



ARTÍCULO ESPECIAL

Linfoma intraocular primario: características clínicas, diagnóstico y tratamiento

Primary intraocular lymphoma: Clinical features, diagnosis and treatment

Estefanía Caraccioli^a, Rodrigo Anguita^{b,c}✉

^a Servicio Oftalmología, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

^b Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. London, UK.

^c Department of Ophthalmology, Inselspital, University Hospital of Bern. Bern, Switzerland.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 15 06 2023

Aceptado: 06 09 2023

Keywords:

Intraocular Lymphoma;
Vitreoretinal Biopsy;
Autofluorescence Imaging;
Optical Coherence
Tomography; Intraocular
Chemotherapy.

Palabras clave:

Linfoma Intraocular; Biopsia
Vitreoretiniana; Imágenes
de autofluorescencia; La
tomografía de coherencia
óptica; Quimioterapia
intraocular.

RESUMEN

El linfoma intraocular primario es una neoplasia linfoide maligna de alto grado, subtipo de los linfomas del sistema nervioso central (SNC). Casi siempre es un tipo de linfoma difuso de células grandes tipo B, debutando de manera simultánea con compromiso del SNC en aproximadamente un 19%. Existen dos variantes, linfoma uveal y el vitreoretinal, siendo este último el más frecuente y agresivo. Su diagnóstico es un desafío, dado que se comporta como una uveítis, lo que retrasa la sospecha diagnóstica. Dadas las limitaciones que tiene el estudio citológico del humor vítreo, existen otros exámenes complementarios que apoyan al diagnóstico como: la inmunohistoquímica, citometría de flujo, medición de interleuquinas IL-6 e IL-10, entre otros. Se han establecido varias alternativas de tratamiento, pero se centra en la quimioterapia intravítrea, pudiendo ir asociado a quimioterapia sistémica o radioterapia. A pesar de los avances en el proceso diagnóstico, el pronóstico sigue siendo pobre. Esta revisión tiene como objetivo caracterizar el linfoma ocular primario para mejorar nuestro conocimiento de esta patología y así poder realizar su sospecha diagnóstica precoz.

ABSTRACT

Primary intraocular lymphoma is a high-grade malignant lymphoid neoplasm, a subtype of central nervous system (CNS) lymphomas. It is mostly a diffuse large B-cell lymphoma. Approximately 19% of cases debut simultaneously with CNS involvement. There are two variants: uveal lymphoma and vitreoretinal lymphoma, with the latter being the most frequent and aggressive. Its diagnosis presents a challenge, as it behaves like uveitis, which delays the diagnostic suspicion. Due to limitations in vitreous cytological study, a series of complementary tests exist to support the diagnosis: immunohistochemistry, flow cytometry, measurement of interleukins IL-6 and IL-10, among others. Several treatment alternatives have been established, but the focus is on intravitreal chemotherapy, which can be combined with systemic chemotherapy or radiotherapy. Despite advances in the diagnostic process, the prognosis remains poor. This review aims to characterize primary ocular lymphoma to enhance our understanding of this condition and enable early diagnostic suspicion.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: r_anguita@icloud.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2023.09.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El linfoma intraocular representa un grupo de neoplasias linfocíticas malignas heterogéneas que se pueden originar dentro del sistema nervioso central (SNC), definiéndose como linfoma intraocular primario (PIOL, por sus siglas en inglés) aquel en que las células de linfoma comprometen el compartimiento intraocular, en ausencia de infiltración del parénquima cerebral o líquido cerebroespinal¹. Cuando la neoplasia proviene desde fuera del SNC, por metástasis de linfoma sistémico, se denomina linfoma intraocular secundario^{2,3}.

Los PIOL en el 95% de los casos son linfomas no Hodgkin que se originan de células B, perteneciendo al grupo de linfomas difusos de células B grandes (DLBCL)⁴. Dentro de los PIOL existen 2 subtipos: el linfoma uveal y el linfoma vitreoretinal (PVRL). El linfoma vitreoretinal, es una neoplasia de células B grandes, de muy alta agresividad y generalmente asociado a linfoma primario maligno del sistema nervioso central (PCNSL)⁵. Es el subtipo más prevalente de PIOL, pudiendo afectar el humor vítreo, retina, epitelio pigmentario de la retina y el nervio óptico⁶. En cambio, el linfoma uveal es una neoplasia de células B pequeñas, de agresividad baja a intermedia, raramente asociado a compromiso del sistema nervioso central⁷.

