

Diagnostiek en behandeling van oculair adnexale lymfomen

Diagnosis and treatment of ocular adnexal lymphomas

drs. D.S.P. Heidsieck¹, drs. F. Oldenburger², dr. J.P. de Boer³ en dr. P. Saeed⁴

Samenvatting

Oculair adnexale lymfomen betreffen ongeveer 1-2% van alle non-hodgkinlymfomen. Onder meer de orbita, conjunctivae, oogleden en traanklieren kunnen hierbij aangedaan zijn. Het merendeel van deze tumoren zijn B-cel-non-hodgkinlymfomen van het extranodale marginalezone-B-cel (EMZL) of 'mucosa associated lymphoid tissue' (MALT)-type en kenmerken zich door een indolent karakter. Eerstelijnsbehandeling voor oculair adnexale EMZL/MALT-lymfomen bestaat uit radiotherapiebehandeling (24 Gy) en resulteert in volledige remissie bij ongeveer 90% van de patiënten. Hooggradige tumoren, waaronder diffuus grootcellige B-cellymfomen en mantelcellymfomen, kennen een agressiever beloop en dienen te worden behandeld met chemotherapie, rituximab en/of eventueel radiotherapie. De rol van infectieuze bronnen, waaronder *Chlamydia psittaci* bij het ontstaan van oculair adnexale EMZL/MALT-lymfomen, blijft tot op heden controversieel.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:168-73)

Summary

Ocular adnexal lymphomas account for approximately 1-2% of all non-Hodgkin lymphomas. Sites that can be affected include the orbit, conjunctivae, eyelids and lacrimal glands. The majority of these tumors are B-cell non-Hodgkin lymphomas of the extranodal marginal zone B-cell (EMZL), or mucosa associated lymphoid tissue (MALT) type, and are characterized by their indolent behaviour. First line treatment of low grade lymphomas consists of radiotherapy treatment (24 Gy) resulting in complete remission in over 90% of the patients. High grade tumors including diffuse large cell B-cell lymphomas and mantle cell lymphomas are more aggressive and are treated with chemotherapy, rituximab and/or radiotherapy. The current role of infectious etiology of ocular adnexal EMZL/MALT lymphomas remains controversial.

Inleiding

Ongeveer 1-2% van alle non-hodgkinlymfomen betreft een oculair adnexaal lymfoom (OAL), waarbij onder meer de orbita, oogleden, conjunctivae en traanklieren aangedaan kunnen zijn.¹ Bij patiënten ouder dan 60 jaar zijn non-hodgkinlymfomen de meest voorkomende primaire tumoren in de orbitale regio.² Van de groep primaire OALs is ongeveer 80% een non-hodgkin-B-cellymfoom - doorgaans een extranodaal marginalezone-B-cellymfoom (EMZL), ook wel 'mucosa associated

lymfoid tissue' (MALT)-lymfoom genoemd - en wordt gekenmerkt door een indolent beloop.²⁻⁴ Andere minder voorkomende subtypen zijn folliculaire lymfomen, diffuus grootcellige B-cellymfomen en mantelcellymfomen.^{5,6} Ook de meer zeldzame T-cel/'natural killer'-cellymfomen en burkittlymfomen (meestal gezien bij kinderen in endemische gebieden en tevens geassocieerd met immundeficiënties) kunnen voorkomen. Primaire intra-oculaire lymfomen vallen niet onder de groep

¹arts-onderzoeker, Orbitacentrum/afdeling Oogheelkunde, Academisch Medisch Centrum, ²radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Academisch Medisch Centrum, ³internist/hemato-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, ⁴oogarts/orbitachirurg, Orbitacentrum/afdeling Oogheelkunde, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. D.S.P. Heidsieck, arts-onderzoeker, Orbitacentrum/afdeling Oogheelkunde, D2-438, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mailadres: d.s.heidsieck@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: immunotherapie, non-hodgkinlymfoom, orbita, radiotherapie

