

## CAPÍTULO

## 6.1

## Linfoma primario de vítreo-retina

*Alfredo Adán Civera, Víctor Llorens Bellés, Aina Moll Udina*

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El linfoma primario vítreo-retiniano (LPVR) es una forma poco frecuente de linfoma del sistema nervioso central (LPSNC) que afecta al vítreo, retina y nervio óptico. Es el linfoma intraocular más frecuente, suponiendo entre el 52% y el 72% de los casos en centros terciarios de referencia (1).

Los linfomas intraoculares constituyen una neoplasia rara, aunque su incidencia ha aumentado en los últimos años debido, probablemente al aumento de la supervivencia de la población, el incremento de uso de terapia inmunosupresora y la mejora en las técnicas diagnósticas del mismo.

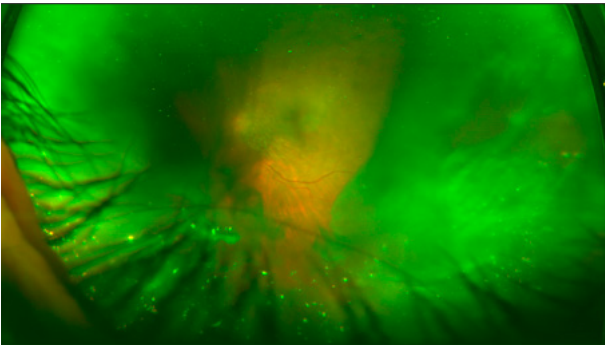
El LPVR se presenta comúnmente como un síndrome de enmascaramiento a modo de uveítis intermedia o uveítis posterior crónica, en pacientes con una mediana de edad de 60 años, y de sexo femenino en algo más de la mitad de los casos. El LPVR tiene un especial tropismo por la retina y el SNC, afectando, probablemente, de forma multicéntrica y no por extensión neoplásica. Entre un 15-25% de los pacientes con LPSNC desarrollan LPVR (2). Por el contrario, entre el 60-90% de los pacientes con LPVR desarrollan LPSNC durante un intervalo medio de 8 a 29 meses (3). Durante el estudio de extensión de un LPVR, se descubre afectación sincrónica del SNC en aproximadamente, un 30% de los pacientes, mientras que en más del 30% restante, aparecerán lesiones en el SNC durante el seguimiento, con un decalaje medio de unos 6,5 meses (4,5). El LPVR tiene una morbilidad y un pronóstico vital malo a medio plazo, debido al retraso en su diagnóstico y la afectación del SNC. El tiempo de supervivencia a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento es de 3-4 años (6).

## CLÍNICA

El diagnóstico del LPVR suele ser un reto y en general se realiza de forma tardía debido a la variabilidad en sus presentaciones clínicas y la dificultad para confirmarlo.

El LPVR debe sospecharse ante un cuadro de uveítis intermedia o uveítis posterior crónica con respuesta variable a los corticoides y de localización bilateral en algo más de la mitad de los casos. La afectación contralateral puede ser asimétrica y no simultánea. Como se ha indicado, la sospecha es mayor en pacientes por encima de los 60 años, aunque ocasionalmente, puede aparecer a cualquier edad y, recientemente, se han descrito LPVR en pacientes jóvenes por debajo de los 45 años (7). Los pacientes frecuentemente refieren miodesopias o sensación de turbidez en su visión y suele ser llamativa la agudeza visual anormalmente preservada, para el grado de turbidez vítrea y cronicidad del cuadro (fig. 1). A menudo, la falta de sospecha clínica constituye un retraso en el diagnóstico, siendo la media de este de 24 meses, condicionando un peor pronóstico por la afectación del SNC y la ausencia de tratamiento específico (8).

Por lo general, las células linfoides se limitan a la cavidad vítrea, pero en alrededor del 29% de los ojos existen, o aparecen durante el seguimiento, lesiones retinianas y lesiones subretinianas (9). Ésta es la segunda forma de presentación clínica, más frecuente en pacientes jóvenes. El aspecto clínico de este tipo de lesiones en fases precoces son infiltrados subretinianos multifocales de localización posterior o periférica y que pueden simular cuadros de manchas blancas en el fondo de ojo o procesos granulomatosos como la sarcoidosis o la tuberculosis pudiendo ser complejo su diagnóstico (fig. 2).



**Fig. 1:** Paciente con LPVR que presenta miodesopsias de 6 meses de evolución. Imagen de retinografía de campo amplio (Optomap) donde se observa opacidad 2+ en vítreo.



**Fig. 2:** Paciente con LPVR que presentó lesiones subretinianas multifocales en su ojo izquierdo localizadas en la zona superior de la arcada temporal y en la zona inferior.

