

Órbita III - Tumores Orbitais: Epidemiologia, Infiltrações linfóides e tumores da glândula lacrimal

Fernando Chahud ⁽¹⁾
Fabiano Hueb de Menezes ⁽²⁾
Antonio Augusto Velasco e Cruz ⁽³⁾

INTRODUÇÃO

Várias afecções neoplásicas, primárias ou não, podem acometer a órbita. O diagnóstico preciso da natureza dos tumores orbitários é de fundamental importância pois só assim é possível direcionar a abordagem clínica e cirúrgica destas patologias, bem como definir o caráter de urgência do tratamento. Na grande maioria dos casos, a biópsia da lesão é a pedra angular do diagnóstico, sem a qual a chance de indicação de uma cirurgia equivocada é grande.

O tema é bastante complexo e pouco discutido na literatura nacional e será dividido em algumas seções. Na nossa opinião, uma revisão extensa da literatura internacional sobre o assunto corre o risco de não expressar a realidade de nossos serviços de oculoplástica, uma vez que a epidemiologia desses tumores varia de acordo com o local de atendimento. Assim, inicialmente situaremos a frequência relativa das neoplasias orbitais com base num estudo de 63 lesões documentadas com tomografia computadorizada e histopatologia. Em seguida, detalharemos dois grupos de tumores orbitais importantes e que podem aparecer imbricados: as infiltrações linfóides e os tumores de glândula lacrimal.

PREVALÊNCIA RELATIVA DOS TUMORES ORBITAIS

Todos os pacientes computados neste estudo foram atendidos no setor de óculo-plástica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), no período de 01/92 a 03/99. As biópsias obtidas das lesões foram examinadas no setor de patologia cirúrgica do HCFMRP-USP. Foram analisadas nesse período um total de 63 biópsias orbitárias. Todos os pacientes

tinham se submetido à tomografia computadorizada de órbita, segundo protocolo do setor de radiologia do HCFMRP-USP, que consiste em cortes axiais e coronais (3x3 mm), com contraste e janela óssea. Esses exames foram revistos. Os dados relativos às idades dos pacientes foram obtidos mediante consulta dos prontuários.

As lâminas das biópsias orbitárias, coradas rotineiramente pela hematoxilina e eosina, foram todas revisadas. Para os tumores linfóides, além da hematoxilina e eosina, marcadores linfóides para determinação de linfomas B ou T tinham sido previamente utilizados pelo Setor de Patologia Cirúrgica, na ocasião do diagnóstico. Para os tumores linfóides, além da revisão das lâminas para a classificação das lesões segundo a *Working Formulation*, os pacientes foram encaminhados para o Setor de Hematologia para estadiamento clínico e tratamento das lesões.

Na avaliação geral, os tumores malignos foram mais frequentes que os benignos (Figura 1), e os primários mais encontrados que os secundários (Figura 2). Convém ressaltar que os critérios de malignidade para esta classificação foram puramente histopatológicos.

Quando as frequências relativas dos tumores com relação à linhagem tecidual dos mesmos foram analisadas, os tumores epiteliais e linfóides foram os mais comuns, seguidos pelos tumores neurais e vasculares (Figura 3). A figura 4 detalha a distribuição dos tumores de acordo com o diagnóstico histopatológico. Fica evidente a importância das infiltrações linfóides (linfomas e hiperplasias linfóides) e carcinomas no contexto das massas orbitais. Com efeito, os linfomas orbitários foram os tumores mais frequentes, seguidos pelos carcinomas, tumores vasculares e hiperplasias linfóides.

Para uma adequada comparação entre as séries das frequências relativas das neoplasias orbitárias, é necessário levar em consideração as diferentes classificações utilizadas pelos diversos autores ao longo do tempo, bem como os vieses dos serviços de referências.

A frequência de distribuição de tumores orbitais, com relação ao diagnóstico histopatológico, no Registro de Patologia Ocular do Instituto de Patologia das Forças Armadas dos Estados Unidos (AFIP) (McLean et al., 1994) é semelhante à frequência das principais séries publicadas na literatura anglo-saxônica (Shields et al., 1984). No registro da AFIP,

⁽¹⁾ Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Pós-graduando.

⁽²⁾ Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Professor adjunto da disciplina de oftalmologia, responsável pelo setor de órbita e óculo-plástica.

⁽³⁾ Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, responsável pelo setor de órbita e óculo-plástica.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Antonio Augusto V. Cruz, Departamento de Oftalmologia, Hospital das Clínicas - Campus, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900. Ribeirão Preto (SP). CEP 14048-900. E-mail: aaveacruz@fmrp.usp.br

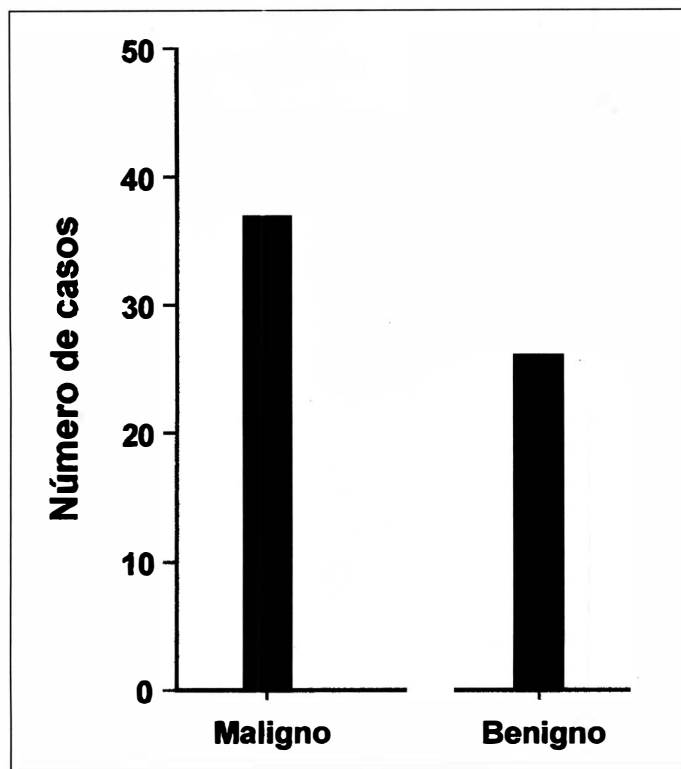


Fig. 1 - Distribuição de tumores orbitais segundo critérios histopatológicos.

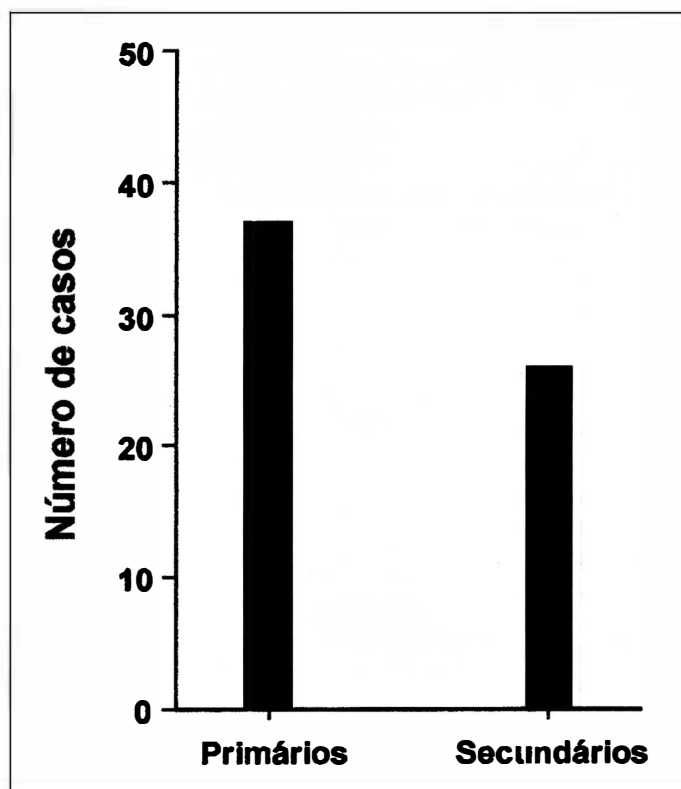


Fig. 2 - Distribuição dos tumores orbitais segundo o sítio original da lesão.

linfoma, fibro-histiocitoma e hiperplasia linfóide foram os tumores mais comuns. Já para Henderson, os mais comuns foram os carcinomas secundários, linfomas e hemangiomas (Henderson, 1980). Por outro lado, segundo Kennedy, os tumores mais frequentes são os linfomas, os cistos dermóides e os hemangiomas (Kennedy, 1984). Finalmente, Shields encontrou como mais frequentes os cistos dermóides, as hiperplasias linfóides e linfomas (Shields et al., 1984). A nossa série é mais próxima da de Henderson, ou seja, os tumores mais comuns foram os linfomas (em primeiro lugar) e os carcinomas (em segundo), seguidos pelos hemangiomas e hiperplasias linfóides em terceiro lugar. Fica evidente a importância dos tumores linfóides no contexto geral das patologias orbitárias uma vez que nas quatro séries citadas, além da nossa, os linfomas estão entre as três principais lesões em três delas, e as hiperplasias linfóides aparecem também entre as três lesões mais frequentes em duas das grandes séries.

