

## 45例眼附属器 MALT 淋巴瘤的临床分析

Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical analysis of 45 cases

朱婧,魏锐利\*

(第二军医大学长征医院眼科,上海 200003)

**[摘要]** **目的:**探讨眼附属器包括眼睑、结膜、眼眶和泪腺等部位 MALT 淋巴瘤的临床诊断要点,影像学检查特征与治疗及预后。**方法:**回顾性分析 1994 年至 2005 年 45 例病理确诊的眼附属器 MALT 淋巴瘤患者的临床表现、影像学 and 免疫学检查结果、治疗经过、疗效分析及预后情况。**结果:**眼附属器 MALT 淋巴瘤 23 例发生于眼眶,10 例发生于眼睑,8 例发生于泪腺,4 例发生于结膜。B 超能较好的显示病变内部结构和形态;CT 对眶骨结构和肿瘤侵犯范围与周围组织的关系显示良好,具有定性诊断价值;MRI 对软组织的分辨力强,可区别病变内部不同组织。30 例患者 CD20 表达阳性。45 例均行手术治疗,其中 22 例辅以放疗,10 例结合化疗。42 例随访 4~135 个月,1 例死亡,3 例复发,总生存率为 97.7%,复发率为 6.6%。**结论:**眼附属器 MALT 淋巴瘤好发于眼眶上方及眼睑,B 超、CT、MRI 检查能提供较好的定性、定位诊断;手术切除肿瘤,结合放疗、化疗能取得较好的疗效;病变可长期局限,预后一般较好。

**[关键词]** 眼附属器;黏膜相关淋巴组织;淋巴瘤,B 细胞;诊断;治疗学;预后

**[中图分类号]** R 739.7 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2006)08-0919-03

MALT 结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)是一种原发于结外的小 B 细胞淋巴瘤,与 Hp 菌感染和长期抗原刺激产生免疫应答发生反应性淋巴组织增生有关<sup>[1]</sup>。黏膜相关淋巴组织 MALT 淋巴瘤通常发生在与黏膜和腺上皮有关的结外器官,呈低度恶性的惰性发病过程。眼附属器 MALT 淋巴瘤是其中较为多发的一个结外部位,在眼眶实体肿瘤中占 10%~15%<sup>[2]</sup>。近年来发病率有上升趋势<sup>[3]</sup>,其临床表现与眼眶多种疾病相似,病理诊断亦有复杂分型。本研究回顾分析 1994 年 3 月~2005 年 12 月本科收治的 45 例病理证实为眼附属器 MALT 淋巴瘤患者的诊治情况,探讨眼附属器 MALT 淋巴瘤的临床诊断要点,影像学检查特征与治疗及预后情况。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 45 例患者,男 28 例,女 17 例;年龄 24~89 岁,平均年龄(65±1.5)岁。病史最短 20 余天,最长 12 年。右眼 23 例,左眼 18 例,双眼受累 4 例。原发于眼眶 23 例,眼睑 10 例,泪腺 8 例,结膜 4 例。眼眶占位有 23 例(51.1%)。本组病例均表现为眼部肿物,42 例为无明显诱因发现眼睑肿胀,1 例患者外院诊断为“炎性假瘤”手术后复发,1 例患者外院诊断为“浆细胞瘤”手术切除后 1 年复发,1 例为 IV E 期全身非霍奇金淋巴瘤伴眼局部表现,手术切除后 2 年复发,复发后 1 年内再次手术治疗。42 例进行随访 4~135 个月,1 例于手术切除后 25 个月转移至肺死亡,其余均存活并未见肿瘤复发。患者临床分期 42 例为 I E 期<sup>[4]</sup>,2 例为 II E 期全身非霍奇金淋巴瘤伴眼局部表现,1 例为 IV E 期全身非霍奇金淋巴瘤伴眼局部表现。

1.2 眼部检查 视力检查:0.1~0.4 者 24 例,0.5~0.8

者 13 例,0.9~1.2 者 8 例。眼睑肿胀者 14 例,结膜充血水肿者 10 例,眼球突出者 28 例,均向前下方突出,与健侧比较,最低突出 13 mm,最高突出 28 mm。10 例眼球向外、上运动受限,8 例左右运动轻度受限,5 例向下运动受限,5 例向上、下、左、右运动均受限。

