



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGÍA**

***ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LINFOMA MALT DE ANEXOS  
OCULARES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA Y  
RADIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA EN EL PERIODO DE 2009 A 2017***

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr. Elier Hernández Martínez**

**Directora de Tesis:**

**Dra. Diana Vanesa Toledano Cuevas  
Médico Adscrito al Servicio Radioterapia**



**CD. MÉXICO,**

**2017**



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.

# CONTENIDO

**Introducción**

**Problema**

**Justificación**

**Objetivos**

**Hipótesis**

**Material y Métodos**

**Consideraciones**

**Resultados**

**Discusión**

**Conclusiones**

**Bibliografía**

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias derivadas de la proliferación clonal de los linfocitos y comprende un diversos grupos de enfermedades, más de 40. Los dos tipos principales de linfoma son, el linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin. Pueden ocurrir en ambas formas, ganglionar y extra ganglionar.

El sub tipo de linfomas de células B no foliculares indolentes ha sido clasificado en el sistema de clasificación de la “World Health Organization” WHO junto a las neoplasias de células B maduras e incluye el linfoma de zona marginal ganglionar (NMZL), linfoma zona marginal esplénico (SMZL), linfoma de la zona marginal extra ganglionar (EN-MZL) linfoma asociado a tejidos de mucosas (MALT), linfoma plasmablastico (LPL), y linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). El linfoma de zona marginal MALT es el subtipo más frecuente entre los linfomas de zonas marginales, este represente el 7% de los linfomas no Hodgkin , el linfoma de zona marginal ganglionar y linfoma de zona marginal esplénico representa solo el 2% y 1% de los linfomas no Hodgkin respectivamente<sup>1</sup>.

El linfoma MALT es un linfoma de células B distintivo, que se desarrolla en los sitios extra ganglionares. El linfoma MALT difiere de sus contra partes esplénicos y ganglionares debido a que se origina en órganos (ej. Estómago, anexos oculares y pulmón). Estos órganos carecen de tejido linfoide, pero acumulan células B en respuesta a infecciones crónicas o procesos auto inmunes. El linfoma MALT extra ganglionar más común, involucra el tracto gastrointestinal (representa el 50% de los linfomas MALT), seguido de sitios no gástricos como los anexos oculares (12%), pulmón (10%), piel (9%), glándulas salivales (6%), tiroides (4%) y mama (2%)<sup>1</sup>. Fig 1.

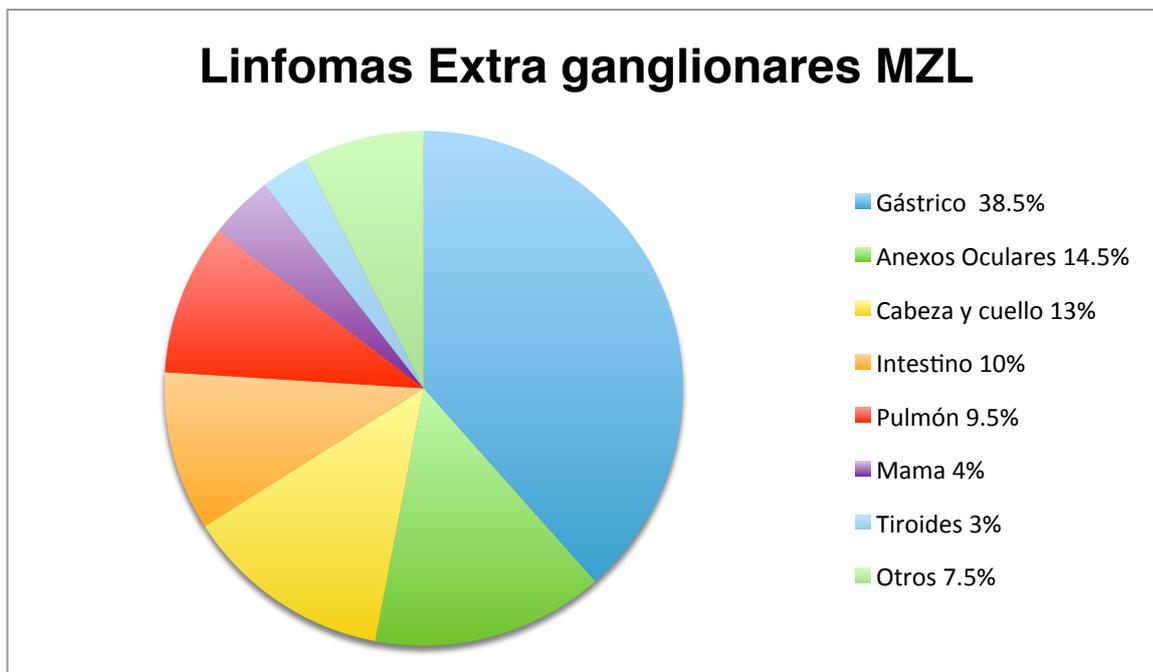


Fig. 1 Frecuencia de tasa de linfomas de zona marginal (MZL) de acuerdo al sitio (excluyendo piel y bazo) información SEER Khalil et al<sup>2</sup>.

Los linfomas de anexos oculares son un grupo heterogéneo que representan el 1-2% de todos los linfomas no Hodgkin y aproximadamente el 7-8% de los linfomas extra ganglionares. Los anexos oculares incluyen la órbita, músculos extra oculares, conjuntiva, párpados, glándula lagrimal. La incidencia de linfomas oculares ha incrementado 6.3% anual del periodo de 1975 a 2001, de manera más rápida que el linfoma No Hodgkin de otros sitios extra ganglionares. De 95% de 100% de los casos reportados de linfomas de anexos oculares son neoplasias de células B, y la mayoría son de bajo grado. El linfoma extra ganglionar de zona marginal de tipo MALT es el subtipo histológico más común en los linfomas primarios de anexos oculares, constituyendo un 35-80% de los casos<sup>1,24</sup>.

Los subtipos más comunes, son el linfoma de células grandes B (LDCGB) el cual representa el 9% de los casos, linfoma Folicular 10-20% de los casos, mientras que el más frecuentemente diagnosticado es el linfoma de la zona marginal extra ganglionar en 63% de los casos<sup>3</sup>.

El linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), es una entidad clínica y patológica distinta y poco frecuente en nuestro medio. Se presenta en diferentes localizaciones.

El concepto de linfoma ocular fue inicialmente descrito por Feinstein y Krause en 1952<sup>4</sup>. Posteriormente Isaacson y Wright en 1983 describieron los linfomas MALT<sup>5</sup>. Esta descripción fue reconocida posteriormente por la "Working Formulation Classification" en 1990. E incorporado en la "Revised European-American Lymphoma" (REAL) y el sistema de clasificación de "World Health Organization" (WHO)<sup>17</sup>.

## Epidemiologia

La incidencia mundial del linfoma no Hodgkin, de acuerdo a GLOBOCAN 2012 en ambos géneros es de 5.1, con una mortalidad de 2.5 por 100,000 habitantes. Por género; en hombres la incidencia es de 6, con una mortalidad de 3.1, la incidencia en mujeres de 4.1, con una mortalidad de 2<sup>6</sup>. En la misma base de datos de GLOBOCAN 2012, en México el Linfoma no Hodgkin se encuentra en el 7º lugar de incidencia en hombres; para el Linfoma No Hodgkin se reporta una incidencia de 4.7 y una mortalidad de 2.6. Y en mujeres se encuentra en el 12º lugar con una incidencia de 3.5 y mortalidad de 2 por 100 mil habitantes<sup>6</sup>.

La incidencia de los linfomas en general, alrededor del mundo, en especial en países en desarrollo, ha tenido un incremento en las ultimas 4 décadas de 3-4 % aunque en países desarrollados se ha mantenido sin cambios<sup>8</sup>. Las razones detrás de esto son poco conocidas, sin embargo se consideran factores contribuyentes el envejecimiento de la población, el incremento de hábitos que provocan cáncer, la epidemia de SIDA y al hecho de que se han mejorado los métodos de detección de esta enfermedad<sup>8</sup>.

## Factores Riesgo

Los linfomas tipo MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosa) se pueden asociar a infecciones bacterianas, como el linfoma MALT de intestino delgado, esta asociado a infección por *Campylobacter jejuni*<sup>7,8</sup>, el linfoma MALT de anexos oculares esta asociado con *Chlamydia psittaci* (se describirá mas adelante), el linfoma MALT cutáneo esta asociado con *Borrelia burgdorferi*<sup>8, 11</sup>. Y el linfoma MALT gástrico esta asociado con la infección por *Helicobacter pylori*. Se ha descubierto la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* con el MALT gástrico, y la respuesta tumoral con la erradicación de *H. Pylori*, lo que ha llevado al concepto de que los linfomas MALT's pueden ser curados al remover el estímulo antigénico<sup>9</sup>. Sin embargo a pesar del remarcable éxito de la

erradicación del *H. Pylori* con antibióticos en el control del linfoma MALT gástrico, los linfomas MALT de otras localizaciones, muestran una asociación inconsistente con los patógenos implicados y muestran una respuesta variable al tratamiento con estos<sup>7, 9,10,11</sup>.

El principal agente asociado a los linfomas tipo MALT de anexos oculares es *Chlamydia psittaci*. Este es el agente etiológico de la psittacosis, una infección humana causada por la exposición de aves infectadas, gatos y otras mascotas. Este micro organismo es una bacteria con crecimiento intracelular obligatorio, en células eucarióticas y tiene la tendencia de causar infecciones persistentes<sup>10</sup>. El ADN de *Chlamydia psittaci* se ha detectado hasta en 80% de los linfomas de anexos oculares.

Las enfermedades auto inmunes por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, psoriasis y enfermedad celiaca están asociados con un riesgo moderado de Linfoma No Hodgkin. En pacientes con enfermedad autoinmunes con auto anticuerpos positivos, con involucro sistémico tienen un riesgo mayor de desarrollar Linfoma Difuso de células Grandes B y linfoma de la zona marginal, en especial en el síndrome de Sjögren, la incidencia es de un 6.5 para Linfoma No Hodgkin, y éste incrementa hasta 5 veces más el riesgo a más de 10 años de evolución de la enfermedad<sup>13</sup>. El género masculino, la edad avanzada, curso prolongado de enfermedad y la severidad de esta, incrementa el riesgo de Linfoma No Hodgkin. El modo de acción incluye la estimulación inmune crónica con incremento del compartimiento de las células B y el uso de medicamentos inmunosupresores<sup>8,13</sup>.

