

## CAPÍTULO

## 6.3

## Linfomas de los anejos oculares

Stine Dahl Vest, Peter de Nully Brown, Steffen Heegaard

**DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGIA. FACTORES DE RIESGO**

Los linfomas de los anejos oculares aparecen en la órbita (54%), la conjuntiva (33%), los párpados (10%), la glándula lagrimal (12%) y el sistema de drenaje lagrimal (3%). Son neoplasias malignas que surgen de los linfocitos B, los linfocitos T o las «Natural Killer» (NK). Se clasifican como primarios con enfermedad localizada, o secundarios con enfermedad recidivante o diseminada con manifestación concurrente de los anejos oculares (1). Los linfomas son el cáncer más frecuente de la órbita y comprenden hasta el 55% de todas las neoplasias malignas orbitarias (2), pero sólo constituyen aproximadamente el 2% de todos los linfomas extraorbitarios (3). En un estudio danés basado en la población, la incidencia anual está aumentando y se ha notificado que es de 0,31 por 100.000 (4). Es principalmente una enfermedad de adultos (edad media de 64-69 años) y con una distribución casi igual entre hombres y mujeres (1,5).

**PATOGENIA**

Los linfomas pueden surgir de cualquier tipo de linfocito y en cualquier fase del desarrollo linfocitario. Por lo tanto, la enfermedad es muy heterogénea, y se subclasifican en una serie de entidades basadas principalmente en el examen histopatológico. Casi todos los linfomas anexiales oculares son no Hodgkin de células B (97%), mientras que los de células T son poco frecuentes (3%)(6). Los subtipos más frecuentes de los anejos oculares son el linfoma B de la zona marginal extranodal o linfoma tipo MALT (52-59%), (el término «MALT» es

el acrónimo de «tejido linfoide asociado a mucosas» -*mucosa associated lymphoid tissue*-), el linfoma folicular (LF) (13-23%), el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)(8-11%) y el linfoma de células del manto (LCM) (5-8%)(5,6). Los linfomas suelen aparecer debido a cambios genéticos en las vías que controlan la señalización, la supervivencia y el crecimiento celular. Estos cambios genéticos pueden producirse por translocación cromosómica, variaciones en el número de copias, mutaciones y modificación epigenética. Algunos de estos cambios genéticos son específicos de un subtipo, pero la mayoría coexisten en diferentes subtipos de linfoma (7).

La etiología de los linfomas anexiales oculares no se conoce del todo. Basándose en el subtipo de linfoma más común, el MALT, la teoría predominante es que surge de la estimulación antigénica crónica, que conduce a respuestas inmunitarias e inflamatorias prolongadas que aumentan el riesgo de daño genómico y transformación maligna de los linfocitos (8). La estimulación antigénica incluye inflamación crónica, infección o enfermedad autoinmunitaria. La inflamación crónica puede ser el resultado de enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIOI), la hiperplasia reactiva linfoide (HRL) y la enfermedad relacionada con IgG4, por lo que estas enfermedades se han sugerido como posibles lesiones precursoras. Entre los agentes infecciosos, la bacteria *Chlamydia Psittaci* se ha asociado con el linfoma anexial ocular en algunos estudios, mientras que en otros no se han encontrado pruebas de esta asociación. Además, varios virus, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de Epstein Barr (VEB), se han asociado al desarrollo de linfoma. En cuanto a las

enfermedades autoinmunes, se observa una mayor incidencia de linfoma en asociación con el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la tiroiditis de Hashimoto (9).

## CLÍNICA

La mayoría de los linfomas de los anejos oculares se presentan como linfomas primarios con enfermedad localizada (aprox. 60%). Sin embargo, existen variaciones considerables entre los subtipos. Los linfomas de alto grado presentan una mayor asociación a linfoma sistémico (LBDCG: aprox. 25%; LCM: aprox. 39%) que los linfomas de bajo grado (MALT: aprox. 16%; LF: aprox. 14%)(10).