Keywords: immunotherapy, non-Hodgkin lymphoma, orbit, radiotherapy



Figuur 1. Kenmerkende 'salmon patch'-laesie bij een conjunctivaal marginalezone-non-hodgkinlymfoom ter plaatse van het linkeroog.

oculair adnexale lymfomen, maar behoren tot de extranodale non-hodgkinlymfomen van het centrale zenuwstelsel, waarbij onder meer de hersenen, leptomeningen, ogen en het ruggenmerg primair aangedaan kunnen zijn.⁷ Hodgkinlymfomen komen in principe niet voor in de orbitale regio.⁸

Epidemiologie

De incidentie van OAL's is afhankelijk van de leeftijd, met een incidentie van 0,2 per 100.000 individuen tot de leeftijd van 60 jaar oplopend tot 0,4 per 100.000 individuen vanaf de leeftijd van 60 jaar.^{3,9} OAL's kunnen voorkomen op alle leeftijden, maar presenteren zich doorgaans in de leeftijd tussen 50 en 70 jaar. Over het algemeen komt de aandoening vaker voor bij vrouwen dan mannen met een man/vrouw-ratio van 1:1,4.^{4,10}

Klinische presentatie

Een OAL is doorgaans een primair extranodaal lymfoom, maar kan in sommige gevallen ook een secundaire tumor zijn bij patiënten met een systemisch lymfoom.¹ Bij presentatie blijkt bij ongeveer 20% van de patiënten met een primair EMZL/MALT-OAL sprake te zijn van

een systemisch aanwezig lymfoom.^{11,12} OAL's kunnen voorkomen in verschillende structuren, waaronder de orbita, conjunctivae, oogleden en traanklieren. Structuren die het vaakst zijn aangedaan zijn de orbita (48-64%), de conjunctivae (28-34%) en de oogleden (8-17%). Bij ongeveer 16% van de patiënten is er sprake van een bilaterale aanwezigheid ten tijde van presentatie.¹² Het feit dat een primair EMZL/MALT-OAL zo vaak lokaal en bilateraal aanwezig is, berust mogelijk op het gegeven dat dit specifieke type lymfoom kan ontstaan door chronische stimulatie van antigenen. Deze antigenen kunnen afkomstig zijn van een chronische infectie, bijvoorbeeld *Chlamydia psittaci* of een auto-immuunantigeen zoals het geval is bij M. Sjögren.^{13,14} De klinische kenmerken van een OAL zijn afhankelijk van de locatie waarin deze zich bevindt. Orbitale lymfomen presenteren zich meestal als een geleidelijk groeiende, pijnloze massa, waarbij er sprake kan zijn van proptosis. Visusdaling of diplopie ontbreken regelmatig ondanks de soms relatief grote tumoromvang.¹⁵ Lymfomen gelokaliseerd in de conjunctivae worden vaak ontdekt met een routine spleetlamponderzoek en hebben een typisch 'salmon patch' uiterlijk (zie *Figuur 1*).

Symptomen kunnen een ‘corpus alienum gevoel’, droge en tranende ogen en/of ptosis zijn. Dit zijn symptomen die veel voorkomen bij de oudere populatie en daarom snel gemist kunnen worden. Lymfomen van het ooglid komen minder vaak voor en kunnen incidenteel per toeval worden ontdekt tijdens een blefaroplastiek of ptosis-ingrepen. Symptomen specifiek voor lymfomen van de traanwegen zijn onder andere een tranend oog, zwelling van de traanzakregio en dacryocystitis.¹⁶ De duur van de symptomen alvorens patiënten zich presenteren is gemiddeld ongeveer 6 maanden, maar kan aanzienlijk variëren tussen patiënten.¹⁷

Diagnostiek en stadiëring

Een multidisciplinaire benadering is noodzakelijk bij de diagnostiek en behandeling van een OAL. Een patiënt zal zich na doorverwijzing van de huisarts doorgaans bij de oogarts presenteren. Na het vaststellen van de diagnose oculair adnexaal non-hodgkinlymfoom zal door de internist-hematoloog de verdere staging worden verricht. Vervolgens zullen in multidisciplinair verband met de radiotherapeut-oncoloog de verschillende behandelmogelijkheden worden overwogen.