Los PIOL son una neoplasia maligna rara, la mayoría de los datos se relacionan con el grupo más amplio de PCNSL. Se estima que estos representan entre el 4 y el 6% de los tumores cerebrales primarios y entre el 1 y el 2% de los linfomas extranodales^{8,9}. Por lo general, se ha descrito que no tiene preferencia de género, con un inicio alrededor de la quinta o sexta década de la vida¹⁰.

Si bien la etiología es incierta, se cree que un antígeno infeccioso pudiera desencadenar la expansión de células B, que luego se vuelve clonal, dado que al realizar la secuenciación genética en algunos casos se ha revelado presencia de ARN del virus Epstein-Barr, así como también ADN de *Toxoplasma gondii*¹¹⁻¹³.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El PIOL se considera un síndrome enmascarado; puede simular una uveítis posterior crónica, incluso con buena respuesta inicial al tratamiento con corticoides, convirtiendo al diagnóstico en un desafío. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico va de 6 a 40 meses^{10,14,15}. Se debe sospechar ante cualquier cuadro nuevo de uveítis en pacientes sobre 60 años. Los pacientes frecuentemente refieren entopsias y/o disminución de la agudeza visual, pero mejor a lo esperado para los hallazgos clínicos¹¹. Se presenta de manera bilateral en aproximadamente 64 a 83%, aunque en un comienzo parezca unilateral¹⁶. El examen oftalmológico del segmento anterior es en general normal, pero se puede encontrar células en cámara anterior y precipitados queráticos difusos.

En algunos casos más raros puede haber infiltración del iris, ángulo o pseudohipopión. El examen del segmento posterior se presenta como una uveítis intermedia o posterior; se observa vitreítis en la mayoría de los pacientes, que puede formar condensaciones, láminas o hebras, con un *haze* leve a moderado. Se asocia a lesiones retinales blanquecinas profundas o bajo el epitelio pigmentario de la retina (EPR), con un infiltrado amarillo anaranjado que pueden dar una pigmentación característica como piel de leopardo, que corresponde a acúmulos de linfocitos entre tejido retinal sano⁷. También se pueden presentar desprendimientos de retina serosos asociados a la lesión y compromiso del nervio óptico, aunque generalmente en ausencia de edema macular quístico.

La afectación del SNC se puede presentar en cualquier momento del curso de la enfermedad, pero el 56-90% de los pacientes presentarán síntomas de lesiones a nivel SNC durante el desarrollo de su enfermedad¹⁷. Al momento del diagnóstico aproximadamente el 19% de los pacientes presenta compromiso del SNC¹⁸. Se puede asociar a cambios de comportamiento y alteración de la función cognitiva cuando el compromiso es del lóbulo frontal. Los hallazgos neurológicos focales comunes son hemiparesia (51%) y signos cerebelosos, incluida la ataxia (23%)⁹.

Dentro del diagnóstico diferencial se incluye retinitis por citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, tuberculosis, virus herpes simple, sarcoidosis, endoftalmitis y metástasis ocular⁷.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Las células neoplásicas invaden el tejido retinal y proliferan en el espacio subretinal. Se pueden observar lesiones nodulares hiperreflectantes a nivel del EPR, con grosor foveal disminuido en comparación a los cuadros de uveítis y, en general, ausencia de edema macular². Mediante OCT de dominio espectral se pueden observar siete patrones^{19,20}: 1) nódulos pre-EPR discretos; 2) infiltrado subretiniano en forma de banda confluyente; 3) infiltrado intrarretiniano y subretiniano mixto que aparece como nódulos discretos; 4) EPR irregular/indistinto; 5) focos hiperreflectantes difusos en el vítreo posterior; 6) infiltrado subretiniano que aparece como una banda confluyente más difusa; y 7) líneas verticales hiperreflectivas en el espesor retinal.

Autofluorescencia (FAF)

La FAF es un examen no invasivo que ilustra la distribución de lipofuscina en el EPR. Áreas de hipoautofluorescencia traducen células linfomatosas sobre el EPR o atrofia del EPR, mientras que las manchas hiperautofluorescentes representan la superposición entre células neoplásicas y el EPR. Lo característico de observar es un patrón granular de manchas hiperautofluorescentes rodeadas por un anillo hipoautofluorescente²¹.

