

11218

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

**RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN LINFOMA PRIMARIO DE
ÓRBITA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN

HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. LOURDES YADIRA GARCIA BRICEÑO.

GENERACIÓN 2002-2005.

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



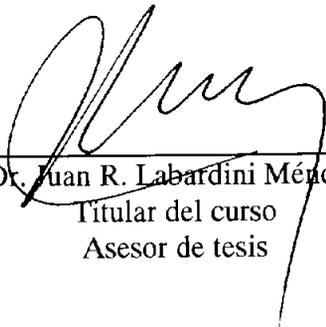
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

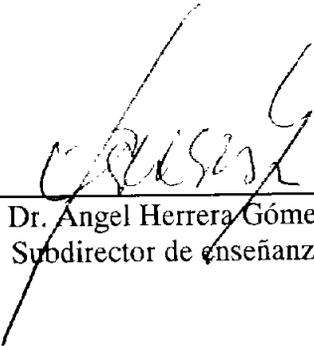
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO



Dr. Juan R. Labardini Méndez
Titular del curso
Asesor de tesis

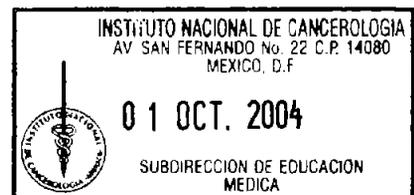


Mauricio Frías Mendivil
Biólogo/maestro en ciencias
Asesor de tesis



Dr. Angel Herrera Gómez
Subdirector de enseñanza

Dra. Lourdes Y. García Briceño
Residente del tercer año de Hematología
Investigador Principal



X1211

LOANES Y. GINCA
BILLEN 6 / 2004
CYLLO 7
LAD 1000 4 GINCA BILLEN

INDICE

RESUMEN.....	0
INTRODUCCION.....	1 a 2
PATOLOGIA ORBITARIA.....	3 a 7
FLUJOGRAMA DE ABORDAJE DIAGNOSTICO DE PROPTOSIS.....	8
DIFERENCIAS ENTRE LINFOMA PRIMARIO OCULAR Y LINFOMA PRIMARIO DE ORBITA (LPO)	9 a 13
EPIDEMIOLOGIA DE LPO.....	14 a 16
PRESENTACION CLINICA DE LPO.....	17 a 19
DIAGNOSTICO.....	19
NOMENCLATURA HISTOPATOLOGICA.....	19-21
ESTADIFICACION.....	21-23
FACTORES PRONOSTICOS.....	23
TRATAMIENTO.....	24-32
INVESTIGACION.....	33
JUSTIFICACION.....	33

OBJETIVOS.....	34
MATERIAL Y METODOS.....	34
CRITERIOS DE INCLUSION.....	35
GRUPO DE ESTUDIO.....	36
TRATAMIENTOS EMPLEADOS.....	37
RESULTADOS.....	38-53
TOXICIDAD GLOBAL POR RADIOTERAPIA.....	54
TOXICIDAD HEMATOLOGICA.....	54
DISCUSION.....	55-58
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	60-65

RESUMEN

RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN LINFOMA PRIMARIO DE ORBITA (LPO)
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA (INCan)
Lourdes García B. Juan Labardini M. Mauricio Frías M.

INTRODUCCION: LPO, se considera la neoplasia maligna ocular mas frecuente en adultos el 2% de todos los LNH; debemos diferenciarlo de Linfoma Ocular debido a que su evolución, frecuente infiltración a SNC, pronostico e histología mas frecuente de alto grado lo hace diferente a LPO, este ultimo involucra (párpados, y anexos o tejidos blandos de la orbita) su histología predominante es de bajo grado y pocos casos de grado intermedio; existen múltiples estudios sin analizar el tratamiento acorde a estirpe histológica.

OBJETIVOS: Describir los resultados del tratamiento en LPO en los últimos 20 años en el INCan.

MATERIAL Y METODOS:

65 pacientes, 44 tratados con quimioterapia (Qt), radioterapia (Rt) o Qt-RT, 21 sin tratamiento.

RESULTADOS:

Predomino histología folicular y LDCG, EC I y II 81.6%, sin importar estirpe histológica en EC I y II en tratados con Rt tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad (SVLE) con primer recaída a distancia a los 139 meses vs. 6 meses en el grupo con Qt; y 9 meses Qt +Rt .En EC IV su principal factor para lograr SVLE fue respuesta completa (RC) ya que el inicio con Qt o Rt y obtener RC se logro SVLE de (32.2 a 55.2 meses).

CONCLUSION:

Independientemente de la histológica en EC I y II el tratamiento de inicio con Rt tuvo mayor (SVLE) tanto local como a distancia no así para Qt donde se observa recaídas muy tempranas a distancia; y en EC IV independiente del tratamiento de inicio el principal factor para PLE fue el obtener respuesta completa al tratamiento.

LINFOMA PRIMARIO DE ORBITA (LPO).

INTRODUCCION:

Los linfomas se subdividen en Linfoma de Hodgkin (LH) o enfermedad de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin (LNH) y se clasifican de acuerdo con la nomenclatura de la OMS. Los LH involucran predominantemente los ganglios linfáticos y sólo aproximadamente 5% afectan sitios extraganglionares, mientras 40% de los LNH se presentan en sitios extraganglionares (1).

El primer sitio de presentación extraganglionar es estómago y el segundo sitio más frecuente de presentación extraganglionar es cabeza y cuello incluyendo anillo de Waldeyer con amígdalas (35%), nasofaringe (17.5%), lengua (5.2%), laringe e hipofaringe (1.3%), anillo de Waldeyer con cavidad oral (16%), glándulas salivales (9.6%), senos paranasales (8%) y cavidad nasal (2.2%), (27) y la órbita representa del 5 al 14% (2,3) de presentación extraganglionar. Los estudios de imagen, incluyendo tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) no pueden distinguir entre LH LNH, y menos pueden diferenciar sus varios subtipos, siempre se necesita un diagnóstico histopatológico.

Los parámetros clínicos pueden ser de ayuda para diferenciar las dos amplias categorías de linfomas. Algunos de los subtipos de LNH tienen predilección por diferentes sitios dentro de la cabeza y cuello. LH se localiza más comúnmente en los ganglios linfáticos del cuello y el mediastino.

Los LNH, de la zona marginal tienen una gran afinidad por el anexo ocular, glándulas salivales, laringe y la glándula tiroides. El linfoma difuso de células grandes (LDCG) de estirpe B se encuentra comúnmente en los senos paranasales, mandíbula, maxilar superior y anillo de Waldeyer. El Linfoma de Burkitt ocurre más frecuentemente en niños y adultos jóvenes y la forma endémica afecta maxilar superior e inferior, con una gran distribución y tiene una baja frecuencia. Los estudios de imagen de los ganglios linfáticos de LH y LNH muestran que son homogéneos y variables en tamaño, con un diámetro

promedio de 2 a 10 cm. y que pueden aumentar ligera o moderadamente desarrollando necrosis pre y pos tratamiento y además pueden tener calcificación postratamiento.

LNH en sitios extraganglionares en la cabeza y cuello (nasofaringe, anillo de Waldeyer, cavidad oral y laringe) se manifiestan frecuentemente como una masa submucosa acompañado por masas voluminosas polipoides con una superficie mucosa lisa(1).

PATOLOGIA ORBITARIA:

Las 2 entidades que afectan más comúnmente la órbita son:

- LNH.
- Pseudo tumor.

Enfermedades inflamatorias y neoplásicas de la órbita generalmente se presentan con exoftalmos, dolor, edema periorbitario, daño visual u oftalmoplejia. Las principales modalidades de imagen para diagnóstico de enfermedad orbitaria son: Ultrasonido, RMN y TAC (6)

Debido a sus hallazgos clínicos y radiológicos frecuentemente se confunden el linfoma y el pseudo tumor y su diferenciación puede ser difícil; cuando consideramos enfermedad de la órbita

Linfoma primario de órbita

Clásicamente muestra una presentación insidiosa de proptosis indolora con alteraciones de la motilidad; tiene predilección por la glándula lacrimal, porciones anterior y superior de la órbita, conjuntiva y párpado. (4)

Pseudotumor orbitario:

Es una inflamación inespecífica de tejidos orbitarios, tiende a ser unilateral y se presenta en aproximadamente 25% de todos los casos de exoftalmos unilateral, puede remitir o bien pasar a ser crónica y progresar. Puede resolverse espontáneamente o responder a esteroides; si involucra predominantemente los tejidos inmediatos detrás del globo (8).

El margen escleral a menudo aparece engrosado debido a edema inflamatorio de la esclera y líquidos dentro del espacio de Tenon's. El pseudo tumor es un proceso infiltrativo y usualmente involucra ambos espacios intra y extraconales y aparece en la TAC como áreas de tejidos blandos con márgenes de densidad pobremente definidos (9). Los cambios tempranos del pseudo tumor pueden ser edema sutil de la grasa retrobulbar. Imagen de RMN con supresión de grasa puede ser el método más sensible para detectar estos cambios tempranos.

Miositis orbital se refiere a participación solitaria de uno de los músculos extraoculares, usualmente el recto inferior; algunas veces el pseudotumor puede aparecer como una masa discreta y simula una "LESIÓN NEOPLÁSICA". El Linfoma debe ser considerado en estos casos debido a que un pseudo tumor benigno puede envolver al linfoma. (6)

Los tumores linfoides son las malignidades orbitarias más comunes en los adultos (10), Aunque muchos estudios, incluyendo éste, han descrito las características clínicas e histopatológicas de linfomas primarios orbitarios, pocos reportes han descrito las características y curso de LNH sistémico, que secundariamente se disemina a la órbita o se presenta con afección de la órbita al tiempo del diagnóstico inicial de enfermedad sistémica (11).

