

眼附属器淋巴瘤的临床病理分析

胡轶^{1,2}, 何为民¹

引用:胡轶,何为民. 眼附属器淋巴瘤的临床病理分析. 国际眼科杂志 2019;19(6):1082-1085

作者单位:¹(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科;²(611830)中国四川省都江堰市人民医院眼科

作者简介:胡轶,硕士研究生,副主任医师,研究方向:眼眶病。

通讯作者:何为民,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼眶病. hewm888@hotmail.com

收稿日期:2018-12-31 修回日期:2019-04-28

摘要

目的:探讨眼附属器淋巴瘤(OAL)的发病情况、临床表现及病理分型,以提高临床诊治水平。

方法:选取2005-08/2013-07在华西医院眼科确诊的OAL患者147例,收集患者的一般情况、临床表现、临床检查(影像学、病理学)结果、治疗及预后情况等临床资料进行回顾性研究。

结果:本研究纳入OAL患者147例,其中男91例(61.9%),女56例(38.1%);年龄3.5~87岁;病程20d~10a;发病部位以眼眶最多见(106/147);最常见的临床表现为眼部包块、眼睑肿胀、眼球突出;病理分型以黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤最多见(112/147),且其预后最好,而弥漫大B细胞淋巴瘤、结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型预后最差。

结论:OAL病理类型复杂,发病部位和临床表现多样,免疫组织化学染色是OAL鉴别诊断的重要依据,其预后与病理类型密切相关。

关键词:眼附属器淋巴瘤;临床;病理

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.44

Clinical pathological analysis of ocular adnexal lymphoma

Yi Hu^{1,2}, Wei-Min He¹

¹Department of Ophthalmology, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Dujiangyan, Dujiangyan 611830, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Min He. Department of Ophthalmology, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hewm888@hotmail.com

Received:2018-12-31 Accepted:2019-04-28

Abstract

• **AIM:** To study the incidence, clinical features and pathological types of ocular adnexal lymphoma (OAL), in

order to improve the level of clinical diagnosis and treatment.

• **METHODS:** There were 147 cases of OAL in West China Hospital from August 2005 to July 2013. We collected clinical data such as general conditions, clinical manifestations, clinical examination (imaging, pathology) results, treatment and prognosis for retrospective study.

• **RESULTS:** This study consist of 147 patients with OAL, including 91 males (61.9%) and 56 females (38.1%); aged from 3.5 to 87 years old; the course of disease range from 20d to 10a; the most common location of disease is orbit (106/147). The most common clinical manifestations including ocular mass, eyelid swelling and exophthalmos. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue were most common (112/147), it also had the best prognosis while diffuse large B-cell lymphoma, extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type showed the worst prognosis.

• **CONCLUSION:** The pathological types of OAL were complex, which also had diverse location of disease and clinical manifestations. Immunohistochemically staining is an important basis for the differential diagnosis of OAL, and the prognosis of which is closely related to pathological type.

• **KEYWORDS:** ocular adnexal lymphoma; clinic; pathology

Citation: Hu Y, He WM. Clinical pathological analysis of ocular adnexal lymphoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(6):1082-1085

0 引言

眼附属器淋巴瘤(ocular adnexal lymphomas, OAL)属于淋巴结外淋巴瘤,常发生于眼眶、眼睑、泪腺、结膜。据文献报道,其约占眼附属器肿瘤的8%~20%^[1-2],占眼恶性肿瘤的10.33%~49%^[3-5]。其中大部分OAL属于非霍奇金淋巴瘤(NHL),约占淋巴结外NHL的2%~5%^[2]。近年来OAL发病率逐年上升,类型复杂多样,对其临床特征和病理类型进行分析可以为临床医师正确的诊断,拟定有效的治疗方案,判断预后奠定基础。本研究依据世界卫生组织(WHO)分类标准^[6-7]对147例确诊为OAL的病例进行临床病理分析,以提高临床的诊治水平。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析四川大学华西医院眼科2005-08/2013-07收治并确诊的OAL患者147例168眼的临床资料,所有患者均经病理学检查(HE染色、免疫组织化学染色、分子病理检测)确诊,遵医嘱进行治疗。本研究经四川大学华西医院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集并分析患者的一般情况、临床表现、临床

