

## 眼眶淋巴瘤的临床特点及诊断进展

孙梅 综述 马建民 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 马建民, Email: jmama@sina.com

**【摘要】** 眼眶淋巴瘤(OLs)是眼部淋巴瘤常见的类型。该病是一种结外恶性肿瘤,既可原发于眼眶,也可全身淋巴瘤继发眼眶受累。OLs 多发于女性,通常表现为单侧眼球突出和眶周肿胀。惰性病变的症状持续时间较长,而侵袭性病变往往发展较快还可伴有疼痛和炎症反应。当肿瘤累及眶内不同组织时可出现上睑下垂、复视以及视力障碍等症状。其临床特征和影像学表现均不具有特异性,需与多种眼眶疾病鉴别。因此,当患者出现某些非特异性眼眶症状时,需行眼眶 CT、MRI 等影像学检查以了解眼眶内情况,再行进一步手术活检,以早期确诊。目前,OLs 诊断的金标准是组织病理学检查,其分型分期则依赖于免疫组织化学分析和 PET-CT。疾病的临床分期直接影响治疗方案的制定和预后结果,因此一旦确定诊断并完成 OLs 的分型分期即可尽早制定合适的治疗方案。本文对近年来 OLs 的临床表现及诊断相关研究进行综述,以期进一步了解该病并为临床工作提供参考。

**【关键词】** 眼眶; 淋巴瘤; 症状; 病理学; 影像学; 分期; 诊断

**基金项目:** 北京市自然科学基金(7222025); 北京市医院管理中心登峰人才计划(DFL20190201); 北京市科技新星计划交叉合作课题(20220484218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200209-00055

### Clinical features and diagnostic progress of orbital lymphoma

Sun Mei, Ma Jianmin

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology & Vision Science Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmama@sina.com

**【Abstract】** Orbital lymphomas (OLs) are the common types of ocular lymphomas. The disease is an extranodal malignant tumor, which can be either primary orbital or secondary to orbital involvement of systemic lymphoma. OLs are more common in women and usually present with unilateral eyeball protrusion and periorbital swelling. The symptoms of indolent lesions last longer, while the rapid development of invasive lesions is often accompanied by pain and inflammation. Symptoms such as ptosis, diplopia and visual impairment can also occur when the tumor involves different tissues in the orbit. The clinical features and imaging findings of OLs are not specific, so OLs need to be identified with a variety of orbital diseases. Therefore, when patients have certain non-specific orbital symptoms, orbital CT, MRI and other imaging examinations are required to check the orbital situation. Further surgical biopsy should be performed to confirm the diagnosis at an early stage. The current gold standard for the diagnosis of OLs is histopathological examination, and its classification and staging depend on immunohistochemical analysis and PET-CT, respectively. The clinical staging of the disease directly affects the development of the treatment plan and the prognostic outcomes, so once the diagnosis is confirmed and the staging of OLs is completed, the appropriate treatment plan can be formulated as soon as possible. This article reviews the clinical manifestations and diagnosis of OLs in recent years to further understand the disease and provide a reference for clinical work.

**【Key words】** Orbit; Lymphoma; Symptom; Pathology; Imaging; Staging; Diagnosis

**Fund program:** Natural Science Foundation of Beijing (7222025); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20190201); Beijing Nova Program (20220484218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200209-00055



眼眶淋巴瘤 (orbital lymphomas, OLs) 是一种结外恶性肿瘤。同其他部位的淋巴瘤相似,该病起源于 T 淋巴细胞或者 B 淋巴细胞。近几十年来,OLs 的发病率明显逐步升高。但其临床症状和体征不具有特异性,与许多其他眼眶疾病的表现相重叠,极易导致诊断延误,而未及时诊治的 OLs 患者仍可出现视力丧失<sup>[1]</sup>。目前研究对眼眶淋巴瘤的界定范围尚存在分歧。本文根据相关文献将眼眶定义为眶隔后空间,所探讨 OLs 范围包括累及泪腺、眼外肌、眶脂肪以及视神经等在内的淋巴瘤,而不包括累及眼球、眼睑、结膜和泪囊的眼部淋巴瘤。虽然任何类型的淋巴瘤都可发生在眼眶,但 OLs 几乎都是非霍奇金型,霍奇金淋巴瘤在眼眶肿瘤中非常罕见,故这里不再讨论。本文对近年来 OLs 的临床表现及诊断相关研究进行综述,以期对 OLs 的早期诊断和治疗提供参考。

## 1 OLs 临床表现及特征

### 1.1 OLs 双眼受累情况

OLs 通常是单侧病变,双眼受累较为少见<sup>[2]</sup>。Olsen 等<sup>[3]</sup>的研究也证实了这一观点。该研究发现绝大多数 B 细胞淋巴瘤 (约占 90%) 和 T 细胞淋巴瘤 (约 92%) 都是单眼发病,如结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 (extranodal marginal zone lymphoma, EMZL)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphomas, FL)、浆细胞淋巴瘤和 Burkitt/Burkitt 样淋巴瘤,通常都为单侧病变。但也存在例外,如套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 患者则通常表现为双眼受累<sup>[3-4]</sup>。