Bij een klinische verdenking op een OAL speelt specifieke beeldvorming van de orbita met behulp van CT en MRI een belangrijke rol. Specifieke CT-beelden van de orbitale regio tonen in het geval van een OAL een isodense of matig hyperdense massa met eventuele betrokkenheid van de traanklier. Op MRI-beelden is een OAL met name op de T1-gewogen beelden te herkennen als een relatief hypo-intense, homogene massa (zie *Figuur 2*).¹⁸ De tumor vormt zich doorgaans om de verschillende intra-orbitale structuren heen.¹⁹ Boterosie of -infiltratie is vaak afwezig. De aanwezigheid van boterosie is echter vaak geassocieerd met een agressiever type lymfoom.²⁰ Een diagnostisch biopt is noodzakelijk om te kunnen differentiëren tussen een benigne lymfoïde proliferatie en de verschillende non-hodgkinlymfoomtypen. Na het diagnosticeren van een OAL is verdere staging noodzakelijk, waarbij de reguliere work-up van non-hodgkinlymfomen zal worden gevolgd, bestaande uit onder andere een lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, beenmergpunctie en beeldvorming van thorax, abdomen en bekken. Ook de inzet van FDG-PET-CT kan effectief zijn bij het opsporen van systemische extranodale laesies.¹⁹

Prognostische factoren die het klinisch beloop van een primair OAL beïnvloeden zijn onder andere de lokalisatie, waarbij conjunctivale lymfomen een lager risico op gedissemineerde ziekte lijken te hebben dan lymfomen



Figuur 2. T1-gewogen MRI-beelden (met vetsuppressie en gadoliniumcontrast) van de linker orbita tonen een tumor ter plaatse van de musculus rectus superior met compressie van de nervus opticus. Op basis van pathologieonderzoek werd een diffuus grootcellig non-hodgkinlymfoom vastgesteld.

in andere oculair adnexale structuren. Daarnaast is het type lymfoom in grote mate bepalend voor het ziektebeloop, waarbij EMZL/MALT-lymfomen een milder beloop en hogere overlevingskansen laten zien vergeleken met die van de diffuus grootcellige B-cellymfomen en mantelcellymfomen.¹⁷ Een studie van Harada et al. toonde verder dat patiënten met een EMZL/MALT-OAL groter dan 4 cm een significant hoger risico hebben op een contralateraal recidief.²¹

Behandeling en prognose

De behandeling van een OAL hangt af van het type, stadium en de eventuele bilaterale of systemische aanwezigheid op het moment van diagnose. Voor stadium I indolente laaggradige lymfomen (zoals folliculaire en EMZL/MALT-lymfomen) is radiotherapie de behandeling van eerste keus. Dit type lymfoom is gevoelig voor radiotherapie en doseringen hoger dan 30 Gy dienen te worden vermeden gezien de kans op schade aan de oculaire structuren. Doorgaans wordt er bij EMZL/MALT-lymfomen gekozen voor doseringen van 24 Gy in 12 fracties.²² Over het algemeen laten de meeste studies hoge succespercentages zien van eerstelijnsbehandeling