Pueden presentarse con enfermedad unilateral o, con menor frecuencia, con enfermedad bilateral (aprox. 10-20%). Los síntomas y signos clínicos dependen de la localización del tumor. En el linfoma orbitario y de la glándula lagrimal, las formas de presentación más frecuentes son una masa orbitaria (aprox. 70%), tumefacción (37-50%), proptosis (aprox. 53%) y desplazamiento del globo (44%) (fig. 1)(10,11). El linfoma del párpado suele presentarse con un tumor (aprox. 50%) e inflamación (aprox. 30%), mientras que la ulceración es rara, aunque es más frecuente en los linfomas de células T (fig. 2)(12). El linfoma conjuntival suele describirse como una masa subepitelial de color salmón de la conjuntiva, pero también puede presentarse como una conjuntivitis folicular crónica (13). Los síntomas, como pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos (llamados síntomas B), no son comunes, pero se observan con mayor frecuencia en los linfomas de alto grado (10).

## DIAGNÓSTICO

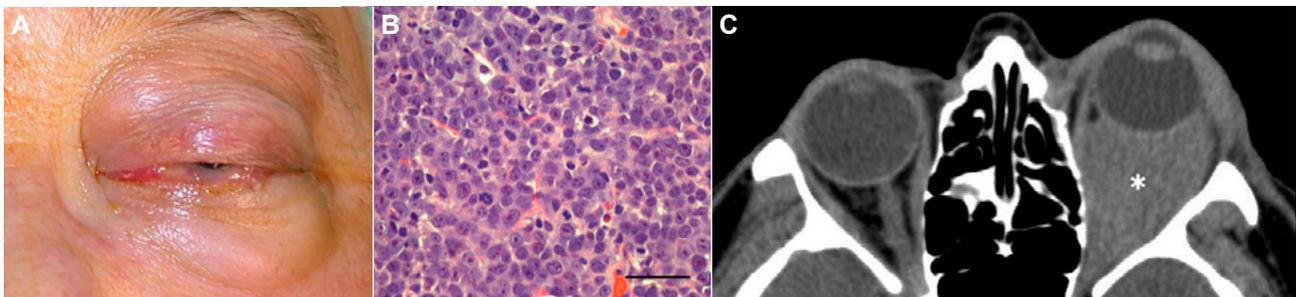
El diagnóstico es multidisciplinar (en colaboración con un hematopatólogo y un hematólogo u oncólogo).