Dentre os tumores benignos, similarmente à série de Henderson, encontramos como mais frequentes os hemangiomas que, no nosso caso, igualaram-se em número às hiperplasias linfóides.

Interessante notar que não encontramos em nossa série casos de fibro-histiocitoma, tumor mesenquimal orbitário mais comum do adulto, segundo dados da AFIP (McLean et al., 1994). Para alguns autores, a órbita é provavelmente um sítio de predileção para esse tumor (Enzinger, Weiss, 1983; Font, Hidayat, 1982).

Quando falamos de neoplasias malignas ou benignas, convém ressaltar que os critérios de malignidade adotados para a classificação foram puramente histopatológicos. Alguns tumores, como por exemplo os hemangiopericitomas, apresentam muitas vezes quadro histopatológico benigno contrastando com comportamento biológico mais agressivo, com ocorrência de metástases (Henderson, Farrow, 1978). Em outros, como nas hiperplasias linfóides, há possibilidade de associação com linfoma sistêmico pregresso, concomitante ao diagnóstico ou futuro, em aproximadamente 27% dos casos (Knowles et al., 1990). Deste modo, especialmente nesse último grupo, é necessário um adequado seguimento dos pacientes, de preferência com um acompanhamento por um hematologista, para tratamento da lesão orbitária e reavaliação periódica, buscando evidências de possível acometimento sistêmico.

INFILTRAÇÕES LINFÓIDES

Faixa Etária

A idade dos portadores de tumores linfóides variou de 6 a 85 anos (média = 48,82 e mediana = 53 anos) sendo que 52,95% dos pacientes tinham 50 anos ou mais.

O detalhamento da faixa etária no grupo das infiltrações linfóides, mostra que os linfomas de baixo grau tendem a ocorrer numa faixa etária mais alta, enquanto que os de alto grau, ao contrário, aparecem mais precocemente (Figura 5).

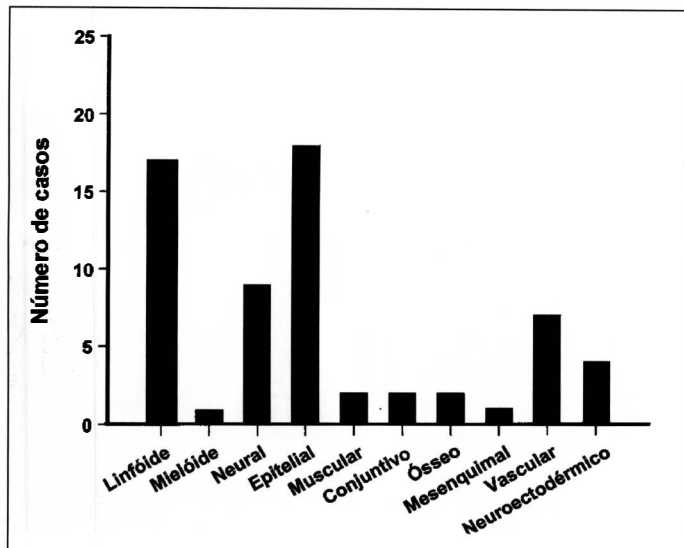


Fig. 3 - Distribuição dos tumores orbitais segundo a linhagem tecidual.

Com relação à faixa etária dos pacientes portadores de tumores linfóides orbitais, observamos, assim como outros autores, uma ampla variação, de 6 a 85 anos (Knowles et al. 1990). Ao compararmos o valor da mediana, com o valor encontrado pelos autores acima citados, verificamos uma diferença de 10 anos (53 anos para a nossa série e 63 anos para a dos mesmos). Provavelmente, a explicação para esta diferença relacionada à faixa etária reside em dois fatos: em primeiro lugar, nossa série de tumores linfóides orbitais não é tão extensa quando comparada à dos autores citados, apresentando um quarto do número de casos da série dos mesmos (17

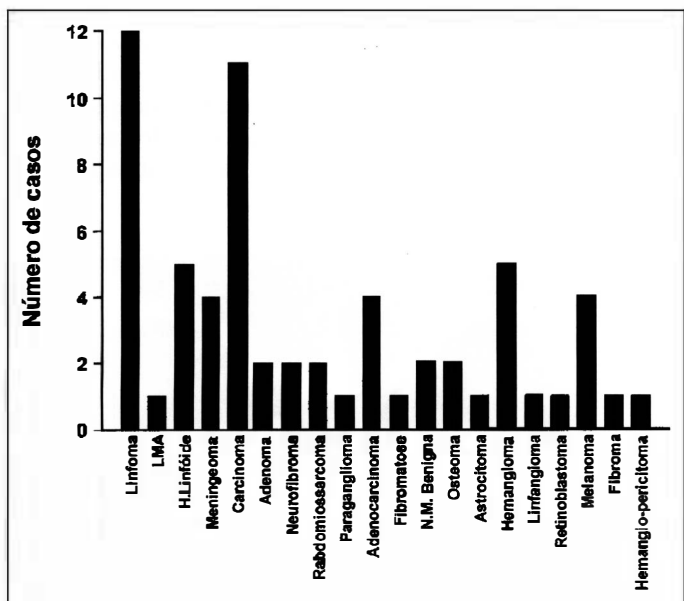


Fig. 4 - Distribuição dos tumores orbitais, segundo o diagnóstico histopatológico: H. Linfóide = hiperplasia linfóide, LMA = leucemia mielóide aguda, N.M. Benigna = neoplasia mesenquimal benigna a esclarecer.

casos em nossa série e 69 casos na série deles); em segundo lugar, mesmo com uma série reduzida, tivemos a oportunidade de observar dois casos de comprometimento orbitário por linfomas sistêmicos de alto grau (linfomas linfoblásticos), o que não foi observado na série maior, pois nessa última, todos os linfomas eram de baixo grau ou de grau intermediário de malignidade. Os dois casos de pacientes jovens representaram 11,76% de nossa casuística e, portanto, acabaram por diminuir o valor médio e da mediana da faixa etária.

Alguns autores afirmam que o linfoma linfoblástico quando envolve a órbita é quase sempre como parte de doença sistêmica (McLean et al., 1994). Os casos que observamos vêm de encontro aos dados da literatura. De maneira geral, o linfoma linfoblástico é mais comumente visto em crianças e adolescentes, podendo também ser encontrado em adultos. Em aproximadamente metade dos casos há massa mediastinal na região tímica. O curso clínico da doença não tratada é extremamente agressivo, com rápida disseminação sistêmica, leucemização do sangue periférico e morte em alguns meses (Nathwani et al., 1976). Os dois pacientes portadores deste tipo de linfoma foram os dois casos mais jovens de nossa série, com 6 anos e 26 anos, que descrevemos a seguir.

Nosso paciente no extremo inferior da variação da faixa etária, com 6 anos, foi um caso raro de acometimento orbitário por linfoma em criança. Tal paciente foi encaminhado ao ambulatório de oftalmologia para avaliação de edema de pálpebra superior esquerda e hiperemia local, de duração de um mês. O exame clínico revelou uma lesão em órbita superior esquerda, com deslocamento inferior do globo e restrição da motricidade ocular, não havendo sinais inflamatórios no globo. A tomografia computadorizada revelou massa em órbita superior e em seios maxilares, com lise óssea em rebordo orbitário temporal superior direito e em assoalho de órbita esquerda. A biópsia da lesão orbitária revelou um linfoma linfoblástico, de alto grau segundo a *Working Formulation*. A revisão do prontuário revelou que o paciente apresentava antes do aparecimento da lesão orbitária, sinais gerais como perda de peso, palidez e fraqueza e que raios-X de ossos longos e de coluna cervical evidenciavam áreas de rarefação óssea em metáfises distais dos fêmures, proximais das tíbias e em corpos vertebrais de C4, C5, C6. Com esses dados, ficou evidente tratar-se de um caso de envolvimento orbitário por linfoma sistêmico.