met radiotherapie van laaggradige OAL's. Een gerandomiseerde studie van Lowry et al. met patiënten met een laaggradig non-hodgkinlymfoom liet geen verschil zien in responspercentages (93% vs. 92%; $p=0,72$) en vijfjaarsoverleving tussen een behandeling met doseringen van 24 Gy (in 12 fracties) en doseringen van 40-45 Gy (in 20-23 fracties).²² Ook een retrospectieve studie van Tran et al. met 24 patiënten met een EZML/MALT-OAL behandeld met 24-25 Gy liet een vijfjaarsoverleving van 100% zien en een vijfjaars- progressievrije overleving van 90%.²³ In een prospectieve multicentrumstudie van Isobe et al. met 37 patiënten met een stadium I extranodaal MALT-lymfoom (waarvan 24 orbitale lymfomen) werd na behandeling met radiotherapie (gemiddelde dosering 30,6 Gy) een complete remissie bereikt bij 92% van de patiënten na een follow-up van 3 jaar, met een driejaarsoverleving van 100% en een progressievrije overleving van 92%.²⁴ Een studie van Harada et al. liet verder een vijfjaars- en tienjaarsoverleving zien van respectievelijk 97,6% en 93,5% bij patiënten met een primair oculair adnexaal EMZL/MALT-lymfoom behandeld met radiotherapie (met een gemiddelde dosering van 30 Gy).²¹

Gezien de kans op toxiciteit dient er altijd te worden gestreefd naar een zo laag mogelijke dosis radiotherapie. Het behandelprotocol in het Academisch Medisch Centrum stelt dat het doelgebied van de radiotherapie bestaat uit de tumor met daaromheen een marge van enkele millimeters. Desondanks kan toxiciteit ten gevolge van radiotherapie rondom het oog resulteren in cataract, epifhoraklachten, cornea-ulceraties en neuropathie van de retina en nervus opticus.

In de literatuur is door Tran et al. de toxiciteit als gevolg van radiotherapiedoseringen van 24-25 Gy beschreven bij 24 patiënten met een EMZL/MALT-OAL.²³ Behalve cataract werd er geen significante toxiciteit gezien gedurende de mediane follow-up van 41 maanden. In de studie van Harada et al. werd na bestraling met 30 Gy bij 55% van de behandelde ogen caratact vastgesteld en bij 30% van de patiënten behandeld met een lensbeschermend protocol.²¹ Een veel lager cataractpercentage van 8% werd vermeld in de studie van Isobe et al., waarin patiënten ook werden behandeld met een dosering van 30 Gy.²⁴ In de praktijk blijkt de toepassing van lenssparende technieken complex en worden deze daardoor slechts beperkt toegepast.

In het geval van een recidief of een laaggradig OAL in een gevorderd stadium kan worden gekozen voor een palliatieve behandeling met lage dosis radiotherapie van 4 Gy in 2 fracties.²⁵ Fasola et al. hebben aangetoond dat

met lokale bestraling van 2 x 2 Gy bij patiënten met een OAL een responspercentage van 96% te bereiken is (85% complete remissie, 11% partiële remissie) met een tweejaars- regionaal recidiefvrij percentage van 96%.²⁶ Naast lage dosis radiotherapie kan in het geval van een palliatieve behandeling een expectatief beleid worden gevolgd afhankelijk van het klinisch beeld, de leeftijd en algehele conditie van de patiënt en eventuele comorbiditeit.

In het geval van een primair bilaterale presentatie van een EMZL/MALT-OAL zal in de praktijk de radiotherapiedosering (bijvoorbeeld 24 Gy of 4 Gy) afhangen van het klinisch beeld (onder andere lokalisatie, type NHL, ernst van de klachten) en de conditie van de patiënt (zoals leeftijd, algehele conditie en eventuele comorbiditeit).

Bij een systemisch lymfoom, of ter preventie van oculaire toxiciteit bij een lokale presentatie, kan als alternatief voor radiotherapie een behandeling met chemotherapie worden overwogen, bijvoorbeeld chloorambucil (Leukeran®). Deze behandeling kan eventueel worden gecombineerd met rituximab in het geval van CD20-positieve lymfomen. Zucca et al. hebben de resultaten beschreven van een gerandomiseerde studie met 227 EMZL/MALT (CD20-positieve) lymfoompatiënten niet reagerend of ongeschikt voor radiotherapie en behandeld met chloorambucil óf een combinatie van chloorambucil en rituximab. Behandeling met chloorambucil-monotherapie of gecombineerde chloorambucil/rituximab-behandeling resulteerde in complete remissie bij respectievelijk 65% en 78% van de patiënten (mediane follow-up van 62 maanden) en een vijfjaarsoverleving zonder recidief van respectievelijk 50% en 68%.²⁷