### 1.2 OLs 症状及体征

OLs 通常发生于 60~70 岁,女性略多于男性<sup>[5]</sup>。但不同亚型 OLs 的性别分布特点不同,如 MCL 好发于男性<sup>[4]</sup>,而 EMZL 和 FL 则较多见于女性<sup>[3,6]</sup>。OLs 常见的症状是眼球突出、局部肿块及眶周肿胀,但该症状不具有特异性<sup>[5,7]</sup>。其临床表现常根据病变累及部位和组织学亚型的不同而有所差异<sup>[8]</sup>。

当 OLs 累及眶前上部或泪腺时临床症状主要与肿瘤的占位效应有关,患者除可表现为局部肿块或肿胀外,亦可伴有上睑下垂或出现眼球移位<sup>[9]</sup>;当眼外肌受累时可出现眼球运动受限或复视,其中上直肌受累常见<sup>[10]</sup>;而球后间隙、视神经受累则可以出现明显视力下降或突眼<sup>[11]</sup>。

OLs 的临床症状还与淋巴瘤组织学亚型有关。惰性病变常表现为生长缓慢的无痛性可移动肿块,通常位于眶前部,可导致眼球移位或眶周肿胀<sup>[12]</sup>。EMZL 是常见的惰性 OLs 亚型。除 EMZL 外,惰性淋巴瘤还包括 FL 和淋巴浆细胞性淋巴瘤。而侵袭性 OLs 则可快速浸润眼眶组织,其位置相对靠后,常可扩散至骨骼、脑、鼻窦、远处的淋巴结以及其他器官<sup>[3]</sup>。具有系统性淋巴瘤、白血病、人类免疫缺陷病毒感染或使用免疫抑制剂的患者更易出现该亚型 OLs<sup>[13-14]</sup>。同时,在此类人群中除出现眼部症状外,亦可伴发“B 组”症状 (即为其他全身系统症状),如发热、盗汗或体质量下降<sup>[15]</sup>。常见的侵袭性 OLs 是 DLBCL 和 MCL,其他较少见的侵袭性淋巴瘤包括 T 细胞或 NK 细胞淋巴瘤 (natural killer T-cell lymphoma, NK-TL)。

有文献报道,部分 OLs 患者还伴有疼痛和炎症反应,可出现异物感等眼部不适症状,而疼痛和炎症往往也与侵袭性淋巴瘤有关<sup>[16-18]</sup>。因此,基于 OLs 多变的临床表现,当患者出现上述症状和体征时,需谨慎考虑 OLs 的可能。

### 1.3 OLs 症状持续时间

OLs 患者的症状持续时间 (即症状出现的时间与来院就诊的时间间隔) 变化较大,该时间长短主要取决于淋巴瘤组织学亚型<sup>[8]</sup>。一般低级别淋巴瘤亚型 (即细胞更新率低的恶性细胞克隆产生的惰性淋巴瘤) 症状持续时间较长。如在 Olsen 等<sup>[3]</sup>开展的 OLs 相关回顾性研究中,EMZL、FL 以及小淋巴细胞性白血病/慢性淋巴细胞性白血病的症状持续中位时间分别为 6.5、24 和 18 个月。而高级别 OLs 由于具有较强的侵袭性,肿瘤生长速度较快,因此会更早地引起患者机体不适<sup>[19]</sup>。其症状持续时间仅为几周至几个月,甚至最快仅有几天的眼部不适主诉。如作为目前已知人类中生长较快肿瘤之一的 Burkitt 淋巴瘤,其肿瘤细胞倍增时间为 24~26 个小时,可较快引起患者不适<sup>[20]</sup>。但由于临床上一些 OLs 患者早期被诊断为眶蜂窝组织炎,一定程度上也影响了该病的症状持续时间<sup>[21]</sup>。

### 1.4 OLs 原发性和继发性病变

OLs 可分为原发性和继发性,但在某些情况下很难确定出现在眼眶的淋巴瘤是原发于眶内,还是其他部位的淋巴瘤扩散至眶中。综合参考目前已发表的 OLs 相关文献,原发性 OLs 的诊断标准总结如下:(1) 经活检证实仅有眼眶作为唯一结外受累部位的 OLs,且无任何并发系统性淋巴瘤的证据;(2) 无既往淋巴瘤病史。继发性 OLs 则为全身性淋巴瘤伴继发性眼眶受累,或存在既往淋巴瘤病史<sup>[3,22]</sup>。目前发现大多数眼眶 B 细胞淋巴瘤是原发性疾病<sup>[12]</sup>,而 T 细胞淋巴瘤在两者之间无显著差异<sup>[3]</sup>。但 NK-TL 多为继发性病变,大部分眼眶 NK-TL 是由原发于鼻腔或周围鼻窦的淋巴瘤局部侵入眼眶而引起的<sup>[23]</sup>。

## 2 OLs 临床诊断进展

随着肿瘤精准靶向治疗时代的到来,需要我们逐步提高对 OLs 的准确诊断。如上所述,OLs 的临床症状不具有典型性,因此当患者出现某些非特异性眼眶症状时,需对患者进行影像学检查,了解肿瘤的大小及位置,再行进一步早期手术活检,有助于早期确诊。一旦确定诊断并完成 OLs 的分期评估,应及时制定合适的治疗方案。同时,除完善眼科相关诊察外,还需详细了解患者的既往病史,如恶性血液病、自身免疫性疾病或甲状腺眼病等与 OLs 相关的情况,以协助评估病情。

