

Linfoma primario de vitreorretina

Primary vitreo-retinal lymphoma

A. Adán, V. Llorens, C. Alba

Resumen

El linfoma primario de vitreorretina es una variante del linfoma primario del sistema nervioso central que afecta a la retina o al vítreo, con síntomas predominantemente oculares. El diagnóstico definitivo se realiza mediante un estudio citológico del vítreo obtenido con vitrectomía pars plana. El tratamiento se realizará en función de la lateralidad y de la afectación del sistema nervioso central. Incluye una terapia intravítrea, un tratamiento sistémico y radioterapia.

Resum

El limfoma primari de vitreo-retina és una variant del limfoma primari del sistema nerviós central que afecta la retina i/o al vitri amb símptomes predominantment oculars. El diagnòstic definitiu es realitza mitjançant estudi citològic del vitri obtingut amb vitrectomia pars plana. El tractament es realitzarà en funció de la lateralitat i afectació del sistema nerviós central. Inclou teràpia intravítrea, tractament sistèmic i radioteràpia.

Abstract

Primary vitreo retinal lymphoma is a variant of primary lymphoma of the central nervous system that affects the retina and/or vitreous with predominantly ocular symptoms. The definitive diagnosis is made by cytological study of the vitreous obtained with pars plana vitrectomy. The treatment will be carried out depending on the laterality and involvement of the central nervous system. It includes intravitreal therapy, systemic treatment and radiotherapy.

6.1. Linfoma primario de vitreorretina

Primary vitreo-retinal lymphoma

A. Adán, V. Llorens, C. Alba

Instituto de Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia:

Alfredo Adán

E-mail: amadan@clinic.ub.es

Definición y epidemiología

Los linfomas intraoculares son unas neoplasias que pueden surgir desde un tejido intraocular de forma inicial (linfoma intraocular primario), o pueden invadir los tejidos intraoculares de forma secundaria, tras la aparición de un linfoma sistémico (linfoma intraocular secundario). Por otra parte, dependiendo del tejido intraocular afectado, podemos hablar de linfoma vitreorretiniano o uveal (coroideo, de cuerpo ciliar o de iris).

El linfoma intraocular más frecuente es el linfoma primario de vitreorretina (LPVR)¹, que supone entre el 52 y el 72% de los casos que se dan en los centros terciarios de referencia. Es una variante del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) que afecta a la retina o al vítreo con síntomas oculares de forma predominante².

Los linfomas intraoculares constituyen una neoplasia rara, aunque su incidencia ha aumentado en los últimos años debido, probablemente, al aumento de la supervivencia de la población, al incremento del uso de la terapia inmunosupresora y a la mejora en sus técnicas diagnósticas^{3,4}.

El LPVR se presenta, por lo general, como un síndrome de enmascaramiento, a modo de uveítis intermedia o posterior crónica, en pacientes con una mediana de edad, de 60 años, y de sexo femenino en algo más de la mitad de los casos. Tiene un especial tropismo por la retina y el sistema nervioso central, que probablemente se afecta de forma multicéntrica, y no por extensión neoplásica. Se estima que existe una incidencia de 380 casos de LPVR al año en Estados Unidos. Más del 15% de los pacientes con LPSNC desarrollan LPVR⁵. Por el contrario, entre el 42 y el 92% de los pacientes con LPVR desarrollan un linfoma del sistema nervioso central durante un intervalo medio de 8 a 29 meses⁶.

Durante el estudio de extensión de un LPVR, se descubre una afectación sincrónica del sistema nervioso central en un 30% de los pacientes de forma aproximada, mientras que en más del 30% restante aparecerán lesiones en dicho sistema durante el seguimiento, con un desfase medio de unos 6,5 meses. El 40% de casos restantes, pueden permanecer libres de enfermedad tras el tratamiento adecuado o desarrollar LPSNC con posterioridad.

El LPVR tiene una morbilidad y un pronóstico vital muy malo a medio plazo, debido a su origen multicéntrico en la retina y el sistema

nervioso central. En las series publicadas, la supervivencia depende del tiempo de seguimiento, y varía entre el 91 y el 19%, en un periodo que oscila entre los 12 y los 35 meses de seguimiento⁷.