### **Linfomas MALT de anexos oculares.**

El Linfoma MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosa) asociado a anexos oculares, se clasifica como un Linfoma-B extra ganglionar de la zona marginal. Es el MALT no gástrico más común, por lo general su incidencia es mayor en pacientes adultos mayores, se presenta con una mediana de edad de 60 años<sup>15, 16</sup>.

La incidencia de Linfomas Oculares representan de 1-2% de los linfomas y 5-15% de todos los linfomas extra ganglionares<sup>19</sup>. Los Linfomas MALT asociados a anexos oculares (LMAAO) incluyen a la conjuntiva, retro bulbar, glándula lacrimal, órbita y párpados. Siendo la conjuntiva la localización más afectada hasta en un 51%, retro bulbar hasta en 24%, glándula lacrimal en 11% músculos extra oculares 5% y párpados 8%<sup>15, 18</sup>.

Los linfomas MALT en anexos oculares tienen un curso indolente, se presentan como un tumor de crecimiento lento en anexos oculares (hasta un 65%), la lesión clásica es descrita como una placa o parche "asalmoneado". Otros hallazgos incluyen el edema peri orbitario (35%), proptosis (24%), irritación y quemosis (21%), diplopía (11%) y epifora (8%)<sup>15,18,19</sup>. Generalmente la enfermedad es localizada y es estadificada (mediante la clasificación Ann Arbor) como IA<sub>EE</sub> (ECIA<sub>EE</sub>) en 74%, con una tasa de involucro bilateral hasta de 18%. La enfermedad tiende a permanecer de manera localizada; debido a esta tendencia de permanecer localizada por un gran período de tiempo el tratamiento local como la radioterapia (RT) esta indicado<sup>17</sup>.

En la clasificación de la WHO se define a los linfomas MALT como un linfoma extra ganglionar heterogéneo, compuesto morfológicamente de células-B pequeñas, que incluyen células de zona marginal (tipo centrocitos), células similares a células monocitoides, linfocitos pequeños e inmunoblastos dispersos, y células tipo centroblastos<sup>17</sup>.

Los Linfomas MALT se originan en la zona marginal del Folículo linfoide. Las anomalías citogenéticas más importantes en los Linfomas MALT, son las translocaciones (11;18) (q21;q:21). Las cuales se presentan hasta en un 15-40% de los pacientes con linfoma MALT y resulta en la yuxtaposición del gen inhibidor de apoptosis 2 (API2) en 11q21 y la translocación del gen de translocación del linfoma MALT 1 en 18q21. Otro 10% de los MALT muestran fusión del gen MALT1 y el gen promotor de IgH en 14q32. Otras aberraciones incluyen la pérdida del cromosoma en 6q23.3, 7q36.3, 13q34 y trisomía en el cromosoma 3 (38-62% de los pacientes) y trisomía en cromosoma 18 (13-47%)<sup>15, 16, 17</sup>.

El inmunofenotipo del Linfoma MALT: Es un linfoma No Hodgkin B, de bajo grado CD20+, CD35+, CD5-, CD10-, CD<sup>23</sup>-, BCL6-, BCL2- y Ciclina D1-. Mientras el inmunofenotipo del linfoma del manto (CD5+, Ciclina D1+)<sup>15, 16, 17</sup>.

### Estatificación.

La estadificación en los linfomas MALTs de anexos oculares es de suma importancia, para el correcto manejo. El mejor método de estadificación se ha considerado la clasificación Ann Harbor modificada de 1971<sup>19</sup>. Se distinguen 4 Etapas (I-V). Tabla 1. Hasta dos tercios de los pacientes se clasifican como Etapa clínica IAE.

Etapa Clínica	Definición
I	Involucro a una sola región linfática o solo 1 sitio extra ganglionar
II	Involucro de 2 o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma o extensión localizada de un órgano o sitio extra linfático, asociado a una región ganglionar del mismo lado del diafragma
III	Involucro de regiones linfáticas en ambos lados del diafragma o involucro localizado de un órgano y sitio extra linfático en ambos lados del diafragma
IV	Involucro no contiguo o diseminado de uno o más sitios extra linfáticos con o sin regiones ganglionares, o involucro aislado de un órgano extra linfático en ausencia de involucro ganglionar adyacente pero junto con invasión a sitios a distancia
A	Sin síntomas B
B	Síntomas B. Al menos uno de los siguientes en los últimos 6 meses <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso de &gt;10%</li> <li>• Fiebre persistente o recurrente no atribuible a otra causa</li> </ul> Diaforesis nocturna o profusa
X	Enfermedad voluminosa
E	Extensión a un órgano extra linfático adyacente a un sitio involucrado conocido

**Tabla 1. Clasificación Ann Arbor**

Se reconoce que la clasificación de Ann Harbor tiene varias limitaciones asociadas a la localización anatómica. Además de que no cuenta la multicentralidad y bilateralidad de los linfomas de anexos oculares así como las estructuras anatómicas. Por este motivo se desarrolló en el 2009 un sistema basado en TNM AJCC 7ª Ed<sup>20</sup> Tabla 2.

	<b>Tumor primario (T)</b>	<b>Involucro ganglionar (N)</b>	<b>Metástasis a distancia (M)</b>
X	Extensión Linfoma no especificado	No se puede evaluar involucro ganglionar regional	No evaluable
0	Sin evidencia de linfoma	Sin evidencia de ganglios linfáticos	Sin involucro de otros sitios extra ganglionares
1	Linfoma que involucra solo la conjuntiva sin involucro orbitario a) Solo conjuntiva bulbar b) Conjuntiva palpebral $\pm$ , fórnix $\pm$ carúncula c) Involucro conjuntival extenso	Involucro de ganglios regionales ipsilaterales	Involucro no continuo de tejidos u órganos externos a los anexos oculares al momento de diagnóstico o subsecuentemente
2	Linfoma con involucro orbitario $\pm$ cualquier involucro conjuntival a) Involucro orbitario anterior ( $\pm$ involucro conjuntival) b) Involucro orbitario anterior ( $\pm$ involucro conjuntival + involucro lacrimal) c) Involucro orbitario posterior ( $\pm$ involucro conjuntival $\pm$ involucro lacrimal $\pm$ involucro a músculos extra oculares) d) Involucro del sistema de drenaje Naso lagrimal ( $\pm$ involucro conjuntival pero no incluye nasofaringe)	Involucro de ganglios linfáticos regionales contralaterales o bilaterales	a. Involucro no contiguo de tejido u órganos externos a los anexos oculares (ej, parótidas, glándulas sub mandibulares, pulmón, hígado, bazo, riñón, mama. b. Involucro linfomatoso de la médula ósea c. Tanto M1a y M1b
3	Linfoma en párpado preseptal • $\pm$ Involucro orbital • $\pm$ Involucro conjuntival	Involucro de ganglios linfáticos periféricos que no drenan la región de anexos oculares	
4	Linfoma de anexos orbitales que se extiende mas allá de la órbita a las estructuras adyacentes, como el hueso y el cerebro a) Involucro de nasofaringe b) Involucro óseo (Incluye periostio) c) Involucro maxilofacial, etmoidal y/o senos frontales d) Diseminación intra craneal	Involucro de ganglios linfáticos centrales	

**Tabla 2. Estadificación AJCC 7ª Ed 2009**

## **Pronóstico.**

Los linfomas MALT de anexos oculares tienen un mejor pronóstico que otros linfomas primarios de anexos oculares con una supervivencia a 5 años entre 50-94%. Los principales factores pronósticos son enfermedad limitada, buen estado funcional, ausencia de síntomas sistémicos. El sitio de presentación primaria tiene impacto en el riesgo de afectación sistémica siendo la menor en tumores de conjuntiva (20%), en órbita y glándulas lagrimales 35 y 50% respectivamente y el mayor es para tumores de párpados (75%). En cuanto a los factores de mal pronóstico se encuentran la enfermedad avanzada, edad 60-64 años, involucro ganglionar, primario de sitios no conjuntivales, DHL elevada, expresión de p53 y positividad de p21 y pRB<sup>17, 18, 19</sup>.

## **Tratamiento.**

El manejo de los Linfomas MALT de anexos oculares es multidisciplinario, incluye oftalmólogos, hematólogos y radio-oncólogos. Ya que los principales objetivos de un tratamiento multidisciplinario, son curar o prolongar considerablemente la vida de los pacientes, y garantizar la mejor calidad de vida posible a quienes sobreviven a la enfermedad, minimizando la toxicidad y con preservación de la visión.

La estrategia de *"Watch and Wait"* en Linfomas MALT de anexos oculares, es valida en etapas tempranas ya que tienen una tasa de supervivencia comparable a aquellos pacientes tratados inmediatamente. En un estudio Japonés por Tanimoto *"Primary Ocular Adnexal MALT Lymphoma: A Long-term Follow-up Study of 114 Patients"*. 114 pacientes con Linfomas MALT de anexos oculares confirmados por histología, se encontró que en pacientes quienes recibieron radioterapia como tratamiento inicial inmediato, tuvieron una supervivencia libre de progresión superior 70.7 % en pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia vs 45.1% (p=0.016). Aunque, no se encontró una diferencia significativa en la supervivencia global entre el grupo de observación vs el grupo de terapia inmediata el cual fue de 85% en ambos grupos a 10 años (p=0.091)<sup>23</sup>.

### *Cirugía.*

El manejo quirúrgico se ha limitado a la toma de biopsia del tumor. Este es el primer paso obligatorio para el manejo de los Linfomas MALT de anexos oculares. La biopsia es necesaria, para determinar el subtipo histológico del linfoma orbitario, esta puede ser incisional o excisional, en especial para tumores localizados y/o encapsulados de la conjuntiva o glándula lagrimal. Diversos estudios han realizado cirugía como tratamiento único la recurrencia local es frecuente<sup>24</sup>. La escisión quirúrgica sola como tratamiento en Linfomas MALT de anexos oculares, es seguida por recaída y diseminación extra ocular de la enfermedad comparado con radioterapia<sup>26,27</sup>.

En el estudio de Lee del 2005: *"Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa"* solo 2 pacientes se manejaron de manera exclusiva con resección y de estos tuvieron recaída local a los 19 y 24 meses. La radioterapia adyuvante es obligatoria posterior a una resección<sup>15</sup>.