### Evaluación inicial

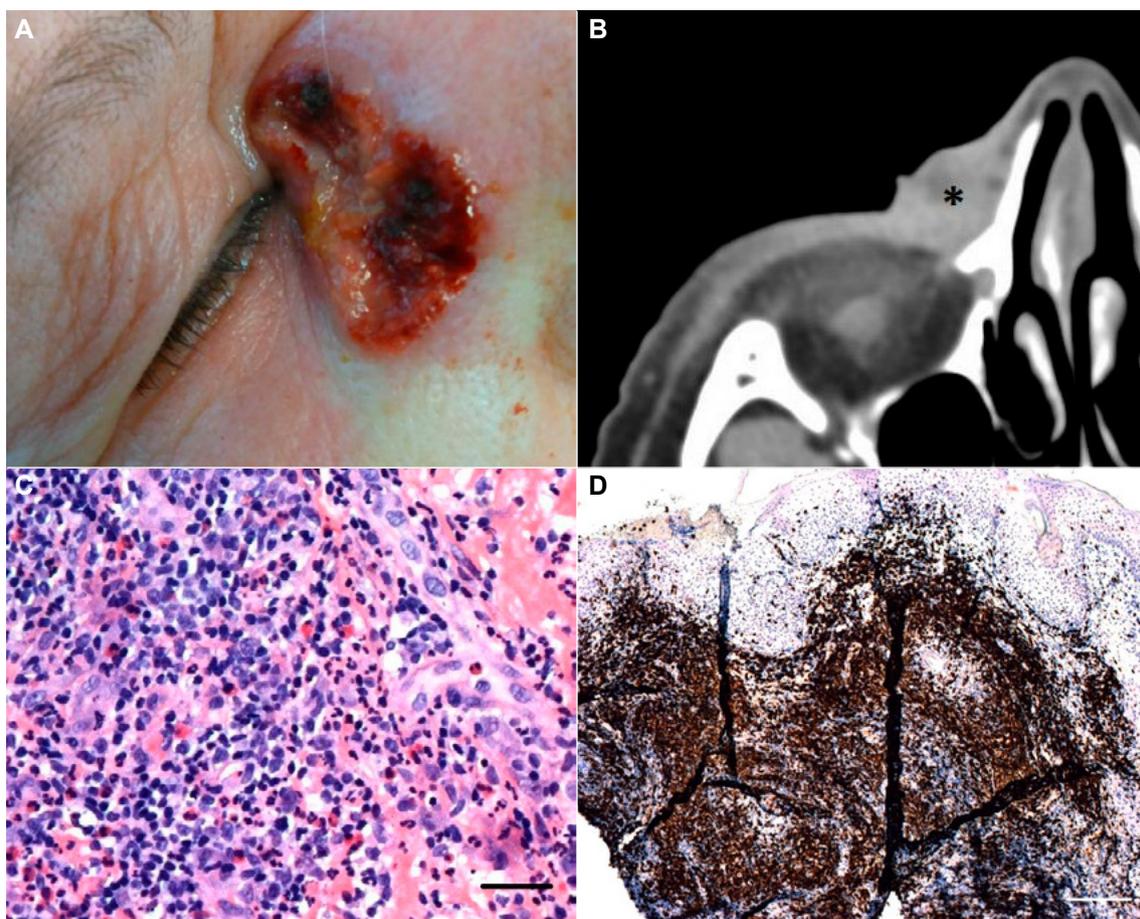
La evaluación inicial de los pacientes con un posible linfoma de los anexos oculares requiere un examen oftalmológico bilateral completo que incluya un fondo de ojo dilatado, ya que es posible que exista un linfoma uveal coexistente (14). El examen debe incluir la inspección y palpación de los párpados, un examen conjuntival completo que incluya la eversión de los párpados superiores, y un examen de la afectación orbitaria con medición de la proptosis y pruebas de motilidad. Deben examinarse los ganglios linfáticos regionales, incluidos los submandibulares, preauriculares y cervicales (15). La anamnesis del paciente debe incluir información sobre la duración de la enfermedad, el crecimiento, la afectación ganglionar, la afectación extraganglionar, incluidos los síntomas de afectación cerebral, así como los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso involuntaria <10% durante 6 meses).

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa principalmente en el examen histopatológico de una biopsia tumoral. El subtipo histológico de linfoma es el principal factor pronóstico, por lo que es necesaria una evalua-



**Fig. 1:** Hallazgos clínicos e histológicos de un linfoma B de células grandes orbitario. **A.** Proptosis izquierda, tumefacción periorbitaria y quemosis en una mujer de 74 años. La paciente refirió además síntomas de diplopía, irritación conjuntival y pérdida de peso. **B.** Células tumorales grandes con núcleos redondos a ovoides infiltrando el tejido orbitario, compatibles con un linfoma B de células grandes (Hematoxilina-eosina, barra = 50  $\mu$ m). **C.** Tomografía computarizada de las órbitas que muestra una masa tumoral orbitaria izquierda difusa (asterisco).



**Fig. 2:** Hallazgos clínicos e histológicos de un linfoma cutáneo primario de células T del párpado. **A.** El tumor se presentó como una lesión de crecimiento rápido con ulceración de la piel en la parte medial inferior del párpado derecho. **B.** Tomografía computarizada de la órbita que muestra una masa tumoral (asterisco) localizada superficialmente al saco lagrimal sin afectación orbitaria ni ósea. El estudio diagnóstico posterior con PET-TC de cuerpo entero y biopsia de médula ósea no mostró enfermedad sistémica. **C.** La microscopía mostró infiltración difusa de células tumorales grandes con morfología anaplásica (hematoxilina-eosina, barra = 50  $\mu$ m). **D.** Células tumorales infiltrantes en la piel del párpado con tinción positiva para el marcador de células T anti-CD3 (barra = 200  $\mu$ m).