Clínica

Desde el punto de vista clínico, debe sospecharse el LPVR ante un cuadro de uveítis intermedia o posterior crónica, con cierta respuesta a los corticoides, y de localización bilateral en algo más de la mitad de los casos. La afectación contralateral puede ser asimétrica y no simultánea. Como se ha indicado, la sospecha es mayor en personas cuya edad está por encima de los 60 años, aunque ocasionalmente, puede aparecer a cualquier edad.

Los pacientes refieren con frecuencia midesopsias o sensación de turbidez, y suele ser llamativa la agudeza visual preservada de forma anormal para el grado de turbidez vítrea y por la cronicidad del cuadro. A menudo, la falta de sospecha clínica constituye un retraso en el diagnóstico, y el tiempo medio de este es de 24 meses, lo cual condiciona un peor pronóstico por la afectación del sistema nervioso central y la ausencia de un tratamiento específico⁸.

Los pacientes presentan una inflamación del segmento anterior en rango de "trazas" (menor de 1+ de la escala SUN) en alrededor de un 47% de los casos. En ocasiones, pueden presentar restos fibrinoides en la cámara anterior y precipitados finos o gruesos endoteliales. De manera excepcional, puede observarse un pseu-

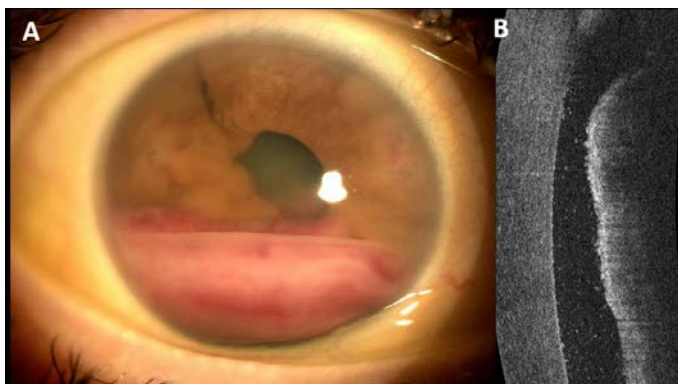


Figura 1. Mujer de 49 años con pérdida de agudeza visual por el ojo derecho de cuatro meses de evolución. **(A)** Biomicroscopia de segmento anterior que muestra un engrosamiento infiltrativo del iris y una imagen de un pseudohipopion hemorrágico. **(B)** Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior que muestra abundantes agregados hiperreflectivos en la cámara anterior y una masa retrocorneal. La citología de humor acuoso demostró un linfoma difuso de células grandes B.



Figura 2. Mujer de 55 años con visión borrosa y opacidad vítrea, mayor en el ojo izquierdo, de 30 meses de evolución. La vitrectomía diagnóstica de dicho ojo permitió el diagnóstico definitivo de linfoma primario de vitreorretina (linfoma difuso de células grandes B). **(A)** Retinografía en pseudocolor de campo ultra amplio (*Ultra-wide-field*, UWF) del ojo izquierdo, que muestra opacidad vítrea 3+ (en la escala de NEI) en sábanas a la presentación. **(B)** Tomografía de coherencia óptica de barrido (SS-OCT), B-scan macular, donde se observa la integridad de todas las capas de la retina a la presentación. **(C)** Retinografía en pseudocolor UWF del ojo izquierdo después de dos ciclos de quimioterapia B-RAM, y trasplante de progenitores hematopoyéticos ocho meses después. Disminución de la opacidad vítrea y retina en remisión. **(D)** Tomografía de coherencia óptica de barrido, B-scan macular a los ocho meses después del tratamiento, que nos confirma la remisión con integridad mantenida en todas las capas de la retina.

dohipopion (Figura 1), pero nunca aparecen sinequias posteriores, a pesar de la cronicidad. En el espacio vítreo, es típico observar una turbidez en la mayoría de los casos (en el 76%), siendo mayor de 1+ en la escala del NEI en un 47% de los ojos. Las células neoplásicas y la inflamación reactiva que las acompaña pueden distribuirse formando grumos anormalmente densos, que se distribuyen en sábanas dentro de la cavidad vítrea (Figura 2).

Por lo general, las células linfoides se limitan a la cavidad vítrea, pero en alrededor del 29% de los ojos existen, o aparecen durante el seguimiento, lesiones retinianas y, en un 29%, lesiones subretinianas. La afectación retiniana o subretiniana aparece en prácticamente todos los casos en la historia natural de la enfermedad.