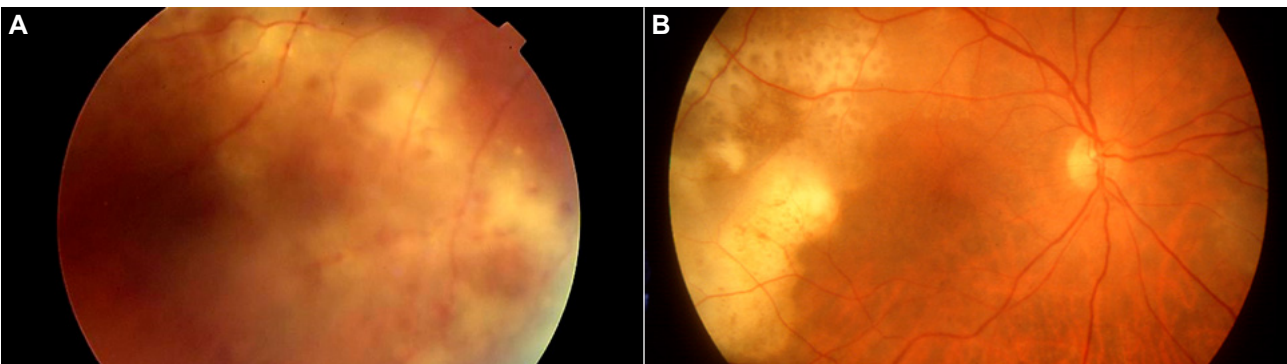
En fases más avanzadas, las lesiones tienden a coalescer y adoptan una morfología más necrótica, de aspecto cremoso amarillento, con localización retiniana y/o subretiniana (fig. 3A y B). El aspecto necrótico hace que deba realizarse el diagnóstico diferencial con cuadros infecciosos como el síndrome de necrosis retiniana aguda o la toxoplasmosis diseminada. Raramente pueden observarse lesiones

de aspecto vasculítico con hemorragias adyacentes e inflamación de la papila, lo cual conlleva una mayor dificultad en el diagnóstico. En cambio, casi nunca se observa edema macular. Otra forma de presentación clínica más infrecuente es la de una tumoración intraocular con un desprendimiento de retina exudativo (fig. 4).

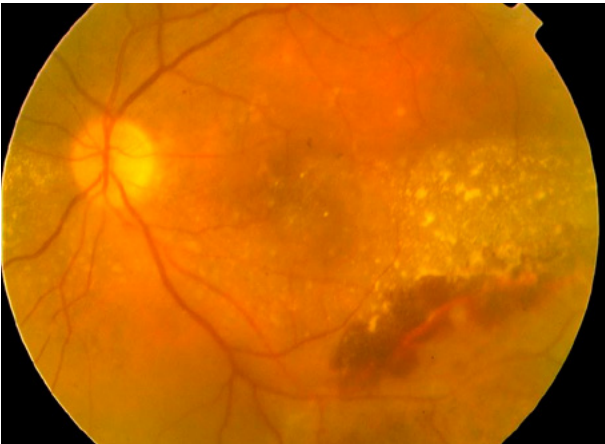
## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La utilización de imagen multimodal nos puede ayudar en la caracterización del LPVR. Las imágenes con tomografía de coherencia óptica (OCT) pueden mostrar nódulos hiperreflectivos a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR), lo que probablemente corresponde a células linfomatosas a nivel subretiniano entre el EPR y la membrana de Bruch. En ocasiones, se observan múltiples excrecencias hiperreflectivas sobre el EPR, que pueden penetrar hacia la retina más externa (fig. 5). Trabajos recientes mediante el análisis de OCT de pacientes con diagnóstico de LPVR comprobado por biopsia, identifican 3 regiones de infiltración (10,11). La más frecuente, por debajo del EPR, la segunda de localización en el compartimiento subretiniano y la tercera el compartimiento intraretiniano (fig. 6).

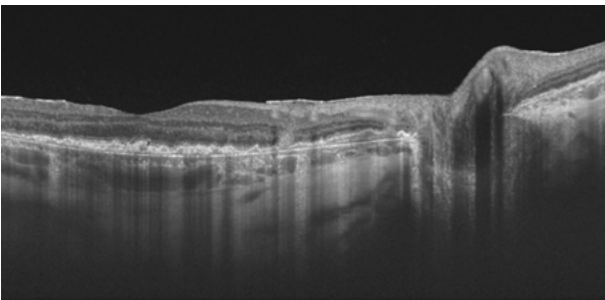
La OCT angiografía (OCT-A) y la OCT *en face* puede ser de ayuda en el diagnóstico. En la OCT-A pueden observarse zonas oscuras a nivel de la coriocapilar que corresponden a las zonas infiltrativas de las células linfoides. La OCT *en face* muestra múltiples nódulos hiperreflectivos rodeados de un halo hiporreflectivo a nivel de la retina externa-EPR, que pueden extenderse a capas superiores, siendo una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de los linfomas con afectación retiniana (fig. 7).



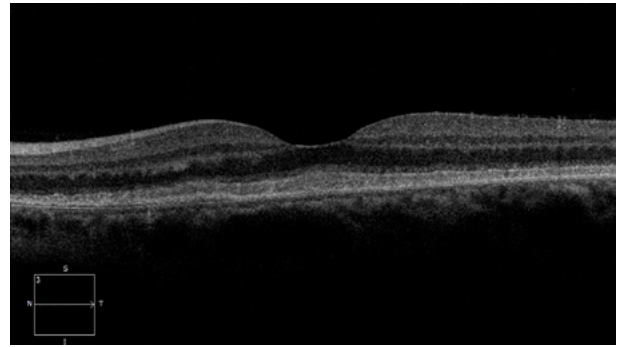
**Fig. 3:** **A.** Paciente con LPVR que presentó lesión necrótica subretiniana acompañada de células en el vítreo. **B.** Paciente con LPVR que presentó lesiones extensas y coalescentes de localización subretiniana en zona temporal.



