

眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤的治疗进展

伍 宇(综述), 张九明(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2014210)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院眼科

作者简介: 伍 宇(1979-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 眼眶病及玻璃体视网膜疾病的诊治。E-mail: 76599329@qq.com

通讯作者: 张九明(1966-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 眼眶病的诊治及眼整形等。E-mail: wwj617@163.com

[摘要] 眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤是一类恶性程度低的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤, 可发生在结膜、泪腺、眼眶和眼睑等多个部位, 不仅影响到眼的正常功能, 而且大大降低了患者的生活质量。目前的治疗方法主要有手术切除、放疗、化疗、根除鹦鹉热衣原体(Cps)的抗生素治疗及免疫治疗等。该文对眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤的治疗进展作一综述。

[关键词] 眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤; 放疗; 化疗; 免疫疗法

[中图分类号] R 733.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)07-0659-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.07.32

Treatment progress of ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma WU Yu, ZHANG Jiuling. Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a class of low malignant B cell non Hodgkin's lymphoma, which occurs in many parts of the human body, such as conjunctiva, lacrimal gland, eye and eyelid. It affects not only normal function of eyes, but also the quality of life. The current treatment methods include surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, antibiotic to eradicate Chlamydia psittaci(CPS), and immune therapy. In this paper, we review the treatment progress of ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.

[Key words] Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; Radiotherapy; Chemotherapy; Immunotherapy

眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT lymphoma)是一类恶性程度低的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 可发生在结膜、泪腺、眼眶和眼睑等多个部位, 不仅影响到眼的正常功能, 而且大大降低了患者的生活质量。近年来, 国内外许多学者对眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤(ocular adnexal MALT lymphoma, OAML)的研究有了新的认识, 治疗方式也有所改进。目前 OAML 的治疗方式有手术切除、放疗、化疗、根除鹦鹉热衣原体的抗生素治疗及免疫治疗等。本文对 OAML 的治疗进展进行综述。

1 手术切除

手术切除肿块做活组织检查, 是眼附属器淋巴

瘤的必要诊断步骤, 其主要目的是为了明确诊断。由于 MALT 淋巴瘤生物学行为相对惰性, 目前有研究认为活检或手术切除后不需要进一步治疗。Tanimoto 等^[1]曾经对低度恶性 OAML 患者进行长期随访, 结果显示, 5 年、10 年和 15 年的总生存率与术后立即接受其他治疗的结果相似^[2]。宁丰等^[3]研究的 21 例患者中, 13 例(61.9%)患者肿块完整切除, 术后未给予治疗, 中位随访 14(5~38)个月后, 所有患者仍处完全缓解状态。

2 放疗

放疗是 OAML 的传统治疗方法, 有关放疗的效果及预后有多报道。MALT 淋巴瘤放疗局部防治率可达到 86%~100%, 局部复发率在 0%~15%之间^[4]。OAML 患者的放疗无统一的放射剂量, 国内有

学者推荐 30 Gy 为最佳放射剂量^[5]。Tran 等^[6]研究显示 24 ~ 25 Gy 放疗剂量可为眼眶边缘区淋巴瘤提供高的局部控制率,而且并发症发生率低。Fasola 等^[7]研究表明用 2 Gy × 2 低剂量辐射治疗眼附属器 NHL 有高的反应率和持久的局部控制率,在局部区域复发的情况下可选择再次放疗;眼眶辐射耐受性良好,仅轻度急性副作用(干眼症、结膜炎、暂时眶周水肿),30% 的照射点没有任何长期毒性。放疗副反应包括急性中度皮肤或结膜反应、白内障、干眼症、青光眼等。文献对并发症发生率的报道不一,往往与放疗剂量有关。副反应的出现与放疗剂量有相关性,放疗剂量 > 30 Gy 组的并发症例数明显多于放疗剂量 ≤ 30 Gy 组。

3 化疗

研究表明低度恶性淋巴瘤没有化疗的适应证,但是,对于高度恶性的肿瘤或低、中度恶性肿瘤有全身表现时,化疗有显著的作用^[8]。高度恶性的肿瘤可使用标准的 CHOP 方案。而对于临床较常见的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,治疗方案可采用改良利妥昔单抗联合 CHOP 方案,可显著提高患者的生存率,减少化疗的毒副反应。