### 2.1 OLs 影像学检查

近年来,关于 OLs 影像学表现的研究较多,其中眼眶 CT、MRI 以及 B 型超声等技术可协助确定肿瘤的大小、部位以及性质,具备一定的临床参考价值。目前全身正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 也在该病的诊断中起到重要作用,尤其对疾病的分期评估更具有价值。

**2.1.1 眼眶 CT** 眼眶 CT 常用来确定 OLs 的部位及其与周围组织的关系和强化情况。OLs 常累及眶前外上方,其次是内上

方,眶下方受累较少见<sup>[16-17]</sup>。肿瘤组织可沿肌锥外脂肪间隙向肌锥内间隙侵犯<sup>[24-25]</sup>,而病变浸润范围根据淋巴瘤亚型不同有所差异。低级别 OLs 在眼眶 CT 上表现为围绕正常眼眶结构,如眼球、眼外肌或眼眶壁生长的边界清楚、密度均匀的眶内占位性病变,通常不伴眼球压陷、眶骨的侵蚀或重塑,极少数可引起邻近骨质轻微破坏<sup>[26]</sup>。在病变邻接眶脂肪处可呈现条纹状轮廓,这与病灶对微筋膜结构的不均匀浸润有关。惰性病变有时也可呈多灶性或双侧受累。高级别 OLs 在眼眶 CT 上表现为浸润性肿块,如 DLBCL、MCL 以及部分转化为高级别淋巴瘤的 FL 通常肿瘤体积较大并且密度多不均匀<sup>[27]</sup>,可引起眶周骨质的侵蚀破坏,亦可侵入与眼眶相邻的颅内、鼻窦或皮肤等组织结构<sup>[26]</sup>。

眼眶 CT 具有较好的解剖定位作用,可清楚显示病灶与眶骨结构关系,利于手术入路设计,以保护重要的眶内组织,减少手术创伤。同时,治疗后行 CT 复查可评价治疗效果,以随访淋巴瘤的复发情况。

**2.1.2 眼眶 MRI** MRI 是 OLs 影像学诊断的金标准。眼眶 MRI 对软组织的分辨率较高,既能避免不必要的 X 射线放射损伤,又可显示病变的眶外侵犯情况及中枢神经系统受累情况。同时,该检查对巩膜受累敏感性较高<sup>[28]</sup>,但显示骨质改变情况欠佳。OLs 在眼眶 MRI 中通常表现为光滑均匀的眶内肿块包绕眼球或眼外肌及视神经生长,不会压迫或直接侵犯眼球壁,眼球不变形,眼环无增厚<sup>[29]</sup>。T1 和 T2 加权像与眼外肌呈等信号或 T2 加权像稍高信号<sup>[30-31]</sup>。泪腺和眶前部为 OLs 好发区域,眼外肌受累也较常见<sup>[32]</sup>。用钆造影后多数病灶可呈中度均匀强化<sup>[26]</sup>。目前,还可通过脂肪抑制技术来消除眶内脂肪高信号对肿块边界的显像干扰,使增强 MRI 中被强化的病灶边界显示更清晰,从而明确肿瘤的范围<sup>[33]</sup>。鉴于 OLs 主要侵及眶内软组织而对眶骨骨质破坏较罕见,故在诊断 OLs 时,一般首选眼眶 MRI。

**2.1.3 眼部超声显像检查** 眼部超声显像检查可显示肿块内部血流情况及病灶与周围组织的关系,尤其有助于显示眼球内受累情况。OLs 的眼部超声检查表现通常为包绕眶内结构生长、形态不规则的肿块,以单眼受累多见,常可累及眼眶肌锥内外间隙<sup>[29]</sup>。大多数瘤体长径在 1 cm 以上,内回声明显不均匀,以低回声为主,可见高回声分隔,这与恶性肿瘤细胞的密集度、细胞恶性程度及生长速度不同有关。OLs 通常沿眶内固有结构表面浸润性生长,一般不侵入眼球,也无眶骨破坏<sup>[29]</sup>。但瘤体只可轻度压缩,因而表现出较明显的占位效应,患者可出现不同程度突眼。

眼眶彩色超声多普勒显像提示,多数 OLs 内部血流信号丰富,这与肿瘤结构致密、其内血管多且迂曲狭窄有关。分析肿瘤内部血流信号的分布及丰富度可为设计手术、预知术中出血情况提供帮助。

**2.1.4 PET-CT** 目前,PET-CT 对 OLs 分期、治疗后再分期以及病情监测随访的作用已被广泛接受<sup>[34]</sup>。有研究表明,对于伴有骨髓浸润的高级别 OLs,PET-CT 在病变的分期和鉴别诊断中要优于增强 CT 和骨髓活检<sup>[26,35]</sup>。近来,PET-CT 在诊断

惰性 OLs 方面的效用也得到了证实<sup>[36]</sup>。同时,PET-CT 还可同步实现对全身其他系统的检查,以早期发现 OLs 眶外转移情况。但由于眼眶疾病的体积较小,且眼外肌和脑实质对氟代脱氧葡萄糖的摄取有干扰,PET-CT 在检测眼眶微小原发灶方面仍存在一定的局限性。

