



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Análisis exploratorio de los factores pronósticos para recaída tumoral y grado histológico en pacientes con linfoma orbitario tratados en el INC

Laura Paola Martínez Rodríguez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Salud, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia

2017

Análisis exploratorio de los factores pronósticos para recaída tumoral y grado histológico en pacientes con linfoma orbitario tratados en el INC

Laura Paola Martínez Rodríguez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Radiología e imágenes diagnósticas

Director (a):

Doctor, Alfonso Javier Lozano Castillo

Codirector (a):

Doctora, Sylvia Olghisser

Línea de Investigación:

Neuroradiología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Salud, Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2017

Dedicatoria:

Al ejemplo más grande de vida que tengo, mi madre (Gloria Rodríguez), por enseñarme a creer en el 0.05 de probabilidad cuando tienes todo en tu contra.

A mi hermano (Daniel), familiares y amigos por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, por la motivación constante, por su amor.

A Dios mi gratitud por haberme permitido llegar hasta este punto al lado de todas las personas que amo.

Agradecimientos

A la Doctora Sylvia Olghisser, Oftalmóloga Oncóloga del Instituto Nacional de Cancerología, por sus aportes en el Marco teórico y Discusión de la Tesis.

A la Doctora Sandra Mesa, Patóloga del Instituto Nacional de Cancerología, por su colaboración en la clasificación del grado histológico de los tumores y en la discusión del proyecto.

Al Instituto Nacional de Cancerología, Departamentos de Radiología y Patología, por proporcionarme el acceso a las bases de datos y las imágenes.

Al Hospital de La Fé, Departamento de Bioestadística, Valencia-España, por brindarme asesoramiento en la metodología y análisis estadístico del proyecto.

Resumen

Objetivo: Describir los hallazgos imagenológicos por Resonancia Magnética (RM) del linfoma orbitario (LO).

Diseño:

Se revisaron retrospectivamente pacientes con diagnóstico de linfoma orbitario (LO) del 2007-2016 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Las variables cualitativas y cuantitativas fueron analizadas por proporciones. Se realizaron modelos de regresión logística para determinar factores pronósticos asociados a recaídas y grado histológico.

Resultados:

Se incluyeron a 33 casos de LO. 22 pacientes (64%) tenían LO primario, once (36%) secundario. 15 pacientes eran de bajo grado (Folicular, MALT) y 15 de grado intermedio (Linfoma difuso de células B, células del manto), uno de alto grado (Burkitt) y uno de tipo células T.

El grado histológico (bajo/intermedio) y los patrones en RM del LO como lateralidad, tipo de lesión, realce, tipo de realce, intensidad de señal en T1 y T2, no fueron predictores significativos del grado histológico del LO. Las lesiones hipointensas en T2 tuvieron un OR 25.3 $p= 0.007$ para ser de bajo grado. Las lesiones isointensas en T1 (OR 0.07 IC95% [0.001-1.1]) para bajo grado.

En recidiva tumoral (si/no) con las variables descritas previamente, tampoco se encontraron variables predictoras significativas. Los márgenes mal definidos tuvieron una mayor probabilidad de recaída tumoral (OR 11, $p=0.09$), al igual que los LO secundarios (OR 12, $p=0.07$).

Conclusión: En RM, la mayoría de las lesiones fueron isointensas en T2 y homogéneamente isointensas en T1 en comparación con los músculos orbitarios y mostraron un realce homogéneo leve o moderado después de la administración del medio de contraste.

Palabras clave: Orbital neoplasms, Lymphoma, Magnetic resonance imaging.

Abstract

Objective: To describe the magnetic resonance imaging (MRI) of orbital lymphoma (OL).

Design:

Patients diagnosed with orbital lymphoma (OL) from 2007-2016 at the National Cancer Institute were retrospectively reviewed.

Qualitative and quantitative variables were analyzed by proportions. Logistic regression models were used to determine prognostic factors associated with relapse and histological grade.

Results:

We included 33 cases of LO. 22 patients (64%) had primary LO, eleven (36%) secondary. 15 patients were of low grade (Follicular, MALT) and 15 intermediate grade (Diffuse B-cell lymphoma, mantle cells), one high-grade (Burkitt) and one T-cell type.

The histological grade (low / intermediate) and the MR patterns of OL as laterality, lesion type, enhancement, type of enhancement, signal intensity in T1 and T2 were not significant predictors of histological grade of OL. Hypointense lesions in T2 had an OR of 25.3 $p = 0.007$ to be low grade. The isointense lesions in T1 (OR 0.07 95% CI [0.001-1.1]) for low grade.

In tumor recurrence (yes / no) with the previously described variables, no significant predictor variables were found either. Poorly defined margins had a greater probability of tumor relapse (OR 11, $p = 0.09$), as did secondary OLs (OR 12, $p = 0.07$).

Conclusion: In MRI, most of the lesions were isointense in T2 and homogeneously isointense in T1 compared to the orbital muscles and showed a slight or moderate homogenous enhancement after the administration of the contrast medium.

Keywords: Orbital neoplasms, Lymphoma, Magnetic resonance imaging.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XV
Lista de tablas	XVII
Lista de Símbolos y abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Objetivos	3
1.1 Objetivo general.....	3
1.2 Objetivos específicos.....	3
2. Marco teórico	5
2.1 Etiología:.....	5
2.2 Diagnóstico:.....	6
2.2.1 Hallazgos Clínicos:.....	7
2.3 Clasificación Histopatológica:	7
2.4 Clasificación WHO de Linfoma orbitario:.....	8
2.5 Diagnósticos diferenciales:	9
2.5.1 Compartimento intraconal/extraconal:	9
2.5.2 Compartimento Intraconal:	9
2.6 Tratamiento:	9
2.7 Recurrencia o recaída tumoral.....	11
3. Metodología	13
3.1 Diseño del estudio:	13
3.2 Hipótesis operativas	13
3.3 Definición de sujetos de estudio	13
3.4 Descripción de las intervenciones.....	14
3.4.1 Patología.....	14
3.4.2 RM	14
3.5 Procedimientos.....	15
3.6 Plan de análisis.....	21
3.7 Conducción del estudio.....	21
3.7.1 Sitio de investigación.....	21
3.7.2 Archivo de datos y sistematización.....	22
3.8 Consideraciones éticas.....	22
3.9 Seguridad	23

3.10	Confidencialidad.....	23
3.11	Aseguramiento y control de la calidad.....	23
4.	Resultados	25
5.	Discusión.....	33
6.	Conclusiones y recomendaciones	37
6.1	Conclusiones.....	37
6.2	Recomendaciones.....	37
	Bibliografía	39
	ANEXOS.....	45

Lista de figuras

	Pág.
Figura 2-1 Anatomía y localización de los LO.....	5
Figura 2-2 Caso 2870 INC.....	6
Figura 4-1 Distribución por tipos de LNH orbitario según la clasificación “ <i>World of health organization</i> ”	26
Figura 4-2 Tipo de Linfoma orbitario según el género.	27
Figura 4-3 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre grado. 28	
Figura 4-4 Probabilidades de la intensidad de señal en T1 según el grado histológico bajo o intermedio.....	29
Figura 4-5 Asociación entre los márgenes y recidiva tumoral.....	31
Figura 4-6 Asociación entre los márgenes y recidiva tumoral.....	31

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1 Variables de Estudio.....	16
Tabla 4-1 Características clínicas/anatómicas de las lesiones del linfoma orbitario..	24
Tabla 4-2 Comparación de género entre los LO primarios/secundarios	27
Tabla 4-3 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre grado histológico (bajo/intermedio).....	28
Tabla 4-4 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre recaída tumoral.....	29
Tabla 4-5 Apariencia en RM de LO por recaída tumoral.....	30

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
--------------------	----------------

ADN	Ácido desoxirribonucleico
INC	Instituto Nacional de Cancerología
LH	Linfoma Hodgkin
LNH	Linfoma no Hodgkin
LO	Linfoma orbitario
<i>RM</i>	Resonancia magnética
<i>WHO</i>	World health organization

Introducción

Según la OMS, los linfomas se dividen en 2 categorías de acuerdo a la estirpe celular: los linfomas de tipo Hodgkin y los linfomas de tipo no Hodgkin (LNH)⁽¹⁾ A nivel mundial y en México, los más comunes son los LNH, con un 90% de los casos, además de ser también los que más comúnmente se presentan en la órbita.⁽²⁾

Los linfomas orbitarios representan el 1% de todos los LNH y son los tumores malignos más frecuentes que comprometen el ojo y la órbita, representando el 55% de todos los tumores orbitarios⁽³⁾. Entre el 30 al 35% de los linfomas orbitarios se relacionan con LNH sistémicos, por lo que es importante identificar si el linfoma orbitario es primario o secundario⁽⁴⁾. De la misma manera que el linfoma sistémico, el 80% de los linfomas orbitarios proceden de células B. El subtipo histológico más común es el linfoma de zona marginal, también conocido como linfoma MALT, que se ha reportado en un 50% de los pacientes con LNH orbitario⁽⁵⁾. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) para el año 2010, el linfoma orbitario se presentó en el 6.4% de todos los casos de tumores orbitarios.⁽⁶⁾

En pacientes con linfoma orbitario primario se ha observado una supervivencia global acumulada a 5 años de 36,0% (mediana, 3,5 años; IC del 95% [2.5-4.5]; la recaída se produjo en el 43,9%⁽⁷⁾. Con respecto a la respuesta del paciente a radioterapia, los ensayos clínicos prospectivos multicéntricos fase II, han mostrado una tasa de respuesta del 90%, pero el 68% de los pacientes presentan recaídas. La supervivencia media es de 11,6 meses y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad del Sistema nervioso central a los 14-84 meses. Sin embargo, otro estudio, de pacientes con linfoma orbitario evidenciaron que las Tasas de control local fue del 100%, con un 5% de recurrencia de la enfermedad en otros lugares y ninguno de los pacientes murieron a causa de un linfoma.⁽⁸⁾

Se han evaluado algunos factores pronósticos entre ellos el tipo histológico de alto grado, la enfermedad fuera de la órbita y la presentación bilateral, como variables asociadas a un mayor riesgo de recaída, enfermedad sistémica o disminución de la supervivencia⁽⁹⁾. Adicionalmente, no se cuenta con datos de la población Latinoamericana respecto a la asociación de algunos factores para la recaída tumoral en pacientes con linfoma orbitario. En la actualidad no se ha evaluado el papel de las imágenes diagnósticas, en especial la resonancia magnética (RM), en predecir recaída tumoral de linfoma orbitario. Los resultados de este estudio podrían contribuir a determinar de forma más precisa la intervención según las características del tumor logrando así mejores resultados durante su tratamiento.