El aspecto clínico de las lesiones en la etapa inicial es de infiltrados subretinianos multifocales de localización posterior o periférica, que pueden asemejarse a cuadros de manchas blancas en el fondo de ojo o a procesos granulomatosos, como la sarcoidosis o la tuberculosis⁷⁻⁹ (Figuras 3 y 4). A veces, estas lesiones pueden presentarse de forma difusa. En las fases más avanzadas, las lesiones coalescen y adoptan una morfología más necrótica, de aspecto cremoso amarillento, con localización retiniana o subretiniana (Figura 5).

El aspecto necrótico hace que deba realizarse el diagnóstico diferencial con cuadros infecciosos, como el síndrome de necro-

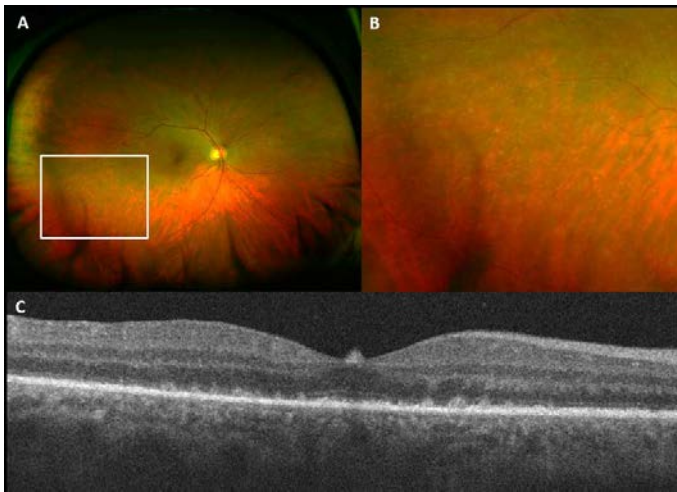


Figura 3. Hombre de 63 años con midesopsias y visión borrosa por el ojo derecho de un mes de evolución. La vitrectomía diagnóstica demostró un linfoma difuso de células grandes B primario intraocular. **(A)** Retinografía en pseudocolor de campo ultra amplio, que muestra trazas vítreas junto a lesiones multifocales subretinianas amarillentas en media periferia temporal (véase el recuadro blanco). **(B)** Imagen magnificada del recuadro blanco de (A), donde se pueden apreciar las múltiples lesiones puntiformes de color blanco amarillentas. **(C)** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral que muestra múltiples excrecencias hiperreflectivas desde el epitelio pigmentario, infiltrando la retina externa, y que son imperceptibles mediante una oftalmoscopia.

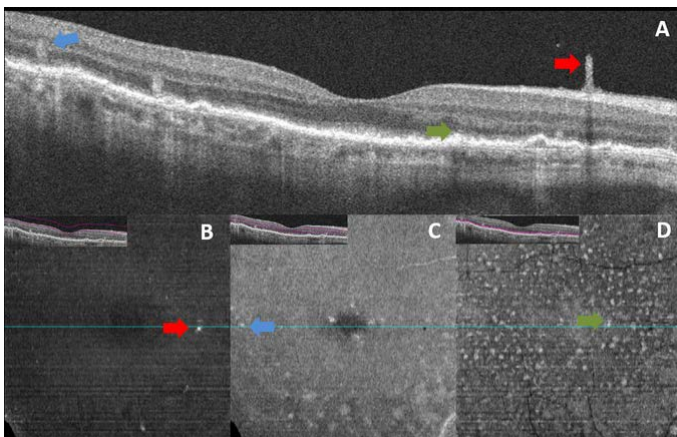


Figura 4. Mujer de 82 años con pérdida de agudeza visual bilateral de tres meses de evolución. La muestra en seco de vítreo demostró un linfoma difuso de células grandes B primario intraocular. **(A)** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), B-scan macular de ojo derecho. **(B)** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en face de la interfase vitreoretiniana. **(C)** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en face de la retina media. **(D)** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en face de la retina externa. Las flechas rojas señalan la imagen hiperreflectiva que sugiere una infiltración hacia la cavidad vítreo en ambas proyecciones. Las flechas azules indican una infiltración de la retina media en ambas proyecciones. Las flechas verdes señalan una gran afectación multifocal hiperreflectiva subretiniana, en ambas proyecciones.