## 2.2 OLs 组织病理学表现

虽然综合 OLs 的临床表现以及影像学检查可在一定程度上提示该病,但确诊仍依赖于准确的病理组织学评估<sup>[37]</sup>。目前,推荐手术做开放式活检进行病理学检查、形态学评估和免疫组织化学分析,以得出确切的诊断。细针穿刺活检也可实现对淋巴瘤的诊断,但无法进行形态学评估,而形态学评估对于淋巴瘤的分型至关重要。

淋巴瘤亚型的分类主要是基于标本的形态学检查以及免疫组织化学分析<sup>[19,38]</sup>。免疫组织化学特征检查主要包括对抗 CD3、CD5、CD20 和 CD79 $\alpha$  抗体的检测。通常典型的 B 细胞淋巴瘤为 CD20、CD79 $\alpha$  阳性,CD5、CD3 阴性;少部分 B 细胞来源的淋巴瘤中存在散在 T 淋巴细胞,则可表现为局部散在性 CD5 及 CD3 阳性。B 细胞淋巴瘤特征性免疫表型还包含抗 BCL-2、BCL-6、CD10、CD23、CD30、细胞周期蛋白 D-1、MUM-1 以及  $\kappa$  和  $\lambda$  轻链的抗体表达阳性。T 细胞淋巴瘤的特异性免疫组织化学表型则为抗 CD4、CD8、CD30、CD56、ALK-1、TIA 和 Granzyme-B 的抗体阳性。

近年来,分子生物学方法已能检测 Ig 基因单克隆重排,所以对形态学及免疫组织化学难以明确诊断者可进一步采用分子生物学分析<sup>[39-40]</sup>。

**2.2.1 EMZL** 眼眶 EMZL 主要由边缘区细胞、单核细胞样细胞组成,可伴有免疫母细胞、中央母细胞和小淋巴细胞浸润;偶有浆细胞样分化的细胞,或可见伴有癌细胞插入上皮组织结构的淋巴上皮病变<sup>[8]</sup>。作为惰性淋巴瘤,很少能看到该亚型淋巴瘤细胞的有丝分裂,只有在其转化为高级别肿瘤时,细胞的有丝分裂数才可能增加。免疫组织化学染色显示,CD20 和 CD79 $\alpha$  阳性,CD5(占 95%)、CD10 和 CD23 阴性<sup>[3]</sup>。在约 25% 的病例中还可可见 Dutcher 小体(PAS 染色阳性的假性核内包涵体)。

研究显示,免疫球蛋白超家族受体易位相关 1(immunoglobulin superfamily receptor translocation-associated -1, IRTA-1)抗体也可以用来鉴别 OLs,但单独检测该抗体较难区分 OLs 与反应性淋巴组织增生病变<sup>[41]</sup>,需要同时检查 IRTA-1 抗体和 Tbet(T-box 转录因子),两者结合可增加 OLs 诊断的敏感性。

**2.2.2 DLBCL** 眼眶 DLBCL 通常广泛累及眶内组织,其组织学特征为中至大的 B 淋巴细胞弥漫性增殖浸润,该细胞核较大,类似于中央母细胞<sup>[42]</sup>。此外,肿瘤细胞可表达各个阶段的 B 细胞标志物 CD19、CD20 和 CD79 $\alpha$ ,且 CD5 可为阳性;还可以表达生发中心标志物 CD10、BCL-6 以及活化标志物 MUM-1 和 CD138,但较不稳定。与 MCL 相比,DLBCL 不表达细胞周期蛋白 D1<sup>[41]</sup>。

目前,根据免疫组织化学染色 DLBCL 可被进一步分为生

发中心 B 细胞样亚型 (germinal center B-cell-like DLBCL, GCB)、活化 B 细胞样亚型 (activated B-cell-like DLBCL, ABC) 和非 GCB 非 ABC 样亚型,后者又被称为原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL)。其中, GCB 亚型免疫组织化学 CD10 和 BCL-6 阳性,预后良好;而 ABC 亚型则预后较差,可表达活化标志物 MUM-1 和 CD138。PMBCL 则既不具有生发中心标志物 CD10 和 BCL-6,也不具有活化标志物 MUM-1 和 CD138,预后结果介于两者之间<sup>[42]</sup>。

**2.2.3 FL** 眼眶 FL 的肿瘤细胞可形成滤泡,并聚结产生弥散样外观,但其轮廓不清,没有外套区。通常肿瘤的正常细胞结构消失,主要由小裂中央细胞和较大的无裂中央母细胞组成。免疫组织化学染色显示,这些细胞可表达 B 细胞各个阶段的标志物 CD19、CD20、CD22 和 CD79 $\alpha$ ,并且 BCL-2 阳性,还能够表达生发中心标志物 BCL-6、CD38 和 CD10,但 CD5 和 CD43 表达阴性<sup>[43]</sup>。部分 FL 的细胞质或细胞核中 BCL-10 阳性。BCL-10 是通过核因子  $\kappa$ B 通路来调节细胞凋亡的蛋白分子<sup>[16]</sup>。

目前有研究发现,低级别淋巴瘤可向高级别淋巴瘤转变,如 FL 每年以 2%~3% 的比率转化为更高级别的淋巴瘤,转化后的淋巴瘤分子特征与 DLBCL 非常相似<sup>[27,44-45]</sup>;在极少数情况下,病史较长的 EMZL 也可能进展为 DLBCL<sup>[46]</sup>,即涉及 c-MYC、BCL-6 和 BCL-2 三重基因重排的 DLBCL,又称为“三击”淋巴瘤<sup>[22,47]</sup>。