La presentación orbitaria de LNH no es común pero ambos pueden ocurrir como el único sitio de la enfermedad y también como un sitio de recurrencia. Sin embargo, es el tumor maligno más común de la órbita (12, 51, 52)

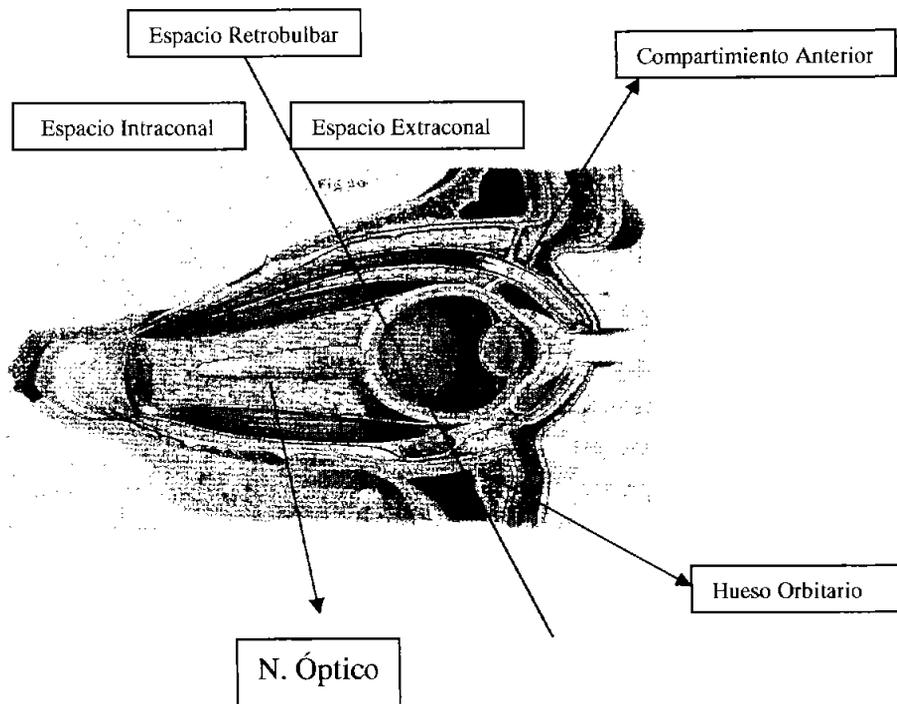
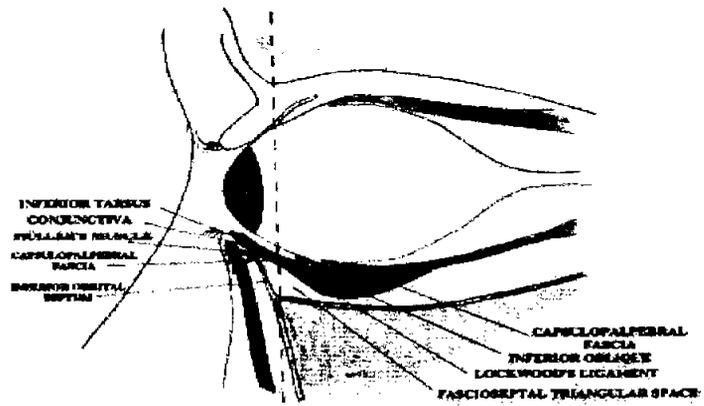
Bitá y cols del M.D. Anderson Cancer Center: reportan 15 casos de linfoma de órbita secundario; de los cuales, 10 pacientes (67%) tenían el fenotipo B (100%) y eran de grado intermedio y alto; 11(73%) pacientes tuvieron regresión completa del tumor orbitario.

Concluyen que debido a las amplias diseminación y afección sistémica y generalmente clasificación histológica más agresiva que LPO, el linfoma de órbita secundario justifica tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia sistémicas. En algunos casos, combinar terapia sistémica con radioterapia local adicional puede ser un tratamiento benéfico. (13).

Nosotros nos enfocaremos únicamente a LPO: presentación clínica, estadificación, pronóstico y cuál debe ser la modalidad de tratamiento.

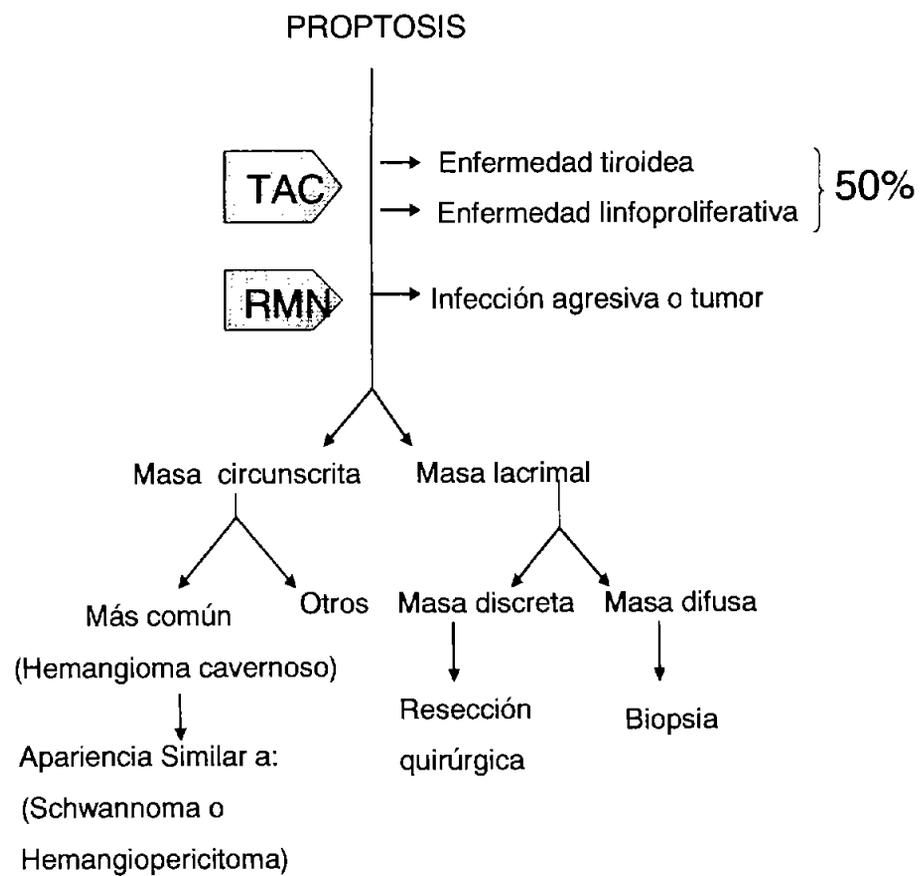
Si consideramos enfermedad orbitaria es necesario localizar el proceso en el compartimiento de la órbita, tanto para el diagnóstico diferencial, como para planear la terapéutica. El séptum de la órbita y el globo dividen la órbita en compartimientos anterior y posterior. El compartimiento anterior está formado por: párpado, aparato lacrimal y tejidos blandos anteriores. El compartimiento posterior, también llamado espacio retrobulbar, está dividido en espacios: Intraconal y Extraconal.

El cono está constituido por los músculos extraoculares y la fascia. El nervio óptico está localizado dentro del espacio intraconal. El hueso orbital debe ser considerado el cuarto compartimiento de la órbita. (6). Los linfomas de órbita se presentan en menor porcentaje como extraconales (36%) y en mayor porcentaje intraconales (64%) (4).



Cuando estamos ante un paciente con Proptosis debemos utilizar el siguiente flujograma de diagnostico diferencial: (7)

FLUJOGRAMA PARA ABORDAJE DE PROPTOSIS DE ORBITA

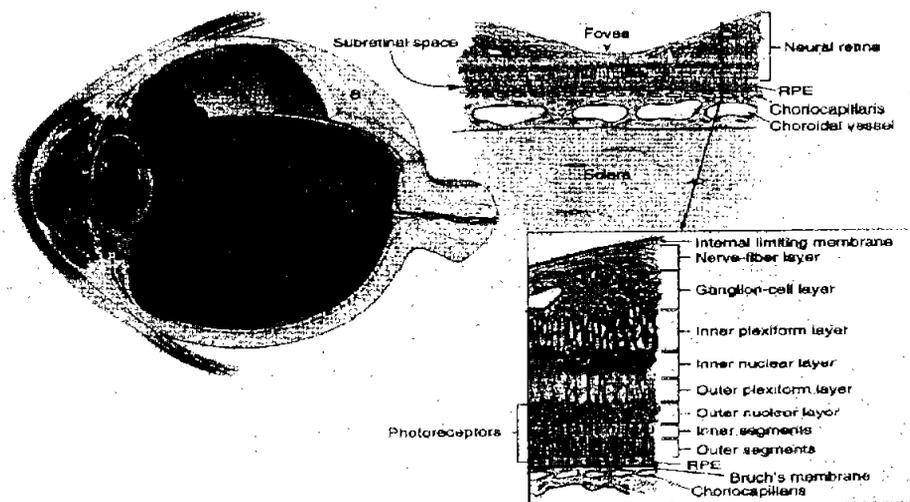


¿DIFERENCIAS ENTRE LINFOMA PRIMARIO OCULAR Y
LINFOMA PRIMARIO DE ORBITA?

- 1.-Ambos son extraganglionares.
- 2.- Pronóstico diferente.
- 3.- Estirpes histológicas.
- 4.- Orbita más común, que ocular.

Linfoma Primario Ocular: Linfoma extraganglionar del ojo que involucra vítreo , espacio epitelial del pigmento subretiniano, retina o nervio óptico y espacios de la cavidad orbitaria. Es considerado un subgrupo de: Linfoma primario de sistema nervioso central, (17) debido a que ambos quedan confinados a estructuras neurales y enfermedad en los 2 compartimientos. Su afectación subsiguiente al sistema nervioso central se da hasta en 80 a 90%; su principal diagnóstico diferencial es con uveítis.

En la mayoría de pacientes, él linfoma primario ocular es un LDCG, B, aunque también en algunas ocasiones se han reportado linfomas de células T (18,19). El diagnóstico requiere vitrectomía o aspirado vítreo (20).



El origen del linfoma primario ocular (LPO) se desconoce. Se han descrito algunas teorías:

1. Se origina de linfocitos activados y transformados por exposición a un patógeno o antígeno en el globo; la estimulación antigénica crónica resulta en el desarrollo de una población linfoproliferativa monoclonal dentro de una respuesta policlonal linfocítica reactiva. (21-24).
2. Una segunda posibilidad es que la transformación ocurre fuera del globo y las células malignas se ponen una trampa en las estructuras “inmunes privilegiadas” del ojo (vítreo, espacio subretiniano, cámara anterior) que permite el crecimiento del tumor, mientras la clona sistémica es eliminada por el sistema inmune intacto.

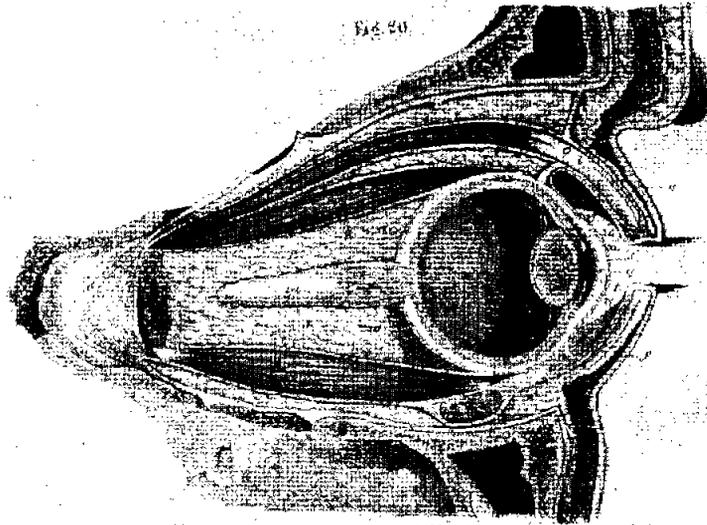
Esta teoría puede explicar la formación de un tumor multicéntrico; si el tumor es secuestrado en 2 sitios inmunes privilegiados, tales como el globo y el SNC. (25).