1.3 影像学检查 B 超探查 28 例,显示有占位性病变;30 例行 CT 扫描;12 例做磁共振检查,表现为 T<sub>1</sub>WI 呈中等信号,T<sub>2</sub>WI 呈中至高信号,均沿环生长,界欠清部分与周围组织粘连,增强后病灶一致性明显强化。

1.4 术后病理学诊断 术后病理检查,均为 MALT 结外边缘区小 B 细胞淋巴瘤,瘤细胞以边缘区 B 细胞为主,细胞呈弥漫性或结节状排列,形态较一致,染色质粗颗粒状,核仁不明显,核分裂象少见,少数瘤细胞向母细胞转化及浆细胞分化。肿瘤内小血管增生不明显,仅 3 例可见小血管轻度增生,血管内皮细胞不增生;肿瘤内坏死少见,仅 1 例在肿瘤内可见少量斑片状的坏死区。位于泪腺及结膜者可见淋巴上皮病变及生发中心植入现象。

1.5 免疫学检测 30 例瘤细胞表达 CD45、CD20、bcl-2,5 例 CD74 阳性,8 例 CD79 阳性,8 例 CD43 阳性。所有病例瘤细胞 CD5、CD3、CD10、cyclinD1、CK 均阴性。

1.6 治疗经过 经皮肤前路开眶 15 例,经结膜前路开眶 8 例,标准外侧开眶取瘤术 22 例术中可见肿瘤呈暗红色鱼肉状,质脆易脱离。边界欠清,不规则部分与周围组织有粘连。包膜完整者 15 例。术后全部病例均无眼球突出,眼球运动无受限;术后上睑下垂 2 例。22 例手术后结合放疗,10 例手

**[基金项目]** 长征医院“三重三优”学科人才建设资金。Supported by the Key Superior Program of Changzheng Hospital.

**[作者简介]** 朱婧,硕士生。E-mail:pearl-2005@sohu.com

\* Corresponding author. E-mail:ruiwei@gmail.com

术后辅以化疗。

1.7 疗效随访 45例患者中42例随访4~135个月,随访率为88.8%(42/45)。复发3例,1例于手术切除后25个月转移至肺死亡,存活41例,总生存率为97.7%,复发率为6.6%。随访3个月者5例,均存活,生存率为100%;1~5年者31例,均存活,生存率为100%;5~10年者6例,1例死亡,生存率为83.3%。复发的3例中,1例首次手术切除病理显示为增生纤维组织浸润淋巴细胞,术后27个月复发,再次手术治疗病理诊断为黏膜相关性淋巴瘤;1例外院活检为“浆细胞瘤”手术切除后4个月复发,来我院再次手术病理显示为黏膜相关性淋巴瘤;1例为ⅣE期全身非霍奇金淋巴瘤伴眼局部表现,手术切除后2年复发,复发后1年内再次手术治疗。现均存活并未见肿瘤复发,复发者常局限于原发部位,组织学与原发者基本一致,很少向弥漫性大细胞淋巴瘤转化。

## 2 讨论

2.1 病因及发病机制 MALT结外边缘区非霍奇金淋巴瘤最常见于胃约占50%,其次为肺(14%)、涎腺(14%)、眼附属器(12%)、皮肤(11%)、甲状腺(4%)和乳腺(4%)<sup>[5]</sup>。眼附属器淋巴瘤中最常见的类型是MALT淋巴瘤,占其原发性淋巴瘤的50%~76%<sup>[6]</sup>。该病起病隐匿,病程较长,多见于老年人,呈低度恶性的惰性发病过程。目前国外研究<sup>[7]</sup>表明:伴有染色体易位t(11;18)(q21;q21),凋亡抑制基因API2-MALT1融合,以及bcl10蛋白阳性表达等特点的淋巴瘤在生物学行为上具有侵袭性。促凋亡基因Fas失活也与MALT淋巴瘤发生有关。目前认为促凋亡基因的失活能使细胞逃逸凋亡分子介导的凋亡从而使细胞永生,这可能是MALT淋巴瘤发生的中心环节。Adachi等<sup>[8]</sup>在62例眼附属器淋巴瘤组织增生病例中发现,51例为MALT型淋巴瘤,其中58%有bcl10的核表达,但是并没有发现bcl10的表达和临床参数有相关性。研究<sup>[9]</sup>表明bcl10是MALT淋巴瘤的特征性蛋白,其基因突变后虽然可以激活NF- $\kappa$ B通路,但丧失了促进凋亡的功能,转而获得细胞恶变的能力,形成MALT淋巴瘤细胞的残存和增殖,导致了MALT淋巴瘤的发生。