**2.2.4 MCL** 在淋巴瘤中,小细胞通常侵袭性较弱,大细胞侵袭性较强。MCL 肿瘤细胞通常比 EMZL 细胞体积稍大,较 DLBCL 细胞体积小,这从一定程度上解释了在高级别淋巴瘤中该亚型临床症状持续时间较长的原因<sup>[44]</sup>。MCL 通常呈结节状结构,伴有异常中央细胞样细胞浸润,而无母细胞样细胞。其免疫组织化学 CD5、CD43 阳性,而 BCL-6 和 CD10 阴性;部分患者 BCL-2 和细胞周期蛋白 D1 也可呈阳性<sup>[48]</sup>。

**2.2.5 NK/T 细胞淋巴瘤** T 细胞淋巴瘤包括多种亚型,但其典型免疫组织化学表现为 CD20 阴性、CD30 阳性,部分还可表现为 ALK 阳性<sup>[49]</sup>。NK-TL 的病理特征为大量非典型淋巴细胞浸润血管壁,免疫组织化学可见 CD2、CD56、CD3 阳性,以及肿瘤细胞内抗体-1、穿孔素以和粒酶 B 阳性<sup>[16]</sup>。

### 3 OLS 的鉴别诊断

OLS 是一组非特异性疾病,缺乏典型的临床表型,故需要与多种眼眶疾病进行鉴别,包括眼眶炎症反应性病变、良性反应性淋巴增生性病变、眼眶上皮性肿瘤、黑色素细胞瘤以及其他转移性癌或肿瘤等。同时,各 OLS 亚型之间也需要相互鉴别<sup>[40]</sup>。(1)特发性眼眶炎性假瘤 OLS 与特发性眼眶炎性假瘤有时在临床表现和影像学征象方面较为相似。仅根据病史和影像学检查很难对 2 种疾病进行鉴别,可采用组织病理学检查对两者进行仔细鉴别。目前有研究发现,常规 MRI 与 ADC 直方图参数分析相结合对于两者鉴别具有重要价值<sup>[50]</sup>。该研究指出,OLS 常规 MRI 常表现为眶前间隔受累,同时还伴有 ADC 直方图参数中 ADC10 升高。(2)泪腺良性淋巴瘤上皮病

别。多数泪腺良性淋巴瘤上皮病患者血液中 IgG4 检测阳性,此点有助于二者的鉴别<sup>[51]</sup>,但最终确诊还需依据病理学诊断。(3)良性淋巴组织增生性病变 OLS 与眼眶良性淋巴组织增生性疾病有时在病理上很难区别,但随着分子生物学技术的发展,可通过检测病变组织的克隆性来判断其良恶性<sup>[39-40]</sup>。目前研究报道,可通过检测免疫球蛋白重链和轻链基因重排基因型区分 EMZL 和良性淋巴组织增生性疾病<sup>[38]</sup>。(4)眼眶蜂窝织炎<sup>[21]</sup> OLS 症状与眼眶蜂窝织炎相似,两者均可出现眼睑增厚、红肿等症状。但眼眶蜂窝织炎临床表现多为急性期炎症反应,累及眼外肌时 CT 显示眼外肌增粗且边缘模糊,增强扫描不均匀强化,同时血液及相关生化检查也具有炎症反应表现<sup>[25]</sup>。据此可在一定程度上对两者进行鉴别,最终确诊仍有赖于病理学检查。

### 4 OLS 分期

确定 OLS 的诊断后,疾病分期也非常关键,因为该分期结果直接影响治疗方案的制定和预后情况的评估<sup>[5]</sup>。确定肿瘤分期需要进行以下临床评估,包括淋巴结、肝脏和脾脏的触诊、全血细胞计数及血清乳酸脱氢酶水平检测、骨髓活检以及 PET-CT 等影像学检查。目前对于骨髓活检尚存在争议,部分专家建议尽量行双侧髂骨嵴骨髓样本活检<sup>[52]</sup>,以明确全身受累情况。但另一项在国外开展的大型单中心 OLS 研究发现,原发性 OLS 是否累及骨髓并不影响其临床结果<sup>[53]</sup>,因而推断骨髓活检对于判断 OLS 分期可能并不是必需的。

目前,常采用的淋巴瘤分期标准有 Ann Arbor 分期以及最新的美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期系统<sup>[54]</sup>。Ann Arbor 分期最初是为霍奇金淋巴瘤制定的临床分期标准,而现在也已长期用于非霍奇金淋巴瘤的临床分期判断<sup>[54-55]</sup>。Ann Arbor 主要包含 4 个分期:I 期是指淋巴瘤仅限于 1 个淋巴结 (I) 或结外的 1 个器官局部受累 (IE),如眼眶。II 期是指淋巴瘤累及横膈同侧 (上侧或者下侧) 2 个或更多的淋巴结 (II),或病变局限性地侵犯结外器官及横膈同侧 1 个以上的淋巴结 (IIE),III 期淋巴瘤同时累及横膈的两侧,IV 期指淋巴瘤累及范围弥漫。“E”是指结外受累。每一期再分为 A 和 B。A 为无全身症状;B 为具有以下一种全身症状:38℃ 以上不明原因发热、盗汗,6 个月内体质量不明原因减轻 10%。对于 OLS 来说,Ann Arbor 分期在评估疾病预后方面存在一定缺陷,因为其缺乏眼眶内特定部位的定位信息,不足以对位于眼眶不同部位的病变进行分层,从而导致大部分 OLS 被归为 I 期,无法为预后评估提供进一步的分期信息<sup>[54,56]</sup>。