No segundo caso, o paciente de 26 anos apresentava nódulos em pele de pálpebra, região auricular e braço esquerdos há 5 meses. O exame clínico revelou que o comprometimento não era apenas de pele palpebral, mas também de órbita esquerda. A tomografia demonstrou massa única, extensa, localizada fora do cone muscular, comprometendo andar inferior (porções medial e lateral) e estendendo-se posteriormente, havendo amoldamento do globo ocular, sem sinais de lise óssea. A biópsia revelou um linfoma linfoblástico T variante atípica, de grandes células. Esta variante do linfoma linfoblástico corresponde a 10% dos casos (Griffith et al., 1987). Concomitante ao diagnóstico, havia

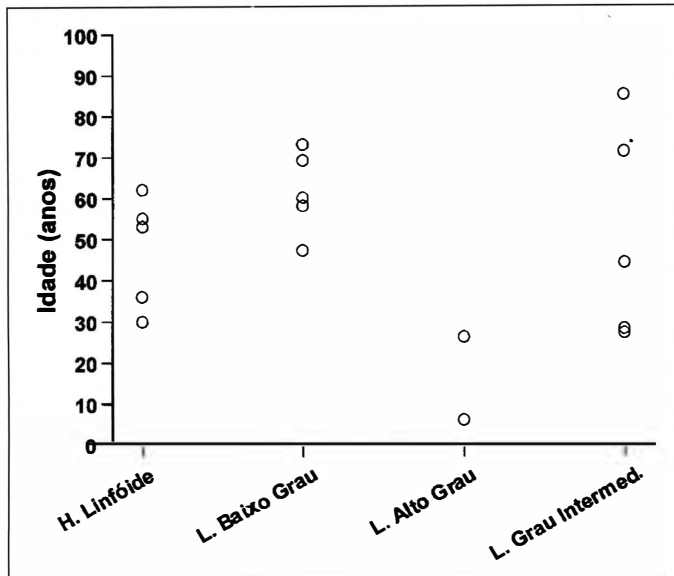


Fig. 5 - Distribuição de idades nos diferentes grupos de infiltração linfóide orbital.

hepatoesplenomegalia e infiltração do sistema nervoso central e medula óssea.

De acordo com a literatura, pacientes com proliferações linfóides de anexos oculares, independentemente da bilateralidade ou histopatologia, não diferem significativamente quanto à idade, sexo, queixas iniciais, duração dos sintomas ou achados oftalmológicos (Knowles, Jakobiec, 1992). Nossos achados, embora com um número reduzido de casos, parecem revelar uma tendência dos linfomas de baixo grau em acometer indivíduos de faixa etária superior (a partir da metade da 5ª década de vida), enquanto que os de alto grau foram diagnosticados em pacientes mais jovens (no máximo até a metade da 3ª década). Por outro lado, as hiperplasias linfóides e os linfomas de grau intermediário tiveram uma distribuição mais ampla, acometendo pacientes jovens e idosos.

Características Tomográficas

Quanto à lateralidade da lesão, a maioria das lesões foi unilateral (76,46%) sendo que órbita direita foi discretamente mais acometida que a órbita esquerda (41,17% contra 35,29% dos casos). O acometimento bilateral ocorreu em apenas 23,53% dos casos. A figura 6 mostra um típico infiltrado linfóide unilateral.

A grande maioria dos tumores linfóides (88,23%) apresentaram-se sob a forma de massas unifocais, e o restante (11,77%) acometeu a órbita de maneira multifocal (Figura 7). Em relação a localização orbital das infiltrações elas apareceram predominantemente nas regiões súpero-lateral e anterior da órbita (41,17% dos casos), ou tiveram tendência a acometer a órbita de maneira difusa (41,17%), ou seja, a lesão acometia andares superior e inferior e/ou porções anterior e posterior da órbita. O acometimento súpero-medial ocorreu



Fig. 6 - Típico infiltrado linfóide unilateral.

em 11,76% dos casos, e 5,88% dos tumores comprometeram as porções medial, central e lateral do andar superior.

As lesões mais anteriores podem ser observadas através da infiltração dos fórnices sob a forma da típica *salmon pink patch* (mancha cor de salmão), sinal patognomônico de infiltração linfóide (Figura 8). A figura 9 ilustra a apresentação radiológica de uma infiltração linfóide anterior.

Foi encontrado envolvimento de glândula lacrimal (Figura 10) em 76,47% dos casos, distribuídos da seguinte maneira: 29,41% envolvendo o lobo orbital da glândula e 11,76% o lobo palpebral. Os demais casos (35,29%) envolveram a glândula difusamente.

A moldagem do globo ocular e das paredes ósseas foram características tomográficas mais frequentemente encontradas nos tumores linfóides da órbita (94,12% dos casos, Figura 11). Em apenas 5,88% dos tumores linfóide houve indentação da esclera quando do contato da lesão com o globo ocular. Com relação à densidade da massa tumoral, ela foi homogênea em 70,59% dos tumores e heterogênea em 29,41% dos mesmos.

De maneira geral, os tumores linfóides da órbita não cur-



Fig. 7 - Infiltração linfóide multifocal.



**XXX
Congresso
Brasileiro de
Oftalmologia**

XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA



**4 a 7 de setembro de 1999
Centro de Convenções de Pernambuco – Recife**

Palestrantes Internacionais

Antonio Castanheira Dinis (Portugal)
Arturo A. Alezzandrini (H.) (Argentina)
Arturo Maldonado Bas (Argentina)
Carlos Nicoli (Argentina)
Donald J. D'Amico (EUA)
Eduardo Alfonso (EUA)
Eugene M. Helveston (EUA)
Giora Treister (Israel)
Harold Stein (EUA)
Ivonne Misteli (Argentina)
John W. Shore (EUA)
Keith Mc Neer (EUA)

Lea Hyvärinen (Finlândia)
Melvin Freeman (EUA)
Oscar Beaujon Rubin (Venezuela)
Paul R. Lichter (EUA)
Rosendo Castellanos (Venezuela)
Rui Proença (Portugal)
Scheffer Tseng (EUA)
Stanley Chang (EUA)
Walter Meerhoff (Uruguai)
William de La Peña (EUA)
William T. Driebe (EUA)
William Tasman (EUA)
Zoraida M. Fiol-Silva (EUA)

Programa Social

DIA 3 DE SETEMBRO DE 1999, sexta-feira - Abertura Solene - **Show com Emílio Santiago**

DIA 6 DE SETEMBRO, segunda-feira - Festa de Confraternização - **Show com Elba Ramalho**

LOCAL: PARQUE DE DIVERSÕES PLAYCENTER, com todas as atividades abertas aos participantes do
XXX CONGRESSO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA!

Faça já sua inscrição!

A ficha de inscrição pode ser encontrada nos comunicados do Congresso e também em nossa *homepage* –
www.xxxcbo99.com.br

Recife, aqui é o lugar!

INFORMAÇÕES: CBO Eventos

Al. Santos, 1343 - Cj. 1.110 - Cep: 01419-001 – São Paulo – SP

Tel: 011 284 9020 - Fax: 011 285 4509 - e-mail: eventos@cbo.com.br

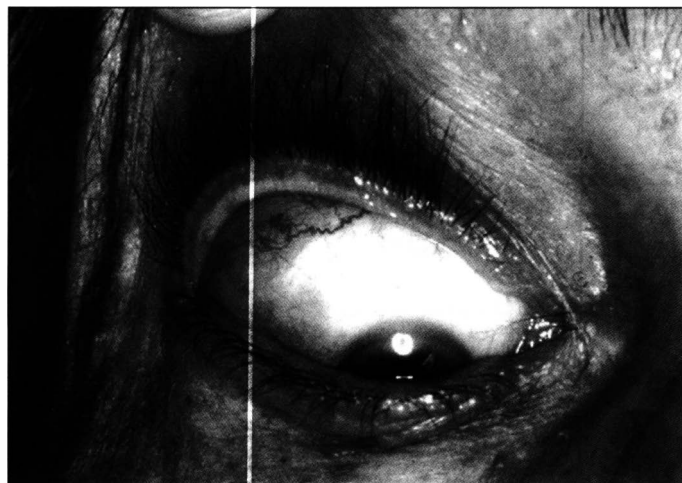


Fig. 8 - Típico especto clínico de infiltração linfóide orbital anterior (*salmon pink patch*).

sam com alterações ósseas das paredes orbitárias tais como ocorrência de formação de fossa em parede óssea ou lise da mesma. Na atual casuística, 82,35% dos casos não apresentaram sinais tomográficos de comprometimento ósseo, enquanto que em 17,65% das lesões havia evidência de lise óssea. As alterações ósseas ocorreram ocasionalmente nos linfomas de grau intermediário ou de alto grau (Figura 12).