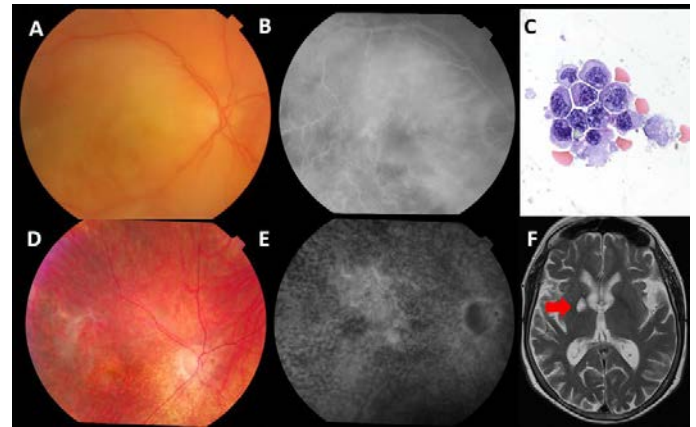


Figura 5. Mujer de 71 años con pérdida de agudeza visual en ambos ojos de dos años de evolución, mayor en el ojo derecho. **(A)** Retinografía de 45° del ojo derecho a la presentación, que muestra infiltración amarillenta difusa de todo el polo posterior. **(B)** Angiofluoresceingrafía en tiempo arteriovenoso, con tinción de las ramas temporales inferiores y fuga masiva del contraste. **(C)** Citología de vítreo (Papanicolaou, 600x) que muestra linfocitos atípicos grandes, con núcleos irregulares y aspecto plasmocitoide, consistente con linfoma de células grandes. **(D)** Aspecto retinográfico atrófico después de tres ciclos de quimioterapia BAM y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). **(E)** Angiografía fluoresceínica después de la quimioterapia en fases venosas. Patrón moteado del epitelio pigmentario. **(F)** Linfoma cerebral (véase la flecha roja) que apareció diez meses después del diagnóstico ocular, a pesar del tratamiento quimioterápico, incluyendo profilaxis intratecal con metotrexato y TPH.

sis retiniana aguda o la toxoplasmosis diseminada. Además, en alrededor de un 17% de los ojos, pueden observarse lesiones de aspecto vasculítico con hemorragias adyacentes, y en otro 17%, una inflamación de la papila, lo cual puede llevar a falsos diagnósticos de retinitis necrohemorrágicas. En cambio, casi nunca se observa un edema macular, y el desprendimiento de retina es excepcional⁹⁻¹².

Anatomía patológica

La exploración oftalmológica puede ser útil para la sospecha, pero el diagnóstico definitivo lo da el resultado de la biopsia que puede realizarse con una toma de muestra mediante vitrectomía en seco (mayor concentración celular), una muestra diluida de humor vítreo (1-2 mL) o mediante un aspirado subretiniano¹³.

Las células del LPVR suelen sufrir necrosis con facilidad, por lo que el procesamiento de la muestra debe ser rápido y valorado por un patólogo experto en muestras intraoculares. En torno a un 94% de los casos de LPVR corresponden citopatológicamente al tipo de linfoma difuso de células grandes B, mientras que el resto corresponden a linfomas de células T.

