

# 眼结膜MALT淋巴瘤1例并文献复习

李旭霞<sup>1,2\*</sup>, 林丽莉<sup>1,2</sup>, 段小钰<sup>1,2</sup>, 王慧霞<sup>1,2</sup>, 曾璐<sup>1,2</sup>, 曹雷<sup>1,2</sup>, 赵爽彦<sup>1,2</sup>, 扈婷婷<sup>2</sup>,  
蔡宏懿<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

<sup>2</sup>甘肃省人民医院放疗一科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月11日; 发布日期: 2022年8月18日

## 摘要

目的: 探讨眼结膜MALT淋巴瘤的放疗剂量及放疗后并发症的管理。方法: 回顾性分析该院收治的1例眼结膜MALT淋巴瘤患者的临床资料, 并结合国内外文献进行复习探讨。结果: 患者以左眼结膜黄豆粒大小的新生肿物为主要临床表现, 于外院行手术切除, 术后病检示黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤。后患者行左眼调强放疗, 剂量: 95% PTV, 30 Gy/2 Gy/15 F, 放疗后随访1个月未见肿瘤复发、转移, 患者诉眼干, 余无特殊不适。结论: 眼结膜MALT淋巴瘤临床较罕见, 放射治疗疗效确切、并发症可控。

## 关键词

MALT淋巴瘤, 结膜肿瘤, 眼附件淋巴瘤, 放射治疗

# One Case of Conjunctival MALT Lymphoma and Literature Review

Xuxia Li<sup>1,2\*</sup>, Lili Lin<sup>1,2</sup>, Xiaoyu Duan<sup>1,2</sup>, Huixia Wang<sup>1,2</sup>, Lu Zeng<sup>1,2</sup>, Lei Cao<sup>1,2</sup>,  
Shuangyan Zhao<sup>1,2</sup>, Tingting Hu<sup>2</sup>, Hongyi Cai<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

<sup>2</sup>Department of Radiotherapy, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Jul. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 18<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the dose of radiotherapy and the management of post-radiotherapy

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李旭霞, 林丽莉, 段小钰, 王慧霞, 曾璐, 曹雷, 赵爽彦, 扈婷婷, 蔡宏懿. 眼结膜 MALT 淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7586-7591. DOI: 10.12677/acm.2022.1281095

**complications in conjunctival MALT lymphoma. Methods:** The clinical data of a patient with conjunctival MALT lymphoma admitted to the hospital were retrospectively analyzed, and reviewed and discussed with domestic and international literature. **Results:** The patient presented with a neoplastic mass the size of a soybean grain in the left conjunctiva as the main clinical manifestation and underwent surgical resection at an outside hospital. Postoperative pathological examination showed lymphoma in the extra-nodal marginal zone of mucosa-associated lymphoid tissue. The patient was treated with intensity-modulated radiotherapy in the left eye at a dose of 95% PTV, 30 Gy/2 Gy/15 F, and no tumor recurrence or metastasis was observed in the 1-month follow-up after radiotherapy. **Conclusion:** Conjunctival MALT lymphoma is rare clinically, and the efficacy of radiation therapy is precise and the complications are manageable.

## Keywords

MALT Lymphoma, Conjunctival Tumor, Ocular Adnexal Lymphomas, Radiotherapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

眼附件淋巴瘤(ocular adnexal lymphomas, OAL)是一种临床少见的结外型淋巴瘤,可发生在眼眶、眼睑、结膜和泪器,占有非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的1%~2%,占有结外NHL的5%~15%。

其中黏膜相关淋巴组织结外边缘区(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是其最常见的病理类型,约占80% [1]。OAL病因多样,临床多以眼部包块就诊,发生于结膜的淋巴瘤患者症状可表现为“鲑鱼斑”或慢性滤泡性结膜炎[2]。一线治疗并不标准化,放射治疗是最常用的局部治疗方式,预后较好[1]。本研究报道1例眼结膜MALT淋巴瘤的病例资料,并对相关文献予以回顾,以期提高对MALT淋巴瘤的诊疗及发生机制的认识。