### 2.2 诊断和鉴别诊断

2.2.1 临床表现 临床表现视病变部位不同而异,发生于眼睑、泪腺和结膜者,可表现为眼睑肿胀,眼睑下垂,结膜水肿,并可扪及无痛性肿块;发生于眼眶球后占位者表现为眼球突出,视力减退,眼球运动受限或固定。由于肿块多位于眶上方故表现为眼球向下移位。

2.2.2 影像学检查 本组35例术前由影像学检查作出诊断,其中28例B超探查定位于眶肌锥外的15例,眶外上方泪腺部的8例,定位诊断率为80%。B超主要通过对肿瘤内部回声,有无可压缩性的反射来判断肿瘤性质,MALT淋巴瘤多表现为形状不规则的占位病变,多环绕眼球,边界不甚

清楚,内回声少,透声性中等,不可压缩。CT扫描30例,得出占位位置位于眶内呈包绕眼环生长的20例。CT能够把眶内正常结构,病变以及眶周围结构显示在同一层面图象上,因此具有较好的定性、定位诊断作用。MALT淋巴瘤呈现特征性的“铸造样外观”,肿瘤根据眼球塑型生长,局部呈不规则高密度影,边界清楚,内密度均匀。在本组中由CT检查诊断率为85.7%,并由术后病理诊断证实。其余10例手术切除后由标本送病理切片光镜下作出最后诊断。MRI具有多方位、多层面、多参数的成像能力,对软组织的分辨力强。其能多方位成像,更能准确判断软组织肿块延伸范围及与邻近结构关系,可以根据成像参数的不同信号强度提示病变的内部结构,一般T<sub>1</sub>WI呈中等信号,T<sub>2</sub>WI呈中等高信号。

B超及CT检查可明确肿瘤大小、侵犯范围及与周围组织的关系,但确诊则需病理检查。对全身广泛病变局部侵犯眼眶者(或原发眼眶而出现眶外侵犯者)术后需要进行全身化疗,因此眼恶性淋巴瘤患者术前的全身系统检查和影像学检查是必不可少的。

2.2.3 鉴别诊断 眼附属器MALT淋巴瘤临床上需与眼眶前部软组织炎症、淋巴组织非特异性增生和炎性假瘤等疾病鉴别。炎性假瘤系慢性炎症刺激结果,病史中可有红、肿、痛及炎症经过等;也可有眼球突出,眼眶部疼痛,眼睑结膜充血水肿,复视及眼球运动障碍等表现。病理检查常以淋巴细胞、浆细胞浸润为主,常伴有毛细血管与纤维结缔组织的反应性增生。病变中除淋巴样滤泡的生发中心外,通常无未成熟的淋巴细胞存在,这与淋巴瘤明显不同。对病程长、迁延不愈,口服糖皮质激素和免疫抑制剂可缓解突眼症状,但易反复发作的炎性假瘤患者和应用足量、强力的广谱抗生素和糖皮质激素治疗无效者,应及时行眼眶肿物切除术或活检术以明确诊断。淋巴组织反应性增生的淋巴细胞形态较为多样,可见小淋巴细胞、淋巴浆细胞样细胞、浆细胞及组织细胞等;分布相对稀疏,无明显的异型性及核分裂象,组织内一般无坏死现象。

单纯根据病理学形态常不能区分眼眶淋巴瘤组织增生病的良、恶性,因此免疫组化染色对鉴别诊断具有重要意义。炎性假瘤为多克隆性,恶性淋巴瘤均为单克隆性。文献<sup>[10]</sup>报道,几乎所有的眼眶原发性恶性淋巴瘤均为非霍奇金淋巴瘤,绝大部分为B细胞来源。免疫组化染色瘤细胞具有B淋巴细胞抗原决定簇特性如CD20均阳性,表达均为L26阳性,UCHL1阴性,支持MALT淋巴瘤B小淋巴细胞型的诊断,本研究中有30例CD20表达阳性。通过免疫组化检查可明确MALT淋巴瘤的细胞来源。

2.3 临床治疗 本组所有病例在经过眼科检查加上影像学辅助检查后,明确病变位置,均行手术切除。对于肿瘤位于眼睑结膜和泪腺者,一般行前路经皮或经结膜切口取瘤术;如果肿瘤位于眶内较深部或球后,与眼外肌有粘连者,可行标准外侧开眶取瘤术。术后辅以化疗和(或)放疗,以提高疗