**Fig. 4:** Paciente con LPVR que presentó lesión tumoral inferior temporal con exudación lipídica y hemorragia.



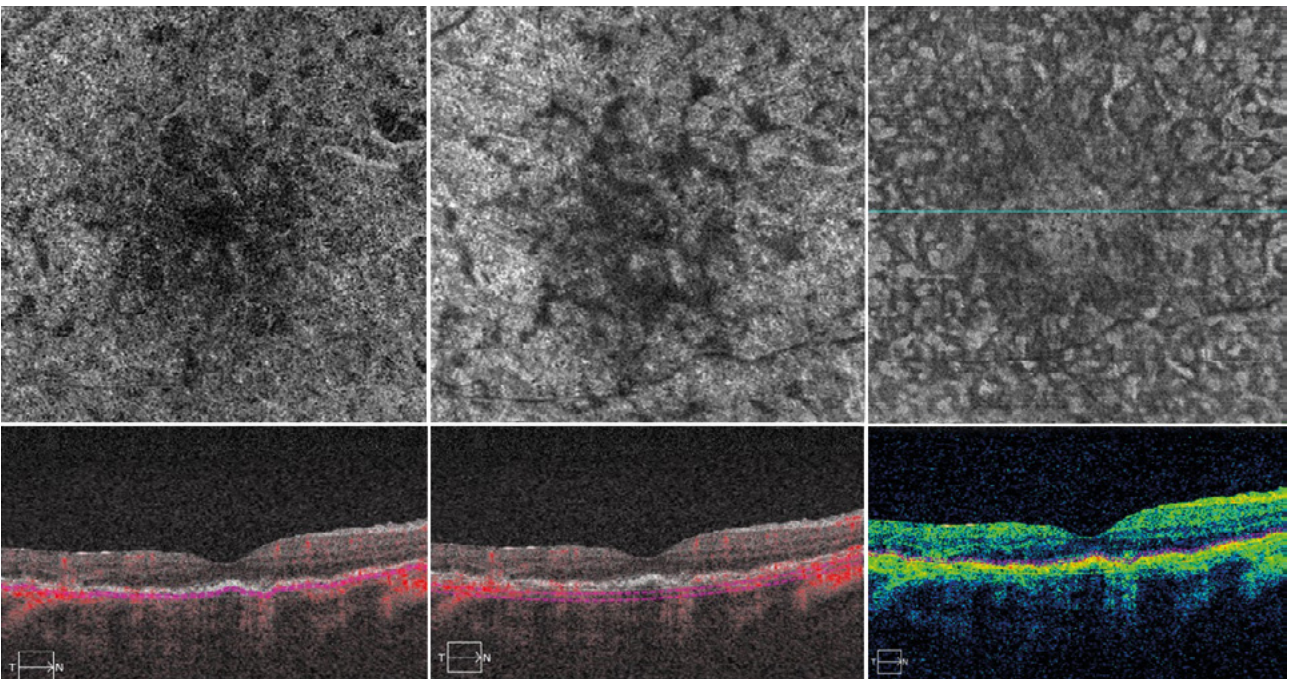
**Fig. 5:** Hallazgos en la OCT en un paciente con LPVR en donde se observan múltiples lesiones hiperreflectivas por debajo del epitelio pigmentario de la retina.