AJCC 分期是基于 T (tumor) N (node) M (metastasis) 分期体系所延伸出的一种新的眼附属器淋巴瘤分期系统,该分期考虑了部位特异性信息并精确定义肿瘤范围和局部扩散信息<sup>[54,56]</sup>。AJCC 分期根据原发肿瘤的大小和范围 (T)、局部淋巴结受累情况 (N)、转移扩散存在与否 (M) 实现对 OLS 的分期,从而使分期分布更均匀。无论其他因素如何,OLS 至少属于 T2 期疾病。必要时,还需根据淋巴瘤预后特异性临床因素评估患者预后情况,



如 DLBCL、EMZL、FL 的国际预后指数等<sup>[41]</sup>。

在整理关于 OLs 分期的不同研究时发现,目前很难只选择一种分期标准来同时实现对肿瘤分期和预后的准确评估。所以建议可同时使用这 2 种分期系统,既可以使眼科医生和肿瘤科医生更加全面地评估患者情况,又可以实现对新的 TNM 分期系统评估,以根据其效用性及预测价值进一步修改完善 OLs 分期标准。

## 5 小结及展望

OLs 是成人常见的眼眶恶性肿瘤,该病多发于女性,以单眼受累多见,其临床表现主要取决于病变部位和组织学亚型。OLs 的常见症状是眼球突出和眶周肿胀。惰性病变的症状持续时间相对较长,而侵袭性病变发展较快,往往还伴有疼痛和炎症反应。当肿瘤累及泪腺组织时可出现上睑下垂,眼外肌受累时则可表现出复视或眼球运动受限,而球后间隙或视神经受累可表现为视力障碍。

OLs 的临床症状不具有特异性,故当患者出现某些非特异性眼眶症状时,需考虑 OLs 的可能。可对患者进行影像学检查,如眼眶 CT、MRI 等以详细了解眼眶内情况。再行进一步手术做开放式活检,有助于早期确诊。目前,OLs 诊断的金标准是组织病理学检查,其分型则依赖于免疫组织化学分析。准确的诊断和疾病分期对 OLs 的治疗及预后评估均有重要的指导意义。故一旦确定诊断,可行 PET-CT 完成对 OLs 的分期,从而据此尽早制定合适的治疗方案。

目前,有关 OLs 的诊断仍缺乏统一的临床指南,故关于其临床特点及诊断方法仍需进一步探索和完善。在临床工作中我们应积极总结该病特点,以提高对疾病的认识,早期准确诊断 OLs,为 OLs 临床早期治疗争取宝贵的时间,以取得更好的预后结果