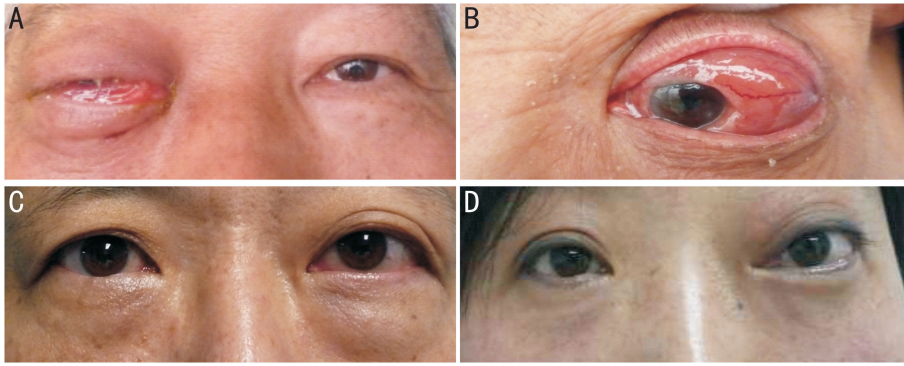


图1 不同OAL患者的眼部表现 A:右眼突出,眼睑肿胀,球结膜高度水肿、充血明显,结膜下可见新生物;B:左眼球突出,上睑肿胀、下垂,颞侧球结膜水肿、充血,球结膜下可见灰白色新生物;C:左眼上、下睑肿胀,眼球突出;D:左眼上睑肿胀,眼球向颞侧移位。

表1 OAL患者147例的一般情况

类别	例数	性别 (男/女,例)	平均年龄(岁)		眼别 (右/左/双,例)	发病部位(例,%)			
			男	女		眼眶	眼睑	结膜	眼眶眼睑均受累
MALT	112	71/41	56	55	53/45/14	81(72.3)	12(10.7)	8(7.1)	11(9.8)
DLBCL	13	8/5	63	51	7/4/2	11(84.6)	1(7.7)	1(7.7)	0
ENK-TCL	10	5/5	46	54	4/4/2	7(70.0)	3(30.0)	0	0
MCL	6	4/2	60	71	3/1/2	2(33.3)	2(33.3)	0	2(33.3)
FL	1	1/0	65	-	1/0/0	0	1(100)	0	0
SLL	1	1/0	54	-	0/1/0	1(100)	0	0	0
PTCL-U	1	1/0	36	-	1/0/0	1(100)	0	0	0
ALCL	1	0/1	-	3	1/0/0	1(100)	0	0	0
B-LBL	1	0/1	5	-	1/0/0	1(100)	0	0	0
CHL	1	0/1	-	71	0/0/1	1(100)	0	0	0
合计	147	91/56	56.7	54.0	71/55/21	106(72.1)	19(12.9)	9(6.1)	13(8.8)

注:MALT:黏膜相关淋巴组织边缘区B细胞淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;ENK-TCL:结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型;MCL:套细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;SLL:小淋巴细胞淋巴瘤;PTCL-U:外周T淋巴细胞瘤,非特殊型;ALCL:间变性大细胞淋巴瘤;B-LBL:B淋巴瘤母细胞淋巴瘤;CHL:经典霍奇金淋巴瘤。

检查(影像学、病理学)结果、治疗及预后情况。OAL的病理分类标准参考WHO“造血和淋巴组织肿瘤性疾病”分类2001年(第3版)和2008年(第4版)中关于好发于眼附属器的淋巴瘤的病理分类标准。

2 结果

2.1 一般情况 本研究纳入OAL患者147例168眼,其中男91例(61.9%),女56例(38.1%),男:女=1.625:1;年龄3.5~87(中位数57)岁;病程20d~10a,平均18.7mo;右眼71例,左眼55例,双眼21例;眼眶受累者106例(其中13例仅局限于泪腺),眼睑受累者19例,结膜受累者9例,同时累及眼眶和结膜者13例。患者的一般情况见表1。