Los Linfomas orbitarios (LO) son un grupo heterogéneo de tumores malignos, los cuales pueden ser primarios (cuando están localizados en la órbita sin evidencia de linfoma sistémico concurrente y sin antecedentes previos de enfermedad de Hodgkin), o secundarios, cuando se acompañan de un linfoma sistémico concomitante en el momento del tratamiento y/o antecedente de enfermedad de Hodgkin. La edad más frecuente de presentación es en la 5ª a 7ª década de la vida; con una leve predominancia en el género femenino.⁽¹⁰⁾

Los primarios representan entre 6 - 8% de los tumores orbitarios y 2% de todos los Linfomas y tienen un riesgo del 35-50% de desarrollar Linfoma Sistémico. La mayoría de los casos de LO primario son de bajo grado, de células linfocíticas pequeñas.⁽¹¹⁾

Los LO secundarios representan el 2-5 % de todos los casos de LNH. Al compararlos con los primarios tienen características histológicas de alto o mediano grado y son asociadas con una enfermedad más agresiva.

1.Objetivos

1.1 Objetivo general

- Determinar los factores predictores relacionados con la recaída tumoral y grado histológico en pacientes con Linfoma Orbitario tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el período 2007-2016.

1.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, demográficas, histopatológicas y radiológicas de los pacientes tratados con Linfoma Orbitario
- Describir los tratamientos a los cuales fueron sometidos los pacientes con LO del INC durante 2007-2016
- Estimar la frecuencia de recaída tumoral de los pacientes con LO.
- Realizar el Análisis exploratorio de los factores que están relacionados con la presencia o no de recaída Tumoral y los factores predictores del grado histológico (leve, moderado, severo) de los pacientes con LO.

2. Marco teórico

2.1 Etiología:

Se originan del tejido linfoide adquirido en ciertos sitios extraganglionares como resultado de la inflamación crónica o trastornos autoinmunes.

Recientes avances en citogenética molecular establecieron que el linfoma puede estar asociado con infección por *Chlamydia psittaci*, Virus de Epstein-Bar, HHV-8 (Herpes virus humano 8) y *Toxoplasma gondii*. El Linfoma tipo tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), se cree que está relacionado con infección por *Helicobacter pylori* en más de 90 % de los casos; por hiperestimulación crónica del antígeno sobre la mucosa. Se ha evidenciado como causas Genéticas de LO la proliferación de linfocitos Monoclonales y en linfomas de la zona marginal (tipo MALT), alteraciones genéticas que incluyen: t (11;18) (q21;q21), t(14;18), (q32;q21) , t(1;14)(p22;q32) y t (1;2).^(12, 13)

Figura 2-1 Anatomía y localización de los LO.

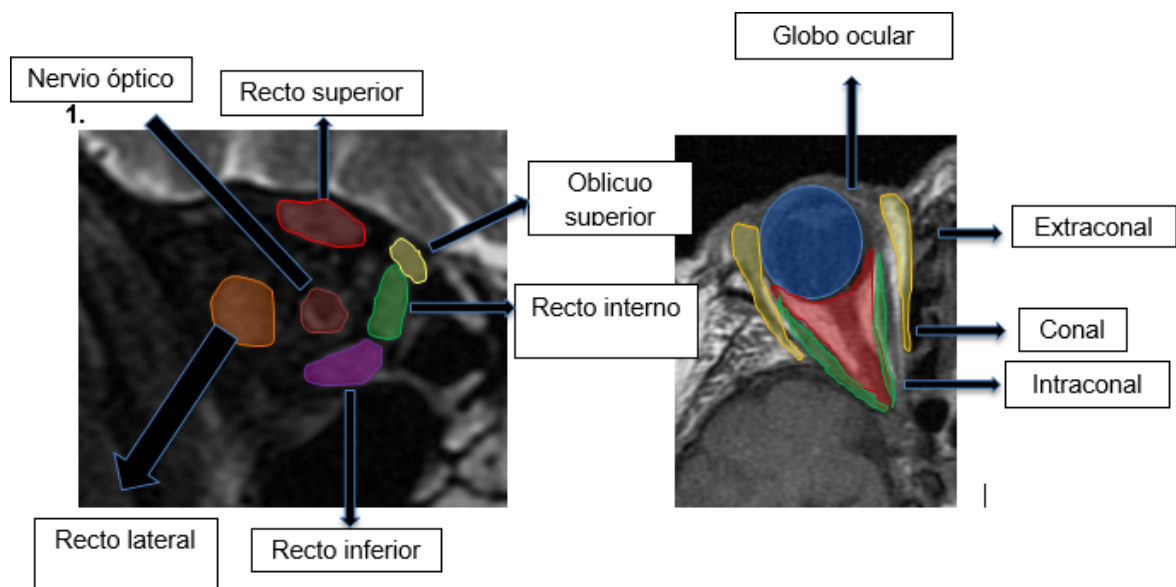
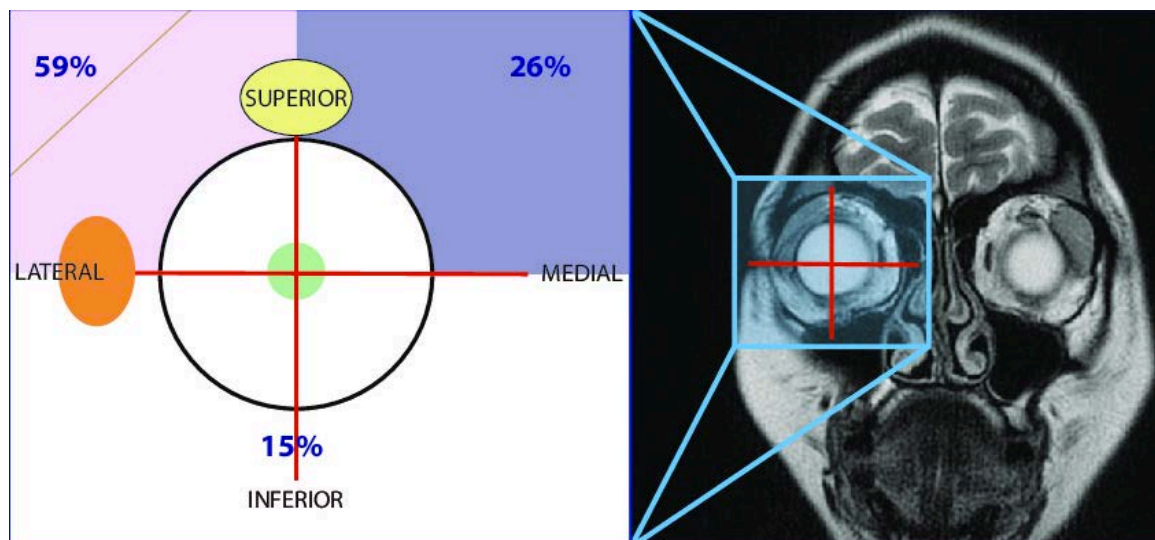


Figura 2-2 Caso 2870 INC.

Gráfica modificada del texto: Priego G, Majos C, Climent F. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis. Review. European Society of Radiology Insights Imaging (2012) 3:337.

Los Cuadrantes son definidos como: superior-lateral/superior-medial/inferior-lateral/inferior-medial.

La Lateralidad: unilateral, bilateral (25% usualmente de alto grado), multifocal <5%.

El compartimento intraconal contiene: Los nervios craneales: nervio óptico, el nervio motor ocular común, rama nasociliar del nervio oftálmico, abducens, ganglio ciliar, nervio y arteria oftálmica.

El compartimento extraconal contiene: grasa, los nervios craneales (lagrimal y ramas frontales, el nervio oftálmico, el nervio troclear) y glándula lagrimal.

Estructuras orbitarias afectadas con mayor frecuencia son: conjuntiva, músculos extraoculares (simulando orbitopatía tiroidea), glándula lagrimal, nervio óptico, párpado.

Otras estructuras afectadas: extensión dural intracraneal (senos pananasales) y sistémico (sitios remotos involucrados).⁽¹⁴⁾

2.2 Diagnóstico:

Se realiza teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, histopatológicos e imagenológicos.

2.2.1 Hallazgos Clínicos:

Generalmente, los pacientes presentan masa palpable en la órbita anterior de crecimiento insidioso, indolora, sin embargo, un subconjunto de pacientes demuestran cambios inflamatorios como dolor, eritema y edema, Otros signos y síntomas incluyen exoftalmos, ptosis, diplopía, movimiento ocular anormal. La infiltración al nervio óptico es poco frecuente, y la visión por lo general se conserva. Cuando la conjuntiva está comprometida se observa una "mancha roja salmón" en la conjuntiva edematizada. ⁽¹⁵⁾

2.3 Clasificación Histopatológica:

Clasificación "WHO" modificada por la Clasificación Europea-Americana neoplasias linfoides (REAL) ⁽¹⁶⁾

- MALT
- Follicular
- Linfoma difuso de células B
- Linfoma Linfocítico crónico
- Linfoplasmocítico
- Plasmocitoma
- Células del Manto
- Linf. Linfoblástico agudo
- *T cel, NK/T cel
- Hiperplasia linfoide reactiva.

Estadío se basará en Clasificación de Ann Arbor para Linfoma No-Hodgkin ⁽¹⁷⁾ :

- E. I: 1 región ganglionar (I) u órgano extraganglionar (I-E)
- E. II: 2 o más ganglios en el mismo lado del diafragma (II) un sitio extraganglionar u órgano (II-E).
- E. III: ganglios a ambos lados del diafragma (III) afectación órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas(III-ES).

- E. IV: difusa o diseminada de 1 o más órganos extraganglionares distantes, +/- afectación asociada de los GL.

A) Sin síntomas sistémicos

B) Con síntomas sistémicos (fiebre > 38°, diaforesis, pérdida de peso de > 10% en los últimos 6 meses).

2.4 Clasificación WHO de Linfoma orbitario:

- Células B de Linfoma No Hodgkin: es el tipo más común tanto para los linfomas orbitarios primarios como secundarios.
- MALT (tejido linfoide asociado a Linfoma), zona marginal de Linfoma extranodal.
- Células T (<1%-3%) y NK.
- Linfoma Hodgkin.
- Linfoma de Burkitt.
- En los anexos oculares son raras excepto en regiones endémicas.

Se considera LO de bajo grado:

Linfomas extraganglionares incluye linfomas MALT zona marginal, linfomas foliculares (grado 1 y 2), linfoma linfocítico pequeño, linfoma infoplasmocitoides .

De Alto grado: linfomas de células grandes B difusas (DLCL), linfomas de células del manto, linfomas foliculares, grado 3. ⁽¹³⁾

Hallazgos Radiológicos:

En la TC o RM, se observan desde masas de gran tamaño, márgenes circunscritos, homogéneos, hasta lesiones difusas mal definidas; que remodelan las estructuras orbitarias, el globo ocular, el nervio óptico y las estructuras óseas.