Hooggradige lymfomen (zoals diffuus grootcellige B-cel- of mantelcellilymfomen) worden doorgaans behandeld volgens de vigerende richtlijnen. Eventueel kan de behandeling worden aangevuld met radiotherapie (25-30 Gy), waarbij de gekozen dosering afhangt van bijvoorbeeld de mate van remissie, die kan worden beoordeeld met een FDG-PET-scan.^{22,28,29}

Immuuntherapie en antimicrobiële therapie

Ook de behandeling van een OAL met anti-CD20 monoklonale antilichamen (rituximab) of interferon-alfa (IFN- α)-monotherapie is beschreven in de literatuur. In een retrospectieve studie van Portell et al. zijn de uitkomsten gerapporteerd van 11 EMZL/MALT-lymfoompatiënten die zijn behandeld met rituximab-monotherapie vanwege een bilaterale of systemische presen-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Non-hodgkinlymfomen zijn de meest voorkomende primaire tumoren in de orbitale regio.
2. Ongeveer 80% van de oculair adnexale lymfomen zijn B-cel-non-hodgkinlymfomen, waarvan het merendeel EMZL/MALT-lymfomen zijn. Ze worden gekenmerkt door een indolent beloop.
3. Behandeling van oculair adnexale (non-hodgkin) EMZL/MALT-lymfomen met radiotherapie (24 Gy) resulteert in een complete remissie >90% met een vijfjaarsoverleving van 98-100%.
4. De relatie tussen infectieuze verwekkers als *Chlamydia psittaci* en oculair adnexale EMZL/MALT-lymfomen inclusief de gerichte behandeling hiervan blijft tot op heden controversieel.

tatie (follow-up van 3 jaar). Behandeling met rituximab-monotherapie liet bij patiënten een mediane progressievrije overleving zien van 0,7 jaar. Ondanks dat er tijdens de follow-upperiode bij geen van de patiënten systemische progressie werd gezien, was er bij 7/11 (64%) van de patiënten echter wel sprake van tumorprogressie ter plaatse van de oculaire adnexa.³⁰

Een kleine studie van Blasi et al., waarin 5 patiënten met een conjunctivaal EMZL/MALT-lymfoom werden behandeld met intralesionale IFN- α -injecties, liet een volledige remissie zien bij 4/5 van de patiënten na een follow-up van 21 maanden.³¹

Een mogelijke relatie tussen *Chlamydia psittaci* en OAL is veelvuldig beschreven in de literatuur, waarbij *Chlamydia psittaci*-infecties een mogelijke causale rol spelen bij het ontstaan van OAL.^{32,33} In de literatuur worden echter tegenstrijdige uitkomsten gerapporteerd tussen verschillende geografische regio's onderling, alsmede tussen studies uit dezelfde regio. Het meeste bewijs voor dit verband komt uit Italië, waar een studie van Ferreri et al. aantoonde dat in een cohort van 40 patiënten met een EMZL/MALT-OAL 80% van de gevallen geassocieerd was met *Chlamydia psittaci*.³⁴ Een vervolgstudie van Ferreri et al. toonde verder aan dat de behandeling van *Chlamydia psittaci* met doxycycline in sommige gevallen kan resulteren in tumorregressie. Een meer recente meta-analyse laat echter een wisselend beeld van tumorrespons op doxycycline-behandeling zien.^{32,35} Een studie van Mulder et al., uitgevoerd bij Nederlandse patiënten met EMZL/MALT-tumoren, liet verder geen bewijs zien voor een relatie met *Chlamydia psittaci*-infecties.³⁶ Ook studies uit Japan en de VS lieten geen duidelijke relatie zien.^{37,38}

Conclusie

Primaire non-hodgkinlymfomen zijn de meest voorkomende primaire tumoren in de orbitale regio. Het merendeel van deze tumoren betreft een EMZL/MALT-lymfoom en kent een indolent beloop. Behandeling van EMZL/MALT-lymfomen met radiotherapie geeft doorgaans hoge genezings- en overlevingskansen. Wat de rol van infectieuze verwekkers in de etiologie van oculair adnexale lymfomen is blijft controversieel, waarbij een beter begrip van de onderliggende pathofysiologie mogelijk kan leiden tot meer gerichte behandelingen.