2.2 临床表现 本组患者中129例为眼部局灶性病变,18例为继发或伴发全身其它部位淋巴瘤(其中12例患者先确诊全身淋巴瘤再累及眼附属器,4例患者首诊眼科确诊后发现全身病变,1例患者同时累及双眼、双侧乳腺及双侧大腿皮下组织,1例患者同时累及眼附属器和颅内)。最常见的症状前三位分别为眼部包块、眼睑肿胀、眼球突出(图1),其它症状包括眼痛、眼球活动受限、眼异物感、眼红、视力下降、眼干、流泪等。

2.3 临床检查结果

2.3.1 影像学检查 计算机断层扫描(CT)检查可见眼眶内软组织影,形态多样,可局限于球结膜下、眼睑或泪腺区

生长,或弥漫包绕眼球呈铸状生长;核磁共振成像(MRI)检查增强扫描有明显强化(图2)。

2.3.2 病理学检查

2.3.2.1 病理类型 B细胞非霍奇金淋巴瘤:MALT淋巴瘤112例(76.2%)、弥漫大B细胞淋巴瘤13例(8.8%)、套细胞淋巴瘤6例(4.1%)、滤泡性淋巴瘤1例(0.7%)、小淋巴瘤细胞淋巴瘤1例(0.7%);B淋巴瘤母细胞淋巴瘤1例(0.7%)。非B细胞非霍奇金淋巴瘤:结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型10例(6.8%)、外周T细胞淋巴瘤,非特殊型1例(0.7%)、间变性大细胞淋巴瘤1例(0.7%)。经典霍奇金淋巴瘤1例(0.7%)。

2.3.2.2 组织形态学特点 MALT:肿瘤细胞沿淋巴滤泡边缘弥漫浸润,肿瘤细胞为小中心细胞样细胞,胞浆中等、淡染,核呈类圆形,着色深(图3A)。弥漫大B细胞淋巴瘤:肿瘤细胞为大B淋巴细胞,弥漫浸润,中到大细胞,圆形或类圆形,胞浆多,嗜碱性,泡状核,染色质细,核仁单个或多个(图3B)。套细胞淋巴瘤:肿瘤细胞主要为中、小淋巴瘤样细胞,不规则核,染色质密、核仁不清(图3C);可见扩大的套区,有大小不均的结节形成。滤泡性淋巴瘤:肿瘤细胞构成类似滤泡形态,大小较一致,多数为中心细胞,体积小或中等大,散在中心母细胞中,有1~3个靠近核膜的核仁,胞质少,嗜碱性。小淋巴细胞淋巴瘤:肿瘤细胞为小淋巴细胞,核圆形,染色质凝聚,核仁不明显,胞浆少。B

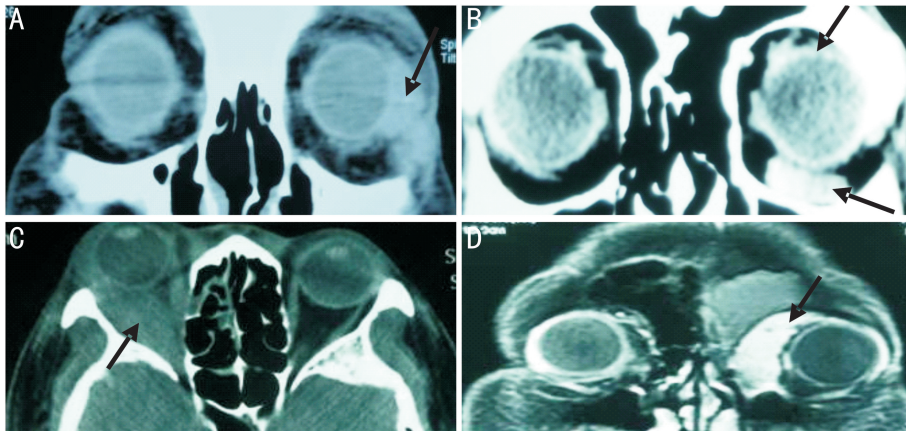


图2 不同OAL患者的影像学检查结果 A:CT冠状位检查示左眼颞侧球结膜下新生物;B:CT冠状位检查示左眼眶颞上及鼻下软组织新生物;C:CT水平位检查示右眼眶内软组织向后延伸至肌锥呈铸状生长;D:MRI冠状位检查示左眼眶鼻侧新生物包绕眼球生长,眼球向颞侧移位,T1加权为中低信号,密度信号均匀,有明显强化。