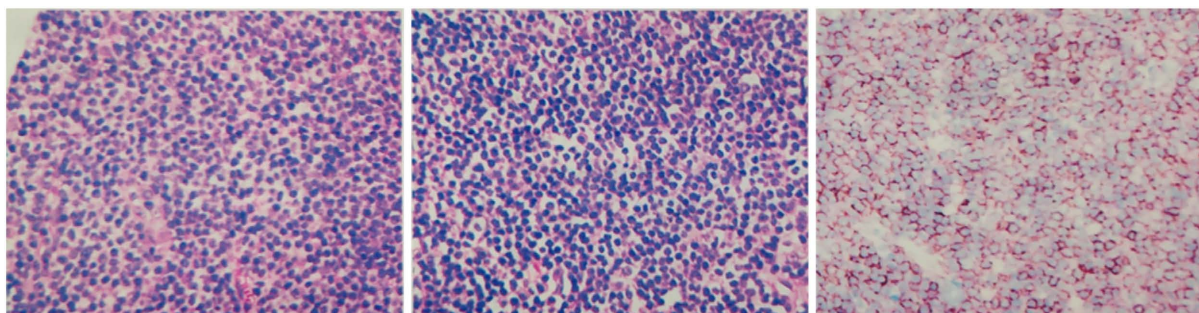
## 2. 临床资料

患者女性,38岁,因“发现左眼肿物3年余,确诊眼结膜淋巴瘤1月”于2021年11月就诊甘肃省人民医院放疗科。追溯患者病史,患者诉3年前无意中发现在左眼结膜约黄豆粒大小的新生肿物(见图2(a)),无疼痛、畏光、流泪、视物遮挡等不适,未予重视,后肿物呈进行性增大,遂于1月前就诊甘肃省第二人民医院,完善相关检查排除手术禁忌,于2021年10月8日局麻下行左眼结膜病损或结膜组织切除术,术后病检示:(左眼结膜)黏膜组织,见多量以B细胞为主的淋巴细胞弥漫分布,有亲上皮性,多考虑黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤),建议结合临床(见图1)。免疫组化结果示:小细胞CD79a(+),CD20(+),CD5(少量+),CD21(FDC网扩大),CD23(FDC网+),CD3(少量+),CD34(部分+),Bcl-2(+);CyclinD1、CD138、CKP均(-);Ki67(+20%)。后患者就诊我院门诊,查全身正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)示:结合病史,“左眼结膜MALT淋巴瘤术后”,全身PET-CT显像未见FDG异常高代谢病灶。患者为求进一步诊治收住我科。患者既往体健,否认家族性疾病史。

入院查体示:体温36.6℃,脉搏78次/分,呼吸18次/分,血压109/68 mmHg;神志清楚,左侧眼睑

见絮状凸起(见图 2(b)), 左眼无肿胀, 无异常分泌物; 全身浅表淋巴结未触及明显肿大; 余体格检查无异常。入院后完善相关检查示: 血常规、生化全套、凝血常规、大小便常规等未见明显异常; 核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)眼眶平扫+弥散加权成像提示左侧下睑深部条片状异常信号, 多考虑炎性改变? 必要时进一步增强检查。结合患者病史及检查结果, 入院诊断为非霍奇金淋巴瘤, 眼结膜 MALT 淋巴瘤, IE 期 A 组, 国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分 0 分, 低危。

治疗: 予患者左眼放疗, 临床靶区(clinical target volume, CTV)包括左眼睑结膜术后肿瘤残余病灶, CTV 外扩 3 mm 形成计划靶区(planning target volume, PTV), 勾画正常组织晶状体、视神经、脊髓等, 放疗计划: 眼部外照射, 图像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT), 6MV-X 线, 肿瘤吸收剂量(dose in tumor, DT): 95% PTV, 30 Gy/2 Gy/15 F。放疗 10 Gy 后患者左眼结膜肉眼观(见图 2(c))。患者放疗结束后顺利出院, 随访时间 1 个月, 期间未见肿瘤复发或转移, 期间患者诉眼干, 予以人工泪液对症处理, 余无特殊不适。