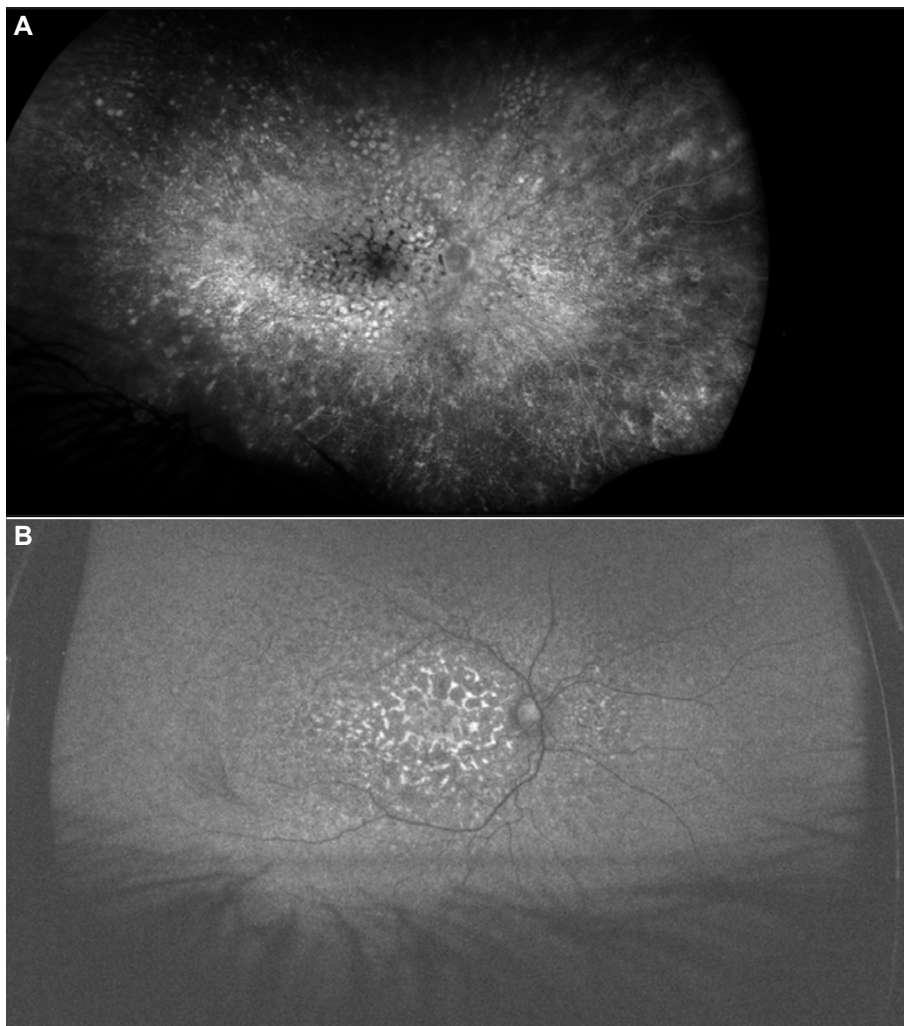
**Fig. 6:** Hallazgos de la OCT en paciente con LPVR en el que se evidencia imagen uniforme hiperreflectiva de localización subretiniana.

No obstante, la OCT puede ser estrictamente normal en etapas precoces cuando la localización es puramente vítrea.

La angiografía con fluoresceína muestra lesiones hiperfluorescentes de tamaño variable que suelen ser más numerosas que las visibles oftalmoscópicamente y aparecer como un moteado o parcheado difuso del EPR (fig. 8A)(12,13). También son muy sugestivas las imágenes de autofluorescencia retiniana adoptando un patrón de coriorretinopatía en jirafa o leopardo combinando de forma parcheada imágenes de hipo e hiperautofluorescencia (fig. 8B)(14).



**Fig. 7:** Imagen de la OCT angiografía a nivel de coriocapilar y coroides donde se observan lesiones hipodensas que corresponden a las zonas de infiltración por células del linfoma. También se observa imagen de la OCT en face muy demostrativa con patrón característico de linfoma.



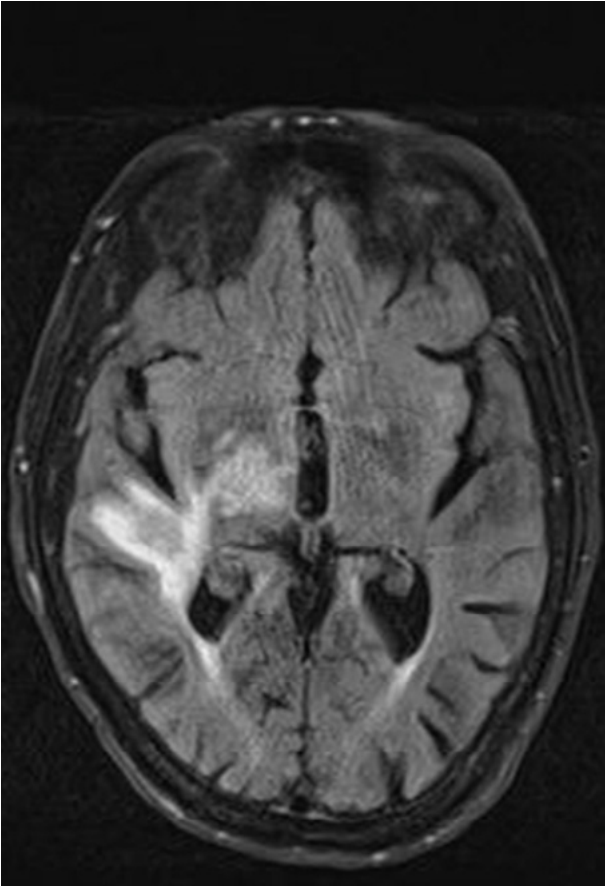
**Fig. 8:** **A.** Angiografía de campo amplio de paciente con LPVR. Se observa un patrón de áreas de hipo e hiperfluorescencia en polo posterior y periferia. **B.** Autofluorescencia retiniana de campo amplio en paciente con LPVR donde se evidencia el patrón en «leopardo» muy sugestivo de esta patología.

Dada la posibilidad de afectación del SNC en el momento del diagnóstico del cuadro ocular es necesario realizar una resonancia magnética cerebral y medular con contraste, así como la evaluación del líquido cefalorraquídeo en busca de células linfomatosas, que raramente se van a detectar. La neuroimagen nos confirma la existencia de lesiones sincrónicas en el SNC, aunque esta afectación puede darse meses después del diagnóstico del linfoma, por lo que esta prueba debe ser repetida a lo largo del seguimiento (fig. 9)(15).