Angiografía retinal con fluoresceína (FFA) y verde de indocianina (ICGA)

Lo característico en la FFA son manchas hipofluorescentes que presentan apariencia de "piel de leopardo". En un estudio realizado a 44 pacientes con PVRL, lo más frecuente de observar fue defectos puntiformes hiperfluorescentes tipo defecto ventana (55%), seguido de lesiones redondas hipofluorescentes (34%) y vasculitis (14%). Menos del 2% presentaba evidencia de edema macular quístico²². En la ICGA se evidencian pequeñas lesiones hipofluorescentes en la fase temprana, que se vuelven menos aparentes en las fases tardías⁶.

DIAGNÓSTICO

La biopsia vitreoretinal se considera el *gold standard* en el diagnóstico de PIOL. Es crucial identificar el sitio con mayor compromiso celular para obtener la muestra de manera efectiva. La biopsia vítrea es un procedimiento menos invasivo, aunque su tasa de positividad es baja, por lo que a menudo se requiere realizar una biopsia vitreoretinal. Es fundamental suspender el uso de corticosteroides dos semanas antes de la cirugía. La muestra se obtiene mediante aspiración con aguja fina o a través de vitrectomía pars plana (VPP). La VPP ofrece varias ventajas, como mejorar la visión al eliminar la vitreítis y maximizar el tamaño de la muestra para la biopsia. Sin embargo, también existe el riesgo de que el linfoma se extienda a través del puerto de la esclerotomía al espacio epibulbar, por lo que el uso de crioterapia en las esclerotomías es importante⁹.

Citología vítrea

En la citología vítrea de los PIOL lo característico son células linfoides grandes tipo B, con citoplasma basófilo escaso, relación núcleo-citoplasma elevada, núcleos hipersegmentados, redondos, ovalados en forma de trébol con patrón de cromatina gruesa y nucleolos prominentes². La citología por sí sola tiene una sensibilidad que varía de 31²⁴ a 87,5%²⁵, por lo que un resultado negativo no descarta linfoma. No son infrecuentes los falsos negativos dado la rápida degeneración y baja concentración de las células linfoides neoplásicas en las muestras, debiendo ser transportadas rápidamente². Es crucial que el patólogo y su laboratorio estén informados de antemano de que se enviará una muestra de humor vítreo para su examen en busca de un posible linfoma, además de tener experiencia en citología e histopatología ocular³. Por lo mismo, han aparecido pruebas complementarias de apoyo diagnóstico entre las cuales encontramos la citometría de flujo, inmunohistoquímica y medición de interleuquinas^{2,26}.

Inmunohistoquímica (IHC) y citometría de flujo

La inmunohistoquímica (IHC) aumenta la tasa de diagnóstico de un 30 a un 70% en conjunto con la citología, sobre todo cuando la muestra tiene escasa celularidad^{2,27}. Se utilizan anticuerpos

para teñir marcadores proteicos específicos de células B o células T en preparaciones citológicas. La mayoría de los linfomas de células B, son positivos a los biomarcadores CD19, CD20, CD22 y CD79a. También muestran expresión de marcadores germinales como BCL6 y CD10²⁸. En la citometría de flujo se utilizan anticuerpos fluorescentes contra biomarcadores de interés, pudiendo utilizar múltiples anticuerpos en una muestra limitada, lo que amplía el panel de búsqueda.

Análisis molecular y de citoquinas (IL-6 e IL-10)

Actualmente se utilizan diversas técnicas de PCR para identificar biomarcadores de PIOL, como la clonalidad del receptor de células B y T, la translocación del gen *BCL2* y la mutación L265P del gen *MYD88*. Estos análisis moleculares, no requieren interpretación, por lo que se consideran pruebas más objetivas.

La expansión clonal de los linfocitos B se puede evaluar utilizando secuencias del gen que codifica para la cadena pesada de inmunoglobulinas (IgH), especialmente en la tercera región determinante de la complementariedad (CDR3) de la región variable de IgH². En el caso de poblaciones de células B clonalmente expandidas, éstas muestran copias idénticas de la región CDR3, en comparación a células B de procesos inflamatorios, donde la región CDR3 muestra diversas secuencias²⁹. Se ha observado un reordenamiento positivo del gen *IGH* en un porcentaje que oscila entre el 80,6 y el 100% de los casos^{30,31}. Según estudios realizados la translocación del protooncogen *BCL2* estaría involucrada en la génesis de varios tipos de linfomas, así como también la expresión de BCL6 y BCL10.