Linfoma primario ocular: Esta localizado alrededor de las estructuras del ojo por lo que involucra el:

1.- Compartimiento anterior de la cavidad orbitaria que incluye (Párpados, glándula lacrimal y conjuntiva). Se ha reportado que los linfomas en el compartimiento anterior de la orbita tienen un mejor pronóstico que aquéllos en el compartimiento posterior (47, 48).

2.- Compartimiento posterior (tejidos blandos de órbita) (28).En el estudio de Keisuke 2001, se reporta que aunque los linfomas de células B extraganglionares de la zona marginal pueden involucrar cualquier estructura del anexo ocular, los LDCG, B tienden a afectar el compartimiento posterior (49). Otros investigadores también han reportado que los linfomas de grado alto e intermedio usualmente afectan el compartimiento posterior esto podría explicar porque los LNH en el compartimiento posterior muestran peor pronóstico. (50).

Se presenta con diplopía, ptosis o proptosis y no involucra al globo ocular por sí mismo.(5)



La etiología específica de LPO es desconocida, diferentes eventos predisponen a los individuos al desarrollo de estos LNH, incluyendo:

1. Anormalidades cromosómicas congénitas.
2. Condiciones adquiridas tales como: Infección por VIH, Tiroiditis de Hashimoto, Helicobacter Pylory, Síndrome de Sjögren, terapia inmunosupresiva y trasplante de órganos (26).

Debido a que la histología más frecuente reportada en la literatura de LPO es LINFOMA MALT a continuación se describirá la ONCOGÉNESIS de estos últimos:

En los años pasados, 4 importantes reportes aparecen en la literatura que juntos proveen la oncogénesis de los linfomas MALT:

Se han asociado dos translocaciones genómicas con linfomagénesis MALT:

1. Rearreglo 11; 18 que es una translocación $t(11; 18)(q21; q21)$, encontrada en 50% de linfomas MALT de bajo grado citogenéticamente anormales.
2. El otro rearreglo es 1;14 que es una translocación $t(1;14)(p22;q32)$.

Dierlamm mostró que el gen AP12, que codifica para un inhibidor de apoptosis, está sobreexpresado como un resultado de la translocación 11q21 y 18q21. (54)

Similarmente Zhang et al(55) demostraron que BCL 10, un gen de señal de apoptosis, es bloqueado por la translocación 1p22 y 14q32. BCL 10 tipo normal o tipo salvaje induce apoptosis, mientras el producto del gen mutante pierde un dominio del reclutamiento caspasa amino terminal y es imposible inducir muerte celular.

Akagi y cols. (56) y Stoffel y cols (57) reportaron el mapeo del punto de ruptura de la translocación $t(11; 8)(q21, q21)$. Stoffel encontró que el punto de ruptura fue proximal al gen BCL2, es importante en linfomas no-MALT.

Aunque mucho se ha escrito acerca del tema, los datos son difíciles de interpretar debido a que muchas de las series publicadas agrupan linfomas de varios subtipos histológicos. La inclusión de lesiones benignas de hiperplasia linfoide y el uso del ahora término fuera de moda "pseudo linfoma" en ciertos estudios producen confusión en el entendimiento de la contraparte maligna (29).

EPIDEMIOLOGIA DEL LPO:

Los LNH comprenden un grupo heterogéneo de malignidades linfoproliferativas con varios patrones de comportamiento y respuesta a tratamiento. (14).

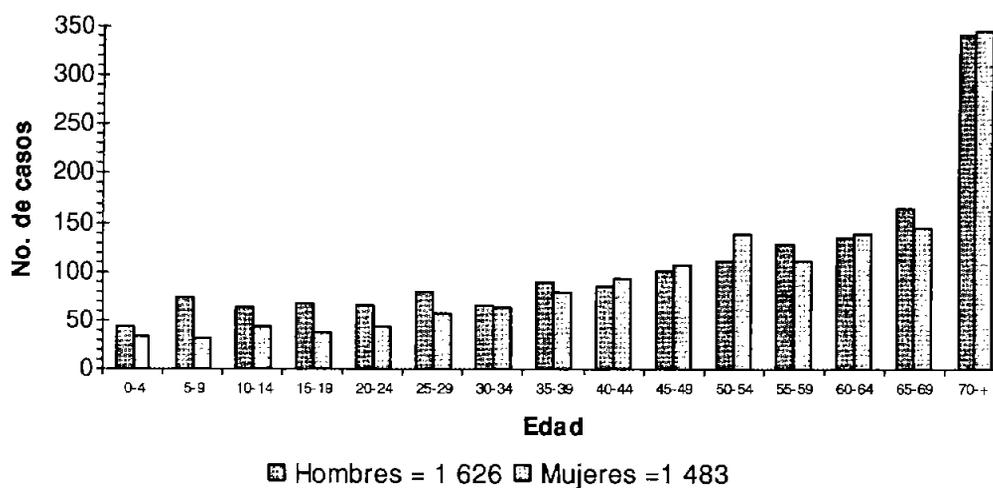
Están clasificados como la sexta causa más común de muerte relacionada al cáncer en los Estados Unidos con aproximadamente 45, 000 nuevos casos cada año. (15)

Los LNH comprenden 2.4% de todos los cánceres y su incidencia incrementa con la edad. (16).

En México el Registro Histopatológico de las neoplasias en 2000, reportó 3373 casos, en los últimos 5 años lo que representa 3 x 100,000 habitantes. A mayor edad, mayor incidencia 19x 100,000 en el grupo de 65-69 años y 22 x 100,000 en mayores de 70 años. La mortalidad es 2.85% por año.

Cavalli y cols reportan que el linfoma de órbita representa el 2% de todos los linfomas. Bennet en 1986 y Cavalli en 1997 consideran que el LNH originado en el anexo acular es una enfermedad rara (27, 30).

La distribución de casos diagnosticados por edad en el Registro Histopatológico de Neoplasias en México, año 2000, es en total: 3109 en grafica, 264 casos sin dato (3373)



Sin embargo Margo y cols en 1998 reporta Un análisis del registro del cáncer de Florida con el propósito de determinar la frecuencia relativa e incidencia de tumores malignos de la órbita, por lo tanto casos de malignidades primarias de órbita fueron identificados en el registro del sistema de datos de cáncer en Florida los resultados fueron:

- Incidencia de primarios de órbita: 1981-1993.
- 314 malignidades primarias de órbita fueron reportadas; 55% fueron LPO.
- Un incremento en la incidencia de malignidades de órbita durante los 13 años de estudio; sin embargo Linfoma mostró el mayor incremento en la incidencia anual.
- Incremento anual 166% en los últimos 6 años de estudio, comparado con los primeros 6.

Concluyendo un gran incremento en LPO y el incremento en la incidencia no puede ser explicado por mejoría en los reportes o por pequeño incremento en la incidencia de Linfoma Sistémico durante el periodo de estudio. Sin embargo por ultimo concluye que son necesario estudios adicionales para determinar si el incremento observado en la incidencia de Linfoma de órbita es genuino o espurio (31)

Hasta el momento no hay más estudios.

Linfoma primario ocular; generalmente se presenta en la sexta o séptima década de la vida, pero ha sido reportado en pacientes tan jóvenes como 33 años (32) o tan viejos como 84 años de edad (33, 34). Media de edad 63 años (35).

Hay un predominio significativo en el sexo femenino con un rango hombre-mujer 1:2 (36, 37).

PRESENTACION CLINICA:

En pacientes viejos, la evolución de los síntomas tiende a ser gradual, sobre un periodo de 6 a 12 meses, una posible manifestación de naturaleza menos agresiva y carácter más benigno de un tipo mejor diferenciado de linfoma. (32, 33, 38, 39). En pacientes Jóvenes el LPO tiende a presentarse con un curso clínico mas rápido de semanas a meses con casi invariable evidencia de involucro sistémico una vez que el paciente reporta síntomas de orbita. (40).

La presentación clínica de neoplasias linfoides de la órbita es mas comúnmente caracterizada por un inicio lento de edema del párpado no doloroso o proptosis de bajo grado. El grado de proptosis va de 2 a 6 mm (41). Otros síntomas comunes puede incluir diplopía, epifora y disminución de agudeza visual (42). Los Linfomas tienen una tendencia a ocurrir en la porción anterior de la orbita. Esta posición hacia adelante puede inducir mayor desviación hacia arriba o hacia abajo de el globo ocular mas que proptosis hacia delante como la observada en lesiones retro-orbitarias. Así como resultado, la pérdida de la vista y cambios retinianos son menos comunes que lo que pueden ser esperados de una neoplasia en la porción retroglobal de la orbita. (43).

Pliegues coroidales y un error acomodación que causa cambios refractarios a la visión que puede cambiar de sitio puede ser evidente.

En adición presión intraocular elevada, debido a una disminución en el flujo de salida uveoescleral de congestión orbitaria. (44, 45)

Un estudio por Bairey y cols (46) reporto que 5.3% de 187 pacientes con LNH desarrollaron involucro de órbita o del anexo ocular.

Debido a que los signos y síntomas de Linfoma de orbita pueden ser sutiles. Bairey y cols concluyen que la verdadera incidencia de Linfoma de orbita pueden ser mas altos que los reportados previamente. Su estudio recomienda que cada paciente con LNH, en quien cualquier masa orbitaria o peri orbitaria, ptosis, proptosis o edema de parpado esta presente, aun cuando este en remisión prolongada, debe sospecharse que tiene linfoma de orbita hasta probar lo contrario (46).

La incidencia reportada previamente de linfoma de orbita secundario va del 2 al 5% de todos los casos de LNH (30, 53). Sin embargo el estudio de Bita (13) de linfoma de orbita secundario también considera que es sorprendente que tan pocos casos de linfoma de orbita secundario sean descritos en la literatura y que al menos entre oftalmólogos, LPO aislado extraganglionar sea considerado la manifestación mas común de linfoma en la orbita.