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del LPVR se debe establecer con diversas entidades dependiendo de

la forma clínica de presentación. En el caso de que el cuadro sea una vitritis bilateral el diagnóstico diferencial debe realizarse con la uveítis intermedia. Para ello será importante tener en cuenta la edad, la respuesta al tratamiento y la posibilidad de que existan hallazgos relacionados más típicamente con la uveítis intermedia como los «snowballs» o «snowbanks» en el vítreo inferior. En los casos de presentación en forma de coroiditis multifocal deben descartarse los síndromes de manchas blancas principalmente la coriorretinitis de Birdshot. Otros diagnósticos diferenciales serían las lesiones posteriores granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis. Por último, en los casos de afectación subretiniana el diagnóstico diferencial deberá hacerse con algunas retinitis necrotizantes de causa herpética, toxoplásmica o luética. El aspecto oftal-



**Fig. 9:** Imagen de resonancia nuclear magnética cerebral donde se observa imagen sugestiva de LPSNC.

moscópico, la historia clínica del paciente, las pruebas de imagen y de laboratorio son de gran ayuda para efectuar el diagnóstico.

La diferenciación del LPVR de los otros dos tipos de linfoma intraocular, es decir, linfoma uveal primario (linfoma extranodal de la zona marginal o comúnmente conocido como linfoma MALT) y LVR secundario a un linfoma sistémico (principalmente, de ganglios linfáticos, sangre periférica o testículos) viene determinado por los signos clínicos, el curso de la enfermedad y, además en el caso de los LVR secundarios, la historia previa de un linfoma sistémico, que puede haberse considerado totalmente en remisión hasta la aparición de implantes metastásicos intraoculares.

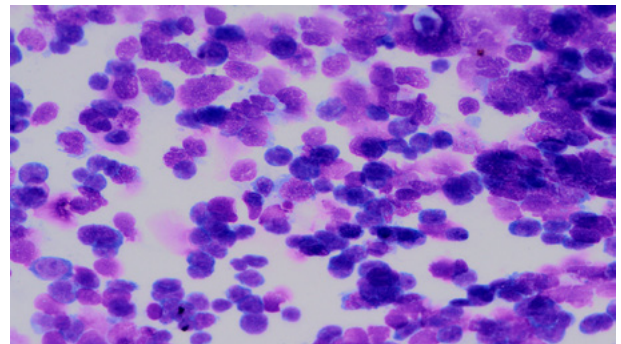
En los linfomas uveales primarios, la afectación suele ser puramente coroidea y a diferencia del LPVR, puede ser de ayuda la visualización en la conjuntiva de una placa asalmonada y en la OCT ondulaciones de la coroides sin afectación del EPR o retina (9).

## DIAGNÓSTICO: CITOLOGÍA DE VÍTREO Y BIOPSIA RETINIANA

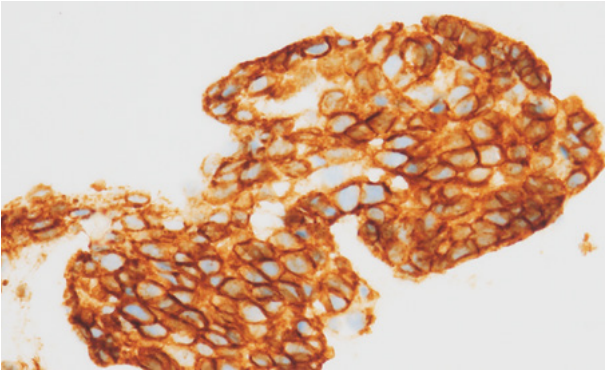
La exploración oftalmológica puede ser útil para la sospecha, pero el diagnóstico definitivo de LPVR lo da el resultado de la citología del vítreo o de la biopsia de la retina.

La citología del vítreo se realiza mediante vitrectomía pars plana que puede realizarse con sistema de calibre de 23,25 o 27 G debiéndose realizar la toma de muestra en seco ya que conseguiremos una mayor concentración celular respecto a una muestra diluida de humor vítreo. Mediante esta técnica pueden obtenerse entre 1-2 ml de muestra vítrea no diluida. Las células del LPVR suelen sufrir fácilmente necrosis, por lo que el procesamiento de la muestra debe ser rápido y valorado por un patólogo experto en muestras intraoculares. Alrededor de un 94% de LPVR corresponden citopatológicamente al tipo linfoma difuso de células grandes B, mientras que el resto corresponden a linfomas de células T (16,17). Los hallazgos citológicos más frecuentes son linfocitos anormalmente grandes, con pleomorfismo basados en un gran núcleo, a veces irregular, y citoplasma basófilo, figuras mitóticas o cuerpos linfoglandulares (fig. 10)(18). La monoclonalidad, ya sea una población de células B con restricción de cadenas lambda o kappa o, más raramente, una población de células T, se observa mediante técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo. La inmunohistoquímica con tinciones para el CD20+ y Ki67 son útiles para demostrar la población de células B y su grado de proliferación celular (fig. 11).