ción cuidadosa (10). Por lo tanto, los clínicos deben intentar obtener una biopsia grande, ya que las biopsias pequeñas y los aspirados con aguja fina pueden no proporcionar tejido adecuado para el diagnóstico. Los estudios de imagen para la afectación orbitaria deben realizarse siempre y pueden utilizarse para guiar la elección del método de biopsia. El diagnóstico por imagen se realiza mediante tomografía computarizada (TC) con contraste o resonancia magnética (RM) de las órbitas, que mostrarán lesiones que se amoldan a estructuras como el globo o la órbita ósea. La RM suele mostrar una señal isointensa en las imágenes ponderadas en T1 e isohiperintensa en las imágenes ponderadas en T2 (15-17).

El examen histopatológico incluye una evaluación morfológica y un análisis inmunohistoquímico para evaluar el linaje tumoral (células B, células T o células NK) y el subtipo de linfoma mediante la aplicación de un amplio panel de anticuerpos específicos. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con la clasificación actual de la OMS (18). Pueden ser necesarios análisis moleculares y genéticos adicionales en función de las características del subtipo de linfoma (18).

#### **Diagnóstico de extensión sistémica**

Tras el diagnóstico de un linfoma, el hematólogo o el oncólogo del paciente deben realizar el

estudio de extensión y la estadificación. La exploración depende del subtipo de linfoma, pero siempre incluye: una biopsia del tumor, imágenes de la órbita y de las glándulas salivales (RM o TC), TC de cuerpo entero o tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) y una biopsia de médula ósea. En el MALT, LF y LCM se recomienda la PET-TC para confirmar la enfermedad localizada, ya que el tratamiento depende en gran medida del estadio de diseminación. En el LBDCG se recomienda en todos los casos la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/TC). Otras pruebas incluyen análisis de laboratorio con bioquímica y hemograma completo más recuentos diferenciales, y serología para hepatitis B, C y VIH. Para más información y recomendaciones completas sobre el diagnóstico inicial específico del subtipo, remitimos a las directrices actuales de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (16,19-22).

### Estadificación

Los pacientes se estadifican según la modificación de Lugano del sistema de Ann Arbor, que se centra en el número de localizaciones tumorales (tabla 1)(23). Sin embargo, este sistema carece de información específica de las localizaciones oculares. Por lo tanto, los linfomas de anejos oculares primarios se estadifican adicionalmente según el sistema de Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que define la extensión anatómica de la enfermedad ocular con mayor detalle (tabla 2)(15).

Tabla 1. Sistema de estadificación de Lugano

Estadio	Criterios
I	En una sola región linfática (I) o un solo sitio extraganglionar sin afectación de ganglios linfáticos (IE)
II	≥2 regiones linfáticas (II) y puede incluir compromiso extraganglionar localizado (IIE) en el mismo lado del diafragma
III	Regiones linfáticas a ambos lados del diafragma
IV	Compromiso extraganglionar adicional

El sistema de estadificación de Lugano es una modificación del Sistema de Ann Arbor para linfomas nodales primarios. La enfermedad extraganglionar localizada se designa con una «E».