### *Antibiótico terapia.*

La erradicación del *Helicobacter pylori* en linfomas MALT gástricos ya se ha evaluado y tiene un beneficio claro. En los linfomas MALT de anexos oculares se ha estudiado el beneficio potencial de la erradicación de *Chlamydia psittaci* con tratamiento antibiótico. Ferreri evaluó en el 2005 la

regresión del linfoma de anexos oculares posterior a erradicación con antibiótico de *Chlamydia psittaci* "Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci*-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol*". Incluyo a nueve pacientes con linfoma de células B de la zona marginal de anexos oculares con infección por *Chlamydia psittaci* confirmada a recibir tratamiento con doxiciclina 100 mg 2 veces al día diariamente por 3 semanas. Se evaluó la presencia del ADN de *Chlamydia psittaci* en las células mono nucleares de sangre periférica (previo y posterior a tratamiento con antibiótico). Se evaluó la regresión de linfoma al mes 1, 3 y 6 de concluir tratamiento y posteriormente el seguimiento se realizó cada 6 meses. Los pacientes tuvieron una tolerancia excelente al antibiótico. Al mes de finalizar el tratamiento antibiótico, la detección del ADN de *Chlamydia* no fue detectable en 4 de los pacientes con detección de ADN positiva. La respuesta objetiva fue completa en 2 pacientes, se obtuvo respuesta parcial en (>50%) y una respuesta mínima en 3 pacientes (<50%). El tiempo de duración de la respuesta de los 7 pacientes "respondedores" fue en meses de 12+, 29+, 31+, 8+, 7+ 2+ y 1+ respectivamente. Concluyendo que el tratamiento con dicloxacilina por 3 semanas es un tratamiento rápido, eficiente, bien tolerado, la prueba de ADN de *Chlamydia psittaci* puede constituir una herramienta útil para evaluar la erradicación o detectar re infección o re-activación. Estos resultados requieren ser evaluados y soportados por un estudio fase III <sup>10</sup>.

En una revisión de linfomas MALT tratados con antibióticos. Se analizaron diversos estudios donde se administro antibiótico principalmente a base de doxicilina, se establece que los linfomas MALT de anexos oculares son potencialmente sensibles al tratamiento antibiótico. La terapia con antibióticos podría emplearse como primera línea en pacientes con Linfomas MALT de anexos oculares con *Chlamydia psittaci* positivo<sup>25</sup>. Tabla 3 resultados.

Referencia	Diseño Del estudio	No Pacientes	Etapas (Ann Arbor)	CP pos	Terapia previa	Tratamiento antibiótico	ORR	Respuesta CP pos vs neg	Respuesta detallada	Mediana Seguimiento (meses)
Ferreri, et al. JCO 2012	P	34	I	29 (94%)	No	Doxi 100mg BID x 21 d	22 (65%)	66%/50%	CR 6 (18%) PR 16 (47%) SD 11 (32%) PD 1(3%)	37
Govi S, et al. Br J Haematol 2010	P	11	I,IV	4 (36%)	Si	Cla 500 mg BID x 6 m	5 (45%)	NA	CR 2 (18%) PR 3 (27%) SD 3 (27%) PD 3 (27%)	25
Kim TM, et al. Cancer Sci. 2010	R	38	I	15 (39%)	No	Doxi 100 mg BID x 21 d (n=12/38) sola o seguido por 2º cursos post 21 días (n=26)	18 (47%)	60%/60%	CR 7 (18%) PR 11 (29%) SD 20 (53%) (5 pacientes progresaron)	26
Ferreri, et al. Ann Oncol. 2008	R	6	IV	6 (100%)	Si	Doxi 100 mg BID x 21 d	2 (33%)	NA	CR 0 (0%) PR 2 (33%) MR 1 (11%) SD 1 (11%) PD 2 (33%)	31
Ferreri, et al. J Natl Cancer Inst 2006	P	27	I-IV	11 (41%)	ND	Doxi 100 mg BID x 21 d	13 (48%)	64%/38%	CR 6 (22%) PR 7 (26%) MR 3 (11%) SD 9 (33%) PD 2 (7%)	14

Continuación.

Referencia	Diseño Del estudio	No Pacientes	Etapas (Ann Arbor)	CP pos	Terapia previa	Tratamiento antibiótico	ORR	Respuesta CP pos vs neg	Respuesta detallada	Mediana Seguimiento (meses)
Grünberger B, et al Ann Oncol 2006	R	11	I-IV	ND	No	Doxi 100 mg BID x 21 d	0 (0%)	NA	SD 11 (100%)	9
Abramson DH, et al. Am J Ophthalmol. 2005	R	3	ND	ND	No	Doxi (n=2); 100 mg BID x 28 d, 500 mg Clar y 500 mg amox BID x 14 d (n=1)	3 (100%)	NA	CR 2 (66%) PR 1 (33%)	34
Ferreri et al. J Clin Oncol	P	9	I-IV	9 (100%)	Si	Doxi 100 mg BID x 21 d	4 (44%)	NA	CR 2 (22%) PR 2 (22%) SD 1 (11%) MR 3 (33%) PD 1 (11%)	12

Tabla 3: Estudios clínicos con tratamiento antibiótico en linfomas MALT oculares. Abreviaturas: BID: 2 veces al día, ND: sin datos, NA: No aplicable, CP: Chlamydia psittaci, ORR: Tasa global de respuesta, Doxi: Doxicilina, Clar: Claritromicina, Amox: Amoxicilina.

### Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia con un único agente como el clorambucil o análogos de purina, o con esquemas combinados como el CVP (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona) se emplean para el tratamiento de los Linfomas MALT de anexos oculares con involucro sistémico.

En un estudio del año 2006 por Avilés *"Addition of a Short Course of Chemotherapy Did Not Improve Outcome in Patients with Localized Marginal B-Cell Lymphoma of the Orbit"* donde se comparo radioterapia sola (dosis de 34-40 Gy) con una dosis mediana de 38.1Gy vs quimioterapia seguida de radioterapia. El esquema de quimioterapia empleado fue con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por 3 ciclos, estos cada 28 días, seguido de radioterapia a las 3-4 semanas de finalizar quimioterapia. Los resultados obtenidos mostraron una respuesta completa en el grupo de radioterapia sola 98% vs el grupo combinado 100%. La supervivencia libre de eventos fue de 94% en el grupo de radioterapia vs 85% en el grupo de tratamiento combinado. La supervivencia global fue de un 85% en el grupo de radioterapia sola vs un 91% en grupo combinado<sup>28</sup>. Se concluye que la adición de quimioterapia no tiene un mayor beneficio, debido a que los resultados no difirieron, la radioterapia se considera el tratamiento de elección en linfomas MALT de anexos oculares.

En el estudio Japonés de Hashimoto, donde se evaluaron a 78 pacientes de los cuales se trataron a 3 pacientes con quimioterapia secuencial a base de CHOP ± Rituximab de 2-3 ciclos seguido de radioterapia con una mediana de dosis de 30.6 Gy. La tasa de supervivencia global a 10 años fue de 95%, el control local a 5 y 10 años fue en ambos del 100%, y la tasa de libertad de falla a 5 y a 10 años fue de 88.5% y 75.9%, y aunque los pacientes que fueron tratados con tratamiento

secuencial de quimioterapia + Rituximab seguido de radioterapia tuvieron una mejor tasa de libertad de falla aunque no alcanzo a ser significativo debido al grupo pequeño de pacientes que se evaluó ( $p=0.114$ )<sup>53</sup>.

### *Inmunoterapia*

El empleo de interferón se evaluó en un estudio Italiano del 2012 por Blasi "*Intralesional Interferon- $\alpha$  for Conjunctival Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Long-term Results*". Se empleó 1,500,000 UI de IFN- $\alpha$  por vía sub conjuntival en la lesión tres veces a la semana por tres semanas. En caso de obtener una respuesta mínima, se administro un ciclo adicional de 1,000,000 UI tres veces por semana por cuatro semanas. Se obtuvo una respuesta completa en el 75% de los pacientes posterior al primer ciclo de tratamiento y un 25% adicional en tasa de respuesta completa posterior al ciclo adicional. En total el 85% de los pacientes, no mostraron recurrencia local posterior a una mediana de seguimiento de 65 meses. El IFN- $\alpha$ , mostro ser eficiente y podría emplearse como método alternativo a la radioterapia para linfomas MALT de conjuntivas, se reportaron pocos efectos adversos transitorios<sup>29</sup>.

### *Terapia monoclonal: Rituximab*

El Rituximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra los antígenos CD20 de las células B, su eficacia fue mostrada inicialmente en los linfomas foliculares, pero el tratamiento se ha extendido, en los últimos años a otros subtipos de linfomas no Hodgkin tanto como terapia única o combinada con quimioterapia. El tratamiento con Rituximab, ha mostrado beneficio en Linfomas MALT de anexos oculares que sean CD20 positivos<sup>30,31,32</sup>.

Los mecanismos de acción son diferentes, estos incluyen citolisis dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, inducción a la apoptosis de las células B desencadenada por la mAb, inhibición de la proliferación celular y un efecto sinérgico con agentes cito tóxicos e IFN- $\alpha$ .

En un estudio fase 2 realizado por Conconi "*Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-Cell lymphoma of MALT Type*" empleando 4 dosis semanales de Rituximab a 375mg/m<sup>2</sup> en 35 pacientes con Linfoma MALT de reciente diagnóstico y recurrente (9 % de los pacientes con diagnóstico de MALT orbita). El Rituximab demostró una tasa de respuesta global de 73% con 15 respuestas completas y 10 respuestas parciales, esta tasa de respuesta fue mayor en los pacientes recién diagnosticados y vírgenes a quimioterapia, estos tuvieron una tasa de respuesta del 87% comparado con 45% en aquellos previamente tratados ( $p=0.03$ ) La mediana de duración de respuesta fue de 10.5 meses. Durante el seguimiento, el 26% de los pacientes presento recaída, con una mediana de tiempo de seguimiento a falla de 14.2 meses<sup>31,32,33,34</sup>.

La radioterapia es el tratamiento de elección para los linfoma de anexos oculares de bajo grado, sin embargo ,esta no es libre de efectos secundarios. Recientemente la evidencia indica que la terapia con Rituximab puede ser una alternativa valida debido a su buena tolerancia y pocos efectos colaterales. La monoterapia con rituximab debe de considerarse en el caso de linfomas de anexos oculares debido a su buena tolerancia y efectividad<sup>30,31,32</sup>. El costo del rituximab es uno de sus inconvenientes ya que el precio de este, se encuentra entre los 150-1,150\$ dólares americanos<sup>35</sup>.

## *Técnicas de Radioterapia*

La radioterapia externa se administra empleando fotones (rayos Gamma o rayos X) o partículas (protones o neutrones, con aceleradores lineales (LINACs)<sup>36</sup>. El LINAC crea fotones energéticos al emplear ondas de alta-frecuencia electromagnética, para acelerar electrones a través de una estructura de aceleración de micro ondas. Los haces de electrones con una energía relativamente baja ofrecen una penetración limitada que puede ser empleada para tratar tumores superficiales (ej. Piel). Más frecuentemente el haz de electrones es empleado para golpear un blanco con un alto número atómico (en el LINAC) para producir rayos-X de mayor energía; y más penetrantes, con la finalidad de tratar tumores localizados a mayor profundidad<sup>37</sup>.