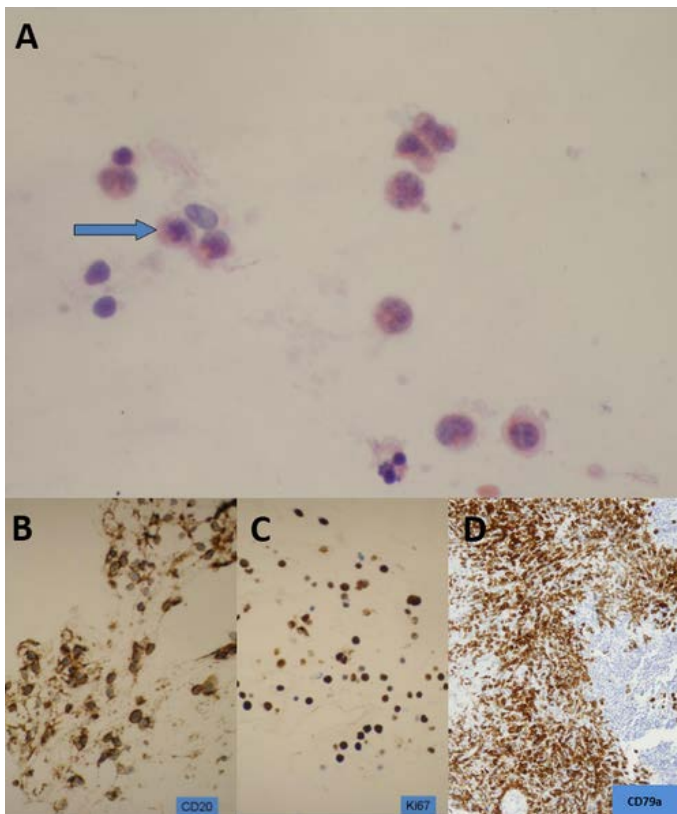


Figura 6. (A) Papanicolau 600x de muestra vítrea. Linfocitos anormalmente grandes, con un pleomorfismo basado en un gran núcleo, a veces irregular, y un citoplasma basófilo, figuras mitóticas o cuerpos linfoglandulares. (B), (C) y (D): Inmunohistoquímica con tinción positiva para diferentes marcadores de células B. Citología compatible con un linfoma difuso de células grandes B.

Los hallazgos citológicos más frecuentes son los linfocitos anormalmente grandes, con un pleomorfismo basado en un gran núcleo, a veces irregular, y un citoplasma basófilo, figuras mitóticas o cuerpos linfoglandulares¹⁴. La monoclonalidad, ya sea una población de células B con restricción de cadenas lambda o kappa o, más raramente, una población de células T, se observa mediante técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo. La inmunohistoquímica con tinciones para el CD20+ y Ki67 es útil para demostrar la población de células B y su grado de proliferación celular^{15,16} (Figura 6).

Hasta en el 88% de las muestras intraoculares de LPVR, se pueden observar células inflamatorias acompañantes, en mayor o menor grado, lo que sugiere un proceso inflamatorio reactivo, paralelo a la proliferación neoplásica. El resultado negativo en una biopsia vítrea de células linfoides no excluye el diagnóstico de LPVR, ya que pueden encontrarse infiltrando la retina o el espacio subretiniano.

La elevación de la IL-10 en el fluido ocular o una ratio IL-10/IL-6 mayor que 1 es altamente sugerente de LPVR de células B, pero no es diagnóstico. Así que la elevación de la IL-10 como el único biomarcador para el diagnóstico del LPVR no debe llevarse a cabo si no hay ninguna evidencia de enfermedad¹⁷. Los niveles de IL-10 en humor acuoso se han relacionado con la respuesta clínica a la quimioterapia local, y podría ser utilizado como un biomarcador para el LPVR.

Pruebas diagnósticas

La utilización de una imagen multimodal en oftalmología nos puede ayudar en la caracterización del linfoma. La angiografía con fluoresceína muestra lesiones hiperfluorescentes de tamaño variable que suelen ser más numerosas que las visibles mediante una oftalmoscopia, y aparecen como un moteado o parcheado difuso del epitelio pigmentario de la retina (EPR)^{18,19} (Figura 5E).

Las imágenes tomadas a través de una tomografía de coherencia óptica (OCT) pueden mostrar nódulos hiperreflectivos en la zona del EPR¹⁸, lo que probablemente corresponde a células linfomatosas de la zona subretiniana, entre el EPR y la membrana de Bruch. En ocasiones, se observan múltiples excrescencias hiperreflectivas sobre el EPR, que pueden penetrar hacia la retina más externa (Figura 3).

La OCT *en face* muestra múltiples nódulos hiperreflectivos rodeados de un halo hiporreflectivo en la zona de la retina externa-EPR, que pueden extenderse a capas superiores. Es una herramienta útil para el diagnóstico y el seguimiento de los linfomas con afectación retiniana (Figura 4). No obstante, la OCT puede ser estrictamente normal en etapas precoces. Si la autofluorescencia muestra múltiples manchas hipoautofluorescentes, sugiere una superposición de las células del LPVR sobre las células del EPR o la atrofia de este²⁰.

Dada la posibilidad de afectación del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico, es necesario realizar una resonancia magnética cerebral y medular con contraste, así como la evaluación del líquido cefalorraquídeo, en busca de células linfomatosas, que se detectan en raras ocasiones. La neuroimagen confirma la existencia de lesiones sincrónicas en el SNC, aunque la afectación puede darse meses después del diagnóstico del linfoma, por lo que la prueba debe ser repetida a lo largo del seguimiento²¹ (Figura 5).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del LPVR se debe establecer con los síndromes de manchas blancas, las lesiones posteriores granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis, así como con algunas retinitis necrotizantes de causa herpética, toxoplásmica o luética. El aspecto oftalmoscópico, la historia clínica del paciente y las pruebas de imagen y de laboratorio son de gran ayuda para efectuar el diagnóstico diferencial.