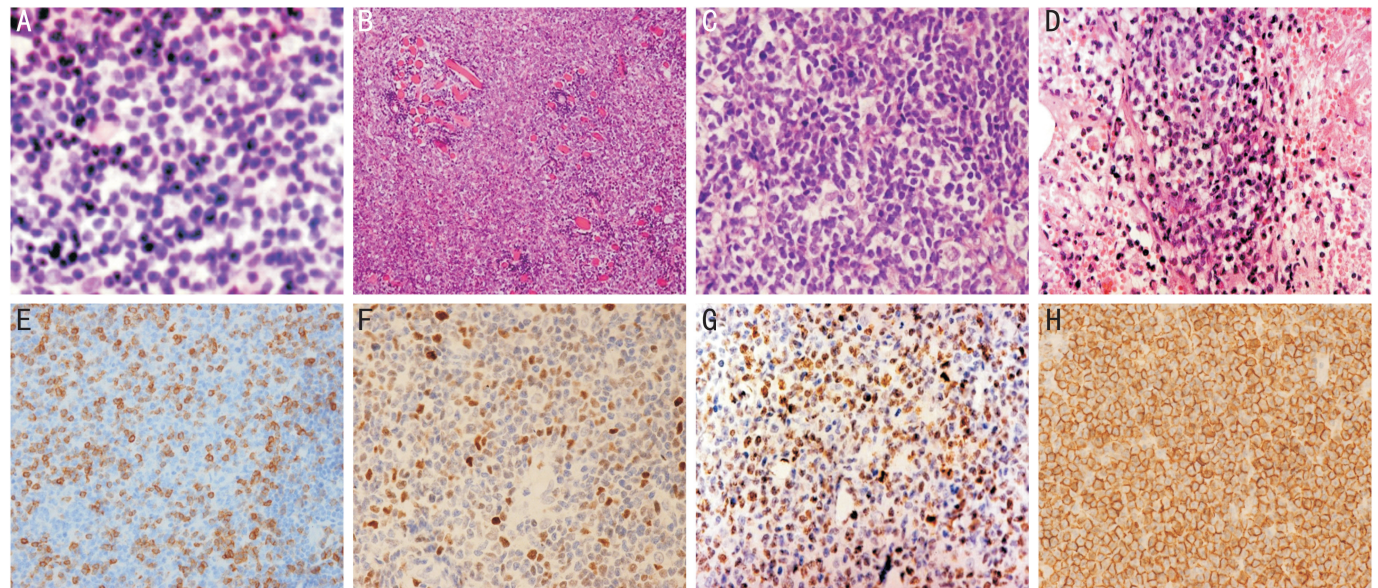


图3 OAL患者的病理学检查结果 A:MALT,小中心细胞样细胞沿淋巴滤泡边缘弥漫浸润,大小较均一,细胞胞浆中等淡染,核类圆形、染色深,细胞界限不清晰(HE×400);B:DLBCL,大B淋巴细胞弥漫浸润,中到大细胞,圆形或类圆形,胞浆丰富,嗜碱性,泡状核,染色质细,核仁单个或多个(HE×200);C:MCL,有大小不等的结节形成,肿瘤细胞主要为中、小淋巴样细胞,核不规则、染色质弥散、核仁不清(HE×400);D:ENK-TCL,弥漫性中等偏小淋巴样细胞围绕脂肪空泡浸润生长,周边有出血坏死灶(HE×400);E:CD20(+)(SP×400);F:Mum-1(+)(SP×400);G:CD3ε(+)(SP×200);H:λ(+)(SP×400)。