Los campos de los haces del LINAC son conformados por un colimador en una forma cuadrada o rectangular. Múltiples campos dirigidos al mismo blanco, pueden ser empleados para incrementar la dosis a la zona blanco. A través de las últimas 2 décadas, se ha evolucionado a formas más complejas de radioterapia externa (EBRT)<sup>37</sup>.

### *Volúmenes Blanco en Radioterapia para Linfomas de anexos oculares.*

Previo al tratamiento con radioterapia, es necesario una evaluación oftalmológica, para determinar la extensión de la enfermedad conjuntival. La tomografía computada y resonancia magnética de las órbitas, cerebro, y macizo facial es esencial para definir de manera certera la extensión de la enfermedad local, este es el GTV “volumen tumoral macroscópico”. Para tumores confinados a la conjuntiva o párpado, el volumen debe limitarse a la totalidad de la reflexión de la conjuntiva a los fórnix, pero no se necesita incluir la totalidad de la órbita<sup>38</sup>.

Para tumores retro bulbares, de glándulas lacrimales, es necesario irradiar toda la órbita, el CTV “Volumen blanco clínico” se define como el volumen de tejido que contiene un GTV demostrable o enfermedad maligna subclínica. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo de la terapia radical. Este se delinea hacia los bordes óseos de la órbita y se expanden para incluir cualquier área de sospecha de extensión ósea o extra orbitaria.

CTV: Debe de incluir todo el contenido orbitario, incluyendo áreas de extensión extra orbitaria. Cuando la enfermedad se limita a la conjuntiva, el CTV debe de incluir toda la conjuntiva y las zonas de extensión local al párpado.

El PTV “volumen blanco de planificación” es un concepto geométrico utilizado en la planificación de un tratamiento, y se define para seleccionar los tamaños y configuraciones apropiadas de los haces, de modo que se asegure que la dosis prescrita es adecuadamente administrada al CTV. El PTV se obtiene dando un margen al CTV de 5mm<sup>38,51</sup>.

### *Radioterapia de Intensidad Modulada.*

La radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) emplea rayos X conformados para crear, una zona de tratamiento tridimensional conformal. Con la IMRT, un programa de computación es empleado para bloquear de manera selectiva porciones del haz, modulando y controlando la intensidad del haz de radiación. Esto permite que el radio oncólogo enfoque en una dosis mayor de radiación al tumor mientras se minimiza la exposición de radiación al tejido normal<sup>38</sup>.

La IMRT permite administrar una dosis mayor radiación y de una manera mas efectiva al tumor, con un menor efecto a tejido normal (comparado con las técnicas de radioterapia en 2D y 3D). Por

ejemplo, la IMRT en órbita se ha empleado para reducir la exposición en las estructuras normales<sup>38</sup>.

Una nueva forma de IMRT guiada por imagen que involucra el emparejar imágenes a tiempo real (tomografía computada) para guiar la IMRT al blanco. Tanto la IMRT y la RT guiada por imagen ofrecen ajustes en tiempo real (“gating”) que compensan los movimientos del pacientes (ej. Respiración), manteniendo el haz en el blanco<sup>37,38</sup>.

#### *Radioterapia Modulada por Arcos Volumétricos.*

La Radioterapia Modulada por Arcos Volumétricos (VMAT), distribuye y administra de manera precisa una dosis esculpida en 3-D, por medio de una rotación en el gantry del LINAC a 360°. Esto hace posible un algoritmo de tratamiento-planeación que cambia 3 parámetros de manera simultánea durante el tratamiento: la velocidad de rotación del gantry, la forma de la apertura de tratamiento (empleando el movimiento de las multi hojas del colimador), y administrando una tasa de dosis variable a comparación de la tasa de dosis fija de la IMRT<sup>37</sup>.

La VMAT difiere de las técnicas existentes como la IMRT o la terapia de arcos de intensidad modulada, al administrar la dosis a todo el volumen (en vez de corte por corte). Similar a la IMRT, el algoritmo de planeación de Rapid Arc, maximiza la precisión de tratamiento para evitar tejido normal sano<sup>37</sup>. Las ventajas del emplear VMAT sobre la IMRT es al emplear una menor cantidad de unidades monitor y un gradiente de dosis mas sostenido (1.6 Gy/mm). La cobertura a PTV y la homogeneidad es mejor con VMAT comparado con IMRT aunque la diferencia es mínima. La reducción de tiempo de tratamiento y dosis a tejido normal<sup>37</sup>.

#### **La Radioterapia como tratamiento en linfomas orbitarios.**

Los tumores linfoides se pueden presentar en la órbita, párpados y conjuntiva. Se pueden dividir en hiperplasia reactiva linfoide, hiperplasia linfoide atípico, linfoma MALT y linfoma difuso células grandes B. A pesar de que los tumores linfoides de órbita y anexos son tratados de manera diferente, son relativamente sensibles a la radiación, algunos tumores benignos responden de manera menos dramática que los malignos<sup>37</sup>.

La radioterapia se considera el tratamiento estándar para los linfomas primarios de anexos oculares, se ha comprobado que la radioterapia es capaz de inducir un control local hasta de 100% a pesar del sub-tipo histológico y una baja tasa de recurrencia hasta 15%<sup>36,45,46</sup>. Las dosis de radioterapia indicadas para el linfoma MALT de anexos oculares van de 30-36 Gy en fracciones de 1.8-2 Gy, en cambio las dosis para linfomas foliculares de bajo grado requieren dosis menores de hasta 20 Gy, con un adecuado control local. Este rango de dosis han sido bien tolerados sin complicaciones serias a largo plazo. En cuanto a las recurrencias suelen ser aisladas y estas involucran otros sitios MALT y regiones ganglionares, estas también pueden ser tratadas de manera efectiva con tratamiento local con cirugía o radioterapia<sup>36,37,38,39,41,42</sup>.

La elección de las técnicas de radioterapia, es de acuerdo al sitio primario de enfermedad. En enfermedad confinada a la conjuntiva puede emplearse fotones con energías de 300 kV, con blindaje entre los párpados para reducir la dosis de radiación al centro del ojo, y disminuir el riesgo de formación de catarata. También en lesiones superficiales se puede emplear electrones con energía 4-6 MeV, se recomienda aplicar bolus en lesiones superficiales o que afectan a párpados, también se debe emplear protector intraocular. Para pacientes con enfermedad más allá de la

conjuntiva se debe tratar la totalidad de la órbita con fotones de MV. En caso de presentar enfermedad en orbita bilateral, el tratamiento es con campos paralelos opuestos, empleando cuñas a manera de compensador tisular<sup>36,37,38,39,40,41,42,43</sup>.

La radioterapia conformada se ha empleado en pacientes con linfoma de órbita, en lesiones limitadas, se puede tratar volúmenes parciales de manera efectiva, en lesiones mas extensas se requiere de tratar toda la órbita<sup>43,45,46,47</sup>. En un estudio retrospectivo de Israel, donde se trataron pacientes con Linfoma primario de órbita con radioterapia: 12 con radioterapia parcial y 11 a la totalidad de la orbita. Se encontró que los pacientes con Recurrencia intra orbitaria, tuvieron recurrencia en las áreas no involucradas y que no se incluyeron en el volumen inicial esto en 33% de los pacientes. Todos recibieron terapia de salvamento con RT o cirugía. Ningún paciente que recibió tratamiento a la totalidad de la orbita desarrollo recurrencia intra orbitaria. La toxicidad fue tolerable, se reporto conjuntivitis hasta en un tercio de los pacientes tratados a toda la orbita<sup>48</sup>.

El tratamiento con radioterapia tiene una supervivencia libre de progresión de 77%. El MALT de anexos oculares parece tener un mayor riesgo de desarrollo de recaída distancia a comparación de otros linfomas MALT (ej. Gástrico y tiroideo). Para lograr un mejor control tumoral sistémico, la adición de regímenes de quimioterapia combinado con rituximab podría ser necesario<sup>47,49,50</sup>.

Dentro de las complicaciones agudas se encuentran la irritación del párpado y conjuntivitis leve, las complicaciones tardías incluyen síndrome de ojo seco, formación de catarata, vasculopatía retiniana isquémica, neuropatía óptica, atrofia de la grasa orbitaria y ulceración corneal inducida por xeroftalmia<sup>45,46,52,53</sup>.

#### *Resultados de tratamiento con IMRT.*

La mayoría de los estudios retrospectivos con los que se cuenta, en donde se evalúa el papel de la radioterapia en el tratamiento de linfomas MALT de anexos oculares, se emplean técnicas 2D y 3D. Existen pocos estudios que reporten los desenlaces con Radioterapia de intensidad modulada o radioterapia con arcos volumétricos. En el estudio retrospectivo de Goda del 2010, emplean radioterapia con dosis de 25 Gy en 89 pacientes con diagnóstico de Linfoma MALT de anexos oculares, los resultados a 7 años, en supervivencia libre de recaída fue de 64%, en supervivencia global fue de 91% y en control local fue de 97%. En este estudio solo a 2 pacientes recibieron radioterapia con intensidad modulada. En 51 pacientes se trato solamente con un único campo, en otros 32 pacientes con múltiples campos y solo en 4 pacientes quienes fueron tratados con técnica 3D<sup>52</sup>.

En los otros estudios evaluados no se incluyeron pacientes tratados con radioterapia de Intensidad modulada. Aunque los resultados con radioterapia convencional y conformal en 3D han sido bastante satisfactorios. En la Tabla 4, se muestran los resultados de algunos estudios.

