitayı tutan lenfomaya bağlı bulbusta aşağı itilme ve proptozis izleniyor. Sol göz geçirilmiş vitreoretinal cerrahiye bağlı olarak absolu. **b)** Koronal kesitli T2 ağırlıklı MRG'de üst orbitayı tutan izointens lenfoma kitlesi izleniyor. **c)** Subrotal tümör eksizyonu ve eksternal radyoterapiden (40Gy) 6 ay sonra orbita lenfomasının regrese olduğu; proptozis ve bulbusta aşağı itilmenin kaybolduğu izlenmektedir

bildirilmiştir.^{5,6} Literatürde lenfoma görülme sıklığı adneksal yapılar içinde en fazla orbitada tanımlanmaktadır. Çalışmamızda da 13/26 (%50) olguda orbita, 12/26 (%46) olguda konjonktiva, 3/26 (%11) olguda kapak tutulumu mevcuttu. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi tutulumun en sık görüldüğü yer orbitadır.⁵

Oküler adneksal lenfomalar büyük çoğunlukla non-Hodgkin türündedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ektranodal tutulumun yüksek oranda non-Hodgkin türünde olduğu bildirilmiştir.⁵ Bizim çalışmamızda da olguların tümünde non-Hodgkin lenfoma saptanmıştır. Literatürde OAL'nin çoğunlukla düşük dereceli gruplarının görüldüğü bildirilmiştir.⁷ Bizim çalışmamızda olguların çoğu düşük dereceli lenfomalardan biri olan MALT lenfoma türündeydi. Yine ülkemizde Sosyal ve ark.'nın⁵ çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur.

Oküler adneksal lenfomaların etyopatogenezinde kronik enfeksiyon ve/veya otoimmün hastalıkların rol oynayabileceği

Tablo 1. Oküler Adneksal Lenfomalı 26 Olguda Klinik Özellikler

Klinik Özellik	Hasta Sayısı	
Yaş	<60	10
	>60	16
Cinsiyet	Kadın	16
	Erkek	10
Tutulmuş Yeri	Sağ	11
	Sol	13
Anatomik Lokalizasyon	Bilateral	2
	Konjonktiva	12
	Orbital yumuşak doku	10
Tedavi	Kapak	3
	Lakrimal bez	3
	Cerrahi eksizyon	3
	Radyoterapi	19
Nüks	Kemoterapi	3
	Radyoterapi + Kemoterapi	1
	Lokal + Sistemik	1

belirlenmiştir. OAL'li hastaların bazılarında Chlamydia psittaci ve Helicobacter pylori izole edilmiştir.⁷ Bu olgularda tedavide oral doksisisiklin (2x100 mg/3 hafta) kullanılabilir.⁸ Kötü diferansiye lenfomalarda 3. kromozomda trizomi ve/veya t (11;18) ve t (1;14) kromozomal translokasyonu tanımlanmıştır. İyi diferansiye MALT tipi lenfomalarda ise bcl-6 ve p53 gen mutasyonu tespit edilmiştir.⁹

Non-Hodgkin lenfomalar BT ile homojen kitleler olarak izlenmektedir. Orbita BT/MRG'de OAL orbita kemikleri ve bulbusun şekline uyan bir görünüm sergiler (molding). MR'de T1 kesitlerde göz dışı kas ve beyin gri cevher dokusuna göre hipointens veya orta-izointens, T2 kesitlerde izo-hiperintens olarak izlenmektedir. Gadolinium enjeksiyonu sonrasında lenfoid tümörlerde belirgin kontrast tutulumu görülmektedir. OAL'larda kemik destrüksiyonu genellikle görülmez, ancak bazı agresif seyirli diffüz büyük hücreli lenfomalarda orbita duvarlarında erozyon görülmektedir.¹⁰⁻¹²

Orbita kemikleri ve bulbusun şekline uyan kitle görünümü (molding) lenfoma dışında orbita pseudotümör tipi olan dakrioadenitlerde ve metastatik lezyonlarda da görülmektedir. Oküler adneksal lenfomanın ayırıcı tanısında dakrioadenit, orbital inflamasyon, metastaz, orbital psödötümör düşünülmelidir.¹³

Oküler adneksal lenfoma tanısı alan hastaların tedavi kararı sistemik değerlendirme sonrasında verilir. Sistemik tutulum varlığını değerlendirmek amacıyla (FDG)18 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-CT) kullanılmaktadır.¹⁴ Sistemik yayılım tespit edildiğinde kemoterapi veya kombine kemoterapi ve orbita radyoterapisi tercih edilmelidir.^{15,16}