Com relação aos achados tomográficos, a literatura afirma que hiperplasias linfóides e os linfomas orbitais são quase sempre lesões unifocais, em contraste com os pseudotumores inflamatórios, freqüentemente multifocais (Knowles, Jakobiec, 1992). De fato, a grande maioria dos nossos casos (88,23%) representaram lesões unifocais, sendo o acometimento multifocal observado em 11,77% dos casos. Quanto à lateralidade das lesões, nossos achados foram de encontro aos da literatura, sendo a grande maioria dos casos de ocorrência unilateral. De acordo com Knowles et al. recorrências e lesões bilaterais não envolvendo a glândula lacrimal falam a favor de malignidade (Knowles et al., 1990).

Dentro da órbita, as localizações súpero-lateral (e anterior) juntamente com o acometimento difuso foram as mais freqüentes. Esses dados assemelham-se aos da literatura que demonstra que o quadrante superior da órbita é o sítio mais freqüente de envolvimento em aproximadamente 30% dos casos, vindo em seguida o envolvimento da glândula lacrimal, talvez devido à população de células linfóides normalmente presentes entre os ácinos e os ductos glandulares (McLean et al., 1994).

É de extrema importância a localização precisa dos infiltrados linfóides dos anexos oculares. Knowles et al. demonstraram que pacientes com lesões linfóides da conjuntiva, órbita e pálpebras apresentam linfoma extra-ocular pregresso, concomitante à lesão ocular ou futuro em, respectivamente, 20%, 35% e 67% dos casos (Knowles et al. 1990). Claramente, a conjuntiva é o sítio anatómico com prognóstico mais favorável. O paciente da figura 8 é um bom exemplo da importância em se realizar um exame físico detalhado, aliado ao estudo tomográfico. Esse paciente apresentou-se com uma história de

edema de pálpebra superior esquerda e massa em canto externo de 2 meses de duração. Ao exame não havia, além do infiltrado subconjuntival, alteração da acuidade visual ou proptose, o que favorecia o diagnóstico de uma lesão puramente conjuntival. Entretanto, a tomografia computadorizada em corte axial demonstrou que se tratava de uma lesão orbitária que em virtude de seu tamanho não muito acentuado, não causou proptose. A biópsia revelou um linfoma difuso, de pequenas células clivadas, de grau intermediário, segundo a *Working Formulation*. Esse paciente apresenta, portanto, uma probabilidade de 35% de desenvolver linfoma extra-ocular pois a lesão é orbitária e não uma probabilidade de 20%, no caso de lesão conjuntival.

O número de casos com envolvimento da glândula lacrimal em nossa casuística foi bem superior ao encontrado na literatura: 76,46% contra 46,0% encontrado por Knowles e Jakobiec (1992). Embora essa diferença seja significativa, não encontramos uma explicação convincente para a mesma. Autores de grandes séries de estudo de tumores linfóides afirmam que todas as lesões linfóides, envolvendo ou não a glândula lacrimal, podem ser consideradas em conjunto pois apresentam as mesmas características (Knowles et al., 1990).

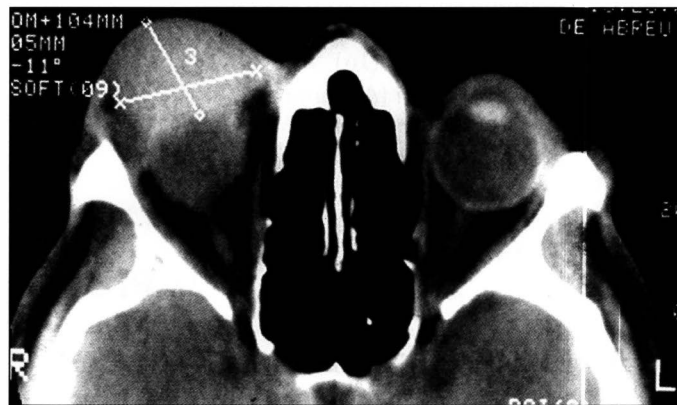


Fig. 9 - Corte axial mostrando lesão anterior. Notar que embora a lesão pareça ser pré-septal, na verdade ela se encontra dentro da órbita e portanto é pós-septal.



Fig. 10 - Corte axial tomográfico mostrando envolvimento da glândula lacrimal em um caso de linfoma.



Fig. 11 - Corte tomográfico axial. Moldagem de linfoma ao redor do globo ocular.

A moldagem do globo ocular e das paredes ósseas e a ausência de alterações ósseas, devido à pressão exercida pela lesão ou à lise óssea, foram os achados tomográficos mais constantes no estudo das alterações tomográficas dos tumores linfóides. Tais achados correspondem aos encontrados na literatura que, classicamente, descrevem os tumores linfóides como tendo uma tendência em moldar o globo e as estruturas orbitárias (Knowles et al., 1990).

Comprometimento sistêmico e histopatologia

Em 41,67% dos casos houve sinais de envolvimento sistêmico por linfoma na ocasião do diagnóstico da massa orbital.

Do ponto de vista histopatológico, todas as lesões linfóides

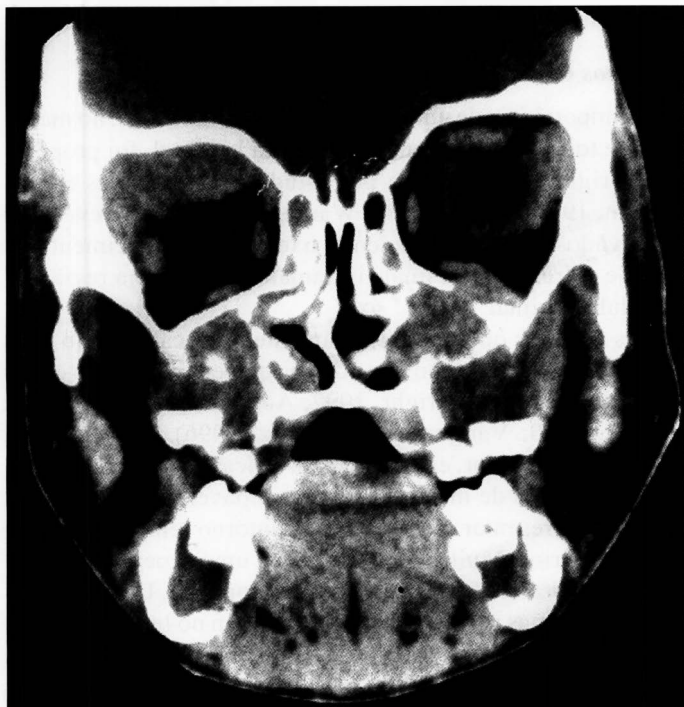


Fig. 12 - Lise óssea no rebordo temporal superior direito e assoalho esquerdo em um raro caso de linfoma de alto grau em criança.

des puderam ser classificadas como francamente malignas (linfomas) ou claramente benignas (hiperplasias linfóides típicas), não tendo havido casos de hiperplasias linfóides atípicas. Dentre os linfomas, os de baixo grau de malignidade (classificados de acordo com a *Working Formulation*) foram tão frequentes, quanto as hiperplasias e os de grau intermediário. Os de alto grau foram os menos frequentes (Figura 13).

Ao avaliarmos o comprometimento sistêmico na ocasião diagnóstico, encontramos que 41,67% dos portadores de linfoma orbitário apresentavam linfoma sistêmico, pregresso ou concomitante à lesão orbitária. Knowles et al. (1990) encontraram uma ocorrência de linfoma pregresso ou concomitante à lesão orbitária em 20% dos casos de tumores linfóides, incluindo aqui as hiperplasias linfóides reacionais. Em nosso estudo, a ocorrência de linfoma sistêmico em pacientes portadores de hiperplasias linfóides orbitais não pôde ser avaliada em virtude da perda de seguimento destes pacientes. Os mesmos autores salientam a importância de se dividir os pacientes portadores de tumores linfóides orbitais em dois grupos. O primeiro, sem história pregressa ou evidência de linfoma extra-ocular, por um período de 6 meses após o diagnóstico da lesão orbitária, e o segundo grupo, em que há história pregressa ou evidência de linfoma extra-ocular até 6 meses após o diagnóstico da lesão orbitária. Os pacientes pertencentes a esses dois grupos exibem várias e importantes diferenças clínicas, sendo a mais importante delas o prognóstico. Na experiência desses autores, 86% dos pacientes que se apresentam no estágio IE (doença restrita à órbita), unilateral ou bilateral, permanecem vivos e livres da doença, apesar de terapia conservadora, após um follow-up médio de 51 meses. Por outro lado, apenas 20% dos pacientes do segundo grupo estão bem e livres da doença após follow-up médio de 57 meses. Os demais 80% estão vivos com a doença ou morreram de linfoma, sendo a sobrevida média de 19 meses. Segundo os mesmos autores, a grande maioria dos pacientes com tumores linfóides de anexos oculares que se apresenta com estágio clínico IE, independente da histopatologia, imunofenotipo ou bilateralidade, tem curso clínico indolente.