Se han desarrollado índices pronósticos para los distintos subtipos de linfoma y deberían utilizarse siempre. Para el LBDCG, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) y el IPI adaptado a la edad utilizan la edad (>60 años), la LDH sérica elevada, el estadio de Ann Arbor (III-IV), el estado funcional y el número de localizaciones extraganglionares afectadas (>1) para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo (21). Para el MALT, el MALT-IPI divide a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto en función de la edad (≥70 años), el estadio de Ann Arbor (III-IV) y la LDH sérica elevada (correspondiente a la presencia de 0, 1 o 2+ de estos factores). Aunque la elección de la terapia rara vez se basa en este índice, se ha demostrado que el MALT-IPI distingue a los pacientes con MALT con diferente supervivencia libre de progresión, global y específica de la enfermedad (16). Para el LF, el LF-IPI estratifica el riesgo de los pacientes en función del número de regiones ganglionares afectadas (>4), la edad (>60 años), la LDH sérica elevada, el estadio de Ann Arbor (III-IV) y el nivel de hemoglobina (<12 g/dl)(20). Para el LCM, se utiliza el Índice Pronóstico Internacional LCM combinado (MIPI-c) que estratifica el riesgo en función de la edad, el estado funcional, el nivel sérico de LDH, el recuento leucocitario y la evaluación de la tasa de proliferación de células tumorales (índice Ki-67)(19).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El linfoma anexial ocular puede simular muchos diagnósticos. Si se sospecha que una lesión es un linfoma, es muy importante realizar una biopsia, ya que no es posible distinguir clínicamente entre lesiones linfoproliferativas benignas y malignas. Los diagnósticos diferenciales del linfoma orbitario comprenden masas orbitarias de partes blandas como enfermedades inflamatorias y metabólicas, incluida la orbitopatía tiroidea, la sarcoidosis, la inflamación orbitaria idiopática, la hiperplasia reactiva linfoide y neoplasias como los tumores de la glándula lagrimal y las metástasis (17). El diagnóstico diferencial del linfoma conjuntival incluye enfermedades inflamatorias conjuntivales y tumores benignos y malignos como: conjuntivitis crónica, hiperplasia linfoide benigna, epiescleritis, pterigión, amiloidosis conjuntival, granuloma piógeno, melanoma amelanótico, carcinoma de células escamosas o papiloma (24).

**Tabla 2. Sistema de estadificación del «American Joint Committee on Cancer» Tumor, Node, Metastasis (TNM) de los linfomas de los anejos oculares**

Categoría T tumor		Categoría N ganglios linfáticos		Categoría M metastasis a distancia	
0	No evidencia de linfoma	0	No evidencia de linfoma	0	No evidencia de linfoma en otras localizaciones extraganglionares
1	Afectación conjuntival	1	Afectación de linfáticos de drenaje de los anejos oculares	1a	Afectación no contigua de regiones extraganglionares externas a los anejos oculares
2	Afectación orbitaria ± conjuntiva	1a	Afectación de solo una región	1b	Afectación de médula ósea
3	Afectación de párpado ± conjuntiva y orbita	1b	Afectación de 2 o más regiones	1c	Afectación Visceral M1a y M1b
4	Afectación orbitaria y extraorbitaria adyacente, como hueso, senos maxilofaciales y cerebro	2	Afectación de los ganglios linfáticos del mediastino		
		3	Afectación difusa o diseminada de los ganglios linfáticos periféricos y centrales		

Los linfomas de los anejos oculares primarios se estadifica según el sistema d TNM de la AJCC, además del sistema de estadificación de Lugano.

\* Las regiones linfáticas que drenan los anexos oculares se definen como los ganglios linfáticos preauriculares, parotídeos, submandibulares y cervicales.

El diagnóstico diferencial del linfoma del párpado incluye dermatitis, foliculitis y tumores malignos ulcerantes como el carcinoma del párpado.

## TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Existen varias modalidades terapéuticas, y los regímenes de tratamiento preferidos difieren según el subtipo de linfoma y el estadio de la enfermedad. Por lo general, no se recomienda la cirugía como único tratamiento, ya que los pacientes tienen un mayor riesgo de recaída debido a la microinfiltración del tejido adyacente (25). Los linfomas de bajo grado, incluidos el MALT y el LF, tienen una alta respuesta a la radioterapia y ésta se utiliza a menudo como tratamiento primario único, mientras que los subtipos más agresivos, como el LBD-CG y el LCM, suelen requerir tratamiento sistémico.

### Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células B/MALT

En los casos localizados de MALT de los anexos oculares (estadio I), el tratamiento de primera línea es la radioterapia (RT), que también es adecuada para los casos bilaterales (16,25,26). La radioterapia