Perioküler lenfomalarda eksternal radyoterapi lokal tümör kontrolünde %97 oranında etkilidir. Kullanılması gereken doz genellikle düşük grade OAL'de 24-36 Gy, yüksek grade OAL'de 30-40 Gy olarak önerilmektedir.¹⁷ Radyasyon tedavisine bağlı dermatit (%78), konjonktivit (%16), kornea komplikasyonları (%19), kseroftalmi (%14-%35), retina komplikasyonları (%4), ve katarakt oluşumu (%10-%53) gelişebilmektedir. Kullanılan nisbeten düşük radyasyon dozu ile minimal komplikasyon oranı ve lokal tümör kontrolü sağlanmaktadır.¹⁸ Kliniğimizde OAL tedavisinde %73 oranında eksternal radyoterapi uygulanmış olup izlem süresince hiçbir olguda nüks saptanmamıştır. Yan etki olarak sıklıkla keratopati ve kuru göz izlenmiştir.

Yapılan bir klinik çalışmada perioküler evre 1-E lenfoma olgularında radyoterapi ile kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanan olgular karşılaştırılmıştır. Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Perioküler lezyonların tedavisinde ilk seçenek olarak radyoterapinin tercih edilebileceği belirtilmiştir.¹⁹

Sistemik tutulumda uygulanan kemoterapi rejimlerinde sıklıkla siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon (CHOP) ya da siklofosfamid, meklorektamin, prokarbazin, vinkristin ve prednizolon (C-MOPP) tercih edilmektedir. Tedavi 3-4 haftalık aralıklarla 6 kür şeklinde uygulanmaktadır. Kemoterapiye bağlı nötropeni, anemi, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ile ilaç toksisitesine bağlı yan etkiler görülebilmektedir.^{20,21} Sistemik tutulumu olan dört olgumuzda kemoterapi rejimi CHOP protokolü şeklinde uygulanmış, izlem süresince dört olgudan birinde nüks izlenmiştir.

Ben Simon ve ark. yaptıkları çalışmada, ileri yaştaki OAL olgularında, dört kür şeklinde total 600 mg dozunda tek tedavi ajanı olarak oral klorambusil uygulamış ve %79 başarı elde etmişlerdir, ancak %12 oranında nüks saptamışlardır.²² Song ve ark. yaptıkları çalışmada oküler adneksal ekstranodal marjinal zon lenfomalı 21 olguda, radyoterapinin oftalmolojik yan etkileri nedeniyle ilk tedavi rejimi olarak siklofosfamid, vinkristin, prednizolon (CVP) protokolü uygulamış ve %76,2 tam remisyon elde etmişlerdir, ortalama 58 aylık izlemde iki olguda ekstraorbital, beş olguda lokal rekürrens izlenmiştir. Lokal rekürrens olan olgularda 30 Gy radyoterapi uygulanmıştır.²³

Günümüzde anti-CD20 monoklonal antikor Rituksimab'ın (Mabthera) B hücreli non-Hodgkin lenfoma ve B hücreli kronik lenfositik lösemi gibi lenfoid malignansilerde etkinliği gösterilmiştir. Rituksimab, fare/insan kimerik Ig(1)-kappa monoklonal antikor olup malign ve normal B lenfositlerin CD20 antijenine bağlanmaktadır. CD20 pozitif malign B hücreleri kompleman bağımlı sitotoksikite ile apoptoza uğramaktadır.²⁴ Nüks görülen non-Hodgkin lenfoma olgularında dört hafta süreyle haftada bir kez intravenöz 375 mg/m² Rituksimab uygulaması sonrası hastaların yarısında pozitif klinik cevap izlenmiştir. Hematolojik yan etkiler ve sekonder enfeksiyonların daha az olması, ilaca toleransın iyi olması nedeniyle Rituksimab tedavisi güvenilir olarak değerlendirilmiştir.

Rituksimab değişik ülkelerde endikasyonları değişmekle beraber refrakter veya nüks eden CD20 pozitif folliküler non-Hodgkin lenfoma ve en agresif form diffüz büyük hücreli B tipi lenfomada CHOP protokolü ile beraber kullanılmaktadır.^{25,26} Rigacci ve ark. yaptıkları çalışmada düşük grade OAL'li dokuz olguda ilk aşamada rituksimab ve klorambusil kombinasyon tedavisi uygulamıştır. Sekiz olguda tam remisyon (%89), bir olguda kısmi remisyon izlenmiştir. Ortalama 25 aylık izlem sonrası hastalıkta ilerleme ya da yan etki izlenmemiştir.²⁷

Bir diğer yenilik lenfoma tedavisinde radyoimmünoterapi uygulamasıdır. Bu amaçla 90Y ibritumomab tiuxetan "Zevalin" ve ¹³¹I tositumomab "Bexxar" kullanılmaktadır. Bu tedavi yüksek enerjili radyonüklid ajanların tümör selektif CD20 monoklonal antikor ile kombinasyonundan oluşmaktadır. Her iki radyofarmasötik ajanla ortalama %60-%80 olumlu cevap alınabilmektedir. En önemli yan etkileri kemik iliği supresyonudur.²⁸⁻³⁰