Estudio	RT(dosis media Gy)	No. Pacientes	Seguimiento	SLR, SEE, SLP	SG	CL	Tipo(s) de secuelas	No y (%) secuelas tardías
PMH, University of Toronto 2011 Goda et al.	25Gy en 97% 30 Gy en 3%	89 (1989-2007)	5.9 años	SEE 96% SLR 64%	91%	97%	Catarata Xerosis Queratitis Degeneración Macular	#40 (45%)
Tanimoto et al. 2007	RT 51% NED QT/RT 4% Vigilancia 32%	58	10 años	SLP 72%	92%	NA	NA	NA
Avilés 2006 1983-1995 CMN México	RT Sola (34-40 Gy) m 38.1Gy	50	5 años	SLE 94%	96%	98%	Catarata Xerosis Keratitis	#6 (12%) # 6(12%) #13 (26%)
Avilés 2006 1983-1995 CMN México	RT + QT (34-40 Gy) m 38.1Gy	48	5 años	SLE 85%	91%	100%	Catarata Xerosis Keratitis	#6 (12.5%) #7 (14.6%) #13 (27%)
Zhou et al. 2005	RT Sola 30.6 Gy	46	5 años	SEE 95%	88%	98%	Catarata, erosión corneal Xerosis	21.5% 30%
Le et al. 2002 Stanford U Ca	34 Gy Directo con electrones, Convencional	31	10 años	SLR 71%	73%	100%	Catarata, retinopatía, xerosis leve	#6 (19%)

Tabla 4: Abreviaturas: SLR- Supervivencia libre de recurrencia. SEE- Supervivencia enfermedad específica. SLP- Supervivencia libre de progresión. SG- Supervivencia global. CL- Control local, ND- No Especifica dosis

### Toxicidad.

Se define toxicidad aguda a cualquier síntoma (asociado a la radioterapia) que inicie desde el primer día de tratamiento hasta posterior a 1 mes de finalizar el tratamiento con radioterapia. Para la evaluación de este estudio se empleo la escala CTCAE<sup>54</sup>. Tabla 5.

	Grado				
	1	2	3	4	5
Xerosis	Asintomático; solamente por exploración física; síntomas leves solucionados con lubricante	Sintomático; moderada LAD	Limita el propio cuidado, importante LAD	-	-
Catarata	Asintomático; diagnóstico solamente clínico o por exploración física; intervención sin indicación	Sintomático; disminuye agudeza visual (igual o menor de 20/40)	Sintomático con una marcada disminución en la agudeza visual (mayor de 20/40 pero menor que 20/200) Intervención indicada	-	-
Conjuntivitis	Asintomático; diagnóstico solamente clínico o por exploración física; intervención sin indicación	Sintomático; se indica intervención tópica (ej. Antibióticos); moderada LAD	Limita el propio cuidado, importante LAD	-	-
Úlcera corneal	-	Sintomático; requiere intervención médica (agentes tópicos); moderada LAD	Limita el cuidado personal, importante LAD; deterioro visión (mayor que 20/40 pero menor que 20/200)	-	-
Glaucoma	EPIO, intervención con un único agente tópico	EPIO que provoca déficit temprano del campo visual; requiere múltiples agentes tópicos o agentes orales: moderada LAD	EPIO Que provoca un déficit visual remarcado (ej; involucra tanto el campo visual superior e inferior) requiere intervención quirúrgica; importante LAD	Ceguera (20/200 o mayor)	-
Dolor ocular	Dolor leve	Dolor moderado moderada LAD	Dolor intenso; limitación importante LAD	-	-
Queratitis	-	Sintomático: requiere intervención médica (agentes tópicos) leve-moderada LAD	Disminución de la visión (mayor que 20/40 pero menor que 20/200); limita cuidado personal, importante LAD		
Trastorno al Nervio óptico	Asintomático; diagnóstico clínico o por exploración física, solo vigilancia	Limita visión del ojo afectado (20/40 o menor)	Limita visión en el ojo afectado (mayor que 20/40 pero menor que 20/200)	Ceguera (20/200 o mayor)	

Tabla 5. Toxicidad ocular CTCAE V 4.03.

Abreviaturas- LAD: Limita actividades diarias, EPIO: Elevación presión intra ocular.

En un estudio Japonés por Hashimoto en 2012; se encontró una toxicidad aguda grado 1 (G1) en 66.7% de los pacientes, solo 7.7% con toxicidad G2. Las toxicidades mas frecuentes fueron conjuntivitis leve, lagrimeo o xerosis y edema peri orbitario. En cuanto a la toxicidad crónica la cual empieza a partir posterior de 31 días de finalizar tratamiento con radioterapia, se reporto toxicidad G2 (catarata: en 14 pacientes, trastornos de retina en 7 pacientes y xeroftalmia en 3 pacientes, 23 pacientes reportaron toxicidad Grado 3 estas incluyeron catarata en 23 pacientes, xeroftalmia en 1 paciente y un paciente con Glaucoma Grado 4. Las cataratas G3 se observaron en una mediana de 38 meses posterior a radioterapia.

Los factores de riesgo para morbilidad se evaluaron de manera retrospectiva. La dosis de radiación fue un factor significativo de 1.6 % en pacientes tratados con dosis de 30-32.4Gy vs 35.3% en pacientes tratados con 36-40 Gy  $p < 0.0001$ . Los pacientes con toxicidad G2 (retinopatía en 5 pacientes, degeneración macular G2 en 1 pacientes y otro pacientes con xerosis G3. Recibieron dosis entre 36-40 Gy. En este mismo estudio se empleo técnica de preservación de cristalino en 44 de 78 pacientes (56.4%). De los pacientes sin emplear técnica de preservación de cristalino, el 55.9% desarrollaron catarata G3, mientras que 4 de los 44 pacientes (9.1%) con protección cristalino desarrollaron catarata ( $p < 0.001$ ).

Aunque el emplear técnica de preservación de cristalino es útil para evitar cataratas, no es adecuado emplear esta técnica en caso de que el tumor este localizado en la órbita. De los 23 pacientes con catarata se realizo extracción de salvamento de manera exitosa. Como resultado se recomienda emplear dosis de 30.6 Gy o menores y emplear una técnica de preservación de cristalino. Siempre y cuando el tumor este limitado a la conjuntiva o glándula lagrimal<sup>53</sup>.

## **Planteamiento del problema.**

### *Interrogante primaria*

- ¿Cuál es la tasa de control local y de supervivencia libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de Linfoma MALT de anexos oculares tratados en Instituto Nacional de Cancerología?

### *Interrogantes secundarias*

- ¿Cuál es el resultado de supervivencia global?
- ¿Cuál fue el beneficio de la adición con quimioterapia en los objetivos primarios?
- ¿Cuál es la tasa de preservación de visión?

## **Justificación.**

El tratamiento con radioterapia en los linfomas MALT de anexos oculares, tiene una tasa control local del 95-100%. Y una supervivencia libre de progresión reportada en diversos estudios de hasta un 75%, con toxicidad aceptable a corto y largo plazo (principalmente toxicidad aguda en conjuntiva la cual llega a ser hasta del 70%, la cual se puede manejar con tratamiento sintomático, el manejo sintomático permite al paciente poder tolerar con mayor facilidad el tratamiento con radioterapia. La toxicidad crónica se presenta con un rango de 12.5 hasta en un 50 % de los pacientes, la toxicidad crónica es manifestada principalmente por catarata y xeroftalmia. De acuerdo a la técnica de radioterapia empleada, el tratamiento con radioterapia permite preservar la visión.

## **Objetivos**

- 1.- Conocer el control local de la enfermedad en pacientes tratados con radioterapia**
- 2.- Conocer la supervivencia libre de progresión en estos pacientes**

**Objetivo primario:** Control Local. Supervivencia Libre de Progresión.

**Objetivos secundarios:** Determinar los factores pronósticos que influyan en la Supervivencia Global. Determinar la Toxicidad aguda y tardía. (Preservación de visión en ojo afectado)

### **Definiciones:**

- Control Local: Respuesta completa posterior a tratamiento localizado a tumor primario.
- Recurrencia: Re aparición de enfermedad posterior a un período de ausencia de detección de enfermedad. Recurrencia Local- aparición en la misma área original. Recurrencia regional- Aparición de enfermedad en ganglios linfáticos regionales. Recurrencia a distancia- La enfermedad ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Respuesta completa: Se definió como la desaparición completa de enfermedad mediante exploración física y estudios de gabinete.
- Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo de enfermedad.

- Supervivencia libre de progresión: Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aun más.

### **Hipótesis.**

Se puede ofrecer un mejor control local en pacientes con Linfoma MALT de anexos oculares con tratamiento de Radioterapia (Conformada- IMRT) en dosis promedio de 30 Gy. Con una adecuada toxicidad y preservando la visión tanto del ojo afectado como del no involucrado.

### **Material y métodos.**

Tipo de proyecto: Proyecto de investigación que se enfoca en evaluar los desenlaces comentados en los pacientes con diagnóstico de linfoma MALT de anexos oculares en etapas clínicas por Ann Arbor IE, tratados con quimioterapia y radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

Diseño del estudio: Se trata de un estudio retrospectivo. Transversal por su periodo y secuencia, y por el análisis y los resultados es descriptivo y observacional.

### **Criterios de inclusión.**

Se incluyen a pacientes con diagnóstico confirmado por histopatología de Linfoma MALT de anexos oculares. Cualquier edad, sin antecedente de tratamiento oncológico previo (quimioterapia o radioterapia). Que fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología del periodo de 2009 a 2017.

### **Criterios de exclusión.**

Abandono de tratamiento, tratamiento oncológico previo. No datos de tratamiento en expediente, pacientes menores de 18 años.

### **Métodos:**

Se utilizó estadística descriptiva para organizar y clasificar indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición. La información obtenida de esta tesis, se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos y medidas de tendencia central como: mediana, media, moda y otros.

### **Procedimientos:**

Revisión de expedientes físicos, electrónicos, hojas amarillas de tratamiento de radioterapia y archivos del departamento de física médica en donde se encuentra almacenada la información relacionada a los planes de tratamiento con radioterapia.

*Métodos de procesamiento de la información obtenida:*

El objetivo primario se analizara por medio de la prueba estadística Chi<sup>2</sup> y por el método de Kaplan Meier. Para el análisis de variables cualitativas se utilizara la prueba estadística de Chi<sup>2</sup>. Se utilizó el paquete estadístico SPSS statics version 22.

**Consideraciones Éticas:**

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No 17, esta investigación es considerada de riesgo mínimo, por lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

**Resultados.**

Análisis retrospectivo donde se incluyen a 18 pacientes con diagnóstico de Linfoma MALT de órbita y anexos oculares, tratados con quimioterapia y radioterapia. En el Instituto Nacional de Cancerología, en un periodo de 2009 hasta 2017. Características de los pacientes. Tabla 6.

Características	No	Porcentaje
<b>Edad</b>		
Mínimo	21	
Máximo	88	
mediana	57.5	
<b>Sexo</b>		
Femenino	12	66.7%
Masculino	6	33.3%
Total	18	100%
<b>Ojo</b>		
Derecho	9	50%
Izquierdo	9	50%
<b>Etapa Clínica</b>		
IAE	17	94.4%
IB	1	5.6%
<b>IPI</b>		
Bajo Grado (0-1)	18	100%

Tabla 6. Características de los pacientes. IPI- International Prognostic Index.