La diferenciación del LPVT de los otros dos tipos de linfoma intraocular, es decir, el linfoma uveal primario (linfoma extranodal de la zona marginal, más conocido como linfoma MALT) y secundarismos de un linfoma sistémico (principalmente, de ganglios linfáticos, sangre periférica o testículos), viene determinado por los signos clínicos, el curso de la enfermedad y, en el caso de los linfomas vitreoretinianos secundarios, la historia previa de un linfoma sistémico, que puede haberse considerado en remisión total hasta la aparición de implantes metastásicos intraoculares^{22,23}.

Tratamiento

Cabe mencionar que no existe ninguna pauta terapéutica validada mediante ensayo clínico para el LPVR. En general, suelen utilizarse quimioterapias intravítreas con metotrexato o rituximab, cuando la enfermedad está limitada al ojo, especialmente si es unilateral. La radioterapia ocular externa también se ha utilizado de forma adyuvante, en algunos casos²⁴.

La quimioterapia sistémica basada en altas dosis de metotrexato, solo o asociado a otros fármacos, como el rituximab o a pautas CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), suele utilizarse: cuando existe una afectación del sistema nervioso central; en procesos bilaterales, asociado a quimioterapia intravítrea; y, en ocasiones, intratecal, que también puede intentarse como profilaxis de las lesiones de dicho sistema. Asimismo, la radioterapia holocraneal a dosis reducida se ha utilizado como profilaxis del sistema nervioso central y como tratamiento, una vez detectadas las lesiones²⁴.

Hay que tener en cuenta que la terapia intravítrea con metotrexato produce casi siempre una toxicidad importante del epitelio corneal, y puede producir un edema macular. La radioterapia ocular externa puede producir una catarata y una retinopatía por radiación, y la radioterapia holocraneal, aún en bajas dosis,