Hasta en el 88% de las muestras intraoculares de LPVR se pueden observar células inflamatorias acompañantes, en mayor o menor grado, lo que



**Fig. 10:** Citología del vitreo donde se aprecian células linfoides grandes con marcados signos de atipia sugestivas de LPVR.



**Fig. 11:** Tinción de CD20 del paciente anterior donde se confirma la positividad para linfocitos B.

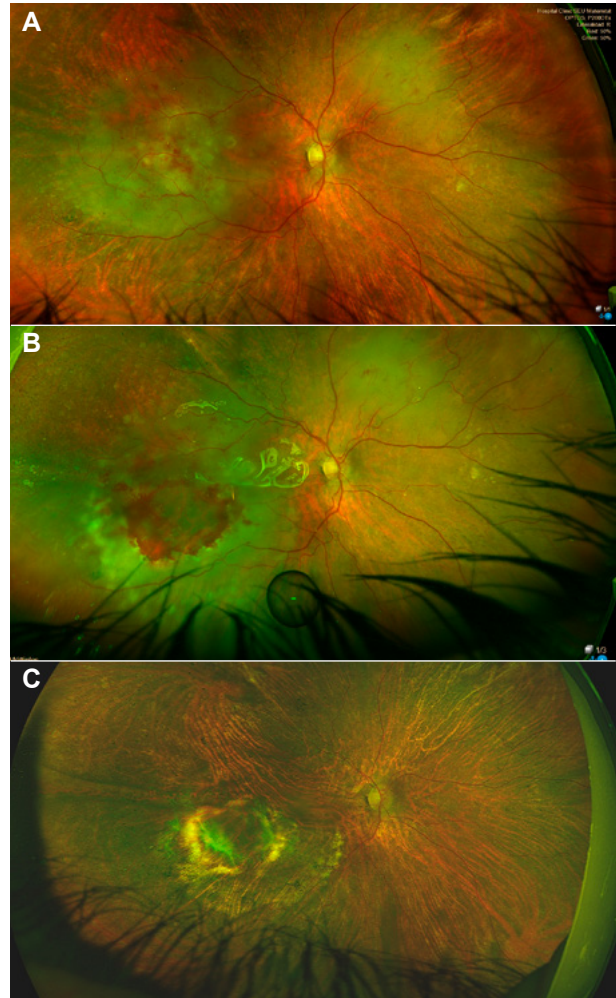
sugiere un proceso inflamatorio reactivo, paralelo a la proliferación neoplásica. La citometría de flujo también puede ser de gran ayuda para confirmar el diagnóstico de LPVR (19-21). Recientemente, se ha descrito la presencia de la mutación MYD88 que es muy sugestiva de LPSNC y que puede observarse en las muestras celulares del vítreo y también en humor acuoso (22,23).

La elevación de la IL-10 en el fluido ocular o un ratio IL-10/IL-6 > 1 es altamente sugerente de LPVR de células B, pero no diagnóstico, así que la elevación de la IL-10 como único biomarcador para el diagnóstico del LPVR no debe llevarse a cabo si no hay ninguna evidencia de enfermedad (24). Los niveles de IL-10 en humor acuoso se han relacionado con la respuesta clínica a la quimioterapia local y podría ser utilizado como un biomarcador para este propósito.

El resultado negativo de una biopsia vítrea de células linfoides no excluye el diagnóstico de LPVR, ya que las células linfoides pueden localizarse en el espacio sub-EPR o en el espacio subretiniano. En estos casos, debe realizarse una biopsia endoretiniana para confirmar el diagnóstico que requiere la práctica de una retinectomía amplia en el lugar de la sospecha de la infiltración y la utilización del taponamiento con aceite de silicona por el alto riesgo de desprendimiento de retina (fig. 12A, B y C).

## TRATAMIENTO

No existe un consenso claro de cuál es la mejor terapia para el LPVR. El pronóstico vital es mejor en los pacientes jóvenes (<45 años) respecto a los de mayor edad. Es probable que la razón puede de-