En el estudio de Bitá al igual que el de Bairey (46) se sospecha que la incidencia de linfoma de órbita secundario es subestimada debido a que muchos casos son probablemente tratados en hospitales de cáncer de tercer nivel, en quienes la referencia a un oftalmólogo puede “no ser rutinaria”

DIAGNOSTICO:

Requiere una biopsia para examen histopatológico y realización de inmunohistoquímica que permita su diagnóstico diferencial (58).

HISTOLOGIA LPO:

De acuerdo a la clasificación de la Revisión Europea Americana de los Linfomas (REAL), el subtipo más común de linfoma originado en la órbita es el linfoma de la zona marginal extraganglionar (LZME) de células B. Cuando se encuentra en relación a una superficie epitelial u órgano glandular se piensa que se origina de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). (2).

MALT puede originarse de la conjuntiva y glándula lacrimal. Sin embargo algunos LZME de la órbita profunda no parecen tener un componente conjuntival. La clasificación de la REAL propone el término linfoma de la zona marginal extraganglionar de células B para incorporar ambos los linfomas MALT asociados y no asociados a mucosa. (60).

Otros linfomas indolentes representa: folicular, linfocítico de células B pequeñas y linfomas de células del manto. El tipo agresivo más común es el LDCG (61). LZME lleva un mejor pronóstico que otros tipos histológicos; 85% de los LPO son de histología de células pequeñas (indolente). En grandes series de 212 pacientes (61) la frecuencia de LZME fue 43% de linfoma linfoplasmacítico/linfoplasmocitoide, linfoma de células pequeñas 23%, folicular 14% y LDCG, B 10% y de otros tipos 10%.

A continuación se muestra la siguiente tabla con la nomenclatura de la clasificación REAL.

•	De acuerdo a la REAL (1994):	%
1.	LZME (MALT)	43
2.-	Otros Indolentes:	
	Linfocitos pequeños	23
	Folicular	14
	células del manto	10
3.-	LDCG	10

Sin embargo la clasificación más reciente de los Linfomas de la OMS el LPO esta ubicado como sigue: (62) HISTOLOGIA DEL LPO SEGÚN LA OMS

- Clasificación OMS, nov 1997.
- Neoplasia de células B periféricas maduras:
 - LZME tipo MALT.
 - Linfoma folicular.
 - Linfoma de células del manto.
 - Linfoma de células grandes.

ESTADIFICACION:

A menudo no se asocia con enfermedad sistémica y puede representar la única manifestación de la enfermedad hasta en 70%, el diagnostico depende de biopsia y evaluación de enfermedad sistémica (63).

La posibilidad y sitios de diseminación se ha reportado como sigue: (64)

Diseminación	%
1.-Ganglios	34
2.-Piel	19
3.- M.O	20-30
4.- Bazo	27.

La diseminación también depende de la Histología y se ha reportado de la siguiente manera: (65)

	%
1.- LZME y células pequeñas	20
2.- LDCG	50
3.- Folicular	80

De tal forma que la estadificación debe incluir los siguientes estudios:

Radiografía de tórax, Tomografía Axial Computada (TAC); de cráneo, cuello, tórax y abdomen.

Biopsia y aspirado de médula ósea, Estudio de medicina Nuclear con Galio.

TAC y/o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de orbita:

La TAC y RMN de orbita son estudios complementarios y nunca sustituye a otro la RMN permite diferenciar lesiones inflamatorias de las neoplásicas linfoides por las siguientes características: (66).

- El 75% de los LPO son hipo intenso en T1 e hiperintenso en T2.
- El 85% de los síndromes inflamatorios son hipo intensos en T1 e isointensos en T2.

FACTORES PRONOSTICOS:

Los factores pronósticos para supervivencia en LPO se dividen en factores de mal y buen pronostico. (52, 67).

MAL PRONÓSTICO:

- 1.- Histología alto grado
- 2.- Destrucción de pared orbitaria
- 3.- Edad avanzada.

BUEN PRONOSTICO:

- 1.- Respuesta completa al tratamiento inicial
- 2.- Radioterapia Primaria
- 3.- Localización conjuntival.

TRATAMIENTO

La mayoría de los estudios apoyan el tratamiento con radioterapia como alternativa primaria para esta neoplasia como se observa en la siguiente tabla 1

TRATAMIENTO DE LINFOMA DE ORBITA Tabla 1

Autor	E. C.	Pac.	Tx	Histología	SV 5 %
Letschert, 1991	I	33	Rt	12 BG, 13 Int	90
Minehan, 1991	I	15	Rt	13 BG, 2 Int	87
Smith, 1993	I	20	Rt	19 BG, 1 Int	91
Chao, 1995	I	20	Rt	9 BG, 11 Int	100
Esik, 1996	I	37	Rt, Qx, Qt	BG	100
Bolek, 1999	I-II	20	Rt	14 BG 6= Int	89 33

La Doctora Olga Esik del Centro Nacional de Cáncer en Tokio Japón reporta un análisis retrospectivo de las diferentes modalidades de tratamiento de LPO. (68), donde se reporta que la supervivencia libre de recaída local (SVLRL) fue de 100% con radioterapia (Rt) vs. 42% para quimioterapia (Qt) y 0% para cirugía (Qx), y la supervivencia libre de recaída a distancia a 10 años fue similar con radioterapia vs. quimioterapia, y muy baja para cirugía, y la supervivencia global (SVG) a 20 años fue 100% para el tratamiento con Rt y 0% para Qt. Lo que traduce que no debemos iniciar con quimioterapia en enfermedad EC I. Este estudio se muestra en la Tabla 2.

Diferentes modalidades de tratamiento en E. C. I de Linfoma orbitario, CNC Japón:

Tabla 2

Gpo	RC	SVLRL 10 a %	SVLRD 10 a %	Tiempo de recaída distancia	SVG 10 a %	SVG 20 a %
Rt	17/17	100 p <0.01	80	122	100	100
Qx	2/13	0 P <0.001	36	20	100	67
		media 37 m				
Qt	4/7	42 p < 0.05	75	19	100	0
		media 40 m				

En la siguiente tabla se reporta resultados de tratamiento con Rt sola en EC tempranas, donde se observa el buen control local, las secuelas de Rt, y que el porcentaje de recurrencia a distancia acorde al grado histológico.

RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON Rt SOLA Tabla 3

Institución	Pac. EC I-II	Control local %	Formación de catarata %	Recurrencia a distancia %	Media de seguimiento (años)
Royal Marsden 1987-88	89	100	43	63 AG 20 BG	3-15
Mayo Clinic 1991	17	96	33	33 GI 14 BG	7.0 (4.8-17.4)
U. Stanford, 1993	20	94	0	33 Int 14 BG	4.0 (0.8-13.2)
U. Florida, 1999	20	100	33	61 Int-AG 33 BG	8.3 (1-26.6)

Con estos estudios sobre tratamiento se puede concluir lo siguiente:(69)

1. Excelente control local ha sido reportado para LPO de bajo grado tratado con Rt sola, sin embargo la dosis de óptima de Rt es controversial.
2. Los diferentes subtipos histológicos tienen diferente comportamiento clínico.
3. El uso de la clasificación de la OMS para tratamiento es necesario.

Por lo que se publica en el 2003 el siguiente estudio; donde se establece que la Rt conlleva a buen control local para cualquier subtipo histológico y que la dosis de Rt para histología MALT y LDCG, B es mayor a 30 Gy y aquellos subtipos NO MALT de bajo grado pueden obtener no falla local con dosis < a 30 Gy. (29) se muestra en la tabla 4.

Comportamiento de LPO por subtipos histológicos de acuerdo a la clasificación de la
OMS. Hospital de Massachusetts (1974-2000) Tabla 4

Control local	5 años %	10 años %	Valor de <i>P</i>	
Dosis de RT < 30 Gy	86	66	< 0.01	
Dosis de RT >30 Gy	100	95		
Histología	Control local 5 años %	Control local 10 años %	Dosis de RT	
			< 30 Gy	> 30 Gy
MALT	96	86	81	100
			<i>P</i> =0.01	
NO MALT	100	100	No falla local	
B-G			9/30 < 30 Gy	
LDG	100	100	100%	

Tranfa (70)Publica en el 2001 que los Linfomas Primarios de Orbita de grado intermedio o agresivos tienen menor recurrencia si son tratados con quimioterapia (QT), que con Cirugía (QX) , o radioterapia RT y la mas alta tasa de recurrencia se observo en aquellos tratados con Radioterapia (RT) de inicio a diferencia de los de bajo grado. Como se muestra a continuación:

Tabla 5

Autor	Grado	Recurrencia QT %	Recurrencia QX %	Recurrencia RT %
Tranfa 2001	Intermedio	33	50	75
	Agresivo	50	75	75

La recomendación del Grupo Oncológico del Suroeste (SWOG) para tratar LDCG localizado de orbita es: (71).

3 ciclos de CHOP + RT (29.1 a 39.1) Gy si < 3.5 cm. y Respuesta Completa después de quimioterapia.

De tal forma que de acuerdo a las diferentes publicaciones el LPO de grado Intermedio o agresivo debe tratarse como sigue:

TRATAMIENTO PARA LPO INTERMEDIO O ALTO GRADO Tabla 6

Autor	Tratamiento	Dosis de RT
Miller 1998	Qt + Rt: 3 CHOP + Rt Superior a 8 CHOP	
Universidad Florida	Qt + Rt	30 Gy RC
1999		40 Gy RP
Cabanillas 1998	Qt+ Inmunot.	
CNC Japón 2003	Rt + Qt	30-40 Gy

Con base a todo lo anterior y con la revisión se puede concluir lo siguiente sobre el tratamiento.

- 1.- LPO de bajo grado etapa clínica temprana debe tratarse con Radioterapia de Inicio.
- 2.- LPO de grado intermedio o agresivo de tratarse en forma combinada con quimioterapia radioterapia sin importar etapa clínica, sin embargo con base a los diferentes estudios al parecer no muy claro cual modalidad iniciar.

Por lo que se requieren estudios que analizan el tratamiento a seguir considerando:

- 1.- Histología
- 2.- Etapa clínica.
- 3.- Edad.
- 4.- Tipo de modalidad de tratamiento primario.

INVESTIGACION

RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN LPO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

JUSTIFICACIÓN:

Existe poca información clínica sobre LPO en nuestro medio. El analizar la experiencia de 20 años en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) servirá como base para marcar lineamientos que a futuro favorezcan mejores terapéuticas.