*Características de los pacientes:*

Se incluyen a 18 pacientes. Edad mediana 57.5 años (Rango de 21 a 88 años) 12 mujeres (66.7%) y 6 hombres (33.3%). De estos 9 casos con afección a ojo derecho (50%) ojo izquierdo 9 casos (50%). Todos etapas clínicas I: 17 casos se estatificaron IAE (94.4%), IB en 1 caso (7.3%). Todos los pacientes obtuvieron un puntaje IPI “International Prognostic Index” de 0-1, confiriéndoles un bajo grado.

## **Características de tratamiento.**

### ***Quimioterapia.***

Recibieron quimioterapia 8 pacientes (44.4%), la mediana de duración de tratamiento con quimioterapia fue de 15 semanas. El esquema más empleado de quimioterapia fue el CHOP en n=6 pacientes (33.3%), de estos solo 3 (16.7%) recibieron Rituximab junto con CHOP, otros 3 pacientes recibieron quimioterapia con esquema CVP (16.7%). Solo 2 pacientes recibieron tratamiento concomitante con radioterapia (11.1%). Un solo paciente recibió tratamiento con quimioterapia post radioterapia, el resto fue previo a radioterapia.

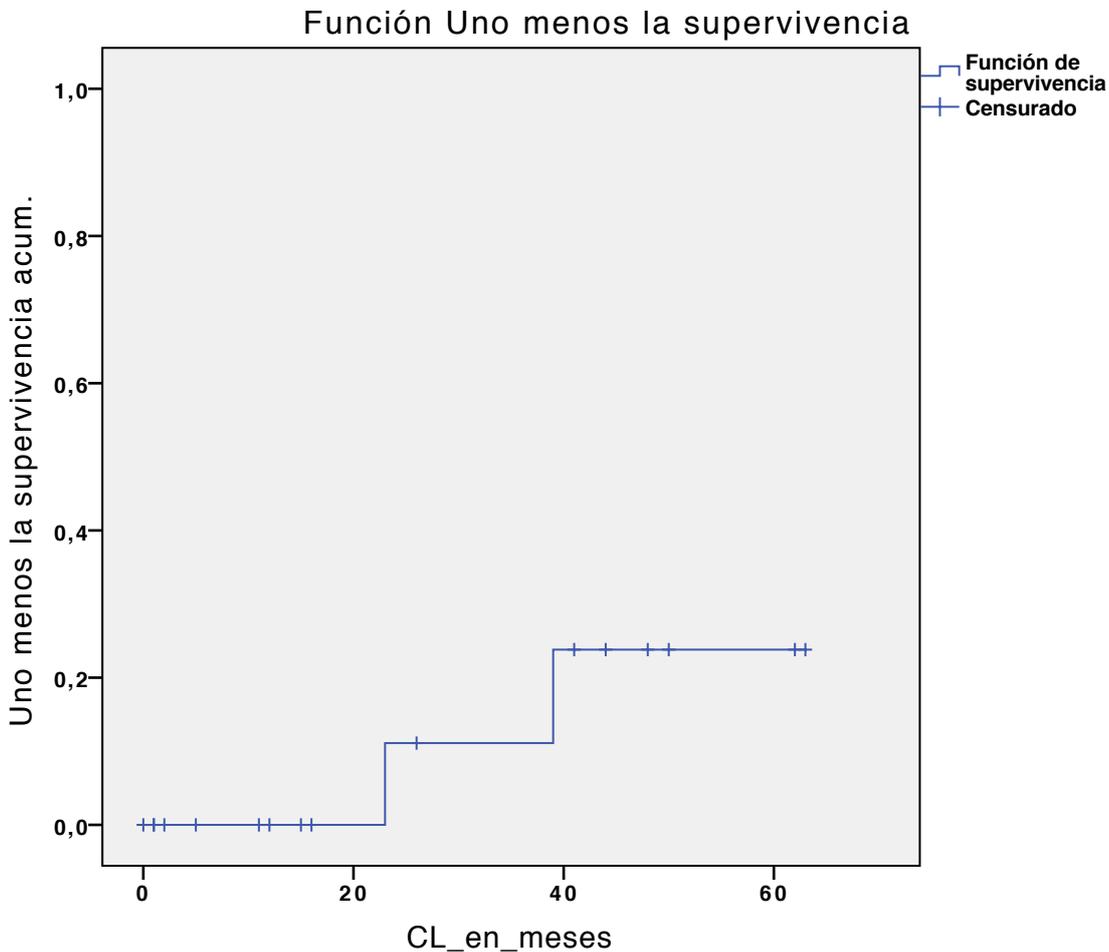
Los resultados del tratamiento de quimioterapia: se obtuvo respuesta parcial 4 pacientes (22.2%), progresión en 4 pacientes (22.2%).

### ***Radioterapia.***

Los pacientes llevados a tratamiento con radioterapia, se dividieron en 2 modalidades de tratamiento, tratamiento con electrones, en el cual se realizó simulación clínica, en esta técnica se emplearon protectores intra oculares, bolus en caso de requerirse y se trato así únicamente a aquellos pacientes con enfermedad localizada en conjuntiva o como dosis adicional posterior a radioterapia conformada en 3D. Los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia conformal en 3D e IMRT a órbita, se realizo tomografía, con máscara termoplástica y simulación virtual en Eclipse. Se realizo fusión de Resonancia Magnética de órbitas en caso de contar con esta. Los pacientes fueron tratados con acelerador lineal Varian Clinac 600 n=1(5.6%), Clinac 2100 n=5 (27.8%), 3 pacientes en UNIQUE (16.7%) y en Clinac iX n=9 (50%). Las energías de tratamiento empleadas fueron: electrones energía a 6 MeV, fotones con energía de 6MV. Por cuestiones de planeación el paciente en tratamiento en C-600 finalizo tratamiento en C-2100. 14 pacientes tratados con fotones con energía de 6MV (77.8%). 4 pacientes recibieron tratamiento con campos directos con electrones a energía de 6MeV (22.2%). En los 4 pacientes con tratamiento con electrones se utilizo protector ocular (22.2%). La mediana de dosis empleada 29.2 Gy. Rango de 24-46 Gy, y en todos los pacientes se empleó fraccionamiento convencional 1.8-2 Gy.

Modalidad de tratamiento: Este fue con campo directo con electrones en 4 pacientes (25%), conformado en 3D en 6 pacientes (37.5%) y con técnicas más avanzadas (IMRT/VMAT) en 6 pacientes (37.5%). La prostracción tuvo un rango de 14 hasta 70 días con una media de 23 días

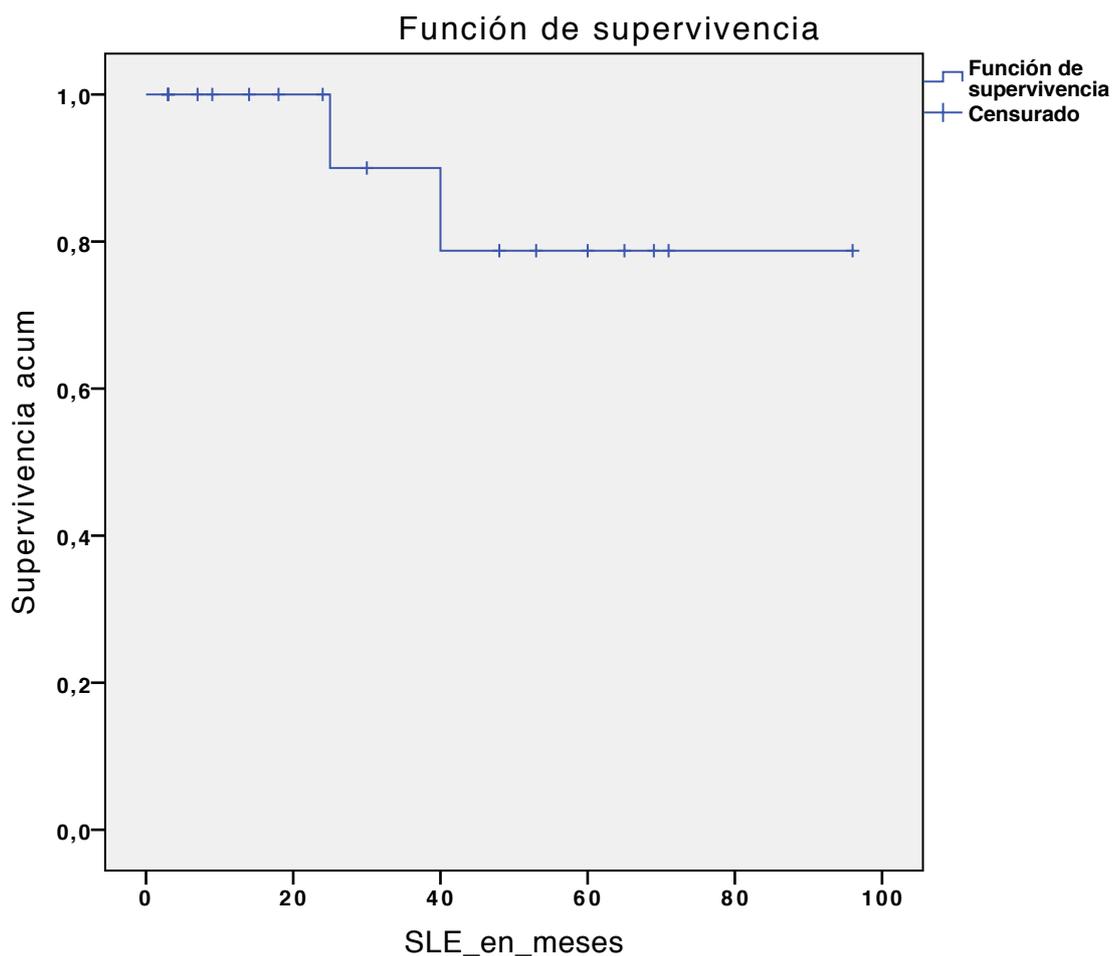
**Control local:** Se obtuvo un resultado en control local del 88.9%, fig 2. Del total de los 18 pacientes, se reportaron 2 casos donde no se logro control local (11.1%). De estos uno tuvo progresión local a cavidad oral y ganglios cervicales a los 37 meses de finalizar radioterapia), otra paciente persistió con actividad tumoral local (se propuso tratamiento con quimioterapia mas rituximab), por decisión propia de la paciente declino tratamiento y perdió seguimiento. La mediana de tiempo en el control local fue de 30 meses (IC95% 25-53.5). Destaca un caso donde la enfermedad persiste de manera local por PET-CT FDG, aunque clínicamente se encuentra a la paciente sin datos de actividad de la enfermedad tanto de manera local y sistémica, por lo que se considera controlado, continua en vigilancia estrecha.