En la RM, la mayoría de las lesiones se comportan en series T1 como isointensas en relación al músculo y en T2 y STIR como hiperintensa en relación con la grasa orbitaria. Con el medio de contraste presenta un realce desde moderado a marcado de forma homogénea. ⁽¹⁸⁾

Otros estudios adicionales, si bien no se realizan para el diagnóstico, se requieren para la estadificación del tumor y para la evaluación previa al inicio del tratamiento.

Gammagrafía ósea, Mielograma y biopsia de la médula ósea. Radiografía de tórax y TAC cerebral.

2.5 Diagnósticos diferenciales:

2.5.1 Compartimento intraconal/extraconal:

Los pacientes con pseudotumor inflamatorio presentan proptosis y en la RM se observa engrosamiento de los músculos oculares y es más isointenso en relación a la grasa en T2, mientras que el LO no presenta estas características.

En la Orbitopatía Tiroidea los pacientes tienen proptosis y retracción del párpado y también se acompaña de engrosamiento de los vientres musculares.

Las metastásis se tiene el antecedente de Cáncer primario y la destrucción ósea junto con múltiples lesiones son frecuentes.

Los tumores de la Glándula lagrimal se observan con desplazamiento infero-medial del globo y en la RM es característico las calcificaciones puntiformes e intensidad de señal heterogénea.

2.5.2 Compartimento Intraconal:

En Meningioma los pacientes tienen pérdida de visión y ptosis; la RM evidencia el signo “de pista de tranvía” y quiste perióptico. El Glioma también se presenta con pérdida de la visión y en la RM se ve una masa fusiforme posterior. El Cavernoma el síntoma principal es la proptosis y la RM muestra masa bien definida + pseudocápsula ovoide con realce central. ^(15, 19)

2.6 Tratamiento:

En pacientes a quienes se les ha detectado el ADN de Chlamydia psittaci como agente infeccioso que contribuye a la Lifomagénesis, varios estudios han considerado el uso de antibioticoterapia dentro de las estrategias terapéuticas. Algunos autores utilizaron Doxiciclina 100 mg, dos veces al día por vía oral, durante tres semanas al momento del diagnóstico o de recaída, logrando que el ADN de la clamidia ya no fuera detectable en las células mononucleares de sangre periférica, logrando una respuesta parcial a mínima por RM del LO. Esta respuesta se ha visto incluso en casos de múltiples recaídas. Sin

embargo, el papel de los antibióticos aún no está bien definido por una variabilidad en la asociación entre la C. Psittaci y LO en las diferentes regiones geográficas y dentro de las mismas regiones geográficas. ^(20, 21)

Los pacientes con enfermedad avanzada deben ser tratados con quimioterapia inicial seguida de radioterapia localizada para paliar los síntomas y para lograr control de la enfermedad temporal. La dosis de radiación dada debe ser 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas o en pacientes con mal estado general 20Gy 5 fracciones en 1 semana. También se les prescribe tratamiento de apoyo en forma de esteroides y analgésicos.

Cuando a los pacientes con diagnóstico de LO, se les administra radioterapia parcial se ha visto un aumento de recaídas en los sitios de órbitas ipsilaterales que no fueron incluidos en el volumen de radioterapia inicial.

Para estadíos I y II la radioterapia es la modalidad primaria de tratamiento, obteniendo muy buenos resultados con control local a cinco años de hasta el 100%.

Para los LO de altos grados las recaídas son mas altas presentándose con metastásis a distancia y disminución de la supervivencia. (22)

La cirugía aislada se usa muy poco, excepto en lesiones conjuntivales. Existe dificultad en la realización de un procedimiento radical con preservación de la visión; repórtandose una alta tasa de recaída posterior a la cirugía. La cirugía no tiene ningún papel en esta enfermedad, sólo la biopsia ha mostrado beneficios. Cuando se realiza resección quirúrgica con fin terapéutico o diagnóstico para LO se considera que es total si en la RM el residuo tumoral posterior a la cirugía esta ausente; subtotal si hay disminución menor del 80% y parcial cuando el tumor disminuye más del 80% en imágenes de RM posterior a la cirugía.

En general los LO por ser de naturaleza indolente no responden a los fármacos quimioterapéuticos. Se ha visto que la quimioterapia no tiene ningún impacto en la supervivencia libre de enfermedad, especialmente, en los LO de bajo grado y en las recaídas tumorales incluso cuando los pacientes han recibido radioterapia local. El uso primario de la quimioterapia retrasa el inicio de la radioterapia, con el riesgo de no lograr

un control local en plazo razonable, pudiendo ocurrir la diseminación de la enfermedad y la recurrencia.

En los tumores de alto grado o con manifestaciones sistémicas de bajo grado y lesiones intermedias, los estudios han reportado un incremento en la supervivencia libre de enfermedad y disminución de las recaídas tumorales al administrarse concomitantemente con Radioterapia. ⁽²³⁾

2.7 Recurrencia o recaída tumoral.

Las imágenes realizadas al inicio del tratamiento se repetirán después de finalizar el tratamiento con el fin de valorar su respuesta al tratamiento. En el caso del LO por ser un tumor sólido, no se tendrá en cuenta los Criterios Cheson (utilizados en Hematología), para evaluar respuesta tumoral; en su lugar, se utilizará los criterios RECIST 1.1.

- **Respuesta completa (CR):** Desaparición de lesiones diana y no diana. Adenopatías <10mm.
- **Respuesta parcial (PR):** Disminución de al menos 30% de la suma del diámetro mayor de lesiones diana con referencia al estudio basal.
- **Enfermedad progresiva o recidiva tumoral (PD):** Aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de lesiones diana del estudio con valores más bajos. Aumento de valor absoluto de 5mm. Aparición de nuevas lesiones. Aumento de lesiones no diana. ⁽²³⁾

Cada lesión en el presente estudio se categorizará de acuerdo con su intensidad en T2. La lesión se clasificará como hiperintensa en T2 si esta aumentada la señal respecto a la sustancia gris cerebral normal y como hipointenso o isointensa si hay disminución de señal o es igual intensidad a la sustancia gris normal.

Se considerará márgenes infiltrantes si la lesión ocupa más de dos compartimentos, o infiltra estructuras adyacentes (incluyendo hueso) y márgenes mal definidos. No infiltrante si ocupa un solo compartimento y/o presenta márgenes definidos. Inespecífica si presenta márgenes lobulados pero ocupa un solo compartimento. El realce poscontraste

se considera sí hay aumento de la intensidad de señal en T1 y este puede ser homogéneo cuando los elementos que forman la lesión son uniformes, heterogéneo si existe diferentes intensidades de señalen una misma lesión y en anillo cuando el realce está en la periferia del tumor, con morfología circunferencial; este último puede ser delgado (< 3mm homogéneo) o grueso (> 3mm ó nodular) ⁽²⁴⁾.

3. Metodología

3.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional analítico de tipo corte transversal, para evaluar los factores pronósticos asociados a la presencia de recaídas, a través del análisis exploratorio de los datos contenidos en la base de datos del INC, de pacientes con diagnóstico de LO en el período 2007- Septiembre 30 de 2016.

3.2 Hipótesis operativas

H0 = No existe asociación entre los factores pronósticos y recaída tumoral

H1 = existe asociación entre los factores pronósticos y recaída tumoral

H0 ≠ H1

H0 = No existe asociación entre los patrones imagenológicos en RM de LO y el grado histológico.

H1 = existe asociación entre los patrones imagenológicos en RM de LO y el grado histológico.

3.3 Definición de sujetos de estudio

Pacientes con linfoma orbitario confirmado por el departamento de Patología del INC, tratados por oftalmología-oncológica durante el transcurso de su enfermedad, en el periodo comprendido entre Agosto 1 de 2007 y Septiembre 30 de 2016 en el INC.

- Criterios de inclusión:

1. >= 18 años.

2. Diagnóstico confirmado histopatológico de LO primario o secundario, con mención del tipo histológico.
3. Imágenes de RM disponibles en el archivo electrónico de historias clínicas del INC.
4. Historias clínicas con seguimientos realizados por oftalmología-oncológica del INC; al menos tres veces al año, que contengan la información requerida por el estudio.

- Criterios de exclusión:

1. Pacientes con cáncer metacrónicos o sincrónicos.
2. Comorbilidades como insuficiencia renal crónica estadio > III, dializados, falla cardíaca.
3. No se cuente con información clínica suficiente.

El Muestreo será no probabilístico, seleccionando por conveniencia de manera secuencial de la base de datos de los departamentos de radiología y de anatomía patológica del INC, a todos los pacientes con diagnóstico de LO primario o secundario, que cumplan los criterios del estudio.

3.4 Descripción de las intervenciones

3.4.1 Patología

Se realiza biopsia escisional preferentemente o revisión del material disponible siempre y cuando sea adecuado para diagnóstico histopatológico.

Las biopsias por trucut pueden ser suficientes cuando no se tenga tejido accesible.

Inmunohistoquímica mínima obligatoria: CD45, CD20 y CD3; complementada con BCL-2, BCL-6, MUM-1, CD-10, CD-30 y ALK.

3.4.2 RM

Todos los exámenes de RM se realizaron con un escáner 1.5T (Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania) equipado con gradientes de alto rendimiento (fuerza gradiente máximo de 45 mT / m; velocidad de subida máxima de 200 mT / m / m).

Imágenes sin contraste RM incluyen 1) transversal y turbo secuencias de espín eco, supresión grasa T2 coronal (TR / TE de 3500 ms / 96 ms, cortes de espesor de 3 mm, un espacio de intersección de 0,3 mm (10%), un campo de visión de 150x150 mm², matriz de 320 x 320; 2) una secuencia de espín eco pesado T1-transversal (TR / TE de 450 ms / 12 ms, corte de espesor de 3 mm, un espacio de intersección de 0,3 mm (10%), campo de visión de 150x150 mm², matriz de 512x512 y 3).

Después de la administración intravenosa de un agente de contraste basado en gadolinio extracelular (0,2 ml / kg), series transversal, coronal y saturación grasa ponderada en T1 con contraste sagital (TR / TE de 632 ms / 12 ms, ángulo de rotación de 90, corte de espesor de 3 mm, un campo de visión de 150x150 mm², matriz de 512x 512.

3.5 Procedimientos

La fuente de información de las historias clínicas y las RM, provienen de las bases de datos de los departamentos de radiología del INC creada en el año 2007. Por consiguiente, los datos se obtendrán desde el 1 de Agosto del 2007 hasta Septiembre 30 de 2016.

Los Investigadores serán los encargados de recopilar los datos de forma prospectiva en un cuadro operacional de variables en word (ver anexo 1) y los transcribirán a una base de datos de Excel o SPSS (previamente aprobada por la Unidad de Análisis del INC y el Comité de Ética). Proceso que se llevará a cabo dentro de las instalaciones del INC.

Todos los investigadores estarán familiarizados con la técnica de recolección y lo harán los viernes en horas de la tarde posterior a la aprobación del presente estudio por parte del comité de Ética del INC.