**Figure 1.** The conjunctival tissue of the left eye was seen under pathological microscope (HE ×200)

**图 1.** 左眼结膜组织病理镜下观(HE ×200)



**Figure 2.** Macroscopic view of the conjunctiva of the left eye before and after treatment. (a) pre-operation; (b) 1 month after surgery; (c) After radiotherapy for 10 Gy

**图 2.** 患者治疗前后左眼结膜肉眼观。(a) 手术前; (b) 手术后 1 月; (c) 放疗 10 Gy 后

### 3. 讨论

结膜是结外淋巴瘤发生的重要部位, OLA 在结膜的发生率约为 25%, 最常见的病理类型为黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT 淋巴瘤), 属于边缘区 B 细胞淋巴瘤的一种, 女性患者多见。OLA 的发生与鹦鹉热衣原体感染密切相关[3], 但这种相关性可能存在地域差异[4] [5]。另外, 微生态失调可能在结膜 MALT 淋巴瘤的病理生理学也起到重要作用, 在人体内, 大量不同种类的共生细菌繁殖并调节宿主的动态平衡, 这种动态平衡一旦失调会导致多种全身性疾病。在结膜 MALT 淋巴瘤患者中, Delftia 属的微生物数量明显增多, 而类杆菌和梭状芽孢杆菌的数量则较少, 说明 Delftia 属的微生物可能在结膜

MALT 淋巴瘤的发生发展中起一定的致病作用,而类杆菌和梭状芽孢杆菌在结膜 MALT 淋巴瘤中可能具有防御作用[6]。尽管本病例病情局限且处于疾病早期阶段,但本中心治疗经验有限,其作为典型的结膜 MALT 淋巴瘤,仍值得我们学习探讨。

结膜 MALT 淋巴瘤的确诊主要依靠组织病理学检查,但因其主要由缺乏细胞异型性的小淋巴瘤细胞组成,与小淋巴细胞具有相似的外观,因此给病理诊断带来极大困难。而眼结膜 MALT 淋巴瘤的经典免疫表型为 CD20<sup>+</sup>、CD79a<sup>+</sup>、PAX5<sup>+</sup>、bcl-2<sup>+</sup>、TCL1<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>、CD5<sup>-</sup>、CD10<sup>-</sup>、CD23<sup>-</sup>、cyclin D1<sup>-</sup>和 bcl-6<sup>-</sup> [7],借此可以与其他病理类型的淋巴瘤相鉴别。另外,影像学检查对于测量病变大小及鉴别诊断也是十分必要的,MRI 是影像学检查结膜 MALT 淋巴瘤的金标准,常表现为 T1WI 中等信号并中度强化、T2WI 中等偏高信号[8],且与特发性眼炎性假瘤相比,淋巴瘤具有高肿瘤血流量值(tumor blood flow, TBF)和低表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC) [7]。

根据美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐,早期非胃 MALT 淋巴瘤的治疗方式主要有:1) 首选局部放疗;2) 局部手术治疗;3) CD20<sup>+</sup>的患者可使用利妥昔单抗治疗;4) 观察随诊。本例患者已于院外行手术治疗,尽管术后 PET-CT 结果未见明显 FDG 异常高代谢病灶,但考虑到患者年龄因素及术前病灶范围大,手术切除可能有肿瘤残留,且眼结膜淋巴组织不能完全切除,为了降低局部复发率、延长患者生存期,仍然建议行局部放射治疗,但放疗方式及剂量在各个研究中仍无定论,放疗相关毒副反应的管理也显得尤为重要。