**Fig 2. Gráfica control local:** Se obtuvo un control local de 88.9%

**Supervivencia Libre de Enfermedad a distancia:**

Se reporta una tasa de supervivencia libre de enfermedad a distancia de 88.9%, fig 3. Del total de 18 pacientes se reportaron 2 casos de progresión de enfermedad a distancia (11.1%). Teniendo un paciente con progresión en cavidad oral, espacio para faríngeo y ganglios cervicales. Otro paciente se documentó con progresión mediastino a 4 meses posterior de recibir quimioterapia por 8 ciclos con esquema CHOP mas Rituximab. Por lo que recibió radioterapia a este nivel y con posterior control de enfermedad tanto local como en mediastino, este vive y se encuentra en seguimiento actualmente a 14 meses de fin de radioterapia sin datos de enfermedad.



**Fig 3. Gráfica Supervivencia libre de Enfermedad a distancia:** Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a distancia de 88.9%

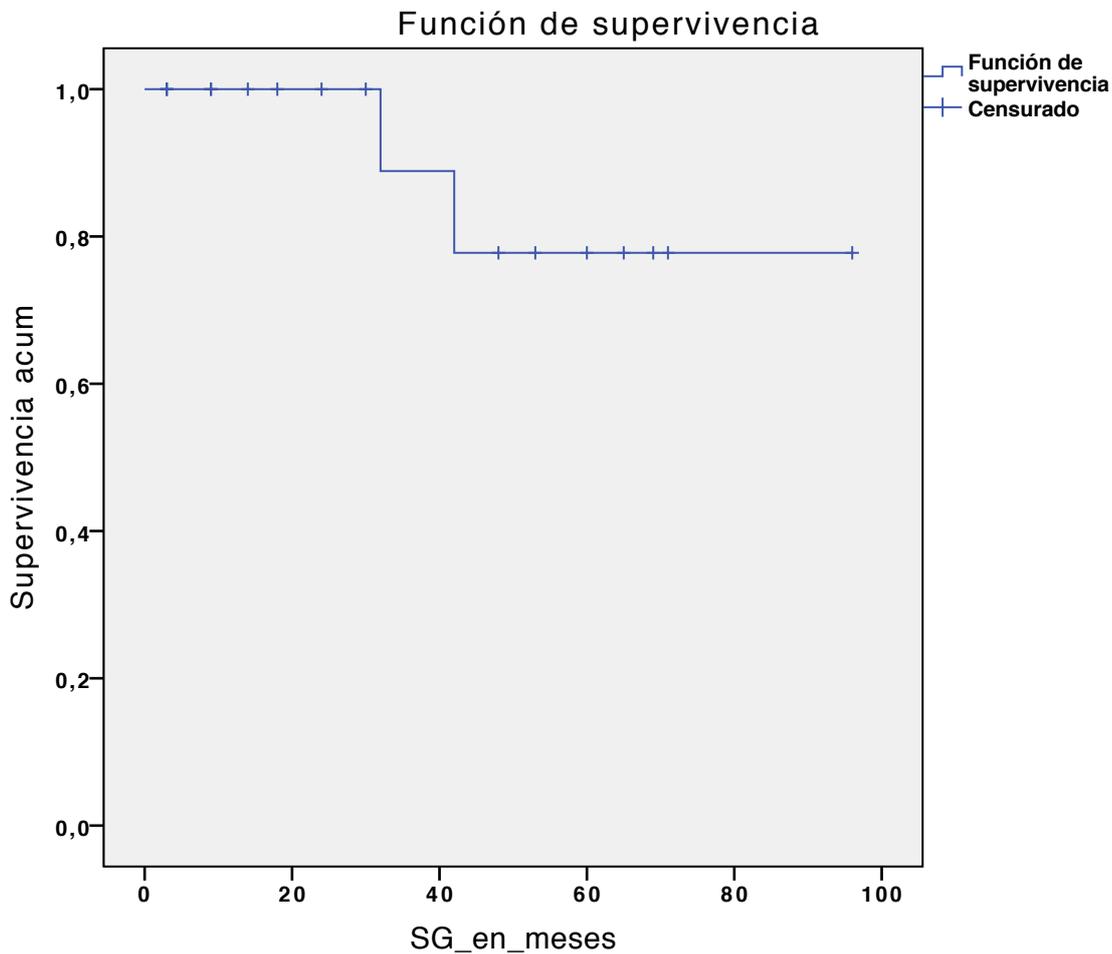
### Supervivencia Global.

De los 18 pacientes 16 confirmados viven (88.9%), fig 4. Solo en 2 pacientes que perdieron su seguimiento, se sospecha fallecimiento no han acudido a esta institución desde noviembre de 2014 y agosto de 2015 el primero tuvo persistencia local de enfermedad posterior a quimioterapia y radioterapia.

Esta es una paciente de género femenino, a su ingreso con 65 años de edad, el diagnóstico de patología con linfoma de zona marginal extra ganglionar, la inmuno histoquímica (CD20+, CD3+, CD5+, CD43+, CD23+) la única paciente estatificada por Ann Arbor como IB, a su ingreso contaba con una evolución de la enfermedad de 10 meses, recibió primero radioterapia a dosis de 30 Gy con técnica conformal en 3D, en fraccionamiento convencional, tuvo una prostración de 27 días. A los 5 meses de finalizar radioterapia recibió tratamiento con quimioterapia, con 6 ciclos de esquema CVP; se obtuvo una respuesta parcial al final de su tratamiento. Se propuso una segunda línea de tratamiento con clorambucil más rituximab,

sin embargo la paciente declino el tratamiento propuesto y perdió seguimiento en noviembre de 2014.

Las características del segundo paciente es un paciente de género masculino con 54 años de edad a su ingreso, quien contaba con una evolución de enfermedad de 24 meses, su enfermedad localizada en ojo izquierdo, diagnóstico por patología con linfoma de zona marginal con inmuno histoquímica: CD20+, BCL2+, CD3+, CD5+, CD43 + CD138+, K +, L+ CD10, CICLINA D1-) estaficado por Ann Arbor como IAE y con IPI de 0 (bajo grado) recibió 28 Gy en 14 fracciones con técnica conformal en 3D, seguido de 6 Gy adicionales con electrones, para una dosis total de 34 Gy. Presento progresión en cavidad oral, espacio para faríngeo y ganglios cervicales derechos a 37 meses de seguimiento posterior de concluir radioterapia, perdió seguimiento en agosto de 2015



**Fig 4. Gráfica Supervivencia Global:** Se obtuvo un resultado en supervivencia global del 88.9%.

#### Resultados de toxicidad.

La toxicidad fue medida por CTCAE V4.03. La toxicidad aguda se presentó en 13 pacientes (81.3%). La principal toxicidad aguda fue la conjuntivitis esta se documentó en 12 pacientes (75%), la xerosis solo en 1 paciente (6.3%). El grado de toxicidad fue aguda en 11 pacientes (68.8%) que presentaron toxicidad grado 1 y Grado 2 solo en 2 pacientes (12.5%).

La toxicidad crónica se presentó en 6 pacientes, el (37.5%), la xerosis se presentó en 3 pacientes (18.8%), el dolor oftálmico en solo 1 paciente (9.1%), 3 pacientes desarrollaron catarata (18.8%) solo 1 paciente presentó excavación papilar (6.3%). El grado de toxicidad crónica fue G1 en 5 pacientes el (31.3%), solo 1 paciente se presentó con toxicidad G3 (6.3%), destaca que esta paciente que desarrollo toxicidad G3 contaba a su ingreso con una evolución de su enfermedad de 3 años, fue sometida a cirugía previo a ingresar al instituto y previo a tratamiento tenía involucro de IV par y nervio óptico, ya presentaba deterioro de agudeza visual.

La agudeza visual en ojo afectado, fue evaluada por oftalmología: En 2 pacientes se documento perdida de visión en el ojo afectado (estos pacientes al momento de diagnóstico se encontraron con infiltración a nervio óptico; perdida visión previa a tratamiento). El 87.5% de los pacientes conservan su visión en ojo afectado, algunos solo con disminución de agudeza visual que requirió corrección con lentes.

Desafortunadamente no se encuentran los planes de tratamiento previos al segundo semestre de 2015, debido a una falla en el servidor. Se cuenta con los histogramas de 5 (31.3%) de los pacientes. Se muestra análisis de Dosis a órganos de riesgo Tabla 6.

Paciente	Técnica (dosis Gy)	PTV	Cristalino ipsilateral Dosis cGy/%	Cristalino Contralateral Dosis/%	Ojo Contralateral Dosis/%	Nervio Óptico Contralateral Dosis/%
#16	VMAT 30Gy	100%	Max: 1600 (52.9%) Med:1035 (34.2%)	Max: 440 (14.8%) Med: 357 (11.8%)	Max 1270 (42.2%) Med: 670 (22.4%)	Max 1410 (45.8%) Med: 1000 (34%)
#13	IMRT 24Gy	100%	Max 1892 (72.8%) Med: 1414 (54.4%)	Max: 314 (11.8%) Med: 263 (9.9%)	Max: 1012 (42.2%) Med: 537 (22.4%)	Max: 778 (29.2%) Med: 434 (16.3%)
#12	IMRT 24Gy	100%	Max: 2630 (52.9%) Med: 2575 (34.2%)	Max: 266 (14.8%) Med: 188 (11.8%)	Max: 595 (42.2%) Med: 218 (22.4%)	Max: 1335 (45.8%) Med: 943 (34%)
#10	Electrones	85%	Max: 2890 (96.5%) Med; 2790 (93.2%)	Max: 3.2 (0.1%) Med: 2.9 (0.1%)	Max: 6.2% (0.2%) Med 2.9 (0.1%)	Max: 3.2 (0.1%) Med: 3 (0.1%)
#7	IMRT 30Gy	100%	Max: 2590 (86.5%) Med: 2060 (68.9%)	Max: 410 (14.8%) Med: 300 (11.8%)	Max: 1250 (14%) Med: 490 (10.1%)	Max: 2500 (83.6%) Med: 1710 (57.1%)

Tabla 6: Cobertura PTV y dosis a órganos de riesgo.

Abreviaturas- IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, VMAT: Terapia modulada de arcos volumétricos

## Discusión.

Este estudio reporta el desenlace de tratamiento que tienen los pacientes tratados en el INCan, desde 2007 hasta el presente año 2017. Las estrategias de tratamiento se han modificado con el pasar del tiempo. Actualmente el tratamiento con radioterapia esta enfocado a administrar una dosis total efectiva al volumen blanco, preservando la visión y calidad de vida del paciente, actualmente las nuevas técnicas de tratamiento con radioterapia (IMRT y VMAT) permiten reducir la dosis de radioterapia a los órganos de riesgo próximos al volumen blanco.