Com relação ao perfil imuno-histoquímico, a grande maioria dos linfomas, (83,4%) foram constituídos por linfócitos B e o restante (16,6%) por linfócitos T.

Finalmente, com relação ao diagnóstico histopatológico, tivemos uma mesma frequência, de 29,41%, para as hiperplasias linfóides, linfomas de baixo grau e de grau intermediário de malignidade. Para as hiperplasias linfóides, esses números não diferem dos encontrados na literatura, que indicam uma frequência de 30% de hiperplasias linfóides orbitais, dentre todos os tumores linfóides da órbita. Entretanto, para os linfomas há diferença pois a literatura indica uma frequência de 54,79% pertencente à categoria de linfoma de baixo grau e 12,33% à de linfoma de grau intermediário. Essa diferença está provavelmente relacionada ao tamanho da

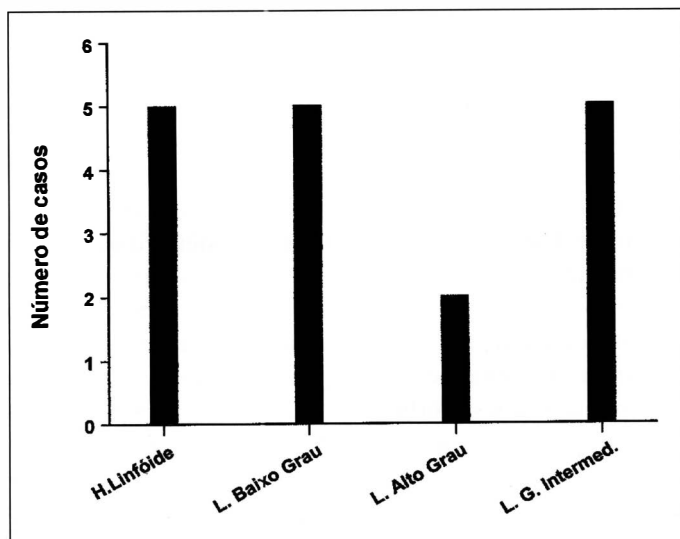


Fig. 13 - Frequência das diferentes lesões linfóides orbitais: H = hiperplastia,

L = linfoma.

amostra. A grande maioria dos linfomas orbitais, em nossa casuística, são constituídos por linfócitos B (83,3% dos casos). Série maior revelou uma porcentagem de 95,92% de linfomas B (Knowles et al., 1990).

TUMORES DA GLÂNDULA LACRIMAL

Genericamente, as lesões da glândula lacrimal (Figura 14), podem ser divididas em 4 categorias: lesões inflamatórias, linfomas, neoplasias metastáticas e tumores primários de origem epitelial. As neoplasias de glândula lacrimal constituem uma pequena proporção do espectro das doenças da órbita, mas revestem-se de importância, pela possibilidade de afecções glandulares de origem maligna.

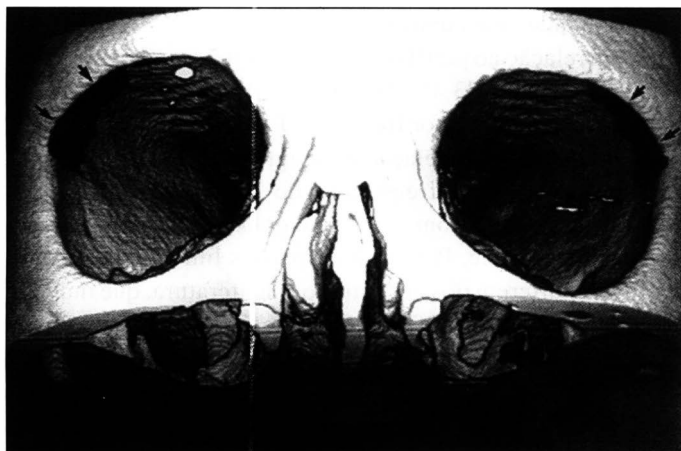


Fig. 14 - Topografia das glândulas lacrimais em tomografia orbital com reconstrução tridimensional.

Terminologia e Epidemiologia

O termo adenoma refere-se aos tumores benignos que derivam do epitélio glandular e tendem a reproduzir, com aproximação, a estrutura da glândula originária. O adenoma pleomorfo (tumor de linhagem benigna, predominante na glândula lacrimal) é mais frequente no sexo masculino e em pacientes com meia idade (Henderson et al., 1980; Rose, Wrigth, 1992; Font, Gamel, 1978).

O carcinoma adenóide cístico é o tumor epitelial maligno e primário que mais acomete a glândula lacrimal (Henderson et al., 1980; Rootman, 1988; Wrigth et al., 1992; Zimmerman et al., 1962; Ni et al., 1982). Ocorre em ambos os sexos, com maior incidência na quarta década. O adenocarcinoma é um tumor maligno que tende a imitar, de modo atípico, a glândula de origem, nunca respeitando as mais delicadas estruturas histológicas relacionadas à função. Na glândula lacrimal este tumor é raro, tem uma predominância no sexo masculino e em indivíduos mais velhos (Meldrum et al., 1998). Outros tumores, mais raros são os carcinomas mucoepidermóide e escamoso, tumor de Warthin (Bonavolanta et al., 1997), mioepitelioma (Grossniklaus et al., 1997), adenocarcinoma de ducto de glândula lacrimal (Nasu et al., 1998) e hemangiopericitoma (Font et al., 1998).

Em estudo recente, Font e colaboradores avaliaram, retrospectivamente, 120 casos de lesões em região da glândula lacrimal. Observaram que a maioria destas massas (67%) era de origem não epitelial, incluindo patologias inflamatórias, sarcoidose e linfomas, ao passo que o restante dos casos (41%), era representado por tumores de origem epitelial. O adenoma pleomorfo foi o tumor benigno mais frequente, seguido pelo carcinoma adenóide cístico de glândula lacrimal e adenocarcinoma (Font, et al., 1998).

Aspectos Clínicos

A importância de uma minuciosa história clínica, no manejo de todas as desordens da glândula lacrimal, foi proposta por Wright e corroborada por estudos subsequentes (Rose, Wright, 1992; Wright, 1982; Warner et al., 1996). Devem ser observados a idade do paciente, o tempo de aparecimento da lesão e a presença de sinais inflamatórios e dor na região da glândula lacrimal.

Os tumores que, topograficamente, se localizam no lobo palpebral são menos comuns do que aqueles situados no corpo da glândula (Rose, Wright, 1992; Auran et al., 1988; Parks, Glover, 1990; Vangveeravong, Katz, 1996). Por causa da localização anterior, esses tumores, tipicamente, apresentam-se com história de massa evidente, palpável, rígida e móvel, podendo apresentar alterações no contorno temporal da pálpebra superior. Muitas vezes, nota-se uma proeminência do lobo palpebral no fórnice conjuntival superior. Dessa maneira, os adenomas pleomórficos, que surgem no lobo palpebral, são geralmente detectados e tratados antes de sua história natural, pois são evidentes à inspeção e à palpação.

Por outro lado, neoplasias no corpo da glândula lacrimal cursam com proptose e/ou deslocamento do globo infero-

medialmente (Wright et al., 1992; Rose, Wright, 1992). Diplopia está presente quando houver desvio rotacional do olho acometido, sendo que, na maioria das vezes, o desvio é apenas translacional, não ocorrendo visão dupla. Limitação nas ducções ocorre, na dependência do tamanho e localização do tumor.

Dor orbital é rara, ocorrendo em uma minoria de adenomas pleomórficos. Em contraste, dor persistente e história clínica curta, são comuns em carcinomas primários ou tumores metastásicos para a glândula lacrimal. A dor é secundária ao caráter infiltrativo e à ausência de cápsula destas lesões.

Tumores malignos primários da glândula lacrimal tendem a infiltrar os tecidos orbitais vizinhos, periósteo e invadir partes ósseas, espalhando-se pela fossa temporal, díploe craniana ou mesmo cavidade intracraniana, causando dor. Muitos carcinomas também se estendem posteriormente, dentro da órbita, e passam através da fissura orbital superior (Jakobiec, 1982). Os tumores malignos mostram vários índices de crescimento. Os adenocarcinomas parecem progredir rapidamente ao passo que os carcinomas mucoepidermóides, bem diferenciados, podem evoluir lentamente. O crescimento de carcinomas adenóides císticos pode variar desde francamente até um padrão mais crônico, mas, invariavelmente, ocorre doença local de caráter progressivo. Apesar das variações no índice de crescimento para malignidades primárias, a maioria tende a ter uma história curta e mostrar um grande tumor no exame radiológico. Ao contrário, os adenomas pleomórficos tendem a mostrar uma massa menor em relação à duração da história (Rose, Wright, 1992).