OBJETIVOS:**GENERAL:**

- Describir los resultados del tratamiento en LPO en los últimos 20 años en el INCan

ESPECIFICOS:

1. Determinar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento primario (radioterapia, quimioterapia) empleadas en el manejo de LPO
2. Identificar factores para progresión, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

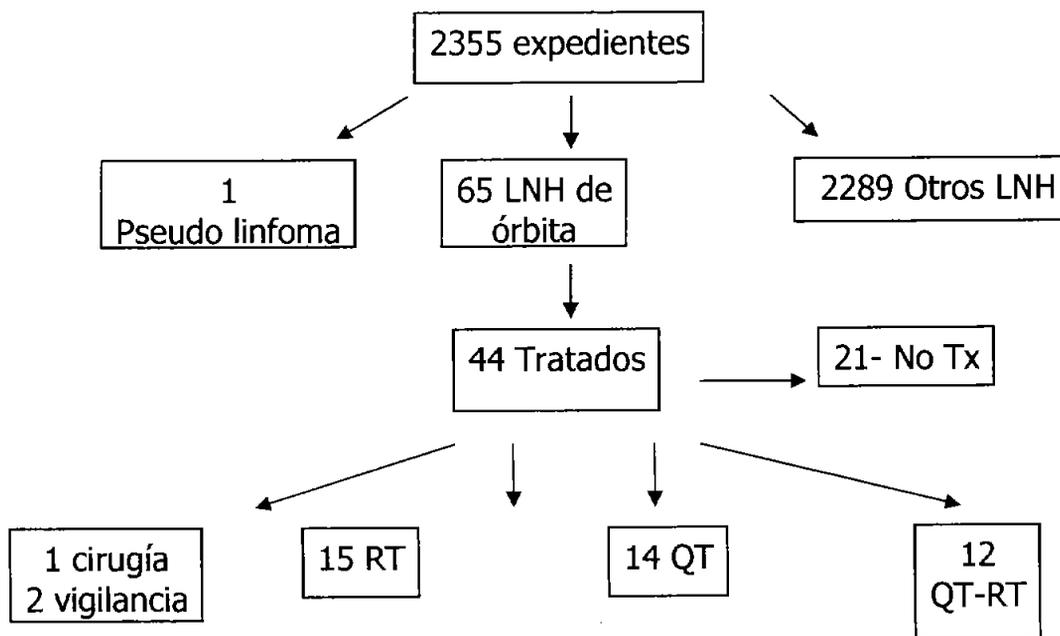
MATERIAL Y MÉTODOS:

- Serie de casos retrospectiva
- Expedientes clínicos con diagnóstico de LNH en el periodo de 1983 a 2003.
- Revisión de expedientes clínicos con diagnóstico confirmado de LPO en el período de estudio señalado, en el INCan.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes clínicos con diagnóstico confirmado de LPO
- Diagnóstico histopatológico de LPO
- Estudios de extensión completos:
 1. TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, TAC y/o RMN de órbita y SNC
 2. Biopsia y aspirado de médula ósea
 3. Laboratorio clínico: BH, QS, PFH, DHL, VSG, PCR, β 2microglobulina, electroforesis de proteínas, etc.

GRUPO DE ESTUDIO:



TRATAMIENTOS EMPLEADOS:**RADIOTERAPIA**

Campo AP y Lateral o Anterior directo

Energía, acorde con el equipo utilizado Fracción de 1.8 a 3 Gy. Dosis de 30 – 50 Gy
(26-81 días).

QUIMIOTERAPIA: (3-8 ciclos) cada 3 semanas.

Esquemas con antracíclicos: CHOP, VACOP-B,

Esquemas sin antracíclicos: CEP, MEPP, COP, CEPP

RESULTADOS: Tabla 7

CARACTERISTICAS GENERALES	
Grupo total con y sin tratamiento (65 pacientes)	
Edad	21-92 M: 65
	n %
Histología	
Folicular	28 (43.1)
LDCG	21 (32.3)
MALT	11 (16.9)
Otros	5 (7.7)
Sexo	
Femenino	38 (58.5)
Masculino	27 (41.5)
Etapa Clínica	
I	46 (70.8)
II	7(10.8)
III	2(3.1)
IV	10 (15.3)

Tabla 8

GRUPO SIN TRATAMIENTO (21 CASOS)		
Edad	21-92 a	M:60.6
Histología	n	%
Folicular	9	43
LDCG	9	43
Otros	3	14
Origen		
Foráneos	13	62
Tiempo de estudio		
Al menos 2 visitas	9	43
1 sola ocasión	12	57
EC	n	%
I-II	15	71.4
III-IV	6	28.6
Nivel socioeconómico I-II	17	80.9

Cabe señalar que dentro del grupo sin tratamiento no hay diferencias en cuanto Etapa Clínica (EC) I ya que dentro de este grupo de 15 pacientes EC I-II, 57.1% fueron EC I, inferior a el grupo que recibió tratamiento; sin embargo EC III, al igual que en el grupo con tratamiento, solo fueron 2 pacientes. En la etapa Clínica IV sólo fueron 4 pacientes, por lo que la causa de no recibir tratamiento no fue la mayor EC Clínica, sino, probablemente

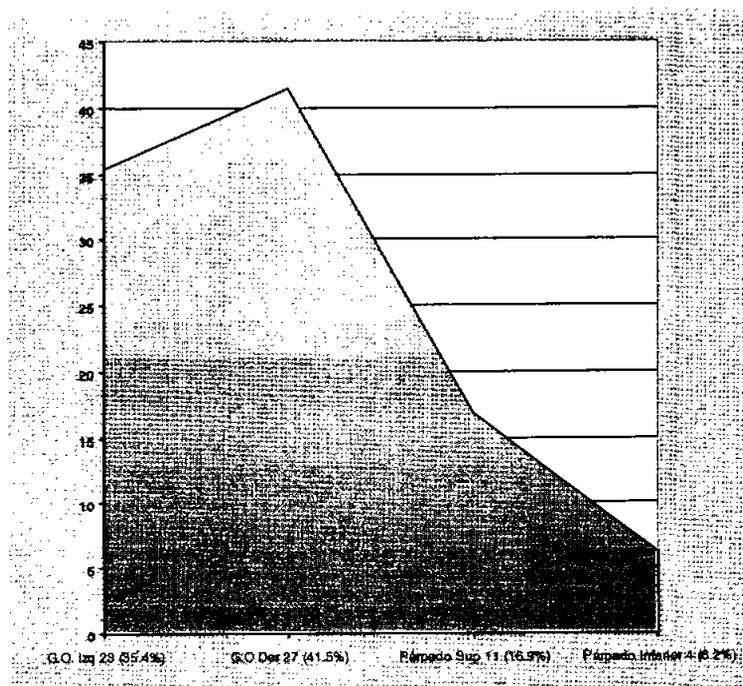
- 1.- Su nivel socioeconómico I-II en 80.9% o bien (esta nivel socioeconómico es bajo)
- 2.- Que el 62% eran pacientes foráneos.

SIGNOS Y SINTOMAS.

Síntomas Tabla 10	n	%
Ausentes	24	37
Dolor	8	12.3
Epifora	6	9.2
Amaurosis	5	7.7
Visión borrosa y otro	11	16.9
Otros	11	16.9
Síntomas B	9	14

SIGNOS Tabla 9	n	%
Solo Tumor	23	35.5
Proptosis y otro	21	32.3
Tumor y otro	15	23.1
Solo Proptosis	4	6.1
Ptosis	1	1.5
Nada	1	1.5

LOCALIZACION

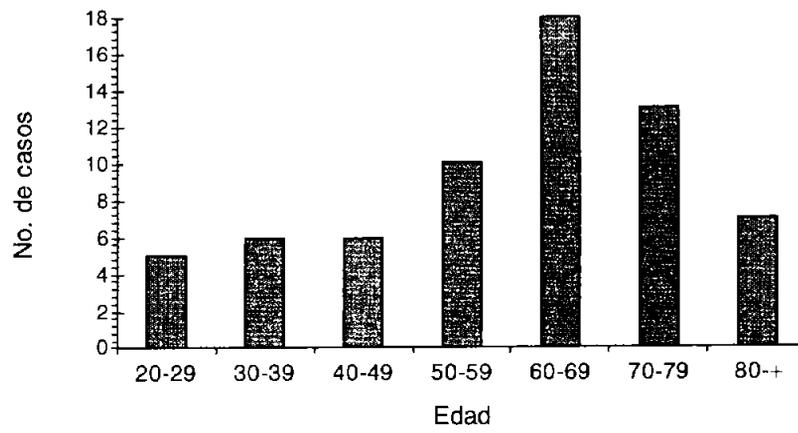


De los 65 pacientes, 62 (95.4%) fueron unilaterales y sólo 3 casos bilaterales (4.6%).

Predominaron los intraconales 38 (58.5%), luego los extraconales 22 (33.9%) y sólo 5 pacientes (7.6%) ambas.

A mayor edad mayor frecuencia, sobre todo a partir de los 50 años; el mayor número de pacientes se observó en la década de 60 a 69 años.

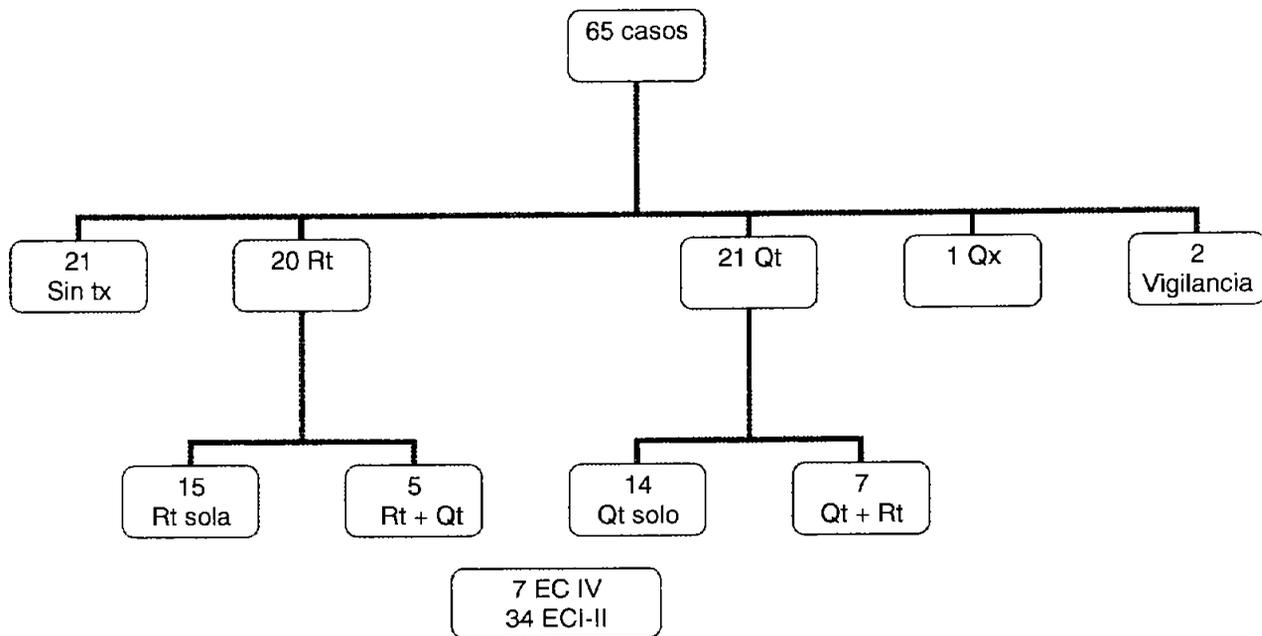
Distribución de la edad en pacientes con LPO. Tabla 11