En cuanto a los desenlaces oncológicos: Se encuentra un control local de 88.9%, supervivencia libre de enfermedad a distancia de 88.9% y Supervivencia global de 88.9%. Destaca que es un resultado similar a algunos estudios. Aunque hay que enfatizar, los pacientes tratados tuvieron una mediana de evolución en meses de 8 con un rango de (2-36 meses). El tiempo de evolución debe considerarse como un factor de riesgo importante para nuestra población a pesar del curso indolente de la enfermedad. Los pacientes que se supone fallecieron por enfermedad presentaron una evolución de 10 y 24 meses respectivamente. De estos el paciente con evolución de 24 meses presenta ceguera por infiltración a nervio óptico, otro paciente con evolución de enfermedad de 36 meses también se presento ceguera al momento de su ingreso al Instituto.

Los estudios mexicanos que han evaluado los desenlaces de tratamiento al Linfoma MALT de anexos oculares, han sido pocos. En la revisión se encontró 2 casos publicados y el estudio mas grande fue el de Avilés de 2006.

El primer reporte de caso publicado en la Gaceta Mexicana de Oncología en 2015. Reporto el siguiente caso: Paciente masculino de 70 años con una evolución de 1 año con una lesión conjuntival en ojo izquierdo tratado por medico facultativo con antibiótico local sin mejoría, posteriormente progresa a ojo contralateral con aumento de volumen y disminución de la apertura ocular, valorado por oftalmólogo y con reporte de biopsia de Linfoma No Hodgkin de la zona marginal de bajo grado Recibió radioterapia dosis de 36 Gy en 20 sesiones con fracciones de 1.8 Gy, con ampo anteroposterior y bolus de 1 cm, del 20 diciembre de 2012 al 21 enero de 2013. Teniendo como toxicidad aguda solo radio epitelitis G1 y posteriormente completo 4 ciclos de rituximab sin datos de progresión de enfermedad<sup>55</sup>.

Otro reporte de caso publicado en la Revista médica del Hospital General de México en 2016, presentó un caso de un paciente de 19 años de edad con 4 meses de evolución con un tumor en el párpado inferior derecho de 1 cm, acude con oftalmólogo quien toma biopsia escisional con reporte de linfoma B de zona marginal tipo MALT, CD20+, BCL2+ y Lambda+, CD5, CD43 negativos. Valorado por Hematología inicialmente con PET/CT FDG, con evidencia de ganglios cervicales IIA con SUV max de 3.37. Inició tratamiento con antibiótico por 1 mes, sin mejoría clínica, en un PET/CT con FDG de seguimiento a 8 meses se encontró una reducción del SUV Max hasta 2.9 en ganglios cervicales. Se decide tratamiento con Radioterapia a 36 Gy en 20 sesiones con fraccionamiento convencional de 1.8 Gy con campo directo con electrones y protección con un bloque de cerrobend en cristalino. Presentó toxicidad G1 radiodermatitis, y con un seguimiento de 18 meses sin datos de enfermedad por nuevo PET CT<sup>56</sup>.

El estudio de Avilés de 2006, es el estudio con mayor cantidad de pacientes que se ha realizado a nivel nacional. Incluyó a 98 pacientes, de estos 50 fueron tratados con radioterapia sola y 48 con quimioterapia seguida de radioterapia. Teniendo como resultados a 5 años una supervivencia libre de enfermedad de 94%, supervivencia global de 96, y un control local de 98% al ser tratados exclusivamente con radioterapia. En nuestro análisis encontramos resultados similares a la literatura revisada, teniendo como resultados un control local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia global de 88.1%.

## **CONCLUSIONES**

En este análisis retrospectivo, se demuestra que la radioterapia es la primera opción de tratamiento en linfomas MALT de anexos oculares, demostrando en este estudio un Control local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y Supervivencia global similar a la reportada a literatura. El tratamiento con quimioterapia mas rituximab se debe considerar en aquellos pacientes con enfermedad persistente o avanzada.

La tendencia en el tratamiento con radioterapia es emplear técnicas más sofisticadas como IMRT y VMAT esto para disminuir la toxicidad a órganos de riesgo predominantemente contralaterales.

## **BIBLIOGRAFÍAS**

1. Bouthaina Shbib Dabaja. Radiation Therapy in Hematologic Malignancies. Springer, Ch 4 Extranodal Marginal Cell Lymphoma.
2. Khalil MO, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol.* 2014; 165:67-77.
3. Coupland et al. Lymphoproliferative Lesions of the ocular Adnexa. *Ophtalmology* Volume 105, No 8, August 1998.
4. Feinstein AR, Krause AC. Ocular involvement in lymphomatous disease. *AMA Arch Ophtalmol.* 1952 Sep;48(3):328-37
5. Issacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosal-associated lymphoid tissue: a distinctive Type of B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
7. Marc Lecuit. Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-248
8. Hooryung Huh. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47:92-104.
9. Chan CC. *Helicobacter pylori* molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol.* 2004;19(4)1219-26.
10. Ferreri AJ. Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5067-5073.
11. Roggero E. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Patol* 31:263-265,2000
12. Lietman T. Chronic follicular conjunctivitis associated with *Chlamydia psittaci* or *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Infec Dis* 26:1335-1340, 1998.
13. Dias, C. Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Nat Rev. Rheumatol.* 7, 360-368 (2011)
14. Sung Yong Oh. Primary Thyroid Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Type: Clinical Manifestation and Outcome of a Rare Disease- Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. *Acta Haematol* 2012;127:100-104
15. Lee JL. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue-type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol* 2005; 84:13-18
16. Kaustubh Mulay. An update on ocular adnexal lymphoma. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2016;33: 164-172.
17. Jenkins C. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:907-913.
18. Mary E. Aronow. *Orbital and Adnexal Lymphoma. Clinical Ophtalmic Oncology.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. DOI 10.1007/978-3-642-40492-4\_12
19. Ombretta Annibali. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-Type lymphoma of ocular adnexa. *Biology and Treatment. Critical Reviews in Oncology/Hematology* 100 (2016) 37-45.
20. Coupland, et al. A TNM-Based Clinical Staging System of Ocular Adnexal Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med- Vol 133, August 2009.*

21. Emanuele Zucca. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*, 1 April 2003. Vol 101, No 7
22. Catherine Thieblemont. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*, 1 February 2000. Vol 95, No 3.
23. Kazuki Tanimoto. Primary Ocular Adnexal MALT Lymphoma: A Long-term Follow-up Study of 114 Patients. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37 (5) 337-344.
24. Mc. Kelvie. Ocular Adnexal Lymphomas: A Review. *Adv Anat Pathol* 2010; 17:251-261.
25. Barbara Kiesewetter. Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature. *BLOOD*, 22 August 2013. Vol 122 No 8.
26. Sasai K. Non-Hodkin's lymphoma of the ocular adnexa. *Acta Oncol*. 2001;40(4):485-90.
27. Coupland, S.E. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 242, 901-913.
28. Agustin Avilés. Addition of a Short Course of Chemotherapy Did Not Improve Outcome in Patients with Localized Marginal B-Cell Lymphoma of the Orbit. *Oncology* 2006;70:173-176.
29. Maria Antonietta Blasi. Intralesional Interferon- $\alpha$  for Conjunctival Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Long-term Results. *Ophthalmology* 2012;119:494-500.
30. Conconi A. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-Cell lymphoma of MALT Type. *Blood* 2003;102:2741-5.
31. Nückel H. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. *Eur J Haematol*. 2004;73:258-62.
32. Rituximab as single agent in primary MALT lymphoma of the ocular adnexa. *Biomed Res Int* 2015; 2015:895105.
33. M.L. Luque Valentin-Fernandez. Favourable response to rituximab by an ocular adnexal primary lymphoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2016; 91 (11): 539-542.
34. Tuncer S. Systemic rituximab immunotherapy in the management of primary ocular adnexal lymphoma: single institution experience. *Curr Eye Res*. 2015; 40:780-5.
35. International Drug Price Indicator Guide. <http://mshpriceguide.org/es/home-3/>
36. Fung CY. Ocular adnexal lymphoma: clinical behavior of distinct world health organization classification subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1382-91.
37. Paul T. Finger. Radiation Therapy for Orbital Tumors: Concepts, Current Use, and Ophthalmic Radiation Side Effects. *Survey of Ophthalmology*. Vol 54. No 5, Sept-Oct 2009.
38. Joachim Yahalom. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, Vol. 92, No. 1, pp 11-31, 2015.
39. Austin Seymour MM. Radiotherapy of lymphoid diseases of the orbit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11(2):371-9.
40. Patrick A. Hein. Importance of Protocol Target Definition on the Ability to spare normal Tissue: an IMRT and 3D-RT Planning comparison for intraorbital tumors. *Int. J. Radiat Oncol. Biol Phys*. 2005, vol 62 No. 5 pp1540-48.
41. Kennerdell JS. Low-dose radiotherapy for lymphoid lesions of the orbit and ocular adnexa. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 199;15 (2):129-33
42. Bathia S. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54 (3): 818-23.

43. Le QT. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):657-63
44. Indolent stage IE non-Hodgkin's lymphoma of the orbit: results after primary radiotherapy. *Ophthalmologica.* 2007;221(5): 348-52
45. D.K. Woolf. Primary Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) and Primary Intraocular lymphoma. *Clinical Oncology* 2012 24;339-344
46. D.K. Woolf. Outcomes of Primary Lymphoma of the Ocular Anexa (Orbital Lymphoma) Treated with Radiotherapy. *Clinical Oncology.* 2015: 27;153-159.
47. Tsang RW. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164.
48. Pfeffer MR. Orbital lymphoma: Is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:527-530
49. Yasuo Ejima. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 78:6-9
50. Chang-Ok Suh. Orbital Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT: Radiotherapy Results and clinical behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:228-233.
51. Koichi Isobe. 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; 69:1181-1186.
52. Jayant Sastri Goda. Localized Orbital Mucosa-Associated Lymphoma Tissue Lymphoma managed with primary radiation therapy: Efficacy and Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:659-666.
53. Naoki Hashimoto. Long-Term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Treated with Radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82:1509-1514.
54. U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V. 4.03: June 14 2010
55. Buendía López. Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2015;14(1):66-69.
56. Quézada Bautista. Results of radiotherapy in extranodal MALT lymphoma. A case report and literature review. *Rev. Med. Hosp. Gen. Méx.* 2016; xxx(xx):xxx-xxx