Sonuç olarak OAL'lerde doku tanısını takiben uygun tedavi ile görme ve yaşam yönünden prognoz iyi olmaktadır. Tedavi protokolu tümör özelliğine bağlı olarak insizyon/subtotal/total eksizyonu izleyerek histopatolojik tanı ardından sistemik inceleme ve tedavi basamaklarından oluşmaktadır. Çalışmamızda antibiyotik tedavisi ve CD-20 antikor ile tedaviler primer tedavi olarak tercih edilmemiştir. Bu konudaki kanıtların artması ile bu yönde tedavilere geçilebilir.

En iyi tedavi etkinliği bilinen ve kanıtlanmış tedavidir. Bu bakımdan literatürle uyumlu olarak perioküler lenfomalarda en iyi tedavi eksternal radyoterapi, sistemik tutulum varlığında ise sistemik kemoterapidir.

Kaynaklar

- Nutting CM, Jenkins CD, Norton AJ, Cree I, Rose GE, Plowman PN. Primary orbital lymphoma. *Hematology J.* 2002;3:14-6.
- Gündüz K, Esmali B. Diagnosis and management of malignant tumors of the eyelids, conjunctiva and orbit. *Expert Review Ophthalmology.* 2008;3:63-75
- Nola M, Lukenda A, Bollmann M, Kalauz M, Petrovecki M, Bollmann R. Outcome and Prognostic factors in ocular adnexal Lymphoma. *Croat Med J.* 2004;45:328-32.
- Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990;21:959-73.
- Soysal HG, Aköz A, Ardiç F. Orbita ve Oküler Adneks lenfomaları. *Türk J Ophthalmol.* 2008;38:69-73.
- Pazarlı H, Yolar M, Yigitsubay U, Oguz V, Ferhanoglu B. Orbita ve oküler adneks lenfomaları. *Türk J Ophthalmol.* 2003;33:435-40.
- Norton AJ. Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae. *Eye (Lond).* 2006;20:1186-8.
- 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 .
- Cohen VM. Treatment options for ocular adnexal lymphoma (OAL). *Clin Ophthalmol.* 2009;3:689-92.
- Chan CC, Smith JA, Shen DF, Ursea R, LeHoang P, Grossniklaus HE. Helicobacter pylori (H.pylori) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol.* 2004;19:1219-26.
- Galièni P, Polito E, Leccisotti A, et al. Localized orbital lymphoma. *Haematologica.* 1997;82:436-9.
- Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye (Lond).* 2006;20:1189-95.
- DePotter P, Shields JA, Shields CL, eds. *MRI of the Eye and Orbit.* Philadelphia: Lippincott; 1995;245-7.
- Gündüz K, Shields CL, Günalp I, Shields JA. Magnetic resonance imaging of unilateral lacrimal gland lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:907-13.
- Valenzuela AA, Allen C, Grimes D, Wong D, Sullivan TJ. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology.* 2006;113:2331-7.
- Martinet S, Ozsahin M, Belkacemi Y, 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;55:892-8.
- Woo JM, Tang CK, Rho MS, Lee JH, Kwon HC, Ahn HB. The Clinical characteristics and treatment results of ocular adnexal lymphoma. *Korean J Ophthalmol.* 2006;20:7-12.
- Bardenstein DS. Ocular adnexal lymphoma: classification, clinical disease, and molecular biology. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:187-97.
- Minehan KJ, Martenson JA Jr, Garrity JA, et al. Local control and complications after radiation therapy for primary orbital lymphoma: a case for low-dose treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:791-6.
- Avilés A, Neri N, Calva A, Huerta-Guzmán J, Cleto S, Nambo MJ. Addition of a short course of chemotherapy did not improve outcome in patients with localized marginal B-cell lymphoma of the orbit. *Oncology.* 2006;7:173-6.
- Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up Study of 114 Patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37: 337-44.
- Bernardini FP, Bazzan M. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:398-401.
- Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, Fox R, McNab AA. Oral chlorambucil for extra-nodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology.* 2006;113:1209-13.
- Song EK, Kim SY, Kim TM, et al. Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19:242-6.
- Shome D, Esmali B. Targeted monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy for lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:414-21.
- Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63:803-43.
- Norton AJ. Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae. *Eye (Lond).* 2006;20:1186-8.
- Rigacci L, Nassi L, Puccioni M, et al. Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol.* 2007;86:565-8.
- Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma: historical perspective and current status. *J Clin Exp Hematop.* 2007;47:43-60.
- Macklis RM. Clinical Radioimmunotherapy and Systemic Targeted Radiopharmaceutical Therapy (STaRT) programs in a radiation oncology environment. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:543-7.