效,降低复发。治疗方案包括全身系统的检查以确定病变的临床阶段,多数患者为临床 I 期,目前被认为有明显疗效的是放射疗法,文献<sup>[11]</sup>报告放疗后 100% 患者可得到控制。如为弥漫性病变更加上化学治疗,可应用 CHOP 方案(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松)、ESHAP 方案(环磷酰胺、吡柔比星、长春地辛和泼尼松)。Charlotte 等<sup>[12]</sup>对 23 例眼附属器 MALT 淋巴瘤进行研究,在平均 39 个月的随访中,临床结局良好但复发率达 26.1%,若结合放疗和化疗同时治疗要比单独使用化疗更能提高疗效。本组中 45 例行手术治疗,22 例手术后结合放疗,10 例手术后辅以化疗,疗效较好,随访 4~135 个月仅 1 例死亡。

术后出现眼球固定、眼球运动障碍、上睑下垂等并发症,可能是由于肿瘤压迫浸润引起眼外肌功能障碍,手术创伤影响提上睑肌的功能、局部放射治疗后所引起的眶组织粘连纤维化等,可作对症处理。

2.4 预后 影响眼附属器淋巴瘤预后的主要指标<sup>[13]</sup>包括患者的年龄,肿瘤发生的部位,病程的阶段,血清乳酸脱氢酶水平和淋巴瘤细胞的类型等。现已知眼附属器结外边缘区 MALT 型 B 细胞淋巴瘤的预后与临床分期相关<sup>[14]</sup>,一般属低度恶性的惰性发病过程,病灶限于眶内,及时确诊、综合治疗者预后较好。42 例随访 4~135 个月,1 例于手术切除后 25 个月转移至肺死亡,其余均存活。随访 3 个月生存率为 100%,1~5 年生存率为 100%,5~10 年生存率为 83.3%,证实眼眶原发性 MALT 淋巴瘤比淋巴结内和淋巴结外其他处 NHL 的预后为好。

本组研究表明眼附属器 MALT 淋巴瘤患者术前根据临床表现,结合详细典型的影像学检查及时作出诊断;确诊后需及时手术并辅以放疗可取得较好的疗效,预后良好。尽管 MALT 淋巴瘤被认为是惰性病程,通过手术结合放疗或化疗可以完全缓解,但随访发现身体其他部位转移的也有报道,因此术后需要长期随访和每半年复查一次。

#### [参考文献]

[1] Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma [J]. *Lancet*, 1991, 338: 1175-1176.  
 [2] 王学敏, 宋国祥, 何彦津, 等. 眼眶淋巴增生性增殖细胞核抗原(PCNA)的研究及意义[J]. *天津医科大学学报*, 1998, 4: 366-367.

[3] Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(p21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *Hpylori* in gastric MALT lymphoma [J]. *Blood*, 2003, 102: 1021-1028.  
 [4] Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5: 397-400.  
 [5] Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1624-1630.  
 [6] Restrepo A, Raez LE, Byrne GE Jr, et al. Is central nervous system prophylaxis necessary in ocular adnexal lymphoma [J]? *Crit Rev Oncog*, 1998, 9(3-4): 269-273.  
 [7] Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear bcl10 [J]. *Blood*, 2001, 98: 1182-1187.  
 [8] Adachi A, Tamaru JI, Kaneko K, et al. No evidence of a correlation between bcl 10 expression and API2-MALT1 gene rearrangement in ocular adnexal MALT lymphoma [J]. *Pathol Int*, 2004, 54: 16-25.  
 [9] Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 644-653.  
 [10] 侯秀玉, 高 鸿, 李明立, 等. 眼眶原发性恶性淋巴瘤的临床分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1999, 8: 147-148.  
 [11] Austin-Seymour MM, Donaldson SS, Egbert PR, et al. Radiotherapy of lymphoid diseases of the orbit [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985, 11: 371-379.  
 [12] Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases [J]. *Virchows Arch*, 2006, 448: 506-516.  
 [13] Coupland SE. Lymphoproliferative Lesionen der okularen Adnexe. Differenzialdiagnostische Leitlinien. [Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Differential diagnostic guidelines][J]. *Ophthalmologe*, 2004, 101: 197-215.  
 [14] White WL, Ferry JA, Harris NL, et al. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1994-2006.

[收稿日期] 2006-05-15

[修回日期] 2006-06-26

[本文编辑] 贾泽军