ha mostrado altas tasas de control local (hasta el 90-100%) (27). Para determinar con precisión el grado de enfermedad local, la TC y la RM de ambas órbitas, el cerebro y los senos y estructuras óseas circundantes son cruciales para planificar la estrategia de radioterapia. Para los linfomas orbitarios, de la glándula lagrimal y conjuntivales profundos, el objetivo es irradiar toda la órbita. En cambio, para los MALT confinados en la conjuntiva o el párpado, el volumen de irradiación puede limitarse a toda la conjuntiva y el párpado, pero no es necesario que incluya toda la órbita (26). Se recomienda una dosis de radiación de 24 a 25 Gy en fracciones de 1,5 a 2 Gy (26). Los efectos adversos de la RT incluyen sequedad ocular y cataratas (30-50%) para dosis superiores a 4-5 Gy, y riesgo de ulceración corneal, glaucoma, atrofia óptica y retinopatía isquémica con dosis superiores a 36 Gy (16,26). La RT a dosis bajas de fracciones de 2 x 2 Gy para el linfoma orbitario se ha analizado en un estudio retrospectivo que halló tasas de respuesta elevadas (96%) y un control local duradero (96% a los 2 años de seguimiento) (28). Sin embargo, la RT a dosis bajas todavía no es el tratamiento estándar recomendado, pero puede considerarse en ancianos o pacientes con un estado funcional deficiente (16). También se ha propuesto el tratamiento antibiótico con doxiciclina como tratamiento inicial del MALT positivo para *Chlamydia psittaci*. Sin embargo, las tasas de respuesta son variables

e inferiores a las de la radioterapia, ya que las tasas combinadas de respuesta parcial y completa oscilan entre el 26 y el 65% (27). Por lo tanto, este método de tratamiento no se recomienda sin la realización previa de pruebas de detección de agentes infecciosos relevantes y un seguimiento pertinente. Además, no debe retrasar el inicio del tratamiento si los pacientes necesitan tratamiento urgente para preservar la visión (16,25).

Para los pacientes con MALT sintomático diseminado, se suele recomendar un régimen de quimioterapia en combinación con inmunoterapia con Rituximab (anticuerpo CD20). Existen varios regímenes combinados diferentes para los que remitimos a la directriz actual de la ESMO sobre linfomas de la zona marginal (16). Se recomienda la terapia antivírica para el VHC en todos los casos asociados al VHC, ya que puede conducir a la regresión del linfoma (16).

La recurrencia de la enfermedad es relativamente frecuente y se asocia a una peor supervivencia específica. Puede ser local o estar relacionada con los ganglios linfáticos u otras localizaciones extraganglionares distantes. Un amplio estudio retrospectivo ha mostrado tasas de recurrencia del 28% para el MALT ocular primario y del 48% para el MALT diseminado. Sin embargo, las tasas de supervivencia para el MALT ocular son generalmente buenas: la supervivencia global y específica de la enfermedad a 5 años es del 83% y 96%, respectivamente (2).

### **Linfoma Folicular**

Para el LF localizado (estadios I-II) el tratamiento de primera línea es la RT aplicando 24-30 Gy con intención curativa, mientras que la RT a dosis bajas de 2 x 2 Gy se considera inferior. En los estadios I-II, la RT también puede combinarse con Rituximab (20,25). En la mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada (estadios III-IV) no se establece una terapia curativa, pero puede observarse una regresión espontánea en el 10-20% de los pacientes. La terapia se inicia en caso de síntomas, deterioro hematopoyético, compresión de órganos, enfermedad voluminosa o progresión del linfoma. La quimioinmunoterapia combinada con rituximab se elige si el objetivo es la remisión completa y una larga supervivencia sin progresión. Tras el tratamiento de inducción, puede iniciarse un tratamiento de mantenimiento de 2 años con rituximab (20,25). Para

obtener directrices detalladas, consulte las directrices actuales de la ESMO sobre el LF (20). La tasa de recaída tras la RT completa en el LF ocular primario es del 31%, y puede producirse después de muchos años. Para el LF ocular primario y secundario, las tasas de supervivencia global y específica de la enfermedad a 10 años son del 60% y del 69% (30).