4 抗生素疗法

鹦鹉热衣原体持续感染、长期慢性刺激,与眼及附属器淋巴瘤发生有关,为采用根治性抗生素治疗提供了理论基础。但当前研究结果表明抗生素疗效差异很大。为了评估抗生素治疗 OAML 的长期疗效,不仅需要科学合理的客观指标,而且需要根据组织学分类不同而分别评估,还需要有更长时间的随访。

5 免疫疗法

OAML 的免疫疗法包括干扰素和利妥昔单抗。 α -干扰素病变区注射是一种相对简单快速的治疗方式,已应用于结膜淋巴瘤的治疗。Blasi 等^[9]报道,对结膜 MALT 淋巴瘤患者用 α -干扰素结膜下病变注射治疗一个周期后 75% 患者都得到完全缓解,25% 患者经过增加治疗周期都得到完全缓解。利妥昔单抗是一种抗 CD20 嵌合单克隆抗体,与 B 淋巴细胞抗原 CD20 特异性结合,被广泛用于治疗 B 细胞淋巴瘤,可以单独使用或与化疗联合应用。国内外大量的临床研究表明在 B 细胞淋巴瘤患者中,利妥昔单抗联合化疗与单一化疗相比,在反应率、无进展生存以及总生存上都有显著提高;田昱平等^[10]通过 Meta 分析也证实了这点。对于复发和难治性 B 细胞淋巴瘤患者,Johnston 等^[11]认为用利妥昔单抗治疗,加或不加化疗,均可得到高的总体反应率。杨

凌志等^[12]将 78 例初治惰性淋巴瘤患者随机分成氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 地塞米松(FCD)组和环磷酰胺 + 长春新碱 + 表阿霉素 + 强的松(CHOP)组,根据患者的经济状况加用利妥昔单抗(R-FCD 组和 R-CHOP 组),完成最少 4 个疗程化疗方案;结果含利妥昔单抗的方案能明显提高完全缓解率,并能延长无疾病进展生存时间。朱剑梅^[13]将弥漫大 B 细胞性淋巴瘤患者随机分成两组,其中给予利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗的实验组有效率明显高于仅用单纯的 CHOP 方案化疗的对照组,认为利妥昔单抗与 CHOP 方案联合治疗弥漫大 B 细胞性淋巴瘤临床效果显著,值得临床上进一步推广应用。然而静脉注射利妥昔单抗存在以下不足之处:一是多数患者用药后出现发热、寒颤、低血压、皮疹、肢体麻木等全身不良反应^[14];二是静脉注射药物剂量大,导致患者医疗费用较高。于是有学者提出局部瘤体内注射利妥昔单抗的方法,首先在皮肤淋巴瘤取得了良好的效果。Peñate 等^[15]的多中心研究中,利妥昔单抗每个病灶累积剂量中位数为 60 mg (13 ~ 270 mg),每例患者累积剂量中位数为 150 mg (20 ~ 360 mg);完全缓解率、部分反应率分别为 71% 和 23%;每个病变 10 mg 利妥昔单抗完全缓解的中位时间为 8 周;中位无病生存期为 114.1 周;记录不良反应 19 例,最常见的是局部注射部位疼痛。对于眼附属器淋巴瘤,因其肿瘤通常较局限,且多数为单一瘤体,更适合局部注射治疗,国外已经开始尝试瘤体内注射利妥昔单抗治疗,并且取得了较好的效果。Savino^[16]和 Laurenti^[17]等的研究中 5 例患者接受利妥昔单抗与 2% 罗哌卡因 4 次瘤内的注射(每周注射 1 次),2 例患者获得眶内病变完全缓解;2 例患者在诱导治疗后显示不完全缓解,并继续按计划不断增加利妥昔单抗剂量,最后获得主观症状的缓解;1 例患者第一次注射后没有达到肿瘤缩小改全身系统治疗。除了注射点疼痛外,没有患者出现其他副作用,表明局部应用利妥昔单抗治疗 OAML 是安全和有效的治疗选择。Ferreri 等^[18]将 2 例难治性系统性结膜相关淋巴瘤患者和 1 例难治性复发滤泡性眼睑淋巴瘤的患者列入研究,方法:患者接受每周 4 次的瘤内注射,接着用未经稀释利妥昔单抗与 2% 利多卡因每月注射 6 次,结果显示瘤内注射利妥昔单抗是治疗球结膜的边缘区和滤泡性淋巴瘤的一种耐受性良好的方法。但是,有些接受利妥昔单抗联合化疗的病例发生了乙型肝炎病毒重新激活,因此接受利妥昔单抗治疗的患者在开始治疗前都必须进行乙型肝炎