淋巴瘤母细胞淋巴瘤:肿瘤细胞中等大小,核椭圆,胞浆少,着色淡,嗜碱性。结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型:弥漫性中等偏小淋巴样细胞弥漫浸润,核不规则,部分伴有脂肪坏死及肉芽肿反应(图3D)。外周T细胞淋巴瘤,非特殊型:大小不等的异型淋巴瘤细胞弥漫增生,核中等,多形性,胞浆丰富透明,染色质粗,可见核仁。间变性大细胞淋巴瘤:中等大小肿瘤细胞紧密排列,胞质透明,核大。经典霍奇金淋巴瘤:少数大细胞散在分布于纤维组织包绕的小淋巴细胞增生结节之中。

2.3.2.3 免疫组织化学特点 B细胞非霍奇金淋巴瘤:CD20(+),Mum-1(+),CD3(+)(图3E~G)、CD5(+),CD10(+),BCL-6(+),BCL-2(+).非B细胞非霍奇金淋巴瘤:CD30(+),CD15(+).经典霍奇金淋巴瘤:CD15(+).29例患者行λ和κ轻链抗原检测,其中12例患者λ(+)(图3H),17例患者κ(+).73例患者行LGH基因检测,其中37例(+).本组患者中Ki-67(++++者)11例(7.5%),(++者)4例(2.7%),(+者)114例(77.6%),(-者)18例(12.2%)。

2.4 治疗及预后情况 本组患者手术后联合放疗者84例(其中MALT淋巴瘤82例、滤泡性淋巴瘤1例、小淋巴瘤细胞淋巴瘤1例),联合化疗者15例(其中弥漫大B细胞淋巴瘤10例、套细胞淋巴瘤2例、B淋巴瘤母细胞淋巴瘤1例、外周T细胞淋巴瘤,非特殊型1例、间变性大细胞淋巴瘤1例),联合放、化疗者19例(其中结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型10例、套细胞淋巴瘤4例、弥漫大B细胞淋巴瘤3例、复发性MALT淋巴瘤1例、经典霍奇金淋巴瘤1例),其余29例为MALT淋巴瘤术后仅予密切随访。

本组患者随访66例,随访时间3mo~9a,其中MALT淋巴瘤患者6例复发,无死亡病例;弥漫大B细胞淋巴瘤患者4例死亡,5例带病生存;套细胞淋巴瘤患者2例死亡,2例带病生存;结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型患者6例死亡;B淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者1例确诊后3mo死亡;经典霍奇金淋巴瘤患者1例带病生存,其余随访患者病情无进展。

3 讨论

近年来,随着对 OAL 临床特征的深入认识和病理学诊断水平的不断提高,OAL 发病率呈现逐年增高趋势,国外文献报道其每年发病率增长 6%~6.5%^[8-10]。2001 年,我院何为民等^[11]研究中收集 20a 内 OAL 患者 80 例,本研究中收集 8a 内 OAL 患者 147 例,OAL 的诊断率明显提高。

OAL 的病理类型复杂,临床特征多样,可以发生在任何年龄段,最常见发病年龄为 50~70 岁,欧美国家女性发病率高于男性^[5,12-13],我国及亚洲其它国家男性发病率高于女性^[11,14-15],最常见的发病部位为眼眶,MALT 淋巴瘤为最常见的病理类型^[3,5,14,16]。本研究纳入的患者发病年龄为 3.5~87(中位数 57)岁,男性居多,与欧美国家发病人群存在差异,分析可能与入种、地域不同相关。本组患者最长病程 10a,为 MALT 淋巴瘤患者,最短病程 20d,为 B 淋巴瘤细胞淋巴瘤患者;单眼发病 126 例,双眼发病 21 例;发病部位以发生于眼眶者最多;病理分型以 MALT 淋巴瘤居首位;129 例患者局限于眼部发病,18 例患者继发或伴发全身其它部位淋巴瘤。根据 WHO“造血和淋巴组织肿瘤性疾病”的分类,OAL 中最常见的类型为 MALT 淋巴瘤。本组患者病理分型以 MALT 淋巴瘤居首位,其次为弥漫大 B 细胞淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型,与相关研究^[14-16]报道一致,但其它类型略有差异,分析可能与入种、地域不同相关,同时病例数量有限也可能影响统计结果。值得注意的是,本组患者中 13 例初诊时为结膜下病变,经影像学检查后,发现病变累及眶内,因此在临床工作中,对首诊结膜下病变的患者,必须进行影像学检查,以明确病变范围,避免漏诊。