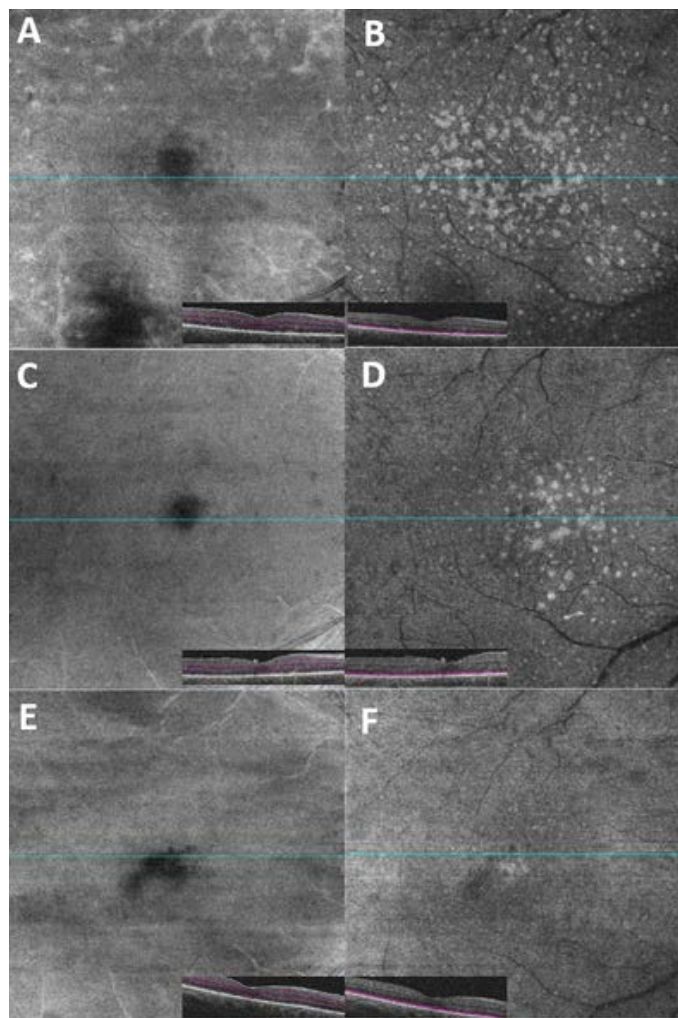


Figura 7. Mismo paciente y ojo de la Figura 3. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en face. Cortes de la retina media (véase la columna izquierda) y la retina externa (véase la columna derecha). **(A)** Hiperreflectividad perivascular en el plexo profundo a la presentación. **(B)** Múltiples puntos hiperreflectivos en la retina externa a la presentación. **(C)** y **(D)** Desaparición de la hiperreflectividad perivascular tras el primer **(C)** y segundo **(E)** ciclo de quimioterapia BRAM. **(D)** Disminución de los focos hiperreflectivos en la retina externa después del primer ciclo de quimioterapia BRAM. **(F)** Desaparición de los focos hiperreflectivos tras el segundo ciclo de quimioterapia BRAM.

puede desembocar en un deterioro cognitivo grave e incluso en la muerte.

Algunos estudios retrospectivos han puesto de manifiesto la posibilidad de que la quimioterapia intravítrea no tenga ningún impacto significativo sobre la supervivencia²⁵. Recientemente, se ha publicado una supervivencia a los cuatro años del 86,3% en el LPVR, con o sin afectación del sistema nervioso central, combinan-

do metotrexato intraocular, quimioterapia sistémica y radioterapia holocraneal²⁶, aunque no es muy superior a la encontrada con otras pautas terapéuticas y, en cualquier caso, la mortalidad se incrementa con notoriedad a partir de los cuatro años.

La tomografía de coherencia óptica en face de la retina externa-EPR puede ser una herramienta útil para monitorizar la respuesta al tratamiento en estos pacientes (Figura 7).

Bibliografía

- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(6):564-78.
- Chan CC, Gonzalez JA. Primary Intraocular Lymphoma. New Jersey, London, Singapore, Beijing, Shanghai, Hong Kong, Taipei: Chennai World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 2007. p. 1-267.
- Mochizuki M, Singh AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(2):69-72.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Fast Stats: Statistics Stratified by Cancer Site. [Fecha de acceso 8 de May de 2011] Disponible en: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php>
- Hong JT, Chae JB, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Ocular involvement in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 2011;102:139-45.
- Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:503-16.
- Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: A review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:901-13.
- Cassoux N, Merle-Béral H, Leblond V, Bodaghi B, Miléa D, Gerber S, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8:243-50.
- Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye (Lond)*. 2003;17:513-21.
- Brown SM, Jampol LM, Cantrill HL. Intraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis. *Surv Ophthalmol*. 1994;39:133-40.
- Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99.
- Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol*. 2007;27:241-50.
- Intzedy L, Teoh SC, Hogan A, Mangwana S, Mayer EJ, Dick AD, et al. Cytopathological analysis of vitreous in intraocular lymphoma. *Eye (Lond)*. 2008;22:289-93.
- Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Immunocytochemical staining of vitreous cells. Indications, techniques, and results. *Ophthalmology*. 1992;99:250-6.
- Rodriguez EF, Sepah YJ, Jang HS, Ibrahim M, Nguyen QD, Rodriguez FJ. Cytologic features in vitreous preparations of patients with suspicion of intraocular lymphoma. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:37-44.
- Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran TH, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3253-9.
- Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davy F, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin's primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:886-94.
- Velez G, Chan CC, Csaky KG. Fluorescein angiographic findings in primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2002;22:37-43.
- Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, Tobita H, Shimada N, Takase H, et al. Fundus autofluorescence patterns in eyes with primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2010;30:23-32.
- Dunleavy K, Wilson WH. Primary intraocular lymphoma: current and future perspectives. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1726-7.
- Salomão DR, Pulido JS, Johnston PB, Canal-Fontcuberta I, Feldman AL. Vitreoretinal presentation of secondary large B-cell lymphoma in patients with systemic lymphoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1151-8.
- Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173:680-92.
- Giuliani GP, Hinkle DM, Foster CS. Local treatment for lymphoid malignancies of the eye. *Anticancer Agents Med Chem*. 2009;9:1123-8.
- Chaput F, Amer R, Baglivo E, Touitou V, Kozyreff A, Bron D, et al. Intraocular T-cell Lymphoma: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25:639-48.
- Jahnke K, Korfel A, Komm J, Bechrakis NE, Stein H, Thiel E, et al. Intraocular lymphoma 2000-2005: results of a retrospective multicentre trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;44:663-9.
- Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology*. 2008;71:1355-60.