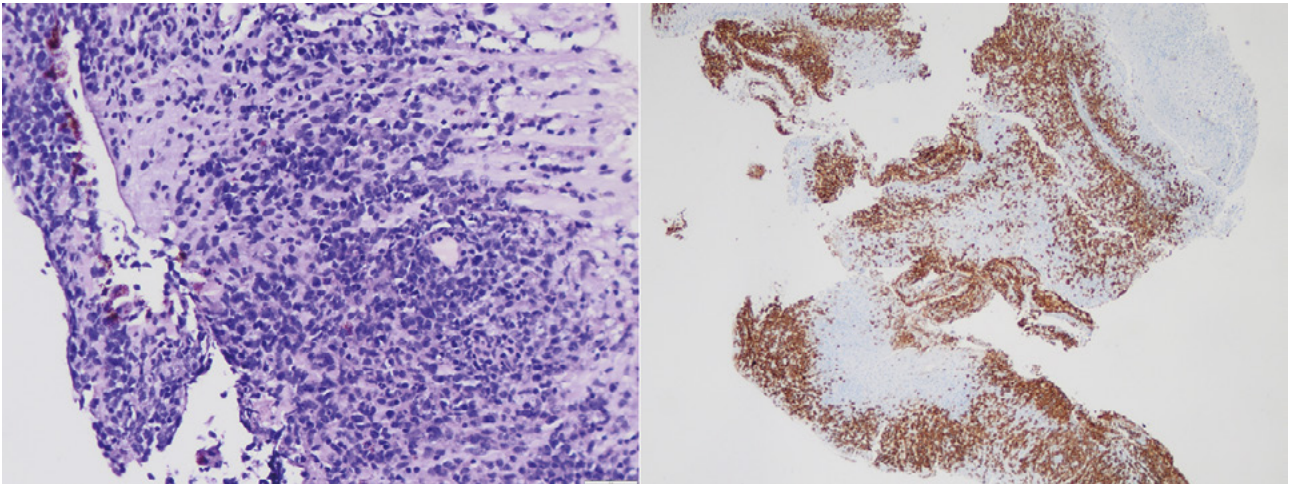


**Fig. 12:** **A.** Paciente con sospecha de LPVR que presenta una imagen infiltrativa subretiniana sugestiva de LPVR al que se indicó una biopsia endoretiniana. **B.** Paciente a las 24 horas de la vitrectomía con retinectomía. Se aprecia el área de la biopsia y el taponamiento con aceite de silicona. **C.** Aspecto del fondo de ojo después de la retirada del aceite de silicona.

berse a la agresividad en las pautas de tratamiento en función de la edad.

La existencia de la barrera hematoencefálica es la causa más frecuente de la liberación de dosis subóptimas de fármacos en el SNC. Las dosis de fármacos que son eficaces en los linfomas sistémicos como el Rituximab son claramente infraterapéuticas a nivel del SNC.

Clásicamente, en los casos de LPSNC suelen utilizarse quimioterapia intravítrea con Metotrexate o Rituximab además de radioterapia ocular externa adyuvante, en algunos casos. No obstante, la tendencia actual es indicar en los casos de LPVR el mismo abordaje que el LPSNC (25,26).



**Fig. 13:** La biopsia endoretiniana confirmó el diagnóstico de LPVR tanto en la microscopía como en la tinción con CD 20 para linfocitos B.

El tratamiento actual del LPVR se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento (27-29). La fase de inducción se realiza con altas dosis de Metotrexate asociado a Rituximab seguido de una fase de consolidación con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (30). La radioterapia holocraneal también puede aplicarse durante esta fase de consolidación, aunque en pacientes mayores de 65 años ocasiona deterioro cognitivo. Para los casos refractarios hay nuevas opciones, como fármacos que actúen sobre la señal de los linfocitos B, ibrutinib, o las nuevas terapias celulares de receptores quiméricos de antígenos

(CAR-T), aunque la experiencia de ambas terapias en los LPVR es muy limitada en la actualidad (31).

La terapia intravítrea en nuestra experiencia puede utilizarse como terapia de rescate en los casos tanto uni como bilaterales. El Metotrexate intravítrea produce casi siempre una toxicidad importante del epitelio corneal (32-34), en cambio, el Rituximab intravítrea se tolera mejor con una tasa menor de efectos secundarios a nivel ocular (35).

La radioterapia ocular externa puede también utilizarse como tratamiento de rescate teniendo en cuenta que puede producir catarata y retinopatía por radiación.

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- El LPVR requiere una alta sospecha clínica. Principalmente debe sospecharse en pacientes mayores de 60 años con cuadros de uveítis intermedias uni o bilaterales con respuesta variable a los corticoides. En cuadros de infiltración subretiniana, debe hacerse el diagnóstico diferencial con retinitis necrotizantes.
- La toma de muestras mediante vitrectomía es clave, así como el procesamiento de la muestra y contar con un patólogo experto para su interpretación.
- El correcto y precoz diagnóstico es crítico por el mal pronóstico vital que tiene la enfermedad.
- El tratamiento debe ser precoz y multidisciplinar coordinado por hematólogos con experiencia en el manejo de pacientes con LPSNC.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, Lightman S. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol*. 2014 ; 59: 503-16.
2. Farral AL, Smith JR. Changing Incidence and Survival of Primary Central Nervous System Lymphoma in Australia: A 33-Year National Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2021 22; 13: 403.
3. Sakhar JS, Doan TA, Gonzales JA. Primary vitreoretinal lymphoma: empowering our clinical suspicion. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30: 491-99.
4. Zhuang L, Lai J, Chen K, et al. Intraocular involvement is associated with a high risk of disease relapse in primary central nervous system lymphoma. *Oncol Rep* 2019; 41: 397-04.
5. Cho BJ, Kim DY, Park UC, et al. Clinical features and treatment outcomes of vitreoretinal lymphoma accor-