病毒检查。综上所述,干扰素和利妥昔单抗在眼部淋巴瘤的治疗效果明确,并发症较少。

6 放射免疫治疗

放射免疫治疗是将单克隆抗体与放射性核素相结合,定向导入体内,不仅能够直接杀死表达抗原的淋巴瘤细胞,还能够通过放射杀伤效应杀死周围细胞。目前大多数核素标记的抗体针对的靶抗原都是 CD20,标记 CD20 的放免制剂主要有 Y-90 ibritumomab tiuxetan(Zevalin)和 I131-tositumomab(Bexxar)两种。Hoffmann 等^[19]研究表明应用 90Y-ibritumomab tiuxetan(Zevalin)治疗 MALT 淋巴瘤是安全有效的。Buchegger 等^[20]的临床试验表明单独使用 I131-tositumomab 治疗复发的 NHL 患者后 50% 患者无病生存中位数时间长达 9.8 年。放射免疫疗法在加大对肿瘤细胞放射剂量的同时减少了对周围器官的损害,因此可以治疗 OAML。

7 结语

综上所述,OAML 的治疗方法多种多样,单纯放疗、手术以及两者结合仍是目前大多数眼科和肿瘤科医师治疗大多数眼附属器淋巴瘤的主要方法。对于易于随访观察、位置浅表的低恶性程度淋巴瘤,也可以不进行任何治疗,只需静观随访;高度恶性和有全身侵犯的患者则需要联合化疗;在明确眼附属器淋巴瘤与鹦鹉热衣原体感染相关性后,可考虑抗生素治疗;免疫治疗和放射免疫治疗的出现为眼科医师提供了新的治疗方法,目前需要大样本试验研究,从而得出治疗 OAML 的最佳治疗方案。

参考文献

- 1 Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(1): 135–140.
- 2 Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up study of 114 patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(5): 337–344.
- 3 宁 丰,叶 进,魏立强,等.眼附属器黏膜相关淋巴样组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 21 例临床特征及疗效分析[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10): 784–787.
- 4 纪庆峰,蔡季平.眼附属器淋巴瘤的治疗[J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(9): 931–934.
- 5 阴 洁.眼附属器黏膜相关性淋巴瘤组织淋巴瘤放射治疗的临床研究[D]. 第二军医大学, 2010.
- 6 Tran KH, Campbell BA, Fua T, et al. Efficacy of low dose radio-

- therapy for primary orbital marginal zone lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(3): 491–496.
- 7 Fasola CE, Jones JC, Huang DD, et al. Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5): 930–935.
- 8 刘 锐,秦 伟.眼眶恶性淋巴瘤的诊断治疗进展[J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(4): 321–323.
- 9 Blasi MA, Tiberti AC, Valente P, et al. Intralesional interferon-α for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term results[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(3): 494–500.
- 10 田昱平,姚亚洲,彭 飞.利妥昔单抗联合常规化疗治疗 B 细胞淋巴瘤随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(1): 63–69.
- 11 Johnston A, Bouafia-Sauvy F, Broussais-Guillaumot F, et al. Retreatment with rituximab in 178 patients with relapsed and refractory B-cell lymphomas: a single institution case control study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(3): 399–405.
- 12 杨凌志,吴 林,王 昭.惰性淋巴瘤不同化疗方案的比较研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2011, 10(5): 324–326, 329.
- 13 朱剑梅.利妥昔单抗与 CHOP 方案共同应用于弥漫大 B 细胞性淋巴瘤治疗中的效果[J]. *中国卫生产业*, 2012, 9(34): 20–21.
- 14 史 吟.利妥昔单抗不良反应文献分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(21): 15–16.
- 15 Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(1): 174–179.
- 16 Savino G, Battendieri R, Balia L, et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(8): 1565–1567.
- 17 Laurenti L, De Padua L, Battendieri R, et al. Intralesional administration of rituximab for treatment of CD20 positive orbital lymphoma: safety and efficacy evaluation[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(5): 682–684.
- 18 Ferreri AJ, Govi S, Colucci A, et al. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(1): 24–28.
- 19 Hoffmann M, Troch M, Eidherr H, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan (zevalin) in heavily pretreated patients with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(1): 42–45.
- 20 Buchegger F, Antonescu C, Helg C, et al. Six of 12 relapsed or refractory indolent lymphoma patients treated 10 years ago with 131I-tositumomab remain in complete remission[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6): 896–900.

[收稿日期 2015-10-12][本文编辑 谭 毅 刘京虹]