Varios estudios han identificado mutaciones frecuentes en el gen *MYD88* en los linfomas de células B. Según un metaanálisis que comprendió 18 estudios con un total de 2002 casos de DLBCL, se encontró que las mutaciones que afectan a *MYD88*, siendo la mutación L265P la más común, se encontraron solo en el 21% de los casos, pero al estratificar por subtipo y ubicación, se reveló que la variante L265P de *MYD88* era consistentemente más alta en el DLBCL extraganglionar, ocupando el PVRL el primer lugar con una prevalencia del 69% al 88% de los casos³². Si la PCR específica de la mutación en el gen *MYD88* es positiva en el contexto de células CD20+ en el vítreo, se puede confirmar el diagnóstico de linfoma vitreoretiniano³.

La identificación de interleuquinas (IL) puede ayudar a diferenciar linfomas intraoculares de estados inflamatorios como uveítis. La IL-10 es un factor de crecimiento y diferenciación para los linfocitos B malignos, por lo que en caso de PIOL y PCSNL su concentración está elevada. En cambio, la IL-6 es una citoquina proinflamatoria comúnmente secretada en el vítreo por macrófagos y células T en contexto de condiciones inflamatorias²⁸. Así es como se miden los niveles de IL-6 e IL-10 en el vítreo y se calcula la relación entre ambas. La relación IL-10: IL-6 >1 tiene una

sensibilidad de 74% y especificidad de 75% para PIOL, mientras que la elevación de IL-6 y de la relación IL-10:IL-6 <1 sugiere inflamación³³.

El diagnóstico definitivo de PIOL se basa en la identificación citológica de células linfoides malignas con características monoclonales, lo cual puede resultar desafiante por las limitaciones de los exámenes diagnósticos, siendo la combinación de estas herramientas junto con un examen clínico acabado lo que puede ser clave para establecer el diagnóstico certero.

TRATAMIENTO

Representa un desafío dado que las recaídas locales y en el SNC son frecuentes, y no existe un consenso de tratamiento. Entre un 56-90% de los pacientes desarrolla diseminación al SNC¹⁷. El objetivo del tratamiento es tratar la enfermedad ocular y retiniana para restaurar la visión, y disminuir la incidencia de diseminación al SNC, que representa la principal causa de muerte³⁴. Existen diversas combinaciones de tratamientos disponibles: tratamiento local (quimioterapia intravítrea y radioterapia ocular), tratamiento sistémico o ambos.

Tratamiento local

Quimioterapia intravítrea

Tiene como objetivo la remisión completa y mejoría de la visión. La vía intravítrea alcanza rápidamente concentraciones citotóxicas intraoculares. El metotrexato (0,4 mg/0,1 ml) es la droga de elección, con fase de inducción, seguido de un número predeterminado de inyecciones intravítreas (IVT) o según respuesta clínica. Se requiere una media de 6,4 inyecciones IVT de metotrexato para alcanzar la remisión. Una alternativa es el rituximab intravítrea (1 mg/0,1 ml), sólo o en combinación con metotrexato³. En los casos unilaterales de PIOL, los autores de este manuscrito prefieren como primera línea de tratamiento la combinación de metotrexato intravítrea y rituximab intravítrea, siguiendo el esquema reportado por Pulido et al³. Se realiza una paracentesis, enviando la muestra de humor acuoso para determinar los niveles de IL-10. A continuación, se inyecta el metotrexato intravítrea, ya que la presión en el ojo es más baja en este punto y habría menos posibilidades de reflujo retrógrado. Posteriormente, se inyecta rituximab, considerando que un pequeño reflujo de rituximab es inocuo. Durante el primer mes, las inyecciones se realizan semanalmente, pero sólo se analizan los niveles de IL-10 de humor acuoso en la primera paracentesis. Al mes siguiente, se vuelve a determinar los niveles de IL-10her, suponiendo que hay una disminución de los niveles de IL-10, las inyecciones se realizan cada dos semanas. El mes siguiente, se vuelven a comprobar los niveles y, si son bajos, las inyecciones se aplican mensualmente. Alternativamente, se comprueban los niveles y no se aplican inyecciones hasta que los niveles de IL-10 empiezan a aumentar, y entonces se reanudan las inyecciones

más frecuentes. El ojo contralateral debe visualizarse mensualmente para comprobar que se encuentra libre de enfermedad.