La estirpe histológica de los 41 pacientes que recibieron tratamiento presenta en la siguiente tabla. Tabla 12

Tipo	< 60 a		60-+ a	
	n = 15	%	n = 26	%
MALT	5	33.3	6	23.1
Células grandes	3	20.1	7	26.9
Folicular	5	33.3	12	46.1
Otros	2	13.3	1	3.9

Diagrama del tratamiento de los pacientes con Linfoma de órbita



Para fines de análisis de resultados los pacientes con etapa clínica IV se analizan por separado de aquellos de etapa clínica I y II y sus resultados se muestran en la tabla 7 donde se aprecia que tanto los MALT y LDCG B tuvieron muy buen periodo libre de enfermedad de 50 y 47 meses respectivamente en aquellos que alcanzaron respuesta completa y 2 LDCG que progresaron su seguimiento fue tan corto como 11 meses. En los foliculares llama la atención que a pesar de que ningún paciente recibió < de 30 Gy de Rt solo obtuvieron enfermedad estable con esta terapia con seguimiento tan corto como 3 meses.

Tipo de tratamiento y respuesta de los pacientes con en estadio clínico IV Tabla 13

Histología	Tratamiento Inicial	Tratamiento de consolidación	Tipo de Respuesta	PLE (meses)	Seg. Total
MALT	1 Qt (8 c)	Rt (30 Gy)	Completa	50	55.2
Células grandes	2 Qt (6 c)	Rt (30 Gy)	Progresión		11.1
	(7 c)		Completa	47	54.2
Folicular	1 Rt (45 Gy)		E. E.*		3.9
	2 Qt (6 c)		Completa	26.4	32.2
	(8 c)		Completa	46.9	54.9
Burkitt	1 Qt (5 c)		E. E.		14.5
	Total 7 casos				

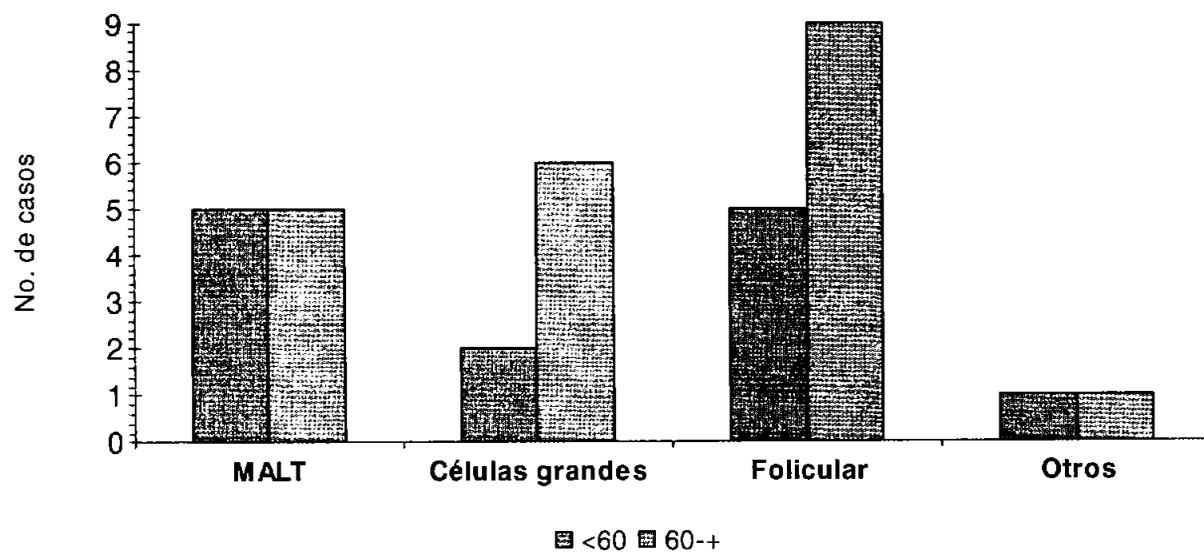
*E. E. = Enfermedad estable

En la siguiente tabla se reportan las estirpes histológicas para EC I y II a partir de este momento todos los resultados son enfocados a estas etapas clínicas.

Estadio clínico en pacientes con tratamiento completo por estirpe histológica Tabla 14

EC	I		II	
	n = 29	%	n = 5	%
MALT	10	34.5	0	0
Células grandes	6	20.7	2	40.0
Folicular	11	37.9	3	60.0
Otros	2	6.9	0	0

Distribución de la edad por estirpe histológica en Estadios Clínicos I-II



Tipo de tratamiento en pacientes con Linfoma no-Hodgkin por histológica.

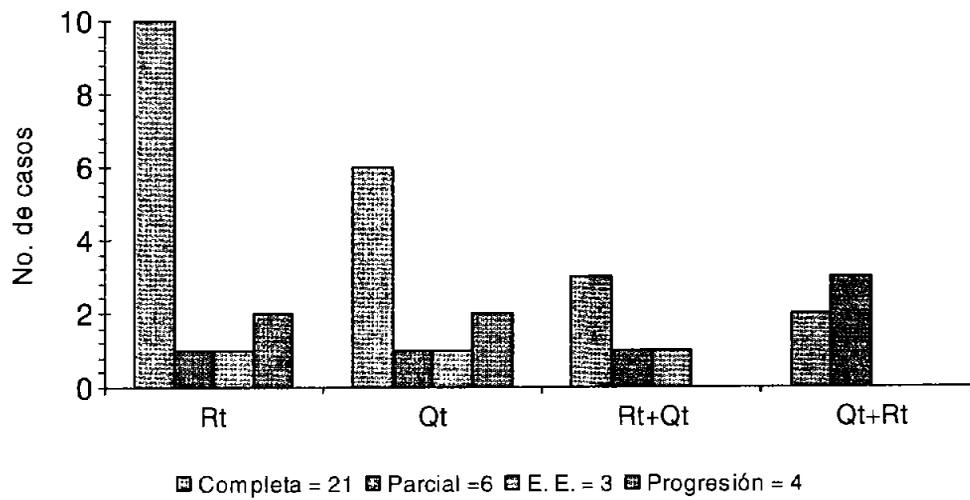
Estadios clínicos I-II Tabla 15

Tipo	Tratamiento			
	Rt = 14	Qt = 10	Rt + Qt =5	Qt + Rt = 5
MALT	5	3		2
Células grandes	1	3	2	2
Folicular	7	4	2	1
Otros	1		1	

Dosis de radioterapia en los pacientes con Estadios clínicos I-II Tabla 16.

Tipo	n	Media	Intervalo	Tiempo (días)
Rt sola	14	38.2	30-50	28.5
Rt + Qt	5	41.8	36-48	45.6
Qt + Rt	5	38.2	30-45	26.6

Tipo de respuesta por tratamiento de primera línea. Estadios clínicos I-II



En la tabla 17 se observa que las respuestas globales fueron ligeramente mayores en pacientes tratados con radioterapia vs. Quimioterapia al igual que el porcentaje de respuestas completas con 78.6 vs. 70% y 90.9 y 85.7% respectivamente.

Tipo de respuesta con una opción terapéutica. Estadios clínicos I-II Tabla 17

Respuesta	Radioterapia		Quimioterapia		p*
	n	%	n	%	
Global	11/14	78.6	7/10	70.0	
Completa	10/11	90.9	6/7	85.7	
Parcial	1/11	9.1	1/7	14.3	0.64

*Exacta de Fisher; Tratamiento vs. Tipo de respuesta

En la tabla 18 se observa que los pacientes mayores de 60 años tuvieron mayor porcentaje de respuestas completas que aquellos que recibieron quimioterapia con un 80 vs. 50% y a la inversa los pacientes menores de 60 años tuvieron mayores respuestas completas a la quimioterapia con 80 vs. 50% para quimioterapia vs. radioterapia respectivamente.

Como se muestra en la tabla 20 los pacientes que recibieron radioterapia seguido por quimioterapia tuvieron mayor porcentaje de respuestas completas con un 60% , parámetro que no se observó cuando el tratamiento de inicio fue quimioterapia seguido por radioterapia obteniendo solo 40% de RC sin alcanzar significancia estadística $p:0.357$.

Respuesta al tratamiento en forma combinada Rt+Qt y Qt+Rt.

Estadios Clínicos I-II Tabla 20

	Rt + Qt			Qt + Rt		p&
Variable	n=5	%		n=5	%	
Completa	3	60		2*	40	
Parcial	1	20		3*	60	0.357
E. E.	1	20				

*MALT 1 Completa, 1 parcial & exacta de Fisher.

La evolución al tratamiento en los pacientes que tuvieron tratamiento de segunda línea fue como sigue: 1 paciente con Respuesta parcial con Rt obtuvo Respuesta Completa con Qt de segunda línea, y 1 de enfermedad estable paso a ser respuesta parcial, en cambio en los pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea y se trataron de rescatar con Rt se obtuvo lo siguiente de 3 pacientes, 2 obtuvieron respuesta completa siendo estos de estirpe MALT, sin embargo 1 de estirpe de células grandes de tener respuesta parcial paso a progresión. Tabla 21.