En caso de presentar dudas en el diligenciamiento del Cuadro o base de datos las resolverán por consenso y si falta información en la historia clínica se intentará realizar contacto telefónico con el paciente y/o acudiente y se concertara una visita con el fin de explicarles en que consiste el estudio, obtener de forma voluntaria su consentimiento por escrito y aclarar dichas dudas por parte de los Investigadores.

La información que se recopilará incluirá: edad del paciente, género, historia clínica, el diagnóstico de patología, síntomas, localización anatómica del tumor, los hallazgos de las

imágenes en secuencias T1, T2, T1+C, grado, estadio al momento del diagnóstico, tratamiento, desenlace y seguimiento.

Los hallazgos imagenológicos de la RM serán recopilados y revisados por el Neuroradiólogo. Se evaluará los siguientes items:

1) lateralidad (unilateral / bilateral)

2) la forma de los márgenes (bien definido, mal definida, infiltrantes, y lobulada) y la intensidad de la señal, en T1, T2, la homogeneidad y el grado de realce del contraste respecto a los músculos extraoculares.

Ubicación anatómica en: orbita, saco lagrimal, conjuntiva, párpados, músculos extraoculares. Lesiones conjuntivales. Lesiones de párpado (afectación predominantemente preseptal, sin extensión en la órbita).

Tabla 3-1 Variables de Estudio

VARIABLES	INDICADOR	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Fecha de Nacimiento	Fecha en la cual el paciente nació.	DD/MMM/AAAA	No aplica
Sexo	Condición orgánica que define masculino o femenino	1= Femenino 2= Masculino	Cualitativa nominal
Clasificación LO	Primario: localizados en la órbita sin evidencia de linfoma sistémico concurrente. Secundario: se acompañan de linfoma sistémico concomitante	1= Primario 2= secundario 3=sin datos	Cualitativa nominal
Estadio en LNH	Clasificación de Ann Arbor:	1=I 2=I-E	Cualitativa ordinal

Variables	Indicador	Definición operacional	Escala de medición
	<p>E. I: 1 región ganglionar (I) u órgano extraganglionar (I-E)</p> <p>E. II: 2 o más ganglios en el mismo lado del diafragma (II) un sitio extraganglionar u órgano(II-E)</p> <p>E. III: ganglios a ambos lados del diafragma (III)afectación órgano extraganglionar(III-E) o esplénica(III-S)o de ambas(III-ES)</p> <p>E. IV: difusa o diseminada de 1 o más órganos extraganglionares distantes, +/- afectación</p>	<p>3=II</p> <p>4=II-E</p> <p>5=III</p> <p>6=III-E</p> <p>7=III-S</p> <p>8=III-ES</p> <p>9=IV</p> <p>10=sin datos</p>	
<p>Tipo histológico</p>	<p>Clasificación"WHO" modificada x la Clasificación Europea-Americana neoplasias linfoides (REAL)</p>	<p>1=MALT</p> <p>2=Follicular</p> <p>3=linfoma difuso de células B</p> <p>4=Linfoma Linfocitico crónico</p> <p>5=Linfoplasmoditico</p> <p>6=Plasmocitoma</p> <p>7=Células del Manto</p> <p>8=Linf. Linfoblástico agudo</p> <p>9=*T cel, NK/T cel</p>	<p>Cualitativa nominal</p>

Variables	Indicador	Definición operacional	Escala de medición
		10=hiperplasia linfoide reactiva 11= sin datos	
Grado Histológico	Fórmula LNH para uso Clínico	1=bajo 2=intermedio 3=alto 4=sin datos	Cualitativa ordinal
Localización	Sitio de origen del tumor identificado en imágenes (selección múltiple)	1=intraorbita 2=saco lagrimal 3=conjuntiva 4=párpados 5=músculos extraoculares 6=párpado 7=inespecífico	Cualitativa nominal
Diámetro mayor anteroposterior	Medida del diámetro mayor en el eje anteroposterior del tumor.	Medición en milímetros	Cuantitativa discreta
Diámetro mayor transverso	Medida del diámetro mayor en el eje transverso del tumor.	Medición en milímetros	Cuantitativa discreta
Diámetro mayor longitudinal	Medida del diámetro mayor en el eje longitudinal del tumor.	Medición en milímetros	Cuantitativa discreta
Volumen	Producto de los diámetros longitudinal, transverso y anteroposterior.	Medición en centímetros cúbicos	Cuantitativa discreta

VARIABLES	INDICADOR	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Lateralidad	Ubicación de lesión en el ojo izquierdo/derecho o ambos ojos.	1= derecho 2=izquierdo 3= bilateral	Cualitativa nominal
Tipo de lesión	Infiltrantes: la lesión ocupa más de dos compartimentos, o infiltra estructuras adyacentes (incluyendo hueso) y márgenes mal definidos. No infiltrante si ocupa un solo compartimento y/o presenta márgenes definidos. Inespecífica: presenta márgenes lobulados, ocupa un solo compartimento	1= no infiltrantes 2=infiltrantes 3= Inespecifico	Cualitativa nominal
Realce	Presencia de aumento en la intensidad de la señal en T1 posterior al contraste.	1 = Sí 2 = No	Cualitativa nominal
Tipo de realce	Homogéneo: Cuando los elementos que forman la lesión son uniformes. Heterogéneo: diferentes intensidades en una misma lesión En anillo: Presencia de realce en la periferia del tumor, con morfología circunferencial.	1=Homogéneo 2=heterogéneo 3= en anillo	Cualitativa nominal

Variables	Indicador	Definición operacional	Escala de medición
Grado de relace	Leve realce menor al músculo, moderado realce similar al músculo, severo realce mayor al músculo	1=leve 2=moderado 3=severo 4=sin datos	Cualitativa nominal
Tumor que no realza	Presencia de región hiperintensa en T2 e hipointensa en T1, con efecto de masa y distorsión de la arquitectura, sin realce.	1= Sí 2 = No	Cualitativa nominal
Recaída tumoral	Aumento de al menos un 20% de la suma de los diámetros de lesiones diana del estudio con valores mas bajos. Aumento de valor absoluto de 5 mm. Aparición de nuevas lesiones. Aumento de lesiones no diana.	1=recaída 2=No recaída	Cualitativa nominal
Quimioterapia	Tipos de tratamientos realizados en el INC (selección múltiple)	1 =Sí 2 =No 3 = sin datos	Cualitativa nominal
Cirugía	Resección quirúrgica con fin terapéutico o diagnóstico para LO. Total: ausencia de residuo tumoral. Parcial: disminución mayor del 80% visible en imágenes de resonancia magnética	1=Sí 2= No	Cualitativa nominal

Variables	Indicador	Definición operacional	Escala de medición
	posterior a la cirugía. Subtotal: disminución menor del 80% visible en imágenes de resonancia magnética posterior a la cirugía.		
Radioterapia	Dosis de radioterapia total recibida	1=sí 2=no	Cualitativa nominal

3.6 Plan de análisis

Se utilizarán medidas de resumen tanto para las variables categóricas y continuas incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas y cuantitativas discretas serán analizadas por proporciones y representaciones gráficas. Se determinará la tasa de incidencia de recaídas. Se realizarán modelos de regresión logística para determinar los factores predictores (patrones de RM en LO) asociados a la presencia de recaída tumoral y del grado histológico.

Para el ajuste se incluirán en el modelo las siguientes variables en la resonancia magnética: la intensidad de señal poscontraste, tipo de realce, tipo de lesión (infiltrante vs no infiltrante), T1, T2, márgenes de la lesión, grado de relace.

3.7 Conducción del estudio

3.7.1 Sitio de investigación

El INC será el sitio de investigación; desde un computador de escritorio ubicado en el Departamento de radiología del INC, con acceso a las historias clínicas y las imágenes de RM a través del sistema SAP y DIAGNOSTIC, respectivamente.

Manejo de sustancias o especímenes biológicos: El proyecto no involucra el manejo de sustancias o especímenes biológicos.

3.7.2 Archivo de datos y sistematización

Los datos serán recopilados de forma prospectiva en un cuadro operacional de variables en word (ver anexo 1) y posteriormente transcritos a una base de datos de Excel o SPSS (previamente aprobada por la Unidad de Análisis del INC y el Comité de Ética). Todos los Investigadores serán los encargados de recopilar los datos (acompañado siempre de un Neuroradiologo) y uno de ellos verificará mediante una lista de chequeo que todos los ítems sean diligenciados en su totalidad y posteriormente los transcribirá a la base de datos.

3.8 Consideraciones éticas

La presente investigación se considera sin riesgo ético, según la clasificación planteada en el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia):

“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

Como es una investigación limitada a registros médicos de pacientes, el acceso a la historia clínica será aprobado o autorizado y supervisado por el comité de ética.

Además, por tratarse de un diseño de investigación sin riesgos, el requisito de consentimiento informado individual se hace impracticable para la realización de la investigación, por lo que se solicitará al comité de ética omitir el consentimiento informado.

Trimestralmente se enviará por escrito al comité de ética los avances del proyecto y los datos recopilados de cada paciente para su verificación y aprobación.

3.9 Seguridad

En el presente estudio no se realizan intervenciones, sin embargo, por tratarse de un estudio retrospectivo se garantizará la confidencialidad de la información hallada en las historias clínicas y en las imágenes por RM.

Consideraciones ambientales

La investigación no implica riesgos ecológicos o ambientales.

3.10 Confidencialidad

Dentro de las medidas que tomarán los investigadores para proteger la confidencialidad de los datos incluyen: la omisión de información que pudiese revelar la identidad de individuos, acceso restringido a los datos (únicamente los estadísticos, los investigadores y el comité de ética tendrán acceso a ellos).

3.11 Aseguramiento y control de la calidad

Un Investigador externo al INC cada 20 pacientes incluidos dentro del estudio realizará auditoría de los datos tomando aleatoriamente 5 pacientes y verificando con la historia clínica de cada uno de ellos que los datos contenidos en excel correspondan a los del paciente.

Igualmente, el Comité de Ética e Investigaciones del INC al aprobar la realización del estudio, realizará monitorias en las fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

4. Resultados

Se identificaron a 90 sujetos con diagnóstico histopatológico de LO del INC en el período 2007-2016. Se incluyeron en el estudio a treinta y tres pacientes con recolección de datos completos y mínimo 6 meses de seguimiento (excepto que hubiesen fallecido antes). En la muestra estudiada habían 19 (57,6%) mujeres y 14 (42,4%) hombres. La edad media del diagnóstico fué de 66 años (rango de 29 a 65 años). Las características clínicas de la presentación, su localización y lateralidad se encuentran en la Tabla 4-1.