Como já abordado anteriormente, o linfoma da glândula lacrimal irá, em alguns casos, ser parte de uma doença sistêmica, possivelmente ativa por anos antes da apresentação. A progressão dos linfomas pode ser muito variável, embora tumores dentro da glândula lacrimal tendam a seguir um curso relativamente indolente e ter um prognóstico razoável (Knowles et al., 1990).

Tumores secundários metastásicos tenderão a seguir o curso dos tumores originais, mas a maioria desses tumores são de rápido crescimento e associados a um prognóstico pobre.

Aspectos Radiológicos

As características radiológicas são valiosas na diferenciação das desordens da glândula lacrimal (Jakobiec et al., 1982; Warner et al., 1996; Mafee et al., 1999). Devem ser observados: forma da glândula lacrimal, delimitação da massa tumoral, integridade óssea adjacente ao tumor e presença de calcificações (Wright et al., 1992). Lemke, em um estudo retrospectivo de 15 casos de massas em glândula lacrimal, postulou uma leve superioridade da ressonância magnética, em relação à tomografia computadorizada, na identificação e diferenciação das lesões lacrimais (Lemke et al., 1996). Relatou que a análise interna da glândula e a infiltração intracraniana do tumor são melhores observadas pela ressonância, ao passo que lesões ósseas se evidenciam mais pela tomografia. Na realidade, os dois exames se somam e são complementados pela biópsia.

Tumores do lobo palpebral posicionam-se anteriormente à órbita e podem ser facilmente mostrados na tomografia ou ressonância. Radiologicamente, o adenoma pleomorfo, geralmente, é bem delimitado, circunscrito, não invasivo, apresentando configuração redonda ou oval, tendendo a achatá-lo o globo, não invadindo o osso da fossa da glândula lacrimal (Figura 15).

Uma expansão alongada da glândula, moldando o globo ocular, sugere linfoma, dacrioadenite crônica ou sarcoidose. Reforçam estes diagnósticos o quadro bilateral. Em tais casos, uma biópsia transeptal deve elucidar o diagnóstico.

Tumores no corpo (lobo orbital) tendem a ser maiores, deslocando o globo ocular. Carcinomas freqüentemente são difusos, irregulares, prolongam-se ao longo da parede orbital lateral em direção à fissura orbital superior, deslocando o reto lateral medialmente. Calcificações ocorrem em, mais ou menos, um terço dos carcinomas de glândula lacrimal, apresentando-se como manchas difusas, sendo que erosões ósseas também aparecem com freqüência (Wright et al., 1992) (Figura 16).

Conduas nas Lesões da Glândula Lacrimal

A extensão de um tumor maligno é freqüentemente subestimada por sinais clínicos ou radiológicos, e muitos tumores considerados localizados são encontrados, cirurgicamente, ultrapassando o periósteo orbital. Além disso, a extensão de adenomas pleomórficos, em uma “pseudocápsula” (Zimmerman et al., 1962), e a invasão perineural de carcinomas adenóides císticos (Jakobiec, 1982), também implicam em extensão do tumor além da massa principal. Esses fatores sugerem que a ressecção curativa de tumores lacrimais benignos ou malignos deve incluir uma margem de segurança ampla.

A rápida progressão de lesões malignas e primárias da glândula lacrimal exige que se faça biópsia prévia para diferenciá-las de desordens medicamente tratáveis, tais como inflamações ou linfomas, principalmente quando a dor está presente. O exame histopatológico, é essencial antes de se considerar qualquer cirurgia mutilante para a erradicação de

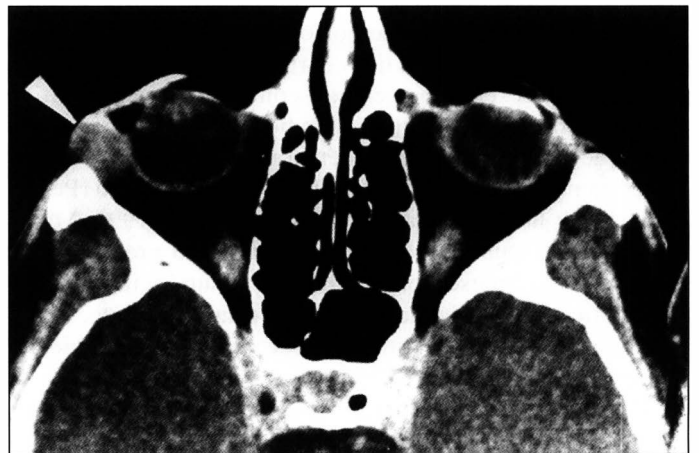


Fig. 15 - Adenoma pleomorfo de glândula lacrimal.

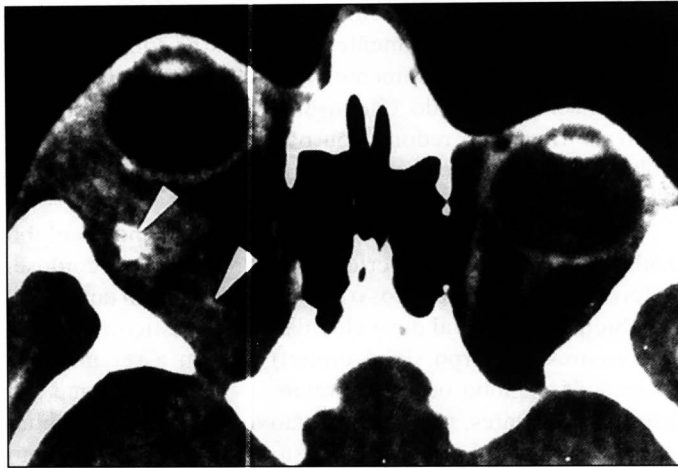


Fig. 16 - Massa ao longo da parede lateral da órbita com erosão óssea e calcificação. Carcinoma adenóide cístico.

uma possível malignidade. Midena e colaboradores, obtiveram sucessos em alguns casos de biópsia utilizando agulhas finas para aspiração da massa em região da glândula lacrimal (Midena et al., 1985). Por outro lado, esse tipo de biópsia é estritamente contra-indicada nos casos de adenomas pleomórficos, pois a biópsia prévia à excisão aumenta o índice de recidiva do tumor para 32% em 5 anos, ao passo que a reincidência do adenoma é de 3%, com a biópsia excisional. Vale ressaltar que muitas dessas reincidências sofrem transformação maligna (Font, Gamel, 1978). Adenomas pleomórficos devem idealmente serem diagnosticados clinicamente antes do ato cirúrgico (Wright et al., 1979).

Diagnóstico diferencial

Em 1979, Wright e colaboradores propuseram um esquema de diferenciação pré-operatória entre lesões inflamatórias, adenoma pleomorfo e lesões malignas primárias. Este esquema foi baseado na duração dos sintomas (uma indicação indireta do índice de crescimento de tumor), achados radiológicos e presença de dor (Wright et al., 1979). Lesões menos dolorosas, com sintomas por mais de um ano, são tipicamente sugestivas de adenomas pleomorfos, ao passo que os carcinomas tendem a ter histórias mais curtas com dor persistente. A revisão de uma série de pacientes confirmou o valor prático deste método de diferenciação, embora a tomografia de alta resolução e a ressonância magnética sejam de valor particular no refinamento do diagnóstico clínico pré-operatório (Perzin et al., 1980; Jakobiec et al., 1982; Lemke et al., 1996; Mafee et al., 1999). Quando os sintomas estiverem presentes por mais de 10 a 12 meses, especialmente na ausência de dor, o diagnóstico diferencial deve ser feito, principalmente, com o adenoma pleomórfico, linfoma, sarcoidose, dacrioadenite moderada crônica, e outras condições não-neoplásicas.

Um diagnóstico de transformação maligna de um adenoma pleomorfo (tumor misto maligno) deve ser considerado quando sintomas de longo prazo (> 10-12 meses) sofrem uma

aceleração dramática no crescimento do tumor ou quando aparece dor. Nestes casos, evidências radiológicas de invasão óssea, bem como de calcificações, sugerem fortemente malignidade (Perzin et al., 1980; Font et al., 1990).