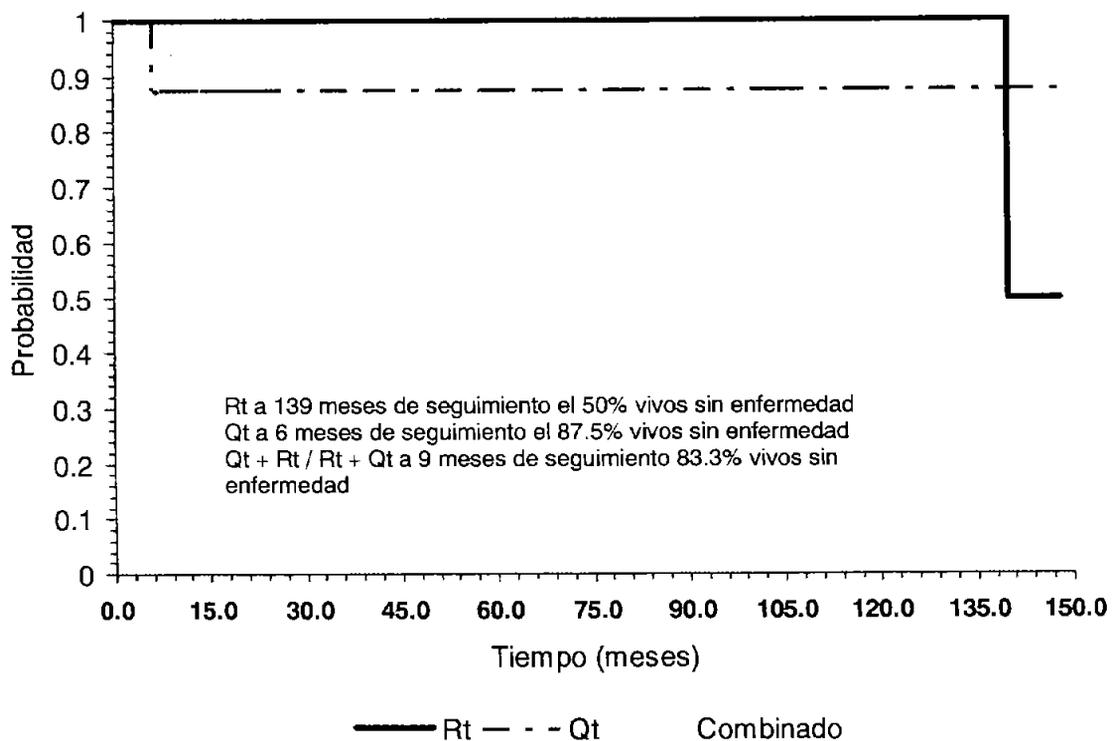
Evolución de la respuesta al tratamiento de segunda línea Estadios clínicos I-II Tabla 21

	Rt	Qt		Qt	Rt
Variable	1era.	2da.		1era.	2da.
Completa		1			2*
Parcial	1	1		3	
E. E.	1				
Progresión					1**

*MALT ** DCG

El periodo libre de enfermedad y Supervivencia Global fue mejor en pacientes tratados con Rt sola vs. aquellos que recibieron tratamiento combinado sin importar la extirpe histológica para EC I y II observando que la presencia de eventos fue mas temprana en tratamiento con quimioterapia sola o bien tratamiento combinado, cómo se observa en la siguiente curva de periodo libre de recaída y supervivencia global.

Curva de periodo libre de enfermedad Rt vs. Qt vs. Qt-Rt Estadios Clínicos I-II

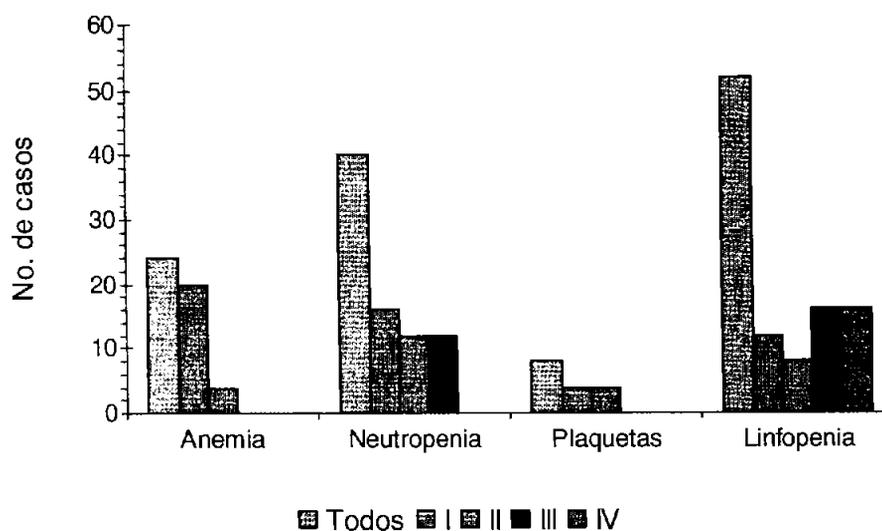


Toxicidad por radioterapia Tabla 22.

Toxicidad global 7 (25.9%)			
Tipo	n	%	
Queratitis	4	14.8	
Conjuntivitis	6	22.2	
Blefaritis	6	22.2	
Glaucoma	1	3.7	
Catarata	1	3.7	
Conjuntivitis + Blefaritis	3	11.1	

Toxicidad hematológica en pacientes tratados con quimioterapia estimada en 25 ciclos de

Quimioterapia.



DISCUSION:

Aunque la modalidad de tratamiento combinado es frecuentemente usado como terapia inicial de LNH, el uso de quimioterapia en etapa clínica temprana en Linfoma de orbita de bajo grado no ha sido recomendada.

Algunos investigadores han argumentado que la radioterapia es tratamiento adecuado para pacientes en EC I ha pesar del grado histológico Esik 1996(68) Fitzpatrick 1984. (47). Los estudios en contra del uso de quimioterapia en etapa clínica temprana en tumores de bajo grado se muestran a continuación.

EI USO RUTINARIO DE QT EN EC TEMPRANA EN BAJO GRADO NO
RECOMENDADA.

Autor	EC	Pac	Tx	Histología	5 a SV%
Letschert 1991	I	33	Rt	12 BG,13 Int	90
Minchan 1991	I	15	Rt	13 BG ,2 Int	87
Smith 1993	I	20	Rt	19 BG, 1 Int	91
Chao 1995	I	20	Rt	9 BG, 11 Int	100
Bolek 1999	I, II	20	Rt	14 BG	89
				6 = Int	33
INCan 2004	I,II	14	Rt	12 BG, 2 AG	100
		10	Qt	7 BG, 3 AG	87

Comparando nuestro estudio con la literatura se observa una supervivencia libre de recurrencia local del 100% a 5 años con recaída a distancia tardía de hasta 139 meses acorde a lo reportado por Esik en su estudio de valoración de múltiples esquema de tratamiento. (68) En este estudio del Incan 10/34 pacientes recibieron quimioterapia de primera línea siendo en estos 10 (3 MALT, 4 foliculares y 3 LDCG).

Gpo	Pac	RC	SVLRL 10 a %	Tiempo de Recaída Distancia
RT	17	17/17	100 $p(<0.01)$	122
QT	7	4/7	42 $p(< 0.05)$	19
			40m	
INCan	14	10/14	5 años	139 m
RT			100	
QT	10	6/10	87	6 m (Folicular)

Se observo que 1 pacientes con histología folicular tuvo recaída temprana a distancia muy temprana a los 6 meses a pesar del tratamiento con quimioterapia lo que concuerda con lo reportado por: Galieni y cols (72) renunciar a RT no debe ser la mejor opción debido a recaídas locales en pacientes con solo manejo con QT.

Recaída a distancia en enfermedad localizada es mayor en intraconales reportada ya por Timothy 1999, (73) Dumbar 1990 (48) Fitzpatrick 1984 (47) recordando que en este grupo de estudio la gran mayoría son intraconales.

Horning y Morgan () en Linfomas Indolentes reportan que la SV global puede ser peor después de Qt primaria aun con Rt de salvamento que cuando la Rt es recibida como tratamiento inicial.

Debido a sus potenciales efectos colaterales de Quimioterapia en pacientes ancianos no hay indicación para Quimioterapia en Etapa clínica temprana.

En este estudio se encontró que la Radioterapia tuvo mayor Respuesta completa en mayores de 60 años.

Recaídas EC I y II Linfoma de Orbita estudio actual						
n	Histología inicial	EC	Tx	Tiempo de recurrencia	Histología Recurrencia	Localización
1	LDCG	IAE	Qt	29 m	LDCG	Submaxilar
2	MALT	IBEX	Qt + Rt	7m	LDCG	Endometrio
3	Folicular	IIBE	Qt	6m	Cél Peq. hendidadas y no hendidadas	Centró facial
4	LDCG	I	Rt + Qt	11m	LDCG	Nasofaringe
5	Folicular	IAE	Rt	138m	LDG	Piel

La transformación de un Linfoma de bajo grado a alto grado es rara < 10% de los casos (74). y en este estudio 2/44 casos se transformaron.

- Horning y Weisenburger transformación de bajo a alto grado es reconocido.

Inadecuada terapia primaria puede jugar un rol en la transformación de la enfermedad en aquellos pacientes tratados con Quimioterapia sola o con cirugía sola sin Radioterapia

CONCLUSION

De acuerdo al análisis y tomando en consideración el tamaño de muestra se puede concluir lo siguiente:

- 1.- Que la quimioterapia como primera línea en EC I y II no tuvo buena respuesta en sujetos de 60 años o más.
- 2.- Existe tendencia hacia mejores resultados en iniciar con RT y posterior QT cuando se planea tratamiento combinado.
- 3.- Independientemente de la edad los LNH tipo MALT responden bien tanto a la quimioterapia como a la Radioterapia 7/8 Respuesta globales.
- 4.- No recurrencias locales con dosis de Radioterapia de 38.2 Gy
- 5.- A diferencia de la literatura en nuestra población predominan los linfomas foliculares, seguidos por LDG por último MALT.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Weber AL, Rahemtullah A, Ferry J.A.: Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation: *Neuroimaging Clin N Am.*; 13: 371-92. 2003.
2. - Uta Schick, Oliver L. Renate U, and Werner Hassler.: Treatment of primary orbital lymphomas: *Eur J Haematol*; 72: 186-92.2004
3. Claire Y. Fungi, Nancy J. Mark J, Lucarelli S, et al -Ocular Adnexal Lymphoma: Clinical Behavior of distinct World Health Organization classification subtypes: *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*;57:. 1382-1391, 2003.
- 4.-Won Jin M, Dong G.N, Jae W.R. Min J.K. Yoon D.K. Do H.L. et al.Orbital Lymphoma and Subacute or Chronic Inflammatory Pseudotumor: Differentiation with Two- Phase Helical Computed Tomography: *J Comput Assist Tomogr*, 27,510-516. 2003.
- 5- Hormigo A & DeAngelis, L.M. Primary ocular lymphoma: clinical features, diagnosis and treatment. *Clinical Lymphoma*, 4: 22-9 2003.
- 6.-Hammerschlag SB, Hesselink JR, Weber AL.Computed Tomography of the Eye and Orbit : Imaging the eye and orbit :Appleton-Century-Crofts, New-Century-Crofts, New York, 1983.
- 7.-Charles H.CH, James M, Orbital Proptosis: What an Imager Must Know: *The Radiologist*. 8, pp:87-96, 2001.
- 8.- Atlas SW, Grossman RI, Savino PJ, et al. Surface-coil MR of orbital pseudotumor. *AJNR* 8: 141-146, 1987.
- 9.- Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, et al. MR imaging of orbital and ocular disease. *AJNR* 6:259-264, 1985.
- 10.-Ellis JH, Banks PM, Campbell RJ, et al. Lymphoid tumors of the ocular adnexa: clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology* . 92:1311-24,1985

11.- Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73:2395-9.

