

· 临床研究 ·

47例原发眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤临床特征、治疗及预后分析

柯玉华,李悦,王莉,朱华渊,徐卫*

南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨原发眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(primary ocular adnexal extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, POAML)的临床特征、治疗及预后。方法:对2008年4月—2018年4月于南京医科大学第一附属医院就诊的47例POAML患者的资料进行回顾性分析。结果:47例患者的中位年龄57(32~85)岁,Ⅰ_E期占86%(37例)。41例患者的治疗及随访数据完整。除手术切除活检外,28例(68.3%)接受单纯放疗,4例(9.8%)接受单纯全身治疗(化疗/利妥昔单抗/化疗联合利妥昔单抗),2例(4.9%)接受联合放化疗,7例(17.1%)术后未接受其他治疗。中位随访时间40.5(1~122)个月,3例患者手术后出现疾病复发,无死亡病例。Ⅰ_E期与Ⅳ期患者无进展生存期(progression free survival, PFS)无统计学差异($P=0.624$)。结论:本中心的数据表明POAML临床进展缓慢,预后良好。

[关键词] 眼附属器;黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;临床特征;治疗;预后

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)04-566-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190419

淋巴瘤是眼附属器恶性肿瘤中最常见的病理类型。眼附属器淋巴瘤(ocular adnexal lymphoma, OAL)于1952年由Feinstein和Krause首次报道,二十世纪七十年代,OAL年发病率约为0.28/10万,近40年呈逐渐增长趋势^[1]。

OAL的病理分型以惰性为主,少数为侵袭性。其中,眼附属器黏膜相关组织淋巴瘤是OAL最常见的病理分型^[2]。

西方国家已有原发眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区B细胞淋巴瘤(primary ocular adnexal extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, POAML)的较大队列研究报道,然而,我国针对POAML的报道极少。因此,本研究回顾性收集47例于南京医科大学第一附属医院就诊的POAML患者资料,分析其临床特征、治疗及预后。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入2008年4月—2018年4月于南京医

科大学第一附属医院就诊的POAML患者共47例。诊断标准参考世界卫生组织(WHO)淋巴造血系统肿瘤分类标准^[3]。

收集患者的性别、年龄、ECOG体能状态(performance status, PS)评分、症状、体征、原发病部位、实验室检查[血常规、乳酸脱氢酶(LDH)、免疫球蛋白测定、血清免疫固定电泳、血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、乙肝两对半、乙肝病毒-DNA定量]、影像学资料、治疗方案及预后。

依照Ann Arbor标准进行分期。根据黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤国际预后指数(MALT-IPI)进行预后分层,年龄 ≥ 70 岁、Ann Arbor分期Ⅲ或Ⅳ、血清LDH水平 $>$ 正常均为预后的不利因素,每个不利因素计1分,得分0分为低危,1分为中危, ≥ 2 分为高危^[4]。

1.2 方法

所有患者根据治疗方式不同分为4组:单纯手术治疗、手术联合放疗、手术联合全身治疗(免疫治疗/化疗/免疫化疗)以及手术联合放化疗。疗效评估参考非霍奇金淋巴瘤Lugano缓解标准^[5],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)和病情进展(progressive disease, PD)。CR率和PR率之和为

[基金项目] 国家自然科学基金(81770166)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei0484@jsoh.org.cn

总缓解率(objective response rate, ORR)。

本研究中无进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为确诊时间至疾病复发、患者死亡或末次随访时间。总生存时间(overall survival, OS)定义为从疾病确诊时间到死亡(任何原因)或末次随访的时间。

1.3 统计学方法

应用Graphpad Prism 6.0软件进行统计学分析, Kaplan-Meier法绘制生存曲线, Log-rank检验进行单因素生存分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线临床特征

47例POAML患者中位年龄57(32~85)岁, 其中男33例(70.2%), 女14例(29.8%)。其余临床特征详见表1。

患者就诊常见症状包括: 眼球突出、运动受限、眼部胀痛、视物模糊、结膜充血、眼睑下垂。眼眶为最常见的原发部位(68.1%, 32/47例), 其次为眼睑(19.1%, 9/47例)和结膜(19.1%, 9/47例), 泪腺及泪囊受累少见。其中, 4例伴眼附属肌病变(8.5%, 4/47例), 2例为双侧病变(4.3%, 2/47例)。

疾病以早期为主, I期37例(86.0%), III期2例(4.7%), IV期4例(9.3%), 4例患者未行全身影像学或骨髓检查, 无法确定分期。患者体能状况普遍较好, ECOG PS评分多为0分(95.7%, 45/47例)。危险分层以低中危为主(93%, 40/43例)。

本组中, 1例(2.2%, 1/45例)初诊时LDH升高, 7例(16.7%, 7/42例) β 2-MG升高; 9.5%(4/42例)患者骨髓受累; 18.2%(8/44例)既往感染乙型肝炎病毒, 慢性乙型肝炎病毒携带者9.1%(4/44例), 2例(4.5%, 2/44例)患者HBV-DNA检测结果阳性(>500 U/mL); 40.0%(11/29例)伴有甲状腺功能相关指标异常, 1例可诊断为慢性自身免疫性甲状腺炎(桥本氏甲状腺炎); 34.9%(14/43例)伴高球蛋白血症, 其中25.6%(11/43例)表现为IgM升高; 1例单克隆IgM- κ 为阳性。