### **Linfomas B de células grandes**

Los LBDCG comprenden un amplio espectro de linfomas agresivos que pueden subtipificarse y tienen diferentes resultados y regímenes de tratamiento según la subtipificación (18,31). Generalmente, los pacientes se tratan con una combinación de quimioinmunoterapia con Rituximab incluso si la enfermedad está localizada (estadio I). Para la enfermedad localizada, la quimioinmunoterapia puede combinarse con radioterapia (21,22,25,26,32). Para las directrices específicas, nos remitimos a las directrices actuales de la ESMO (21,22). Para el LBDCG ocular localizado, un gran estudio multicéntrico internacional retrospectivo ha informado de tasas de supervivencia específica de la enfermedad a 5 años >60%, mientras que la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años fue del 47% para toda la cohorte de LBDCG localizado, recidivante y diseminado. Sin embargo, como el estudio incluyó a pacientes diagnosticados entre 1980 y 2010, sólo el 30% de estos pacientes recibieron quimioterapia en combinación con rituximab, que ha mejorado la supervivencia para este tipo de linfoma (33). En un estudio reciente pero pequeño (n = 18), se ha notificado una supervivencia global a 5 años de hasta el 93% en pacientes con LBDCG aneural ocular localizado tratado con quimioinmunoterapia basada en Rituximab con o sin RT adicional (34).

### **Linfoma de células del Manto**

El linfoma de células del manto es un linfoma agresivo, y hasta ahora no se dispone de terapia curativa. Para la enfermedad localizada no voluminosa en estadio I, se recomienda un régimen de quimioterapia combinado con radioterapia. Sin embargo, esto se limita a una pequeña proporción de pacientes, ya que sólo unos pocos presentan enfermedad primaria localizada de los anexos ocu-

lares (19,35). Para estadios avanzados (II-IV) o estadios bajos con gran carga tumoral (estadios I-II), se recomienda la quimioinmunoterapia con Rituximab. El régimen específico depende de la edad y la fragilidad, y puede incluir el trasplante autólogo de células madre (TACM) en pacientes más jóvenes ( $\leq 65$  años). El tratamiento de inducción suele ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con rituximab (19). Las recaídas tras el tratamiento son muy frecuentes y a menudo agresivas, y la selección del régimen de tratamiento para la enfermedad recidivante depende de la eficacia de los regímenes anteriores (19). En una cohorte multicéntrica internacional retrospectiva se observó progresión o recaída tras el tratamiento primario en el 84% de los pacientes, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 2,3 años. En el caso de los LCM primarios y secundarios, la supervivencia global y específica de la enfermedad a los 5 años fue del 34% y el 38%, respectivamente (35).

## SEGUIMIENTO

Aunque no existen pruebas sobre la frecuencia y duración del seguimiento una vez finalizado el

tratamiento, en general se recomienda que el seguimiento de los linfomas indolentes (MALT y LF) y LCM sea cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses a partir de entonces. Para los linfomas agresivos, la respuesta al tratamiento se evalúa mediante PET-TC y los pacientes con LBDCG se siguen hasta 5 años en la clínica. Los pacientes deben ser evaluados mediante un examen oftalmológico y físico, pruebas de laboratorio e imágenes/biopsia de las lesiones residuales cuando esté indicado (16).

## CONCLUSIÓN

Los linfomas de los anejos oculares pueden surgir en la órbita, la conjuntiva, los párpados, la glándula lagrimal y el aparato lagrimal, y constituyen la neoplasia maligna orbitaria más frecuente. La enfermedad es muy heterogénea, y el pronóstico depende del subtipo de linfoma y de la extensión de la enfermedad. El diagnóstico se realiza mediante el examen histopatológico de una biopsia tumoral seguido de un estudio sistémico, ya que la enfermedad diseminada no es infrecuente. El tratamiento y el seguimiento son multidisciplinares, con la participación de oftalmólogos, hematólogos y oncólogos.

## MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los linfomas de los anejos oculares son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas derivadas de linfocitos. El subtipo de linfoma se evalúa mediante un examen histopatológico y es de gran importancia, ya que los subtipos tienen una supervivencia muy diferente.
- El subtipo de linfoma más frecuente es el linfoma B de la zona marginal extranodal (MALT) que suele estar localizado y tener un curso indolente. Sin embargo, los linfomas de alto grado representan hasta el 20% de los linfomas de los anexos oculares y tienen mal pronóstico.
- La evaluación inicial se realiza mediante examen oftalmológico bilateral completo y resonancia magnética o tomografía computarizada de las órbitas.
- El diagnóstico requiere una biopsia grande, ya que las biopsias pequeñas o las aspiraciones con aguja fina no suelen proporcionar tejido adecuado para la evaluación histopatológica.
- Tras el diagnóstico, los pacientes deben ser remitidos a un servicio de hematología para la realización de pruebas complementarias, la estadificación y el tratamiento. Los estudios incluyen pruebas de laboratorio, PET-TC de cuerpo entero y biopsia de médula ósea.
- El tratamiento consiste principalmente en radioterapia o inmunoterapia según el subtipo de linfoma y la extensión de la enfermedad.
- El seguimiento es multidisciplinar junto con los oftalmólogos y hematólogos oncólogos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Holm F, Mikkelsen LH, Kamper P, et al. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol*. 2021; 105(7): 914-920.
2. Margo CE, Mulla ZD. Malignant tumors of the orbit: Analysis of the Florida cancer registry. *Ophthalmology*. 1998; 105(1): 185-190.
3. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972; 29: 252-260.

4. Holm F, Mikkelsen LH, Kamper P, Rasmussen PK, Larsen TS, Sjø LD, Heegaard S. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul; 105(7): 914-920.
5. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the Ocular Adnexa: A Study of 353 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(2): 170-184.
6. Vest SD, Coupland SE, Esmaeli B, et al. Specific location of ocular adnexal lymphoma and mortality: an international multicentre retrospective study. *Br J Ophthalmol*. 2022 May 5: bjophthalmol-2021-320466.
7. Ma MCJ, Tadros S, Bouska A, et al. Subtype-specific and co-occurring genetic alterations in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107(3): 690.
8. Du MQ. MALT lymphoma: A paradigm of NF- $\kappa$ B dysregulation. *Semin Cancer Biol*. 2016; 39: 49-60
9. Johansson P, Eckstein A, Küppers R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5).
10. Olsen TG, Holm F, Mikkelsen LH, et al. Orbital Lymphoma—An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 44-57.
11. Vest SD, Mikkelsen LH, Holm F, et al. Lymphoma of the Lacrimal Gland — An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2020; 219: 107-120.
12. Svendsen FH, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Lymphoma of the Eyelid - An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2017; 177: 58-68.
13. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Conjunctival Lymphoma—An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134(4): 406-414.
14. Singh AD, ed. *Ocular and Adnexal Lymphoma*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
15. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.
16. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(1): 17-29.
17. Priego G, Majos C, Climent F, Muntane A. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis. *Insights Imaging*. 2012; 3(4): 337
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Rev 4th ed. International Agency for Research in Cancer (IARC); 2017.
19. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28: 62-71.
20. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(3): 298-308.
21. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27: 91-102.
22. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26: 116-125.
23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059.
24. Tanenbaum RE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. *Eye Visi* 2019; 6(1): 1-16.
25. Mikkelsen LH, Würtz NS, Heegaard S. Recent advances in treating extra-ocular lymphomas. *Expert Rev Ophthalmol*. 2018; 13(4): 205-217.
26. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: Field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 11-31.
27. Yen MT, Bilyk JR, Wladis EJ, Bradley EA, Mawn LA. Treatments for Ocular Adnexal Lymphoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018; 125(1): 127-136.
28. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-Dose Radiation Therapy (2 Gy  $\times$  2) in the Treatment of Orbital Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86(5): 930.
29. Hindsø TG, Esmaeli B, Holm F, et al. International multicentre retrospective cohort study of ocular adnexal marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(3): 357-362.
30. Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT, et al. Ocular Adnexal Follicular Lymphoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(7): 851.
31. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. 2022;5. Accessed December 20, 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
33. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Ocular Adnexal Diffuse Large B-cell Lymphoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(2): 165-173.
34. Qualls D, Imber BS, Okwali M, et al. Long-term outcomes of patients with limited-stage ocular adnexal DLBCL treated with combined modality therapy in the rituximab era. *Br J Haematol*. Published online 2022.
35. Knudsen MKH, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Clinicopathological Features of Ocular Adnexal Mantle-Cell Lymphoma in an International Multicenter Cohort. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(12): 1367-1374