12.- Henderson JW. Orbital tumors, 3rd edition 1994 pp. 279-307.

13.- Bitá E, Amir M, Manning et al. Clinical Presentation and Treatment of Secondary Orbital Lymphoma. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 18: 247-53 2002.

14.- Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl J Med* 1993; 328: 1023-30.

15.- Freedman AS, Nadler LM. Malignancies of Lymphoid cells. In: Harrison TR, Fauci AS, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th Ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 1998; 695-707.

16.- Mounter PJ, Lennard AL. Management of non-Hodgkin's lymphomas. *Post Grad Med J* ; 75: 2-6.1999

17.- Hormigo A, Lauren A et al. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *B. J Haematol*, 126, 202-208 2004.

18.- Siegel, M.J., Dalton J.M, Friedman. A.H., Strauchen, J, & Watson, C. Ten-year experience with primary ocular "reticulum cell sarcoma" (large cell non-Hodgkin's). *British Journal of Ophthalmology*, 73, 342-346. 1989.

19.- Levy-Clarke. G.A, Buggage. R.R, Shen. D, Vaughn. L.O, Chan, C.C. & Davis. J.L, Human T-cell lymphotropic virus Type-1 associated T-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. *Ophthalmology*, 109: 1717-1722, 2002.

20.-Wilson, D.J., Brazier, R. & Rosenbaum, J.T. Intraocular lymphoma: Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimen. *Archives of Ophthalmology*, 110, 1455-1458. 1992.

21.- Buettner. H. & Bolling. J.P.: Intravitreal large-cell lymphoma. *Mayo Clinic Proceedings*, 68, 1011-1015. 1993.

22.-Merchant, A. & Foster, C.S. Primary intraocular lymphoma. *International Ophthalmology Clinics*, 37, 101-105 1997.

23.- Gill. M.K, & Jampol. L.M. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Survey of Ophthalmology*, 45, 463-71 2001.

24.-Tuaille. N. & Chan C.C. Molecular analysis of primary central nervous system and primary intraocular lymphomas. *Current Molecular Medicine*, 1, 259-72. 2001.

- 25.- Paulus. W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 43, 203-208. 1999.
- 26.,. Ultman JE,& Jacobs RH. The non-Hodgkin's lymphomas. *Cáncer* . 35: 66-87 1985.
- 27.- Cavalli F. Extra- nodal lymphomas. In: Magrath I, ed. *The Non-Hodgkin's lymphomas*. New York , NY: Oxford University Press; 1997: 1007-1027.
- 28.- Coupland S, Foss H. Hidayat A, et al. Extra nodal marginal zone B cell lymphomas of the uvea: an analysis of 13 cases. *J. Pathol* 2002; 197: 333-340.
- 29.- Claire Y. Fung, M.D, Nancy J. T, Mark J. L. et al Ocular Adnexal Lymphoma: Clinical Behavior of Distinct World Health Organization Classification Subtypes. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys.*, Vol 57 (5) 1382-1391, 2003.
- 30.- Bennett CL, Putterman A, Bitran JD, et al. Staging and therapy of orbital lymphomas. *Cancer* 1986; 57: 1204-8.
- 31.- Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. *Ophthalmology*, 105: 185-190 1998.
- 32.- Nikaido H, Mishima HK, Kiuchi Y, Nanba K. Primary orbital malignant lymphoma: a clinicopathology study of 17 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 229: 206-209 1991.
- 33.- Tewfik HH, Platz CE, Corder MP, Panther SK, Blodi FC. A clinicopathologic study of orbital and adnexal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 44; 1022-8, 1979.
- 34.- Flander's AE, Espinoza GA, Markiewicz DA, Howell DD. Orbital lymphoma: role of CT and MRI. *Radiol Clin North Am*; 25: 601-13 1987.
- 35.- Catherine T, Arnaud de la F. Bertrand C. Nongastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas. *Clinical Lymphoma*, Vol 3 (4), 212-224, 2003.
- 36.- Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*; 95: 802-806: 2000.
- 37.-Zinzani P, Magagnoli M. Galieni P, et al Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* ; 17: 1254-1258. 1999.

- 38.- Vose JM, Armitage JO. New approaches to therapy in patients with lymphoma. *Hos Formul*; 26: 564-70 1991.
- 39.- Jacobs L, Weisberg LA, Kinkel WR. *Computerized Tomography of the Orbit and Sella Turcica*. New York: Raven Press, 1980.
- 40.- Lee SH, Rao CVG. *Computed Tomography*. New York: Mc Graw-Hill, 1983.
- 41.- Weber AL, Oot R. The orbit and globe. In: Carter BL, ed. *Computed Tomography of the Head and Neck*. New York: Churchill Living-stone, 1985.
- 42.- Forbes GS, Earnest FT, Waller RR. Computed tomography of orbital tumors, including late-generation scanning techniques. *Radiology*;142:387-94. 1982.
- 43.- Shannon C. Lutz O.D. Sheila F et al: Non-hodgkin's Orbital Lymphoma. *Optom Vis Sci*, 78 : 639-645, 2001.
- 44.- Palmer-Hall AM, Anderson SF. Paraocular sinus mucocoeles. *J. am Optom Assoc*; 68: 725-733, 1997.
- 45.- Kanski J. The orbit. In: Kanski JJ, ed. *Clinical Ophthalmology: a Systematic Approach*, 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1989.
- 46.- Baired O, Kremer I, Rakowsky E, Hadar H, Shaklai M. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*; 73: 2395-9 1994.
- 47.- Fitzpatrick PJ, Macko S. Lymphoreticular tumors of the orbit. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*; 10: 333-340 1984.
- 48.- Dunbar SF, Linggood RM, Doppke KP, Doby A, Wang CC. Conjunctival lymphoma: results and treatment with a single anterior electron field. A lens sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 19: 249-257, 1990.
- 49.- Keisuke S. Hirohiko Y. Yoshihiro D, Satoshi K et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Acta Oncologica*; 40: 485-490, 2001.
- 50.- Smith MC, Donaldson SS. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 26: 59-66. 1993.
- 51.- Ellis JH, Banks PM, Campbell RJ, et al. Lymphoid tumors of the ocular adnexa: clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology*;92: 1311-1324, 1985.

- 52.- Esik O, Ikeda H, Mukai K, et al. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital lymphomas. *Radiother Oncol*; 38: 13-18, 1996.
- 53.- Liang R, Loke SL, Chiu E. A clinico-pathological analysis of seventeen cases of non-Hodgkin's lymphoma involving the orbit. *Acta Oncol*; 30: 335-338. 1991.
- 54.- Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al : The apoptosis inhibitor gene AP12 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11,18)(q21;q21) associated mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood*; 93:3601-3609, 1999.
- 55.- Zhang Q, Siebert R, Yan M, et al.: Inactivating mutations and over expression of BCL 10, a caspase recruitment domain-containing gene, in MALT lymphoma with t(1,14)(p22,q32). *Nature Genetics*; 22: 63-68. 1999.
- 56.- Akagi T, Tamura A, Motegi M, et al.: Molecular cytogenetic delineation of the breakpoint at 18q21.1 in low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Genes Chromosomes Cancer*; 24: 315-321 1999.
- 57.- Stoffel A, Rao PH, Louie DC, et al.: Chromosome 18 breakpoint in t(11;18)(q21,q21) translocation associated with MALT lymphoma is proximal to BCL2 and distal to DCC. *Genes Chromosomes Cancer*; 24:156-159. 1999.
- 58.- Margret S. Haraldur S. Rosa B. et al.: Lymphoid tumours of the ocular adnexa : a morphologic and genotypic study of 15 cases. *Acta Ophthalmol. Scand*; 81:299-303, 2003.
- 60.- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Galter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm's: proposed from the International Lymphoma Study Group. *Blood*; 84: 1361-1392. 1994.
- 61.- Nutting CM, Jenkins CD, Norton AJ, Cree I, Rose GE, Plowman PN. Primary orbital lymphoma. *Hematol J*; 3:14-16, 2002.
- 62.- Nancy L. Elaine S. Jaffe, Jacques D. George F. H. Konrad M :H et al : World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835-3849.1999.
- 63.- Yonka O.A, Milton B MD F.A.C.S.: Incidental Diagnosis of Orbital Lymphoma During Blepharoplasty. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*; 19:316-319 2003.
- 64.- Ahmad S, Nutting CM, Plowman PN. Orbital lymphoma treatment. *Radiother Oncol* ; 61:101. 2001.

- 65.- Catherine T. Francoise B, Charles D, Isabelle M, Fadhela B et al : Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed; *Blood*;95:802-806.2000.
- 66.- Cytryn AS, Putterman AM, Schneck GL, Beckman E, et al.: Predictability of magnetic resonance imaging in differentiation of orbital lymphoma from orbital inflammatory syndrome. *Ophthal Plast Rec*; 13:129-134. 1997.
- 67.- Sylvie M, Mahmut O, Yazid B et al.:Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: A rare cancer network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy.: *Int J. Radiation Oncology Biol Phys*; 55: 892-898. 2003.
- 68.- Olga E. H. Ikeda, K. Mukai, A. Kaneko.: A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkin's lymphomas.: *Radiotherapy and Oncology*; 38: 13-18. 1996.
- 69.-Masatoshi H. Masaru K. Mariko S. Yoshio T. Jun-Ichi S et al .: Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J, Radiation Oncology Biol Phys*; 57: 172-176. 2003.
- 70.- Tranfa F, Di Matteo G, Strianese D, Forte R, Bonavolonta G. Primary orbital lymphoma. *Orbit* ;20: 119-124. 2001
- 71.- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, Leblanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* ;339: 21-26. 1998.
- 72.- Galieni P, Polito E, Leccisotti A, Marotta G, Lasi S, Bigazzi C, Bucalossi A et al.: Localized orbital lymphoma. *Haematologica*; 82:436-439. 1997.
- 73.- Timothy W. Bolek, H. Michael M. Robert B. Marcus JR., et al .: Radiotherapy in the management of orbital lymphoma. :*Int J. Radiation Oncology Biol Phys*;44:31-36. 1999.
- 74.- Thieblemont C, Baston Y, Berger F et al.: Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and no gastrointestinal lymphoma behavior,. Analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* ;15:1624-1630, 1997.