迄今为止,将电子束覆盖整个结膜和眼睑,常规分次照射(1.8 Gy~2 Gy),总剂量 25 Gy~30 Gy 是结膜淋巴瘤最常用的放疗模式[9]。Shirota 等[10]对 40 名在东京医科大学接受放疗的 OAML 患者进行评估后认为,当淋巴瘤局限于结膜时,95% GTV 的最佳剂量为 27 Gy/15 F,且无需照射球后间隙。Lee 等[11]的研究也表明,26 Gy 放疗后患者临床效果显著,5 年总生存率、局部无复发生存率和对侧无复发生存率分别达到 100%、98.1%和 91.5%。随着对疾病的认识提高,超低剂量放疗的新治疗模式随之提出并被逐渐认可。Lee 等[12]回顾性分析了接受超低剂量放疗(4 Gy)的 OAML 患者(3 男 5 女,7 个结膜淋巴瘤,1 个眼眶淋巴瘤),其中 6 名患者完全缓解,2 名患者部分缓解,44 个月的中位随访期间,所有患者均未复发,所有无眼部并发症(包括白内障和干眼症)的患者均能耐受放疗。目前,放疗的最佳剂量仍未达成共识,大剂量放疗虽然可以降低局部复发率,但放疗相关不良反应的发生率也相应增加,超低剂量的放疗模式初步显示出良好的疗效及安全性,但是否优于常规放疗模式,尚需大量多中心临床研究结果的论证。

眼附件 MALT 淋巴瘤放疗后最常见的并发症为白内障(50%)和干眼症(35%) [13]。晶状体保护、照射剂量和靶区范围等是放疗后白内障形成的危险因素,而晶状体保护则是其发生的关键影响因素。在接受放疗的 67 名 IE 期眼附属器边缘区淋巴瘤(ocular adnexal mucosa-associated lymphoid, OAML)患者中,有晶状体保护和无晶状体保护放疗后白内障的发生率分别为 26%和 63.3% [14] [15]。针对放射性白内障的发生,除了减少照射剂量,还可使用不影响目标照射范围的隐形眼镜防护罩或悬挂铅块遮挡,而对于需行白内障手术的患者,则可行人工晶状体植入术[16] [17]。睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是干眼症发生的最常见原因,外照射可诱导睑板腺形态结构发生变化并随之引起干眼症,研究表明,高剂量及使用 x 射线的病例更易发生辐射后干眼症[18]。使用适形调强放射治疗技术(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)可显著减少辐射周围结构的剂量,将放疗引起的干眼症风险降至最低,而已经发生干眼症的患者由于腺体损伤,传统治疗方法(热敷和眼睑按摩等)大多无效,可采用局部润滑剂的治疗手段。

尽管本例患者术后 PET-CT 显像未见 FDG 异常高代谢病灶,但考虑其年龄因素及为了降低局部复发率,仍然行辅助放疗,放疗剂量也采取推荐剂量中较高的剂量以充分消灭可能残留的肿瘤病灶,患者放疗后出现干眼症,嘱患者注意保持患侧眼清洁干燥,可使用人工泪液等局部润滑。

## 4. 结论

综上所述, 眼结膜 MALT 淋巴瘤是发病率较低的一种低度恶性的淋巴瘤, 病因多样, 临床症状及体征缺乏特异性, 确诊主要依靠组织病理学检查。放射治疗是重要的治疗方式之一, 放疗并发症可控, 预后较好。