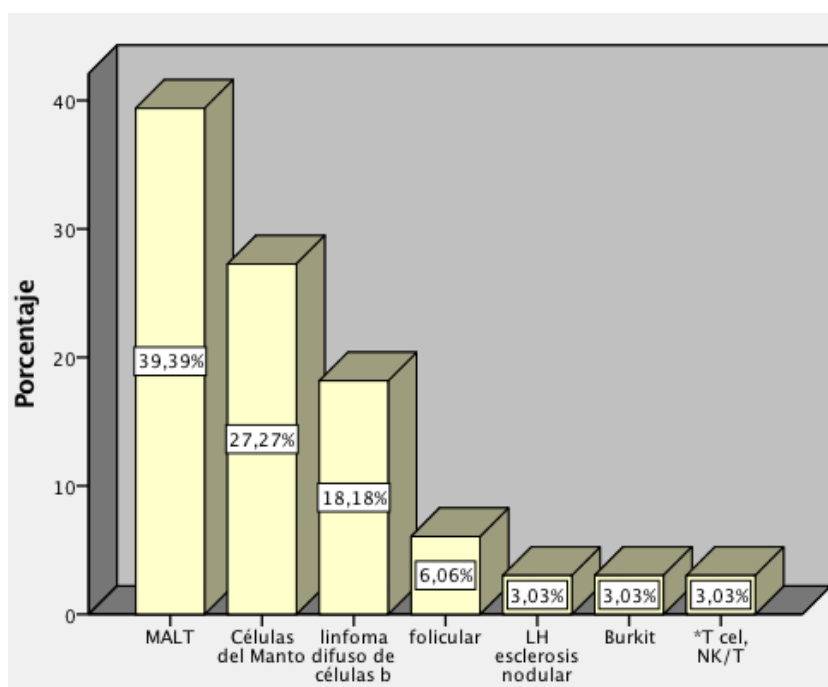
Tabla 4-1 Características clínicas/anatómicas de las lesiones del linfoma orbitario.

		Frecuencias(n=33)
Localización	Glándula lagrimal	30% (10/33)
	Músculos extraoculares	9% (3/33)
	Párpados	6% (2/33)
	Conjuntiva	3% (1/33)
	Dos sitios	6% (2/33)
	Tres sitios	15% (5/33)
	>tres sitios	27% (9/33)
	otros	3% (1/33)
Bilateralidad	Unilateral	75,5% (25/33)
	Bilateral	25,5% (8/33)
Manifestación clínica inicial	Dolor, eritema, edema	30% (10/33)
	Exoftalmos	27% (9/33)
	Masa	18% (6/33)
	Alteración de la visión	15% (5/33)
	Mancha rojo salmón	6% (2/33)
	Sin datos	3% (1/33)
Cuadrantes	Supero-lateral	49% (16/33)
	Supero-medial	9% (3/33)
	Infero-lateral	3% (1/33)
	Infero-medial	3% (1/33)
	Dos cuadrantes	15% (5/33)
	Todos los cuadrantes	21% (7/33)

22 pacientes (64%) tuvieron LO primario, sin evidencia de linfoma sistémico previo o concurrente. Uno de ellos presentó posteriormente linfoma sistémico y falleció de Linfoma. Once (36%) pacientes presentaron linfoma sistémico al momento del diagnóstico y uno de ellos murió de esta patología.

En cuanto a la histología tumoral según la clasificación WHO del 2000, treinta y dos pacientes presentaron Linfoma No-Hodgkin y un paciente Linfoma Hodgkin tipo esclerosis nodular. La distribución histológica de los pacientes se presenta en la Figura 4-1.

Figura 4-1 Distribución por tipos de LNH orbitario según la clasificación “World of health organization”



De los pacientes con LNH, 15 eran de bajo grado (Folicular, MALT), 15 grado intermedio (Linfoma difuso de células B, células del manto), uno de alto grado (Burkitt) y uno de tipo células T.

El paciente con Linfoma Burkitt falleció por un Linfoma sistémico; imagenológicamente era una tumoración multiespacial infiltrante derecha, con realce homogéneo leve tras la

administración del medio de contraste y volumen aproximado de 36 cc; hipointensa en T1 y T2.

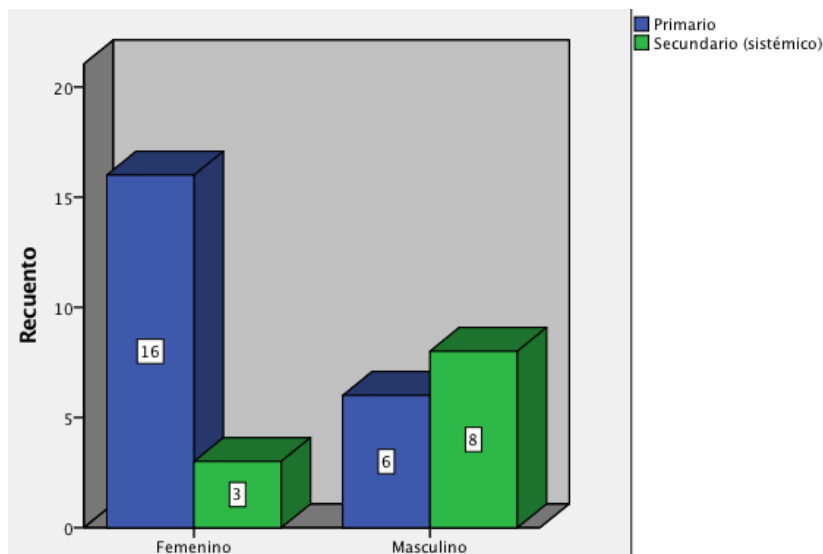
De los pacientes con LO primario a 4 se les realizó resección total del tumor más radioterapia, 5 recibieron radioterapia sola, 5 (quimioterapia/radioterapia), 8 solo quimioterapia. Mientras que de los pacientes con Linfoma sistémico 8 recibieron quimioterapia, 3 (quimioterapia/radioterapia) y ninguno cirugía.

Utilizando el modelo de regresión logística con la variable dependiente dicotómica clasificación de LO (primario/secundario), y la variable género; se evidenció que la mayoría de mujeres tuvieron LO primario (84%); mientras que en los hombres la proporción en cada uno de los grupos fue ligeramente similar: LO primario 43% y secundario 57%. La probabilidad de encontrar LO secundario fue 7.1 veces mayor entre los hombres con LO que entre las mujeres (p=0.018). Ver tabla 4-2 y Figura 4-2.

Tabla 4-2 Comparación de género entre los LO primarios/secundarios.

	Estimado	DE	OR	IC95%inferior-	Superior	P
Femenino ¹	-1.674	0.629	0.188	0.04	0.56	0.008
Masculino	1.962	0.829	7.111	1.5	41.97	0.018

Figura 4-2 Tipo de Linfoma orbitario según el género.



¹ Intercepto, DE: desviación estándar, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, P: valor de probabilidad.

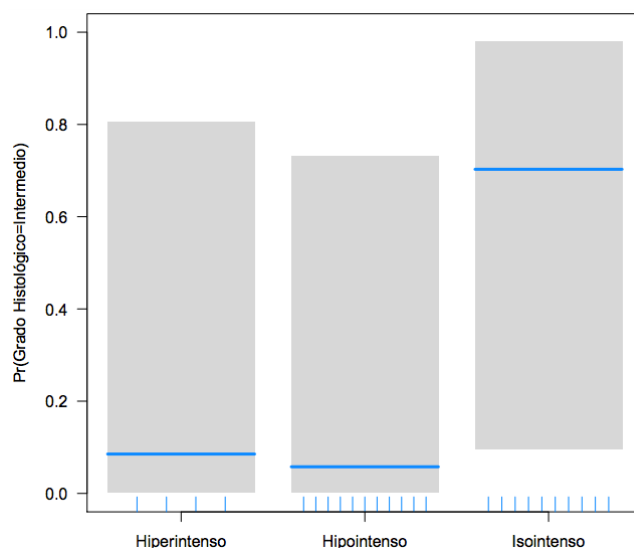
En el modelo de regresión logística con grado histológico (bajo grado/intermedio) Para el análisis estadístico multivariado se tuvo en cuenta el grado histológico bajo e intermedio. Como Alto solo había un caso, lo hemos eliminado porque no se podría estimar el efecto en ese nivel y las variables de características en RM del LO como lateralidad, tipo de lesión, realce, tipo de realce, intensidad de señal en T1 y T2, clasificación del LO, no fueron variables predictoras significativas del grado histológico del LO. Sin embargo, en los gráficos de probabilidades observamos que las lesiones isointensas en T2 tienen una mayor probabilidad de ser de grado intermedio (OR 25.3 p= 0.007) Ver tabla 4-3 y Figura 4-3.

Tabla 4-3 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre grado histológico (bajo/intermedio)

	Estimado	DE	OR	IC95%inferior-	superior	P
T1(hipointenso) *	0.939	1.943	2.557	0.055	238.922	0.629
T1(Isointenso)	-2.625	1.665	0.072	0.001	1.138	0.115
T2 Hipointenso**	-0.421	1.626	0.657	0.019	22.762	0.796
T2 Isointenso**	3.232	1.825	25.337	1.115	2004.955	0.077
Lesion Infiltrante***	-0.686	1.398	0.504	0.019	7.201	0.624
Realce Moderado+	-0.051	1.769	0.951	0.022	50.201	0.977
Realce Intenso+	-1.161	1.627	0.313	0.007	6.865	0.476
Márgenes Mal definidos ^a	0.099	1.058	1.104	0.129	9.687	0.925
LO Secundario ^o	0.853	1.148	2.346	0.24	26.154	0.458

*: intercepto, **: hiperintenso (intercepto), ***:lesion no infiltrante (intercepto), +: realce leve (intercepto), ^a: márgnes bien definidos (intercepto), ^o: LO primario (intercepto). LO: linfoma orbitario, DE: desviación estándar, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, P: valor de probabilidad.

Figura 4-3 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre grado.

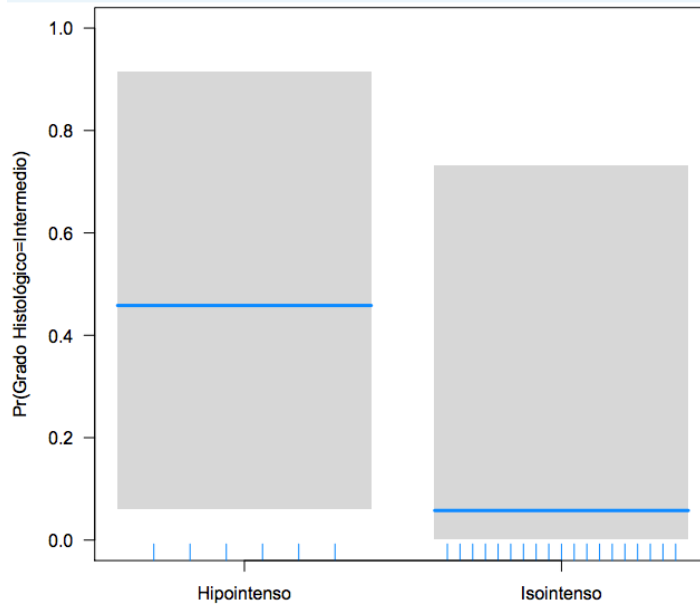


En el eje Y se representa la probabilidad (de 0 a 1) de que sea grado intermedio. Es decir, las probabilidades bajas indican mayor probabilidad de grado bajo y las probabilidades más cercanas a 1 indican mayor probabilidad de grado intermedio. En el

eje X se representa cada caso según la intensidad de señal.