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 孙梅,马建民.眼眶淋巴瘤流行病学特点[J].中华实验眼科杂志,2020,38(11):979-982. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20191009-00432.
- Sun M, Ma JM. Epidemiological features of orbital lymphoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(11): 979-982. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191009-00432.
- Özkan MC, Palamar M, Tombuloğlu M, et al. Ocular adnexal lymphomas: single-center experience [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15 Suppl: S158-160. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.015.
- Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma[J]. Surv Ophthalmol, 2019, 64(1): 45-66. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.08.002.
- Knudsen M, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Clinicopathological features of ocular adnexal mantle-cell lymphoma in an international multicenter cohort [J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(12): 1367-1374. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4810.
- Furdová A, Marková A, Kapitánová K, et al. The treatment results in patients with lymphoma disease in the orbit [J]. Cesk Slov Oftalmol, 2018, 73(5-6): 211-217.
- Asadi-Amoli F, Nozarian Z, Bonaki HN, et al. Clinicopathologic assessment of ocular adnexal lymphoproliferative lesions at a tertiary eye hospital in Iran [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(8): 3727-3731.
- Olsen TG, Holm F, Mikkelsen LH, et al. Orbital lymphoma-an international multicenter retrospective study [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 199: 44-57. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.11.002.
- 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. DOI: 10.1016/j.beha.2016.11.002.
- Andreasen S, Esmali B, Holstein SL, et al. An update on tumors of the lacrimal gland [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(2): 159-172. DOI: 10.22608/APO.201707.
- Eade EL, Hardy TG, McKelvie PA, et al. Clinicopathological features and outcomes in lymphoma of extraocular muscles [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2019, 35(6): 615-618. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001426.
- Ahle G, Tuitou V, Cassoux N, et al. Optic nerve infiltration in primary central nervous system lymphoma [J]. JAMA Neurol, 2017, 74(11): 1368-1373. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2545.
- Borkar AU, Jain K, Jain VK. A large primary orbital lymphoma with proptosis: a case report and review [J/OL]. Surg Neurol Int, 2018, 9: 249 [2023-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30603233/. DOI: 10.4103/sni.sni\_270\_18.
- Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(2): 170-184. DOI: 10.1097/OI.pas.0000213350.49767.46.
- 孙梅,马建民.眼眶淋巴瘤的病因及发病机制研究进展[J].中华实验眼科杂志,2022,40(11):1108-1113. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00463.
- Sun M, Ma JM. Advances in etiology and pathogenesis of orbital lymphoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(11): 1108-1113. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191023-00463.
- Nutting CM, Shah-Desai S, Rose GE, et al. Thyroid orbitopathy possibly predisposes to late-onset of periocular lymphoma [J]. Eye (Lond), 2006, 20(6): 645-648. DOI: 10.1038/sj.eye.6702027.
- Ponzoni M, Govi S, Licata G, et al. A reappraisal of the diagnostic and therapeutic management of uncommon histologies of primary ocular adnexal lymphoma [J]. Oncologist, 2013, 18(7): 876-884. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0425.
- Eckardt AM, Lemound J, Rana M, et al. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome [J/OL]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 73 [2023-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506357/. DOI: 10.1186/1477-7819-11-73.
- Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative disease of the orbit [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2015, 4(2): 106-111. DOI: 10.1097/APO.000000000000102.
- Schmack I, Grossniklaus HE, Hartmann S. Lymphoma of ocular and periocular tissues-clinicopathological correlations [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2016, 233(7): 824-846. DOI: 10.1055/s-0042-110574.
- Bouali S, Said IB, Yedeas MD, et al. Primary sporadic Burkitt lymphoma of the orbit, clinical characteristics, management, and outcomes: a case study [J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(3): 437-440. DOI: 10.1007/s00381-016-3018-1.
- Zuhaimy H, Aziz HA, Vasudevan S, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma presenting as orbital cellulitis [J/OL]. GMS Ophthalmol Cases, 2017, 7: Doc04 [2023-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194321/. DOI: 10.3205/oc000055.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Jiménez-Pérez JC, Yoon MK. Natural killer T-cell lymphoma of the orbit: an evidence-based approach [J]. Semin Ophthalmol, 2017, 32(1): 116-124. DOI: 10.1080/08820538.2016.1228405.
- Priego G, Majos C, Climent F, et al. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis [J]. Insights Imaging, 2012, 3(4): 337-344. DOI: 10.1007/s13244-012-0156-1.
- 亓卿燕,吴山,葛向红.眼眶黏膜相关性淋巴瘤的 CT 特征分析