Quadro agudo de dor e edema em topografia de glândula lacrimal sugere patologia inflamatória, tanto idiopática quanto de etiologia bacteriana ou viral. A maioria dos episódios resolve-se rapidamente com antibióticos ou antiinflamatórios sistêmicos apropriados. Protuberância da glândula lacrimal, que persiste por mais de 2 semanas, deve ser investigada com tomografia orbital em cortes axial e coronal e biópsia transeptal realizada quando se suspeita de lesão carcinomatosa (Wright et al., 1979).

Tratamento

Em patologias de glândula lacrimal, a duração da história clínica e dos sintomas do paciente e as características dos achados radiológicos direcionam o tratamento clínico-cirúrgico. Uma história de 1 a 12 meses de massa da glândula lacrimal, especialmente quando dolorosa, deve ser abordada com certa urgência, principalmente quando, radiologicamente, a lesão molda o globo ocular, estendendo-se ou invadindo a parede orbital lateral. Com estas características, o diagnóstico diferencial se faz entre neoplasia primária maligna (principalmente quando houver calcificações e lesões ósseas), linfomas, sarcoidose ou dacrioadenite subaguda, sendo que a biópsia transeptal incisional é obrigatória para elucidar o diagnóstico e direcionar o tratamento clínico ou cirúrgico. Em casos de doença maligna, é preferível, quando possível, manter o periósteo orbital intacto. Orbitotomia lateral, com abertura de periósteo e osso craniano/facial, pode fornecer uma via para a disseminação extraorbital de células malignas e, por sua vez, prejudicar a cura das malignidades da glândula lacrimal.

Uma massa bem delimitada, com expansão suave da fossa lacrimal, comprimindo o globo de longa duração e que se tornou sintomática recentemente, conduz o raciocínio clínico para um adenoma pleomórfico. Acesso adequado para a ressecção de adenomas pleomorfos do corpo da glândula é fornecido apenas por uma incisão no sulco palpebral, com pequena extensão lateral. Para reduzir o risco de recorrência e transformação maligna, o adenoma pleomorfo deve ser retirado intacto, com margem de segurança e sem biópsia prévia. Se, por outro lado, existirem dúvidas, quanto ao diagnóstico clínico, e no ato cirúrgico for evidenciada uma lesão friável e mal delimitada, com evidências de invasão do periósteo, somente a biópsia incisional deve ser realizada (Auman et al., 1988; Parks, Glover, 1990).

Outros autores como Henderson e Neault sugerem uma conduta diferente: todos os tumores da glândula lacrimal devem ser abordados através de uma orbitotomia lateral e ressecados em bloco com uma porção da parede orbital lateral (Henderson, Neault, 1976). É duvidoso, entretanto, se tal conduta aumenta a sobrevida dos pacientes.

Várias modalidades cirúrgicas têm sido advogadas para o tratamento do carcinoma adenóide cístico (Byers et al., 1975; Janecka et al., 1984; Cheeseman et al., 1989). Os tumores localizados (clínica e radiologicamente) na órbita podem ser considerados para ressecção cirúrgica curativa. Se houver comprometimento extraorbital, exige-se, geralmente, ressecção ampla, inclusive craniana para que possa assegurar uma margem clara e adequada ao redor do tumor. Segundo alguns autores essa conduta melhora o prognóstico da sobrevida (Wright et al., 1992; Wright, 1985).

É duvidoso o papel da radioterapia em retardar o crescimento ou mesmo adiar a reincidência de carcinomas adenóides císticos (Wright et al., 1992; Brada, Henk, 1987; Lee et al., 1985). Tem havido interesse no uso de fontes implantadas de radiação (braquiterapia) para irradiação desses tumores, mas resultados a longo prazo para tais modalidades de tratamento são desconhecidos. Meldrum, em 1998 (Meldrum et al., 1998) propôs uma associação entre ressecção ampla para carcinoma adenóide cístico e quimioterapia. Os pacientes foram tratados com cisplatina intracarotídea e hidroclorito de doxorubicina intravenoso. Obtiveram sobrevida de, aproximadamente, 8 anos com este tratamento conjugado. Na realidade, observa-se que a sobrevida dos pacientes que apresentam carcinoma adenóide cístico de glândula lacrimal é controversa na literatura, estando este fato mais relacionado com o tipo histológico do tumor, do que com a experiência profissional ou o método cirúrgico empregado.

Aspectos Histológicos

O adenoma pleomorfo (tumor misto benigno) caracteriza-se, histologicamente, pela presença de elementos ductais em proliferação, ocorrendo dentro de um estroma difuso. O estroma inclui células fusiformes, em uma área mixóide ou hialina e áreas cartilaginosas (Figura 17). Raramente ocorre calcificação. Vários componentes desse tumor benigno são considerados como derivados da ectoderme glandular e células mioepiteliais (Dardick et al., 1982; Groosniklaus et al., 1990). O adenoma pleomorfo se expande lentamente, comprime os tecidos vizinhos da glândula lacrimal e esse tecido normal forma uma “pseudocápsula” em torno do tumor.

Tumores malignos compõem até a metade das neoplasias epiteliais primárias da glândula lacrimal, com as diversas formas de carcinoma adenóide cístico e adenocarcinomas (Henderson, Farrow, 1980; Rootman, 1988; Wright et al., 1992; Rose, Wright, 1992; Zimmerman et al., 1962; Ashton, 1975; Font, Gamel, 1978; Ni et al., 1982).

O carcinoma adenóide cístico é caracterizado, histologicamente (Figura 18), pela presença de células epiteliais pouco diferenciadas e mucíparas que desaguam sua secreção em espaços císticos e em um estroma hialino. A mucina preenchendo os espaços císticos dão ao tumor um aspecto de “queijo suíço”. As camadas de células epiteliais arranjam-se em um modelo sólido ou cribiforme que imitam a estrutura glandular. A estrutura histológica do adenocarcinoma é simi-

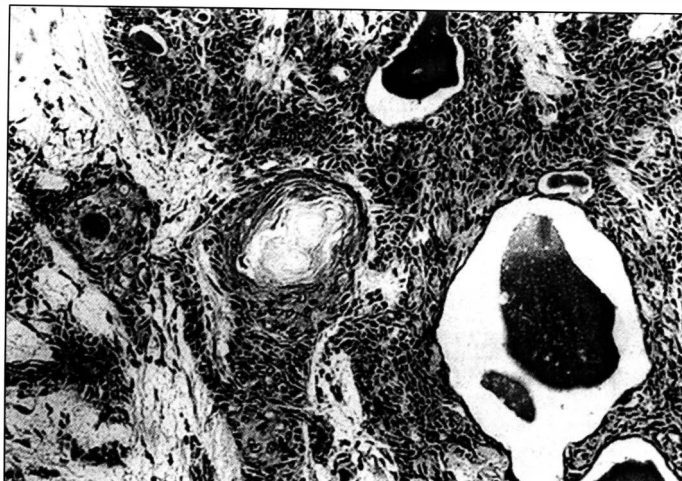


Fig. 17 - Típico aspecto histopatológico do adenoma pleomórfico. Estroma mixóide, formação atípica de túbulos com dupla camada de epitélio e secreção de muco.

lar ao adenoma pleomorfo, exceto pela presença de significativo grau de anaplasia e células mitóticas (Font et al., 1998).

Prognóstico

A sobrevida de pacientes com carcinoma adenóide cístico é variável. A determinante mais influente de resultado de sobrevivência, livre de doenças após o tratamento, é a morfologia histológica do tumor. Tumores da variante “basaloide” (Gamel, Font, 1982) têm um prognóstico pior, e tumores “cribiformes” (Lee et al., 1985) apresentam um melhor prognóstico. Os adenocarcinomas tendem a metastatizar precocemente e estão associados com menor tempo de sobrevida.