Las lesiones isointensas en T1 mas probablemente podrían ser de bajo grado (OR 0.07 IC95% [0.001-1.1]). Ver Figura 4-4.

Figura 4-4 Probabilidades de la intensidad de señal en T1 según el grado histológico bajo o intermedio.



En el modelo estadístico de recidiva tumoral (si/no) con las variables descritas previamente, tampoco se encontraron variables predictoras significativas. 10 (30%) pacientes presentaron recidiva. Ver tabla 4-4 y 4-5. En la Figura 4-5, se observó que los márgenes mal definidos tienen mayor probabilidad de tener recaída tumoral (OR 11, p=0.09), al igual que los LO secundarios (OR 12, p=0.07) ver Figura 4-6.

Tabla 4-4 Modelo de regresión logística para comparar patrones de RM entre recaída tumoral.

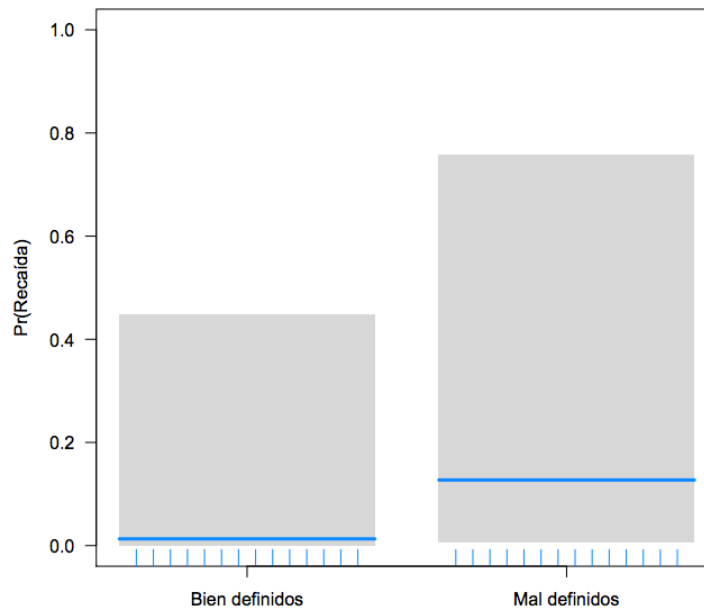
	Estimado	DE	OR	IC95%inferior-	superior	P
T1(hipointenso)*	0.113	1.948	1.119	0.017	51.976	0.954
T1(Isointenso)	0.071	1.692	1.074	0.041	51.615	0.966
T2 Hipointenso **	-2.718	2.005	0.066	0.001	2.493	0.175
T2 Isointenso **	-1.547	1.92	0.213	0.003	7.717	0.42
Lesion Infiltrante***	-1.793	1.482	0.166	0.005	2.282	0.226
Realce Moderado+	1.338	1.549	3.813	0.209	125.141	0.387
Realce Intenso+	-1.13	1.583	0.323	0.008	6.804	0.475
Márgenes Mal definidos ^a	2.402	1.428	11.041	1.051	380.335	0.093
LO Secundario ^o	2.501	1.42	12.191	1.09	405.525	0.078

*: intercepto, **: hiperintenso (intercepto), ***:lesion no infiltrante (intercepto), +: realce leve (intercepto), ^a: márgnes bien definidos (intercepto), ^o: LO primario (intercepto). LO: linfoma orbitario, DE: desviación estándar, OR: odds ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%, P: valor de probabilidad.

Tabla 4-5 Apariencia en RM de LO por recaída tumoral.

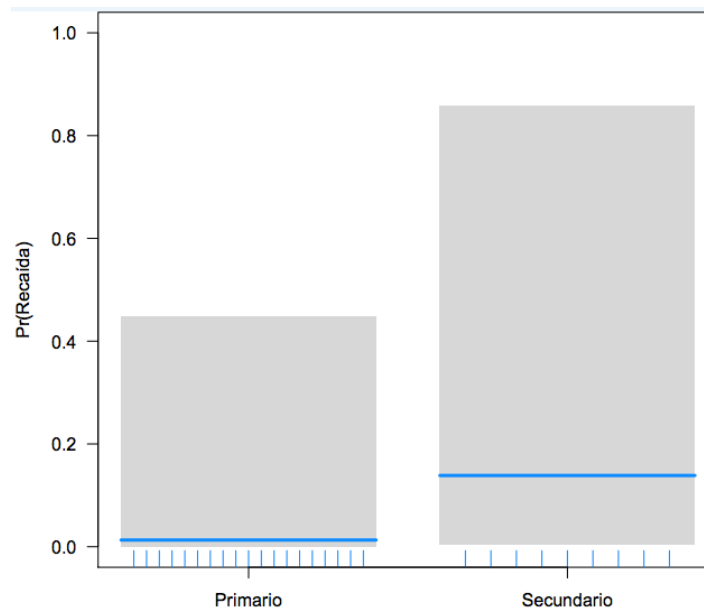
Variable	No Recaída n(%)	Sí Recaída n(%)
Clasificación		
Primario	18 (78.3%)	4 (40%)
Secundario	5 (21.7%)	6 (60%)
Tipo lesión		
No infiltrante	9 (39.1%)	4 (40%)
Infiltrante	14 (60.9%)	6 (60%)
Realce		
Leve	12 (52.2%)	4 (40%)
Moderado	3 (13%)	3 (30%)
Intenso	8 (34.8%)	3 (30%)
Tipo realce		
Heterogéneo	4 (17.4%)	3 (30%)
Homogéneo	19 (82.6%)	7 (70%)
T1		
Hipointenso	6 (26.1%)	3 (30%)
Isointenso	17 (73.9%)	7 (70%)
T2		
Hiperintenso	2 (8.7%)	2 (20%)
Hipointenso	11 (47.8%)	4 (40%)
Isointenso	10 (43.5%)	4 (40%)
Grado histológico		
Bajo	12 (52.2%)	3 (37.5%)
Intermedio	11 (47.8%)	4 (50%)
Alto	0 (0%)	1 (12.5%)

Figura 4-5 Asociación entre los márgenes y recidiva tumoral.



En el eje Y se representa la probabilidad (de 0 a 1). Las probabilidades bajas indican menor probabilidad de recidiva tumoral y las probabilidades más cercanas a 1 indican mayor probabilidad de recidiva. En el eje X se representa cada caso según los márgenes de la lesión.

Figura 4-6 Asociación entre los márgenes y recidiva tumoral.



En el eje Y se representa la probabilidad (de 0 a 1). Las probabilidades bajas indican menor probabilidad de recidiva tumoral y las probabilidades más cercanas a 1 indican mayor probabilidad de recidiva. En el eje X se representa cada caso según los tipos de

linfoma orbitario.

5. Discusión.

El LO se considera primario si se trata de compromiso orbitario o los anexos oculares solamente y secundario si se acompaña por un linfoma del mismo tipo en otro sitio. Estudios previos han demostrado que el linfoma sistémico está presente antes o durante el seguimiento posterior en un 25-50% de los pacientes con enfermedad linfoproliferativa ocular. En nuestra serie de casos la valoración del desarrollo de LO primario a secundario fue limitada por un tiempo de seguimiento corto (6 meses), sin embargo se pudo evidenciar un caso de transformación de LO primario a sistémico; mientras que la prevalencia de LO secundario fue del 33%, similar a lo reportado por la literatura ⁽²⁵⁾.

Similar a lo referido en estudios previos la mayoría de linfomas oculares fueron primarios de bajo grado e intermedio en pacientes ancianos (edad media de 66 años) con preponderancia femenina. ⁽²⁶⁾

Los hombres tuvieron un riesgo mayor estadísticamente significativo que las mujeres en presentar linfoma secundario concordante con lo reportado por Hasenclever y Diehl ⁽²⁷⁾

Los linfomas B de la zona marginal tipo MALT son los que con mayor frecuencia aparecen en la órbita; varían entre un 50 a 78 % en los países de Europa Occidental, hasta en el 80-90 % en Japón y Corea, compromiso bilateral del 21%. ^(28, 29, 30, 31) En nuestro estudio solo se evidenció en el 39% de todos los casos de los cuales el 92% (12) eran primarios y uno secundario, con alta tasa de tumores bilaterales (23% de los pacientes). A diferencia de lo referido por una serie de casos de 23 pacientes donde reportaban el tejido conectivo orbital y la conjuntiva como los sitios anatómicos más implicados, nuestro estudio reportó un mayor compromiso de las glándulas lagrimales (53% de los pacientes). ⁽³¹⁾

Con respecto a los otros tipos de LNH Coupland y colaboradores ⁽³²⁾ reportaron en su estudio de 112 pacientes con LO, un 10% de linfomas foliculares, 9% de linfoma difuso de células B. Por otra parte, McKelvie y colaboradores ⁽³³⁾. En una serie de 73 casos de LO hallaron 17% de foliculares, 11% de linfoma difuso de células B, 3% de células del manto, 1,5% de linfoma de células T periféricas. En nuestra casuística encontramos diferencias con respecto a estas publicaciones en la proporción de linfomas de células del manto (27% de los casos) y en el linfoma difuso de células B (18% de los casos); mientras que los tipos de linfoma folicular, escleritis nodular y de células T, fueron similares a otros estudios encontrados en la literatura. El linfoma Burkitt corresponde al 1-2% de todos los linfomas, cerca del 90% de los pacientes son hombres, y la edad

promedio es de alrededor de 30 años. El Burkitt se asocia a individuos con VIH / SIDA, representando el 30-40% de linfoma no Hodgkin en estos pacientes y siendo descrito como una enfermedad que define el SIDA. ⁽³⁴⁾ Tuvimos un caso de linfoma Burkitt en un paciente masculino de 61 años con linfoma sistémico sin antecedente de VIH, el cual falleció de esta patología, posiblemente se trató de un caso esporádico. ⁽³⁵⁾

Destacamos la ocurrencia excepcional de un linfoma Hodgkin como presentación primaria en esta localización. ^(36, 37) Al igual que en nuestra serie.