Dentro de las complicaciones del metotrexato intravítrea se encuentran: progresión de catarata (73%), epitelopatía corneal (58%), maculopatía (42%), hemorragia vítrea (8%), atrofia óptica (4%) y endoftalmitis estéril (4%)³⁵. También se puede desarrollar una uveítis reversible por rituximab.

Radioterapia ocular

La radioterapia externa es una alternativa en el tratamiento local, pero raramente se realiza como tratamiento único de primera línea³⁴. Es efectiva en controlar la enfermedad, pero no previene la recurrencia al SNC. La radioterapia cerebral se utiliza como primera línea en caso de PCSNL, y si durante el transcurso, aparece linfoma vitreoretinal, se agrega radioterapia ocular². El riesgo de cataratas y retinopatía por radiación disminuye con dosis más bajas de radiación (<30 Gy).

Tratamiento sistémico

Son empíricos y se basan en el tratamiento del PCSNL, con metotrexato endovenoso en altas dosis, siendo ésta la droga más activa con una tasa de respuesta sobre el 72% cuando se usa sola, pudiendo llegar al 94-100% en combinaciones³⁶⁻³⁸. El beneficio de combinar un tratamiento de primera línea con quimioterapia sistémica es controversial dado lo heterogéneo de los estudios. Hashida et al.³⁹ mostró un retraso significativo en la recurrencia al SNC en pacientes que recibieron combinación de quimioterapia local y sistémica con metotrexato. Se puede considerar en pacientes con compromiso bilateral combinado con quimioterapia local³. Quimioterapia intratecal se puede combinar con radioterapia cerebral y ocular, además de la quimioterapia sistémica que también se puede utilizar. La quimioterapia combinada con radioterapia logra mayor control de la enfermedad ocular quimioterapia sola o sin radioterapia ocular².

Otros tratamientos

Debido a su eficacia en el tratamiento de DLBCL sistémicos, se están probando terapias con lenalidomida (sólo o en combinación con rituximab) e ibrutinib³.

Es importante realizar una resonancia magnética cerebral cada 3 meses durante los dos primeros años para pesquisar cualquier compromiso del SNC, y, en casos de compromiso monocular, realizar un seguimiento estricto del ojo contralateral³.

CONCLUSIÓN

El PIOL representa un desafío importante en la práctica clínica, por la falta de guías estandarizadas de tratamiento, por su alta mortalidad y la dificultad, al simular un cuadro inflamatorio, de realizar un diagnóstico precoz. Existe una serie de exámenes

diagnósticos complementarios que contribuyen a un diagnóstico más preciso y temprano de la neoplasia, con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, aún falta una serie de estudios para poder caracterizar mejor el compor-