OAL 易与眼眶炎性假瘤、甲状腺相关眼病、眼眶淋巴反应增生性病变等疾病混淆。在 OAL 的病理分类及鉴别诊断中免疫组织化学染色检查是重要依据^[17-18]。本组患者中 10 例病理组织学诊断结果为反应性淋巴增生,经免疫组织化学检查后确诊为 MALT 淋巴瘤。Ki-67 增值指数是反映疾病活跃程度的指标之一,与 OAL 预后相关,其高于 30% 时被认为是疾病侵袭性较高和预后差的指标^[19]。本研究中有 15 例患者 ki-67 增值指数高于 30%,病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤、结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型和套细胞淋巴瘤,随访情况表明预后差。

OAL 的治疗策略应依据不同病理类型进行选择。本研究中 MALT 淋巴瘤患者 82 例术后联合放疗,1 例因复发伴全身多处淋巴结浸润联合放疗及化疗,29 例术后仅予密切随访。随访过程中,6 例 MALT 淋巴瘤患者复发,其中 1 例伴全身系统性淋巴瘤,1 例伴肺部受累,无死亡病例。由此可见 MALT 淋巴瘤术后局部放疗和密切随访是减少复发和全身扩散发生的有效治疗策略。

综上所述,OAL 病理类型复杂,发病部位和临床表现多样,临床治疗中应结合临床表现、影像学 and 病理学检查结果进行鉴别诊断,避免漏诊、误诊。此外,OAL 的预后与病理类型密切相关,故其治疗策略应依据病理类型进行合理选择,减少复发和全身扩散发生率,提高患者的生存率和生存质量。

参考文献

- Shields JA, Shields CI, Scartozzi R. Survey of 1 246 patients with orbital tumors and simulating lesions. *Ophthalmology* 2004; 111(5): 997-1008
- Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(1):49-55
- 何彦津, 宋国祥, 丁莹. 3 476 例眼眶占位病变的组织病理分类. *中华眼科杂志* 2002;38(7):396-398
- 游启生, 李彬, 周小鸽, 等. 112 例眼附属器淋巴增生性病变临床组织病理学初步分析. *中华眼科杂志* 2005;41(10):871-876
- Feery JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa; a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):170-184
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC 2001
- Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. World Health Organization classification of the tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IACR 2008
- Özkan MC, Palamar M, Tombuloğlu M, et al. Ocular Adnexal Lymphomas; Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(6):158-160
- Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increasing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(13):936-939
- Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(1):118-130
- 何为民, 罗清礼, 夏瑞南. 114 例眼附属器淋巴增生性病变的病理分析. *中国实用眼科杂志* 2001;19(1):68-70
- Sniegowski MC, Roberts D, Bakhom M, et al. Ocular adnexal lymphoma: validation of American Joint Committee on Cancer seventh edition staging guidelines. *Br J Ophthalmol* 2014;98(9):1255-1260
- Demirci H, Shields CL, Karatza EC, et al. Orbital lymphoproliferative tumors: analysis of clinical features and systemic involvement in 160 cases. *Ophthalmology* 2008;115(9):1626-1631
- Alkatan HM, Alaraj A, El-Khani A, et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disorders in an ophthalmic referral center in Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(3):227-230
- Oh DE, Kim YD. Lymphoproliferative diseases of the ocular adnexa in Korea. *Arch Ophthalmol* 2007;125(12):1668-1673
- Coupland SE, Hellmich M, Auw-Haedrich C, et al. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42(2):130-145
- Coelho Siqueira SA, Ferreira Alves VA, Beitler B, et al. Contribution of immunohistochemistry to small B-cell lymphoma classification. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14(1):1-6
- Mddile S, Coupland SE, Taktak A, et al. Immunohistochemical analysis indicates that the anatomical location of B-cell non-Hodgkin's lymphoma is determined by differentially expressed chemokine receptors, sphingosine-1-phosphate receptors and integrins. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:10
- Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative Index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21(1):133-139