Las series publicadas muestran que la mayoría de los linfomas orbitarios (91%) debutan con clínica oftalmológica, consistente en masa conjuntival de color rosado o hiperemia conjuntival en el 32% de los casos, exoftalmos en el 27%, masa palpebral u orbitaria en el 19%, disminución de agudeza visual y ptosis en el 6%, y diplopía en un 2% (2). En nuestra serie, la forma de presentación clínica más frecuente fue como dolor eritema y edema en 10 casos, exoftalmos (nueve casos), seguida por masa palpebral u orbitaria (seis casos), alteración de la visión (cinco casos), y mancha rojo salmón (dos casos). ⁽⁵⁾

Aproximadamente el 50% de los linfomas se localizan en la glándula lagrimal y otras áreas intraorbitarias, en especial la órbita supero-lateral ^(28, 29, 30, 31). La conjuntiva se encuentra afectada en un tercio de los pacientes. La afectación palpebral varía según las distintas series de casos entre el 0% y el 44%, siendo la media de los distintos trabajos publicados en torno al 10%. En nuestro estudio, el linfoma se localizó en 10 casos en la glándula lagrimal, seguido de 9 casos en múltiples compartimentos (intraconal, extraconal), 5 casos en el párpado todos con infiltración en la conjuntiva, 3 en los músculos extraoculares. 16/33 casos estaban ubicados en el cuadrante superolateral.

Actualmente no existen guías específicas para el manejo de los LO. Numerosos informes confirman la eficacia de las estrategias convencionales de tratamiento como cirugía, radioterapia o quimioterapia. ^(38, 39, 40) Un artículo menciona que la cirugía como la única modalidad de tratamiento no debe ser administrada, ya que tiene una alta probabilidad de recaída local después de la cirugía por tratar de preservar la función de la órbita. ⁽²³⁾ En nuestra casuística de los 4 pacientes que se les reseco la lesión, uno de ellos tuvo recidiva tumoral, sin embargo esta evaluación es limitada por el corto período de seguimiento de los pacientes y porque además recibió tratamiento concomitante con radioterapia. La Radioterapia como tratamiento inicial ha reportado ser muy eficaz en linfoma MALT de la órbita. La radioterapia con un rango de dosis de 25 a 35 Gy parece ser un enfoque estándar, ya que proporciona control local y la cura para LO localizado ^(41, 42). Nuestros datos respaldan estos hallazgos de que se puede lograr un control de la órbita por radioterapia sola, sin embargo estos datos no son concluyentes por el tiempo de seguimiento corto. Hay evidencia de que la quimioterapia combinada es eficaz en el

LO. ^(41, 42) En nuestros pacientes la quimioterapia se administró después de cirugía o radioterapia o se reservó para pacientes con estadios avanzados de enfermedad (III-IVEA).

Radiológicamente, varias características de LO se han descrito en la literatura. Los LO a menudo se presentan como masas de atenuación de tejidos blandos. La destrucción ósea e invasión de estructuras adyacentes se ha reportado. ⁽⁴³⁾ Nosotros encontramos destrucción ósea lítica en base de cráneo en el paciente con linfoma Burkitt y dos casos de invasión meníngea en Linfoma sistémico, uno de ellos era tipo MALT con compromiso orbitario bilateral.

Según la literatura, la mayoría de los linfomas de las regiones orbitaria mostraron una intensidad de señal isointensa a la musculatura extraocular en las imágenes T1 y fueron moderadamente hiperintensas en comparación con la musculatura no afectada en las imágenes T2 sin saturación de grasa ⁽⁴⁴⁾. Polito et al. ⁽⁴⁵⁾ estudiaron 95 casos de LO e informaron que el 35% de los linfomas eran hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2. Sin embargo, intensidad de señal hipointensa en series T2 también se ha descrito. Después de la administración del medio de contraste, se informó en la mayoría de los casos tienen realce moderado ^(46,47). La mayoría de LO realzan de forma leve/moderado (hipointensa/ isointensa al músculo después del contraste). El realce mayor que el músculo (intenso) sólo se ha observado en LO y no en lesiones pseudoinflamatorias. Aunque rara ^(47,48) Hay que tener cuidado de excluir la participación muscular por linfoma ⁽⁴⁹⁾.

La presencia de enfermedad sistémica, enfermedad de la glándula lagrimal y enfermedad bilateral es más probable que represente Linfoma maligno. Una señal mayor que la del músculo extraocular en las imágenes ponderadas T1 precontraste y una mejoría mayor que el músculo también favorecen el linfoma maligno. Por otra parte, una masa unilateral con márgenes indistintos en el espacio intraconal, especialmente en ausencia de enfermedad sistémica, es más probable que represente un infiltrado linfocítico atípico. Ambas órbitas deben ser visualizadas cuando la enfermedad linfoide orbital maligna es una probabilidad. Debido a la superposición en los patrones, los hallazgos de imágenes no deben impedir el diagnóstico de tejidos y la evaluación sistémica ⁽⁵⁰⁾.

En nuestro estudio, en las imágenes ponderadas en T1 precontraste se encontró que la mayoría de los casos eran de señal isointensa. En las series T2, en comparación con el músculo extraocular 4 casos fueron hiperintensos, 15 casos hipointensos y 14 casos isointensos. Después de la administración de contraste se observó un aumento homogéneo leve en 13 casos, moderado en 4 casos e intenso en 9 casos. La heterogeneidad, cuando estaba presente, no favorecía el diagnóstico. El realce heterogéneo leve, moderado y severo fue proporcionalmente similar entre ellos (3, 2, 2 casos respectivamente). Kim et al. Encontró al menos una linfadenopatía regional en el 7% de los casos con LNH orbitario ⁽⁵¹⁾. En nuestro estudio el porcentaje fue similar (6%).

De acuerdo con Xian et al., Bairey O y colaboradores, La mayoría de las características

de RM predictivas para malignidad fueron una señal isointensa en T2, la forma irregular de las lesiones, y los márgenes mal definidos ^(52, 53). En la revisión bibliográfica que se hizo en el presente estudio con el fin de comparar nuestros resultados con los reportados por la literatura, no se encontraron artículos de LO que evaluaran la asociación entre recidiva tumoral y las características imagenológicas de las lesiones en RM, sólo se identificó el estudio de Sandner et al, quienes evaluaron de forma retrospectiva a 36 pacientes con LNH primario extranonal de la región orbitaria y paranasal, sin encontrar diferencias entre los patrones de imagen en varios subtipos de LNH.

En nuestra casuística no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los patrones de imagen y el grado histológico de los diferentes subtipos de LNH, ni la presencia o no de recaída tumoral. Sin embargo, las lesiones isointensas en T2 mostraron tener una mayor probabilidad de tratarse de grado histológico intermedio con una p cercana a 0.005 ($p=0.007$, OR 25,3); los márgenes mal definidos tuvieron una mayor probabilidad de tener recaída tumoral ($p=0.09$, OR 11) y de tratarse de LO sistémicos (OR 12, $p=0.07$). Es probable que el tamaño muestral reducido (33 sujetos) de nuestro estudio fue una limitación importante para no encontrar factores predictores estadísticamente significativos del grado histológico y recidiva tumoral. Por lo anterior, las características radiológicas identificadas deben incluirse en el análisis diferencial de las lesiones en la región orbitaria, así no sean suficientemente específicas, teniendo en cuenta que a la fecha en relación con la terapéutica de cada tipo histológico de LO, no existe un acuerdo unánime ni tampoco existen estudios aleatorizados que den fuerza a las evidencias.

Según la literatura, otras técnicas de RM, como la difusión de imágenes ponderadas (DWI) es útil para la diferenciación de las lesiones malignas y benignas. Autores que aplicaron DWI observaron valores más bajos de ADC en las neoplasias malignas en comparación con lesiones benignas. Debido a los artefactos de susceptibilidad DWI tiene limitaciones especialmente en la región orbitaria. ^(54, 55, 56) A nuestros pacientes no se les realizó DWI. Basado en el análisis cinético se postuló que las lesiones malignas suelen mostrar un lavado temprano según el tipo de curvas de intensidad en el tiempo ⁽⁵²⁾.

Nuestro análisis tiene otras limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo de corte transversal. En segundo lugar la DWI y el análisis cinético después de la administración del medio de contraste no se realizaron en nuestros pacientes.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

En conclusión, la frecuencia de los LO primario en nuestro estudio fue de 64%, secundario de 36% con un porcentaje variable de subtipos en los LNH entre 0% y 39%. En la RM, la mayoría de las lesiones fueron isointensas en T2 y homogéneamente isointensas en T1 en comparación con los músculos orbitarios y mostraron un realce homogéneo leve o moderado después de la administración del medio de contraste. No hubo diferencias significativas entre los patrones de imagen según el grado histológico de los subtipos de LNH ni la presencia o no de recidiva tumoral.

6.2 Recomendaciones

Para futuros estudios es necesario aumentar el tamaño muestral y realizar análisis que incluyan las secuencias en difusión (mapa de ADC y su valor, b500/1000); valorar también curvas dinámicas del tránsito del medio de contraste en las lesiones y cuantificarlas para tener una mayor aproximación a los factores predictores de recaída tumoral y caracterizar las lesiones en bajo, intermedio alto grado histológico.

Bibliografía

1. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111:S8-S12.
2. Tirado L, Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. *Rev Inst Natl Cancerol*. 2007; 2:109-20.
3. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:936-9.
4. Meunier J, Lumbroso-Le Rouic L, Vincent Salomon A, et al. Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: A large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematol Oncol*. 2004; 22:143-58.
5. Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma: A review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood*. 2006; 108:1451-60.
6. Instituto Nacional de Cancerología Anuario Estadístico 2010 Volumen 8. Pag 19.
7. Munch H; Rasmussen P; Coupland S; Esmaeli B; Finger B. Ocular Adnexal Diffuse Large B-cell Lymphoma A Multicenter International Study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(2):165-173.
8. Woolf DK , Kuhan H, Shoffren O, Akinnawo EM, Sivagurunathan B. Outcomes of primary lymphoma of the ocular adnexa (orbital lymphoma) treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Mar;27(3):153-9.
9. Martinet S¹, Ozsahin M, Belkacémi Y, Landmann C, Poortmans P. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):892-8.
10. Vosganian G, Boisot S, Hartmann K, Freeman W, Sharpe R. Primary intraocular lymphoma: a review. *J Neurooncol* (2011) 105:127–134
11. Woolf D, Ahmed M, Plowman P. Primary Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) and Primary Intraocular Lymphoma. Overview. *Clinical Oncology* 24 (2012).
12. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M et-al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004;96 (8): 586-94
13. Hasegawa M¹, Kojima M, Shioya M, Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1;57(1):172-6.
14. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye* (2013) 27, 153–162.