2.2 治疗方案及预后

47例患者中治疗及随访数据完整的共41例。其中7例行单纯手术治疗, 28例行手术联合放疗, 以上35例患者均达到PR及以上缓解; 4例接受全身治疗(化疗/利妥昔单抗/化疗联合利妥昔单抗), 1例因高龄、无法耐受化疗而选择利妥昔单抗单药治疗, 其余3例分别行R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、表

表1 POAML患者的基线临床特征

临床特征	例数	比例(%)
累及部位		
结膜	9	19.1
眼眶	32	68.1
眼睑	9	19.1
眼附属肌	4	8.5
泪腺或泪囊	3	6.4
双侧累及	2	4.3
分期		
I	37	86.0
III	2	4.7
IV	4	9.3
ECOG PS评分		
0分	45	95.7
≥ 1 分	2	4.3
MALT-IPI评分		
0分	34	79.1
1分	6	14.0
≥ 2 分	3	7.0

柔比星、长春地辛、泼尼松)、CHOP(环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、泼尼松)和FC(氟达拉滨、环磷酰胺)方案治疗, 此4例患者均获得PR及以上缓解; 2例患者接受手术联合放疗, I_E期1例, IV期1例, 术后分别接受4个周期CHOP方案和4个周期R-CHOP方案化疗, 化疗后评估疾病稳定, 行患眼放疗, 病情获得PR。

中位随访40.5(1~122)个月, 总生存率100%。3例I_E期接受单纯手术治疗的患者分别在手术后第24、25、30个月出现病情进展, PFS率89.3%(图1)。

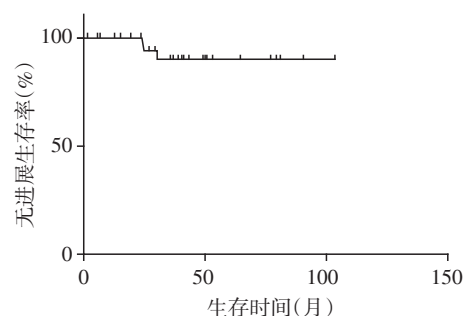


图1 41例POAML患者的无进展生存Kaplan-Meier曲线

3 讨论

淋巴瘤是成人原发眼附属器恶性肿瘤中最常见的类型, OAL主要累及结膜、眼眶、眼睑、泪腺和泪囊。病理类型中以MALT淋巴瘤发病比例最高,

约占62%,其次是滤泡淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤,其他类型少见^[6]。本中心此次报道了47例POAML,是目前国内相对较大规模关于POAML的回顾性研究。

本中心POAML队列中位发病年龄57岁,男女比例2.4:1,与日本、韩国等亚洲国家的报道数据相近。西方国家报道POAML的发病年龄在65岁左右,以女性多发,男:女=1:1.5^[7-9]。提示在POAML的发病年龄及性别构成上,亚洲国家与西方国家存在较为明显的差异。

文献报道眼附属器淋巴瘤最常累及眼眶(40%~56%),双侧累及约7%~24%,骨髓受累约2%~8.6%,本队列与之相符^[7-10]。多数患者初诊时病灶局限,本中心I_E期患者占86.1%(37/43例),低中危为主。仅1例患者有B症状(不明原因发热>38℃,夜间盗汗,或诊断6个月内体重减轻>10%),LDH和β2-MG水平升高的比例较低,与POAML的惰性临床过程相符。4例患者除眼部局限性病变外还伴有骨髓受累,故分期从I期提升至IV期,治疗后均达PR及以上缓解,PFS与疾病早期患者没有统计学差异($P=0.624$)。Desai等^[7]报道骨髓受累与患者预后无明显相关性,进而提出骨髓活检对POAML患者的分期可能不是必要的。

POAML目前较为公认的发病机制为慢性炎症或自身免疫紊乱产生持续的抗原刺激,形成局部反应性的淋巴组织增生,持续的慢性抗原刺激引起基因不稳定,导致正常淋巴样细胞恶性克隆增殖,转化为MALT淋巴瘤^[11]。本中心40.0%(11/29例)初诊患者伴有甲状腺检测指标异常,其中1例为慢性自身免疫性甲状腺炎(桥本氏甲状腺炎)。Nutting等^[12]报道的OAML队列中,甲状腺疾病发病率达5%。与正常人群对照相比,自身免疫性甲状腺疾病患者更易罹患MALT淋巴瘤,这也再次提示了自身免疫紊乱在POAML发病机制中的重要作用。

POAML患者通常经手术切除病灶后病理确诊,同时单纯手术也可作为治疗手段。本中心7例单纯手术患者,3例复发,中位复发时间为25个月,其中2例出现对侧的新发病灶,而手术联合其他治疗手段如放疗、化疗的患者中无进展或复发。因此,我们建议POAML患者术后追加放疗或化疗作为巩固治疗,可降低疾病复发率。