Referenties

1. Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73(9):2395-9.
2. Demirci H, Shields CL, Shields JA, et al. Orbital tumors in the older adult population. *Ophthalmology* 2002;109(2):243-8.
3. Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology* 1998;105(1):185-90.
4. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, et al. 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. *Human Pathol* 1990;21(9):959-73.
5. Rootman DB, Mavrikakis I, Connors JM, et al. Primary, unilateral ocular adnexal lymphoma: disease progression and long-term survival. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27(6):405-9.
6. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 2009;114(3):501-10.
7. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008;71(17):1355-60.
8. Ponzoni M, Govi S, Licata G, et al. A reappraisal of the diagnostic and therapeutic management of uncommon histologies of primary ocular adnexal

- lymphoma. *Oncologist* 2013;18(7):876-84.
9. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):936-9.
10. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998;105(8):1430-41.
11. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8):907-13.
12. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye (London, England)* 2003;17(7):809-20.
13. Wöhrer S, Troch M, Streubel B, et al. MALT lymphoma in patients with autoimmune diseases: a comparative analysis of characteristics and clinical course. *Leukemia* 2007;21(8):1812-8.
14. Bende RJ, Van Maldegem F, Van Noesel CJ. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica* 2009;94(8):1109-23.
15. Sullivan TJ, Whitehead K, Williamson R, et al. Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005;21(3):177-88.
16. Bernardini FP, Bazzan M. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(5):398-401.
17. Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Survey Ophthalmol* 2002;47(5):470-90.
18. Flanders AE, Espinosa GA, Markiewicz DA, et al. Orbital lymphoma. Role of CT and MRI. *Radiol Clin North Am* 1987;25(3):601-13.
19. Purohit BS, Vargas MI, Ailianou A, et al. Orbital tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging. *Insights Imaging* 2016;7(1):43-68.
20. Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye (London, England)* 2006;20(10):1189-95.
21. Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(3):650-4.
22. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100(1):86-92.
23. Tran KH, Campbell BA, Fua T, et al. Efficacy of low dose radiotherapy for primary orbital marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(3):491-6.
24. Isobe K, Kagami Y, Higuchi K, et al. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1181-6.
25. Haas RL, Poortmans P, De Jong D, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer (Oxford, England)* 2005;41(12):1724-30.
26. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, et al. Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):930-5.
27. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol* 2013;31(5):565-72.
28. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
29. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
30. Portell CA, Aronow ME, Rybicki LA, et al. Clinical characteristics of 95 patients with ocular adnexal and uveal lymphoma: treatment outcomes in extranodal marginal zone subtype. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(3):203-10.
31. 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(3):559-62.
32. Husain A, Roberts D, Pro B, et al. Meta-analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;110(4):809-15.
33. Ferreri AJ, Dolcetti R, Dognini GP, et al. Chlamydia psittaci is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal lymphoma: results of a single-center prospective case-control study. *Int J Cancer* 2008;123(5):1089-93.
34. 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(8):586-94.
35. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydia psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexal lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2988-94.
36. Mulder MM, Heddemer ER, Pannekoek Y, et al. No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands. *Leuk Res* 2006;30(10):1305-7.
37. Daibata M, Nemoto Y, Togitani K, et al. Absence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphoma from Japanese patients. *Br J Haematol* 2006;132(5):651-2.
38. Rosado MF, Byrne GE Jr, Ding F, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood* 2006;107(2):467-72.

Ontvangen 3 maart 2016, geaccepteerd 7 juni 2016.

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

www.ariesz.nl

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.