Comparação de tratamentos de carcinoma adenóide cístico é complicada pela natureza tardia e lenta da recidiva do tumor. Reincidências de carcinoma adenóide cístico são tipicamente localizadas e podem ser relacionadas com expansão perineural de células neoplásicas. Tais recidivas, freqüen-

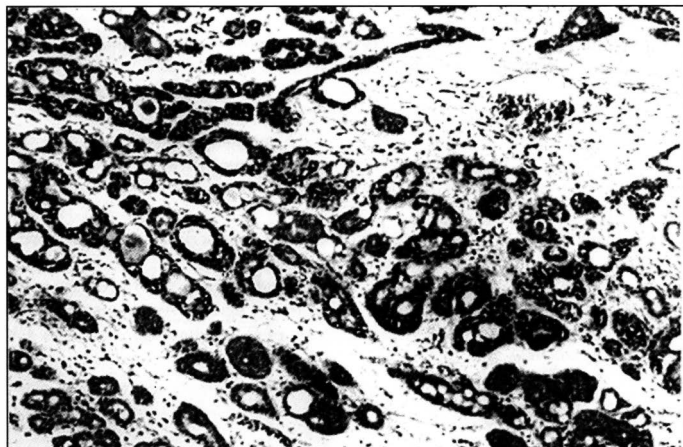


Fig. 18 - Carcinoma adenóide cístico: ilhas irregulares de células epiteliais pouco diferenciadas.

temente, progride lentamente e implacavelmente por dilatação intracraniana e intraorbital ou por metástase generalizada. Reicidiva tardia do tumor (em alguns casos mais do que 10 anos após o tratamento inicial) faz a avaliação de resultado terapêutico tornar-se extremamente difícil. De fato, Henderson questionou se esse tumor pode, alguma vez, ser considerado erradicado ou curado (Henderson, 1987).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ashton N. Epithelial tumours of the lacrimal gland. *Mod Probl Ophthalmol* 1975;4:306-38.
- Auran J, Jakobiec FA, Krebs W. Benign mixed tumor of the palpebral lobe of the lacrimal gland. Clinical diagnosis and appropriate surgical management. *Ophthalmology* 1988;95:90-9.
- Bonavolonta G, Tranfa F, Staibano S. Warthin tumor of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 1997;6:857-8.
- Brada M, Henk JM. Radiotherapy for lacrimal gland tumours. *Radiother Oncol* 1987;9:175-83.
- Byers RM, Berkeley RG, Luna M, Jesse RH. Combined therapeutic approach to malignant lacrimal gland tumors. *Am J Ophthalmol* 1975;79:53-5.
- Cheeseman AD, Quiney RE, Wright JE. Craniofacial resection for orbital tumours. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:333-7.
- Dardick I, Van Hostrand AWP, Philips MJ. Histogenesis of salivary gland pleomorphic adenoma (mixed tumor) with an evaluation of the role of the myoepithelial cell. *Hum Pathol* 1982;13:62-75.
- Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. St Louis. CV Mosby 1983.
- Font R, Hidayat AA. Fibrous histiocytoma of the orbit: a clinicopathologic study of 150 cases. *Hum Pathol* 1982;13:199-209.
- Font RL, Gamel JW. Epithelial tumours of the lacrimal gland. An analysis of 256 cases. In Jakobiec FA (ed). *Ocular and Adnexal Tumours*. Birmingham, AL, Aesculapius 1978, pp.787-805.
- Font RL, Smith SL, Bryan RG. Malignant epithelial tumors of the lacrimal gland: a clinicopathologic study of 21 cases. *Arch Ophthalmol* 1998;5:613-6.
- Font RL, Patipa M, Rosenbaum PS et al. Correlation of computed tomographic and histopathologic features in malignant transformation of benign mixed tumor of lacrimal gland. *Surv Ophthalmol* 1990;34:449-52.
- Gamel JW, Font RL. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. The clinical significance of a basaloid histologic pattern. *Hum Pathol* 1982;13:219-25.
- Goldberg RA, Rootman J, Cline RA. Tumours metastatic to the orbit. A changing picture. *Surv Ophthalmol* 1990;35:1-24.
- Griffith RC, Kelly DR, Nathwani BN, Shuster JJ, Murphy SB, Hvizdala E, Sulivam MP, Berard CW. A morphologic study of childhood lymphoma of the lymphoblastic type. The pediatric Oncology Group experience. *Cancer* 1987;59:1126-31.
- Grossniklaus HE, Abbuhl MF, McLean IW. Immunohistologic properties of benign and malignant mixed tumor of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 1990;110:540-49.
- Grossniklaus HE, Wjono TH, Wilson MW, Someren AO. Myoepithelioma of lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1997;12:1588-90.
- Henderson JW, Neault RW. En bloc removal of intrinsic neoplasms of the lacrimal gland. *Am J Ophthalmol* 1976;82:905-9.
- Henderson JW, Farrow GM. Primary orbital hemangiopericytoma. An aggressive and potentially malignant neoplasm. *Arch Ophthalmol* 1978;96:666-73.
- Henderson JW, Farrow GM. *Orbital Tumours*, 2nd ed. New York, BC Decker 1980;394-424.
- Henderson JW. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland, is there a cure? *Trans Am Ophthalmol Soc* 1987;85:312-9.
- Jakobiec FA. Tumors of the lacrimal gland and lacrimal sac. In Anderson RL et al (eds). *Symposium on Diseases of the Lids, Lacrimal Apparatus and Orbit*. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St. Louis, CV Mosby, 1982, pp.190-202.
- Jakobiec FA, Yeo JH, Trokel SL et al. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of primary lacrimal fossa lesions. *Am J Ophthalmol* 1982;94:785-807.
- Janecka I, Housepain E, Trokel S et al. Surgical management of malignant tumors of the lacrimal gland. *Am J Surg* 1984;148:539-41.
- Kennedy RE. An evaluation of 820 orbital cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984;82:134-57.
- Knowles DM II, Jakobiec FA. Ocular adnexa lymphoid neoplasms. Clinical, histopathologic, electron microscopic, and immunologic characteristics. *Hum Pathol* 1982;13:148-62.
- Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva and eyelids). A prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990;21:959-73.
- Knowles DM, Jakobiec FA. In Knowles DM(ed). *Neoplastic Hematopathology*. Williams & Wilkins 1992, pp.1009-46.
- Lee DL, Campbell RJ, Waller RR, Ilstrup DL. A clinico-pathologic study of adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1985;92:128-34.
- Lemke AJ, Hosten N, Grote A. Differentiation of lacrimal gland tumors with high resolution computerized tomography in comparison with magnetic resonance tomography. *Ophthalmology* 1996;3:284-91.
- Mafee MF, Edward DP, Koeller KK, Dorodi S. Lacrimal gland tumors and simulating lesions. Clinicopathologic and MR imaging features. *Radiol Clin North Am* 1999;1:219-39.
- Meldrum ML, Tse DT, Benedetto P. Neoadjuvant intracarotid chemotherapy for treatment of advanced adenocystic carcinoma of lacrimal gland. *Arch Ophthalmol* 1998;3:315-21.
- Midena E, Segato T, Piermarocchi S, Boccato P. Fine needle aspiration biopsy in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1985;29:410-22.
- McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobiec FA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. AFIP. Third series, 1994, p.236.
- Nasu M, Haisa T, Kondo T, Matsubara O. Primary ductal adenocarcinoma of lacrimal gland. *Pathol Int* 1998;12:981-4.
- Nathwani BN, Kim H, Rappaport H. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976;38:964-83.
- Ni C, Cheng SC, Dryja TP, Cheng TY. Lacrimal gland tumours. A clinicopathological analysis of 160 cases. *Int Ophthalmol Clin* 1982;22:99-120.
- Parks SL, Glover AT. Benign mixed tumours arising in the palpebral lobe of the lacrimal gland. *Ophthalmology* 1990;97:526-30.
- Perzin KH, Jakobiec FA, Livolsi VA, Desjardins L. Lacrimal gland malignant mixed tumours (carcinomas arising in benign mixed tumours). A clinicopathologic study. *Cancer* 1980;45:593-606.
- Redmond RM, Mannor GE, Garner A, Rose GE. Lacrimal gland hemangiopericytoma. *Am J Ophthalmol* 1995;1:99-100.
- Rootman JA. *Diseases of the Orbit. A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, pp.384-405.
- Rose GE, Wright JE. Pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992;76:395-400.
- Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Flanagan JC. Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1606-11.
- Vangveeravong S, Katz SE. Tumors arising in the palpebral lobe of lacrimal gland. *Ophthalmology* 1996;10:1606-12.
- Warner MA, Weber AL, Jakobiec FA. Benign and malignant tumors of the orbital cavity including the lacrimal gland. *Neuroimaging Clin N Am* 1996;1:123-42.
- Wright JE, Stewart WB, Krohel GB. Clinical presentation and management of lacrimal gland tumours. *Br J Ophthalmol* 1979;63:600-6.
- Wright JE. Factors affecting the survival of patients with lacrimal gland tumours. *Can J Ophthalmol* 1982;17:3-9.
- Wright JE. Orbitotomy. In Heilman K, Paton D (eds). *Atlas of Ophthalmic Surgery*. Stuttgart, Georg Thieme 1985.
- Wright JE, Rose GE, Garner A. Primary malignant neoplasms of the lacrimal gland. *Br J Ophthalmol* 1992;76:401-7.
- Zimmerman LE, Sanders TE, Ackerman LV. Epithelial tumours of the lacrimal gland. Prognostic significance of histologic types. *Int Ophthalmol Clin* 1962;2:337-67.