放疗作为术后巩固治疗的有效率高,I_E期POAML患者手术联合放疗的缓解率达85%~100%,10年OS率大于90%,长期随访PFS率较高(10年:

70%)^[7-10]。本中心患者接受放疗的中位剂量为34(32~55)Gy,手术联合放疗组患者ORR达100%(28/28例),中位随访40(1~81)个月,无复发,放疗相关不良反应发生率低(白内障1例,干眼症1例,视力下降1例)。放疗的最佳剂量目前尚未达成共识,提高放疗剂量可减低复发率,但放疗相关不良反应发生率相应提高。有报道表明,采用晶体遮挡、限制放疗剂量至25~30 Gy等措施可在保证放疗疗效同时降低放疗相关白内障的发生率^[13-14]。

手术联合全身治疗可取得较好缓解,复发率低。Ma等^[15]报道局限期(I~II_{E1}期)POAML术后接受全身治疗组和放疗组患者5年的无事件生存率(event free survival, EFS)(94.4% vs. 96.0%, $P=0.250$)和OS率(100% vs. 96.3%, $P=0.511$)无显著统计学差异,提示化疗对于局限期POAML的疗效不亚于放疗。Kim等^[16]报道POAML患者有复发高危因素(原发部位非结膜、双眼累及)时,手术联合化疗可能降低远处复发率。同时化疗也避免了放疗相关的眼部并发症。本中心有4例III~IV患者在手术后选择了化疗/免疫化疗,病情均达到了PR及以上缓解,截至随访终点无疾病进展。

手术联合放化疗不改善OS。Ma等^[15]进一步研究II_{E2}~IV期患者全身治疗后联合放疗组与不联合放疗组相比,5年EFS率(80.0% vs. 61.7%, $P=0.388$)和OS率(80.0% vs. 80.0%, $P=0.721$)均无统计学差异。本中心全身治疗通常应用于多部位受累的POAML患者,当眼部病变未达PR时追加放疗。

Annibaldi等^[17]报道了6例I~II_E期POAML患者接受利妥昔单抗单药治疗的研究,ORR为100%,4例(67%)CR,2例(33%)PR。其他报道利妥昔单抗单药治疗早期POAML,ORR 87.5%~100%,CR率36%~100%,但研究样本量小,均少于10例。晚期(III~IV)患者相关研究目前鲜有报道。本中心1例IV期患者因高龄体能差、合并基础疾病多,目前已接受利妥昔单抗单药治疗4次,达到PR,长期疗效仍待继续随访。

总之,POAML是一种惰性淋巴瘤,疾病进展缓慢,预后普遍较好。目前我国尚缺少较大队列研究。本中心POAML患者临床特征与亚洲其他国家相关报道相似,但与西方人群存在差异。标准治疗方案尚未达成共识,建议手术后至少追加一种巩固治疗方案,降低复发率。

[参考文献]

[1] Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increas-

- ing incidence of ocular non-hodgkin lymphoma[J]. J Natl Cancer Inst,2006,98(13):936-939
- [2] Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(1-2):118-130
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2017: 261-262
- [4] Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index [J]. Blood, 2017, 130(12): 1409-1417
- [5] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068
- [6] Verdijk RM. Lymphoproliferative tumors of the ocular adnexa [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(2): 132-142
- [7] Desai A, Joag MG, Lekakis L, et al. Long term course of patients with primary ocular adnexal malt lymphoma: a large single institution cohort study [J]. Blood, 2017, 129(3):324-332
- [8] Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: A long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(3):650-654
- [9] Nam SW, Woo KI, Kim YD. Characteristics of primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma in Korea: conjunctiva versus other ocular adnexa [J]. Br J Ophthalmol 2018, 102(4):502-508
- [10] Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa [J]. Blood, 2009, 114(3): 501-510
- [11] Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, et al. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type[J]. Semin Cancer Biol, 2014, 24:33-42
- [12] Nutting CM, Shahdesai S, Rose GE, et al. Thyroid orbitopathy possibly predisposes to late-onset of periocular lymphoma[J]. Eye(Lond), 2006, 20(6):645-648
- [13] Platt S, Zahrani YA, Singh N, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of ocular adnexa: Outcomes following radiation therapy [J]. Ocul Oncol Pathol, 2017, 3(3): 181-187
- [14] Fukutsu K, Kase S, Ishijima K, et al. The clinical features of radiation cataract in patients with ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1):95
- [15] Ma WL, Yao M, Liao SL, et al. Chemotherapy alone is an alternative treatment in treating localized primary ocular adnexal lymphomas [J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 81329-81342
- [16] Kim SY, Yang SW, Lee WS, et al. Frontline treatment with chemoimmunotherapy for limited-stage ocular adnexal MALT lymphoma with adverse factors: a phase II study [J]. Oncotarget, 2017, 8(40):68583-68590
- [17] Annibali O, Chiodi F, Sarlo C, et al. Rituximab as single agent in primary MALT lymphoma of the ocular adnexa [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(1):895105
- [收稿日期] 2018-11-26

欢迎投稿 欢迎订阅