15. Priego G, Majos C, Climent F. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis. Review. *European Society of Radiology Insights Imaging* (2012) 3:337–344.
16. Harris NL¹, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology*. 2000 Jan;36(1):69-86.
17. Graue G, Finger P, Maher E, Rocca D, Della R. Ocular adnexal lymphoma staging and treatment: : American Joint Committee on Cancer versus Ann Arbor. *Eur J Ophthalmol*.2013 May-Jun;23(3):344-55.
18. Tailor T, Gupta D, Dalley R. Orbital Neoplasms in Adults: Clinical, Radiologic, and Pathologic Review. *Radiographics*. October 2013, volumen 33(6).
19. Politi L, Forghani R , Godi C. Ocular Adnexal Lymphoma: Diffusion-weighted MR Imaging for Differential Diagnosis and Therapeutic Monitoring. *Radiology: Volume 256: Number 2, August 2010*.
20. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, Conciliis De C, Resti AG, Mazzi B, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:5067–73.
21. Husain A, Roberts D, Pro B, McLaughlin P, Esmaeli B. Meta-analysis of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer*. 2007;110:809–15.
22. Freire JE, Brady LW, Shields JA, Shields CL. Eye and orbit. In: Perez CA, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 888.
23. Esik O, Ikeda H, Mukai K, Kaneko A. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non-Hodgkins lymphoma. *Radiother Oncol*. 1996;38:13–8.
24. Sepahdari A, Aakalu V, Setabutr , Shiehmorteza M, Naheedy J. Indeterminate Orbital Masses: Restricted Diffusion at MR Imaging with Echo-planar Diffusion-weighted Imaging Predicts Malignancy. *Radiology: Volume 256: Number 2 August 2010*.
25. Alkatan H, Alaraj A, El-khani H, Al-Sheikh O. Ocular adnexal lymphoproliferative disorders in an ophthalmic referral center in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2013) 27, 227–230.
26. Adachi A, Tamaru JI, Kaneko K, Kuroda H, Miura I, Kojima T, Hoshino S, Ishinohasama R, Itoyama S (2004) No evidence of a correlation between BCL10 expression and API2-MALT1 gene rearrangement in ocular adnexal MALT lymphoma. *Pathol Int* 54:16–25.
27. Hasenclever D, Diehl . A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998.
28. Enkins C, Rose GE, Bunce C et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br. J. Ophthalmol*. 2000; 84: 907–13.
29. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, Ko YH, Kang YK, Ahn HS, Park CJ, Huh J (2003) Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Korean

and affects younger patients. *Am J Hematol* 73:87–96. 4.

30. Ferreri JM, Dolcetti R, Du MQ, Doglioni C, Resti AG, Politi L S et al. Ocular adnexal MALT lymphoma: An intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol* 2008;19:835-46.
31. Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, Ye H, Du M, Kujas M, Lesot A, Mansour G. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Arch* (2006) 448: 506–516.
32. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Foss HD, Hummel M, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998; 105: 1430-1441.
33. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, Fox R, O'Day J. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001; 29: 387-393.
34. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
35. Baker PS, Gold KG, Lane KA, Bilyk JR, Katowitz JA: Orbital Burkitt lymphoma in immunocompetent patients: a report of 3 cases and a review of the literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009, 25: 464-468.
36. Jakobiec FA. Orbital Hodgkin'disease: clinicopathologic conference. *N Engl J Med* 1989; 320: 447-57.
37. Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of literature. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 470-90.
38. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, Martelli M, Poletti V, Zaja F, Molica S, Zaccaria A, Cantonetti AM, Gentilini P, Guardigni L, Gherlinzoni F, Ribersani M, Bendandi M, Albertini P, Tura S. Nongastrointestinal low grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. *J Clin Oncol* 1999, 17:1254–1258.
39. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK, Patterson BJ, Ferreri AJ, Ponzoni M, Devizzi L, Giardini R, Pinotti G, Capella C, Zinzani PL, Pileri S, López-Guillermo A, Campo E, Ambrosetti A, Baldini L, Cavalli F. International Extranodal Lymphoma Study Group: Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003, 101:2489–2495.
40. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 159 patients analyzed. *Blood* 2000, 95:802–806.
41. Smitt MC, Donaldson SS. Radiotherapy is successful treatment for orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26:59–66.
42. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, Habermann TM. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol* 2001, 59:139–144.
43. Sandner A, Surov A, Gunter B, Kösling S. Primary extranodal Non-Hodgkin lymphoma of the orbital and paranasal región A retrospective study. *European Journal of Radiology* 82 (2013) 302–308.
44. Gur Akansel, Lloyd Hendrix, Beth A. Erickson, Ali Demirci, Anne Papke, Arzu Arslan, Ercument Ciftci. MRI patterns in orbital malignant lymphoma and atypical lymphocytic infiltrates. *European Journal of Radiology* 53 (2005) 175–181.

45. Cytryn AS, Putterman AM, Schneck GL, Beckman E, Valvassori GE. Predictability of magnetic resonance imaging in differentiation of orbital lymphoma from orbital inflammatory syndrome. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1997;13(2):129–134.
46. Polito E, Galieni P, Leccisotti A. Clinical and radiological presentation of 95 orbital lymphoid tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(8):504–9.
47. Gufler H, Laubenberger J, Gerling J, Nesbitt E, Kommerell G, Langer M. MRI of lymphomas of the orbits and the paranasal sinuses. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997;21:887–91.
48. Valvassori GE, Sabnis SS, Mafee RF, Brown MS, Putterman A. Imaging of orbital lymphoproliferative disorders. *Radiol Clin North Am* 1999;37(1):135–50.
49. Hosono M, Kobayashi H, Kotoura Y, Tsuboyama T, Tsutsui K, Konishi J. Involvement of muscle by malignant lymphoma: MR and CT appearances. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(3):455–9.
50. Müller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *Eur J Radiol* 2004;49(2):105–42.
51. Kim J, Kim EY, Lee SK, et al. Extranodal nasal type NK/T cell lymphoma: computed tomography findings of head and neck involvement. *Acta Radiológica* 2010;2:165–9.
52. Xian J, Zhang Z, Li J, et al. Value of MR imaging in the differentiation of benign and malignant orbital tumors in adults. *European Radiology* 2010;20:1692–702.
53. Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, Hadar H, Shaklai M. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73(9):2395–9.
54. Wu X, Korkola P, Pertovaara H, Eskola H, Järvenpää R, Kellokumpu-Lehtinen PL. No correlation between glucose metabolism and apparent diffusion coefficient in diffuse large B-cell lymphoma: a PET/CT and DW-MRI study. *European Journal of Radiology* 2011;79(2): e117–21.
55. Van Ufford HM, Kwee TC, Beek FJ, et al. Newly diagnosed lymphoma: initial results with whole-body T1-weighted, STIR, and diffusion-weighted MRI compared with 18F-FDG PET/CT. *American Journal of Roentgenology* 2011;196(3):662–9.
56. Verhappen MH, Pouwels PJ, Ljumanovic R, et al. Diffusion-weighted MR imaging in head and neck cancer: comparison between half-fourier acquired single-shot turbo spin-echo and EPI techniques. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2012;33(7):1239–46

ANEXOS. Formato de recolección de datos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO



Proyecto de investigación: **“Análisis exploratorio de los factores pronósticos para recaída tumoral en los pacientes con linfoma orbitario tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el período 2007-2014”**

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Código del paciente:

2. fecha de diligenciamiento: / /
 dd/mm/aaaa

Información del Paciente :

3. Fecha de nacimiento: / /
 dd/mm/aaaa

Marque con una "X" las opciones que aplican al paciente evaluado

4. Sexo: Masculino

Femenino

5. Clasificación Linfoma Orbitario: Primario

Secundario

Sin datos

6. Estadío Linfoma No-Hodgkin

1=I

5=III

2=I-E

6=III-E

3=II

7=III-S

4=II-E

8=III-ES

9=IV

10=sin datos

7. Tipo histológico

1=MALT

3=linfoma difuso de células B

2=Follicular

4=Linfoma Linfocitico crónico

5=Linfoplasmocitico

6=Plasmocitoma

7=Células del Manto

8=Linf. Linfoblástico agudo

9=*T cel, NK/T cel

10=hiperplasia linfoide reactiva

11= sin datos

8. Grado Histológico

1=bajo

2=intermedio

3=alto

4=sin datos

Imágenes iniciales_____

Posterior al tratamiento: Sí_____

9. Localización

1=intraorbita

2=saco lagrimal 3=conjuntiva

4=párpados

5=músculos extraoculares

6=párpado

7=inespecífico

10. Diámetro mayor anteroposterior de la lesión_:

_____milímetros

11. Diámetro mayor transverso_

_____milímetros

12. Diámetro mayor longitudinal

_____milímetros

13. Volumen

_____centímetros cúbicos

14. Lateralidad

1= derecho

2=izquierdo

3= bilateral

15. Tipo de lesión

1= no infiltrantes

2=infiltrantes

3= Inespecifico

16. Realce

1 = Sí

2 = No

22.

17. Tipo de realce

1=Homogénéo

2=heterogéneo

3= en anillo

18. Morfología del realce en anillo

1=Delgado (< 3mm homogéneo)

2=Grueso (> 3mm ó nodular)

19. Tumor que no realza

1= Sí

2 = No

2

20. Recaída tumoral:

1=recaída

2=No recaída

Información del tratamiento, sin restricciones en el diligenciamiento
--

21. Tipo de Tratamiento realizado en el INC

- 4 =Cirugía
- 5 =Radioterapia
- 6 =Quimioterapia
- 7 =2+3
- 8 =1+2+3
- 9 =1+2
- 10 =1+3
- 11 =otro, Cuál?

22. Cirugía

1= Total

2=Parcial

3 = Subtotal

4 = biopsia

23. Radioterapia: _____Dosis total en Gray (Gy)

24. Tratamiento previo extra institucional:

1 = Si

2 =No

25. Tipo de tratamiento previo extra institucional

1. =Cirugía

2. =Radioterapia

3. =Quimioterapia

4. =2+3

5. =1+2+3

6. =1+2

7. =1+3

8. =otro, Cuál?

Información diligenciada por Neuroradiólogo o Residentes en Radiología bajo la Supervisión del Neuroradiólogo

Imágenes posterior al tratamiento: Sí _____

No _____

Fecha: _____

Cuanto tiempo posterior al tratamiento _____(semanas)

26. Localización

1=intraorbita

2=saco lagrimal 3=conjuntiva

4=párpados

5=músculos extraoculares

6=párpado

7=inespecífico

27. Diámetro mayor anteroposterior de la lesión_:

_____milímetros

28. Diámetro mayor transversal_

_____milímetros

29. Diámetro mayor longitudinal

_____milímetros

30. Volumen

_____centímetros cúbicos

31. Lateralidad

1= derecho

2=izquierdo

3= bilateral

32. Tipo de lesión

1= no infiltrantes

2=infiltrantes

3= Inespecifico

33. Realce

1 = Sí

2 = No

34. Tipo de realce

1=Homogénéo

2=heterogénéo

3= en anillo

35. Morfología del realce en anillo

1=Delgado (< 3mm homogéneo)

2=Grueso (> 3mm ó nodular)

36. Tumor que no realza

1= Sí

2 = No

3

37. Recaída tumoral:

1=recaída

2=No recaída