- ding to its association with CNS lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 365-71.
6. Kim MM , Dabaja BS , Medeiros J et al Survival Outcomes of Primary Intraocular Lymphoma: A Single-institution Experience. *Am J Clin Oncol* . 2016; 39: 109-13.
  7. Liu S, Gu J, Zhag T et al. Clinical features,diagnostic significance and prognosis of vitreoretinal lumphoma in young patients *Retina* 2021; 41: 2596-04.
  8. Takase H, Arai A, Iwasaki Y, Imai A, Challenges in the diagnosis and management of vitreoretinal lymphoma - Clinical and basic approaches. *Prog Retin Eye Res*. 2022; 90: 101053.
  9. Llorenç V, Fuster C, Alba-Linero C et al. Clinical Features of Primary and Systemic Metastatic Intraocular Lymphomas in Spanish Patients. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 6327041.
  10. Pichi F, Dolz-Marco R, Francis JH, Au A et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol* . 2022; 238: 16-26.
  11. Zhou X, Tian S, Zhou X, et al Optical Coherence Tomography Benefits the Diagnosis and Follow-Up of Primary Central Nervous System Lymphoma with Intraocular Involvement. *Cancer Manag Res*. 2022; 14: 1007-1018.
  12. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin's primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 886-894. 894. e881.
  13. Velez G, Chan CC, Csaky KG. Fluorescein angiographic findings in primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2002; 22: 37-43.
  14. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, Nussenblatt R, Chan CC, Sen HN. Fundus autofluorescence patterns in eyes with primary intraocular lymphoma. *Retina*. 2014; 34: 366-72.
  15. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL et al Vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011; 16: 1589-99
  16. Touhami S, Audo I, Terrada C et al Neoplasia and intraocular inflammation: From masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2019; 72: 100761.
  17. Rodriguez EF, Sepah YJ, Jang HS, et al. Cytologic features in vitreous preparations of patients with suspicion of intraocular lymphoma. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 37-44.
  18. Kanno-Okada, Takakua E, Tagawa Y et al Cytopathologic findings of cell block materials from the vitreous: Diagnostic distinction between intraocular lymphoma and non-lymphomatous diseases. *Pathol Int* . 2017; 67: 342-49.
  19. De Hoog J, Dik WA, Lu L et al. Combined cellular and soluble mediator analysis for improved diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Acta Ophthalmol*. 2019 Sep; 97(6): 626-632.
  20. Cantu CA, Green CL , Cummings TJ, Liu B, Dash RC. Flow cytometry immunophenotyping of vitreous specimens does not contribute to diagnosis of lymphoma without supporting morphologic features. *Diagn Cytopathol* . 2019; 47: 275-81.
  21. Albadri ST, Pulido JS, Macon WR, Garcia JJ, Salomao DR Histologic findings in vitreoretinal lymphoma learnings from enucleation specimen. *Retina*. 2020; 40: 391-398.
  22. Jian Tan W, Wang MM, Castagnoli PR et al Single B-Cell Genomic Analyses Differentiate Vitreoretinal Lymphoma from Chronic Inflammation. *Ophthalmology* . 2021; 128: 1079-90.
  23. Demirci H, Rao RC, Elner VM et al Aqueous Humor-Derived MYD88 L265P Mutation Analysis in Vitreoretinal Lymphoma: A Potential Less Invasive Method for Diagnosis and Treatment Response Assessment. *Ophthalmol Retina*. 2022 Aug 8:S2468-6530(22)00378-5.
  24. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: 3253-59.
  25. Raval V, Binkley E, Aronow ME. Et al. Primary central nervous system lymphoma - ocular variant: an interdisciplinary review on management. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 1009-1020.
  26. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021; 28;138: 1519-1534.
  27. Schaff LR; Ambady P, Doolittle ND, Grommes D Primary central nervous system lymphoma: a narrative review of ongoing clinical trials and goals for future studies. *Ann Lymphoma* . 2021 Mar; 5:8.
  28. Raval V, Binkley E, Aronow ME Primary central nervous system lymphoma - ocular variant: an interdisciplinary review on management. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66:1009-20.
  29. Yuan Y, Ding T, Wang S, Chen H, Mao Y, Chen T. Current and emerging therapies for primary central nervous system lymphoma. *Biomark Res*. 2021; 9: 32.
  30. Castellino A, Pulido JS, Johnstron PB et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990-2018. *Am J Hematol* 2019 Mar; 94(3): 291-98.
  31. Mathai M, Fein JG. Rapid Resolution of Presumed Vitreoretinal Lymphoma With Systemic Ibrutinib Therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021; 52: 227-30.
  32. Habet-Wilner Z, Frenkel S, Pe'er J Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreo-retinal lymphoma - 20 years of experience. *Br J Haematol*. 2021; 194(1): 92-100.
  33. Jiang T, Gu J, Liu S, Chang Q Retinal changes of primary vitreoretinal lymphoma after intravitreal methotrexate. *BMC Ophthalmol*. 2022 Sep 20; 22(1): 375.
  34. Zhou N, Xu X, Liu Y, Wang Y, Wei W. A proposed protocol of intravitreal injection of methotrexate for treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Eye (Lond)*. 2022; 36: 1448-55.
  35. Kakkassery V, Heindl LM, Rokohl AC et al Primary Vitreoretinal Lymphoma Therapy Monitoring: Significant Vitreous Haze Reduction After Intravitreal Rituximab. *Neurosignals*. 2021 May 5; 29(S1): 1-7.