- [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (19) : 3293-3294. DOI: 10. 11655/zywyylc2019. 19. 009.
- [26] Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease [J]. Eye (Lond), 2006, 20 (10) : 1189-1195. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6702382.
- [27] Bischin AM, Dorer R, Aboulafia DM. Transformation of follicular lymphoma to a high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 translocations and overlapping features of Burkitt lymphoma and acute lymphoblastic leukemia; a case report and literature review [J/OL]. Clin Med Insights Blood Disord, 2017, 10 : 1179545X17692544 [2023-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579851/>. DOI: 10. 1177/1179545X17692544.
- [28] 施颖芸, 贾仁兵, 范先群. 眼眶淋巴瘤临床诊断与治疗进展 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53 (8) : 632-636. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 08. 017.  
Shi YY, Jia RB, Fan XQ. The progress in the diagnosis and management of orbital lymphoma [J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53 (8) : 632-636. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 08. 017.
- [29] 王妹伊, 吴群. 眼眶淋巴瘤影像学诊断及病理分型免疫组化的进展 [J]. 中国实用眼科杂志, 2015, 33 (4) : 341-344. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2015. 04. 004.
- [30] Liutong S, Jiafei Y, Xinkun W, et al. MRI features of orbital lymphoma [J]. Chin J Med Imaging, 2016, 24 (4) : 256-260. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-5185. 2016. 04. 005.
- [31] Gündüz AK, Yeşiltaş YS, Shields CL. Overview of benign and malignant lacrimal gland tumors [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2018, 29 (5) : 458-468. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000515.
- [32] Guo PD, Xian JF, Man FY, et al. Magnetic resonance imaging features of extraocular muscle lymphoma in five cases [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129 (19) : 2384-2385. DOI: 10. 4103/0366-6999. 190679.
- [33] 潘宇澄, 沙炎, 彭卫军, 等. 眼附属器淋巴瘤的影像学表现 [J]. 放射学实践, 2007, 22 (7) : 694-697. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-0313. 2007. 07. 010.  
Pan YC, Sha Y, Peng WJ, et al. Image findings of lymphoma of adnexa oculi [J]. Radiologic Pract, 2007, 22 (7) : 694-697. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-0313. 2007. 07. 010.
- [34] Fujii H, Tanaka H, Nomoto Y, et al. Usefulness of 18F-FDG PET/CT for evaluating response of ocular adnexal lymphoma to treatment [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (17) : e0543 [2023-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703034/>. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000010543.
- [35] Klingenstein A, Garip-Kuebler A, Mueller-Lisse UG, et al. Combined positron emission tomography/computed tomography for diagnosis and monitoring of orbital adnexal lymphoma [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2018, 96 (6) : e712-e717 [2023-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146694/>. DOI: 10. 1111/aos. 13766.
- [36] English JF, Sullivan TJ. The role of FDG-PET in the diagnosis and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease [J]. Orbit, 2015, 34 (5) : 284-291. DOI: 10. 3109/01676830. 2015. 1078368.
- [37] Amin S, Ramsay A, Marafioti T. Diagnostic pitfalls in "low-grade lymphoma" of the orbit and lacrimal gland [J]. Orbit, 2015, 34 (4) : 206-211. DOI: 10. 3109/01676830. 2015. 1029136.
- [38] Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma; a review of clinicopathologic features and treatment options [J]. Blood, 2006, 108 (5) : 1451-1460. DOI: 10. 1182/blood-2006-02-005017.
- [39] Ejstrup R, Mikkelsen LH, Andersen MK, et al. Orbital precursor B-lymphoblastic lymphoma involving the extraocular muscles in a 56-year-old male and a review of the literature [J]. Oncol Lett, 2019, 17 (2) : 1477-1482. DOI: 10. 3892/ol. 2018. 9725.
- [40] 徐玲, 蒋永强, 吴晓梅, 等. 眼附属器恶性淋巴瘤 172 例临床病理分析 [J]. 眼科新进展, 2011, 31 (3) : 254-257. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2011. 03. 030.  
Xu L, Jiang YQ, Wu XM, et al. Clinical and pathological analysis of 172 cases with malignant ocular adnexal lymphoma [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2011, 31 (3) : 254-257. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2011. 03. 030.
- [41] Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue [J]. Blood, 2014, 123 (8) : 1214-1217. DOI: 10. 1182/blood-2013-11-536433.
- [42] Mulay K, Honavar SG. An update on ocular adnexal lymphoma [J]. Semin Diagn Pathol, 2016, 33 (3) : 164-172. DOI: 10. 1053/j. semdp. 2015. 10. 004.
- [43] Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2018, 31 (1) : 2-14. DOI: 10. 1016/j. beha. 2017. 10. 006.
- [44] Fay A, Dolman PJ. Diseases and disorders of the orbit and ocular adnexa e-book: expert consult [M]. Netherlands: Elsevier Health Sciences, 2016: 287-288.
- [45] Zhou XY, Lu X, Raparia K, et al. Isolated orbital mass as the primary presentation of a triple-hit lymphoma transformed from a systemic follicular lymphoma [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2018, 10 : 156-158. DOI: 10. 1016/j. ajoc. 2018. 02. 012.
- [46] Agbay RL, Loghavi S, Medeiros LJ, et al. High-grade transformation of low-grade B-cell lymphoma: pathology and molecular pathogenesis [J/OL]. Am J Surg Pathol, 2016, 40 (1) : e1-16 [2023-11-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658667/>. DOI: 10. 1097/PAS. 0000000000000561.
- [47] Adams T, Fuchs D, Shadoan PK, et al. Unexpected favorable outcome in a patient with high grade B-cell lymphoma with abnormalities of MYC, BCL6 and BCL2 loci [J]. Cancer Genet, 2018, 222-223 : 25-31. DOI: 10. 1016/j. cancergen. 2018. 01. 003.
- [48] Skarbnik AP, Goy AH. Mantle cell lymphoma: state of the art [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2015, 13 (1) : 44-55.
- [49] Ondrejka SL, Hsi ED. T-cell lymphomas; updates in biology and diagnosis [J]. Surg Pathol Clin, 2016, 9 (1) : 131-141. DOI: 10. 1016/j. path. 2015. 11. 002.
- [50] Ren J, Yuan Y, Wu Y, et al. Differentiation of orbital lymphoma and idiopathic orbital inflammatory pseudotumor: combined diagnostic value of conventional MRI and histogram analysis of ADC maps [J/OL]. BMC Med Imaging, 2018, 18 (1) : 6 [2023-11-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716527/>. DOI: 10. 1186/s12880-018-0246-8.
- [51] 马建民, 李静. 重视 IgG4 相关性眼眶疾病的研究 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33 (12) : 1060-1063. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 002.  
Ma JM, Li J. Paying attention to the research on IgG4 related orbital disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33 (12) : 1060-1063. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 002.
- [52] Verdijk RM. Lymphoproliferative tumors of the ocular adnexa [J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6 (2) : 132-142. DOI: 10. 22608/APO. 2016209.
- [53] Bayraktar S, Bayraktar UD, Stefanovic A, et al. Primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT): single institution experience in a large cohort of patients [J]. Br J Haematol, 2011, 152 (1) : 72-80. DOI: 10. 1111/j. 1365-2141. 2010. 08429. x.
- [54] Coupland SE, White VA, Rootman J, et al. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133 (8) : 1262-1267. DOI: 10. 5858/133. 8. 1262.
- [55] Akyildiz A, Ismayilov R, Rustamova N, et al. Comprehensive analysis of orbital lymphoma in a Turkish cohort: clinical characteristics, histological subtypes, treatment modalities, prognostic factors, and implications for management [J]. Ann Hematol, 2024, 103 (3) : 905-915. DOI: 10. 1007/s00277-023-05569-9.
- [56] Graue GF, Finger PT, Maher E, et al. Ocular adnexal lymphoma staging and treatment: American Joint Committee on Cancer versus Ann Arbor [J]. Eur J Ophthalmol, 2013, 23 (3) : 344-355. DOI: 10. 5301/ejo. 5000224.

(收稿日期: 2023-11-21 修回日期: 2024-07-08)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