tamiento de esta enfermedad y su respuesta a los tratamientos actuales. Con las herramientas disponibles lo más importante sigue siendo mantener una alta sospecha clínica en un paciente con un cuadro sugerente.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores no reportan conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2001;13(3):137-142. doi: 10.1097/00001622-200105000-00001
- Sagoo MS, Mehta H, Swamplai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(5):503-516. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.12.001
- Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, Castellino A, Raja H. The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma: a review. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:18. doi: 10.1186/s40942-018-0120-4. Erratum in: *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:22.
- Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(6):564-578. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01843.x
- Cunningham ET, Miserocchi E, Smith JR, Gonzales JA, Zierhut M. Intraocular Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(3):425-429. doi: 10.1080/09273948.2021.1941684
- Lopes PG, Ferreira FC, Christofoletti T, Landi EP. Primary intraocular lymphoma: case report and proposed diagnostic algorithm. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;S2531-1379(22)00003-7. doi: 10.1016/j.htct.2021.11.016
- Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD. Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology*. 2014;121(1):334-341. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.004
- Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology*. 1987;94(12):1631-1639. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33256-7
- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg*. 1988;68(6):835-853. doi: 10.3171/jns.1988.68.6.0835
- Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(5):680-692. doi: 10.1111/bjh.14025. Erratum in: *Br J Haematol*. 2018;181(5):712.
- Hearne E, Netzer OT, Lightman S. Learning points in intraocular lymphoma. *Eye (Lond)*. 2021;35(7):1815-1817. doi: 10.1038/s41433-021-01500-6
- Gonzales J, Doan T, Shantha JG, Bloomer M, Wilson MR, DeRisi JL, et al. Metagenomic deep sequencing of aqueous fluid detects intraocular lymphomas. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(1):6-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311151
- Sauer TC, Meyers SM, Shen D, Vegh S, Vygantas C, Chan CC. Primary intraocular (retinal) lymphoma after ocular toxoplasmosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2010;4(2):160-163. doi: 10.1097/ICB.0b013e3181ad3916
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1851-1855. doi: 10.1093/annonc/mdm340
- Cassoux N, Merle-Beral 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(4):243-250. doi: 10.1076/ocii.8.4.243.6463.
- 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(4):513-521. doi: 10.1038/sj.eye.6700378.
- 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):1589-1599. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0210.
- Zhao XY, Cheng TT, Meng LH, Zhang WF, Chen YX. Clinical Features, Diagnosis, Management and Prognosis of Primary Intraocular Lymphoma. *Front Oncol*. 2022;12:808511. doi: 10.3389/fonc.2022.808511
- Barry RJ, Tasiopoulou A, Murray PI, Patel PJ, Sagoo MS, Denniston AK, et al. Characteristic optical coherence tomography findings in patients with primary vitreoretinal lymphoma: a novel aid to early diagnosis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1362-1366. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311612
- Deák GG, Goldstein DA, Zhou M, Fawzi AA, Jampol LM. Vertical Hyperreflective Lesions on Optical Coherence Tomography in Vitreoretinal Lymphoma. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(2):194-198. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5835
- Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, Nussenblatt R, Chan CC, Sen HN. Fundus autofluorescence patterns in primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2014;34(2):366-72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31829977fa
- Cassoux N, Merle-Beral 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(4):243-250. doi: 10.1076/ocii.8.4.243.6463
- Bhardwaj G, Anguita R, Charteris D. Retinal and Choroidal Biopsy for Inflammatory and Infectious Disease. In book: *Vitreoretinal surgery online*. 2022. Available in: <https://www.vrsurgeryonline.com/19-biopsy/02-retinal-choroidal-biopsy-inflammatory/>
- Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(5):822-829. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.032
- Raparia K, Chang CC, Chévez-Barrios P. Intraocular lymphoma: diagnostic approach and immunophenotypic findings in vitrectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1233-1237. doi: 10.5858/133.8.1233
- Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, Sobolewska B, Agrawal R, Bülow T, et al.; Study Group for Vitreoretinal Lymphoma Diagnostics. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(3):507-520. doi: 10.1080/09273948.2021.1878233

27. Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(3):362-372. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70828-1
28. Heiferman MJ, Yu MD, Mruthyunjaya P. Update in Molecular Testing for Intraocular Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4546. doi: 10.3390/cancers14194546
29. Zhao XY, Cheng TT, Meng LH, Zhang WF, Chen YX. Clinical Features, Diagnosis, Management and Prognosis of Primary Intraocular Lymphoma. *Front Oncol*. 2022;12:808511. doi: 10.3389/fonc.2022.808511
30. Kimura K, Usui Y, Goto H; Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(4):383-389. doi: 10.1007/s10384-012-0150-7
31. Wang Y, Shen D, Wang VM, Sen HN, Chan CC. Molecular biomarkers for the diagnosis of primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):5684-5697. doi: 10.3390/ijms12095684
32. Lee JH, Jeong H, Choi JW, Oh H, Kim YS. Clinicopathologic significance of MYD88 L265P mutation in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):1785. doi: 10.1038/s41598-017-01998-5
33. Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen AM, Ohanessian R, Ghesquière H, Sève P, et al. Use of a threshold of interleukin-10 and IL-10/IL-6 ratio in ocular samples for the screening of vitreoretinal lymphoma. *Retina*. 2018;38(4):773-781. doi: 10.1097/IAE.0000000000001922. Erratum in: *Retina*. 2019;39(5):e20.
34. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021;138(17):1519-1534. doi: 10.1182/blood.2020008235
35. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1709-1716. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01125-9
36. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer*. 2007;43(7):1141-1152. doi: 10.1016/j.ejca.2006.12.011
37. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussenblat R, Whitcup SM, Brouwers P, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3000-3006. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3000
38. Tempescul A, Pradier O, Marianowski-Cochard C, Ianotto JC, Berthou C. Combined therapy associating systemic platinum-based chemotherapy and local radiotherapy into the treatment of primary intraocular lymphoma. *Ann Hematol*. 2011;90(9):1117-1118. doi: 10.1007/s00277-010-1139-2
39. Hashida N, Nakai K, Saitoh N, Nishida K. Association between ocular findings and preventive therapy with onset of central nervous system involvement in patients with primary vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(4):687-693. doi: 10.1007/s00417-014-2584-8