## 基金项目

甘肃省优秀研究生“创新之星”基金 2022CXZX-747。

## 参考文献

- [1] Sassone, M., Ponzoni, M. and Ferreri, A.J. (2017) Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma: Clinical Presentation, Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Best Practice and Research in Clinical Haematology*, **30**, 118-130. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2016.11.002>
- [2] Tanenbaum, R.E., Galor, A., Dubovy, S.R., et al. (2019) Classification, Diagnosis, and Management of Conjunctival Lymphoma. *Eye and Vision (London)*, **6**, 22. <https://doi.org/10.1186/s40662-019-0146-1>
- [3] Ferreri, A.J., Guidoboni, M., Ponzoni, M., et al. (2004) Evidence for an Association between *Chlamydia psittaci* and Ocular Adnexal Lymphomas. *Journal of the National Cancer Institute*, **96**, 586-594. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh102>
- [4] Chanudet, E., Zhou, Y., Bacon, C.M., et al. (2006) *Chlamydia psittaci* Is Variably Associated with Ocular Adnexal MALT Lymphoma in Different Geographical Regions. *The Journal of Pathology*, **209**, 344-351. <https://doi.org/10.1002/path.1984>
- [5] Collina, F., De Chiara, A., De Renzo, A., et al. (2012) *Chlamydia psittaci* in Ocular Adnexa MALT Lymphoma: A Possible Role in Lymphomagenesis and a Different Geographical Distribution. *Infectious Agents and Cancer*, **7**, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-8>
- [6] Asao, K., Hashida, N. and Sato, S., et al. (2019) Conjunctival Dysbiosis in Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8424. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44861-5>
- [7] Chung, H.U. and Son, J.H. (2022) Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Narrative Review. *Journal of Yeungnam Medical Science*, **39**, 3-11. <https://doi.org/10.12701/yujm.2021.01263>
- [8] 朱豫. 原发性眼附属器 MALT 淋巴瘤的临床类型与个体化治疗[J]. 眼科学报, 2021, 36(9): 688-696.
- [9] Sarria, G.R., Cabrera, C.M., Sarria, G.J., et al. (2020) Single-Fraction Low-Energy Electronic Brachytherapy for Conjunctival Lymphoma. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, **12**, 267-272. <https://doi.org/10.5114/jcb.2020.96869>
- [10] Shirota, N., Nakayama, H., Shiraishi, S., et al. (2017) Target Volume Dose and Clinical Outcome in Radiotherapy for Primary Marginal Zone Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Molecular and Clinical Oncology*, **6**, 833-838. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1241>
- [11] Lee, G.I., Oh, D., Kim, W.S., et al. (2018) Low-Dose Radiation Therapy for Primary Conjunctival Marginal Zone B-Cell Lymphoma. *Cancer Research and Treatment*, **50**, 575-581. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.182>
- [12] Lee, M.J., Lee, M.Y., Choe, J.Y., et al. (2021) Ultra-Low-Dose Radiation Treatment for Early-Stage Ocular Adnexal MALT Lymphoma. *European Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1177/11206721211035622>
- [13] Scholz, S.L., Eckstein, A., Dekowski, D., et al. (2019) Current Therapies in Superficial Malignant Tumors. *Laryngorhinootologie*, **98**, 685-694. <https://doi.org/10.1055/a-0960-6490>
- [14] Park, H.H., Lee, S.W., Sung, S.Y., et al. (2017) Treatment Outcome and Risk Analysis for Cataract after Radiotherapy of Localized Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Radiation Oncology*, **35**, 249-256. <https://doi.org/10.3857/roj.2017.00374>
- [15] Niwa, M., Ishikura, S., Tatekawa, K., et al. (2020) Radiotherapy Alone for Stage IE Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas: Long-Term Results. *Radiation Oncology*, **15**, 25. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-1477-8>
- [16] Cho, W.K., Lee, S.E., Paik, J.S., et al. (2013) Risk Potentiality of Frontline Radiotherapy Associated Cataract in Primary Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Korean Journal of Ophthalmology*, **27**, 243-248. <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.4.243>
- [17] Kim, S.E., Yang, H.J. and Yang, S.W. (2020) Effects of Radiation Therapy on the Meibomian Glands and Dry Eye in

---

Patients with Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1301-0>

- [18] Goyal, S., Cohler, A., Camporeale, J., *et al.* (2008) Intensity-Modulated Radiation Therapy for Orbital Lymphoma. *Radiation Medicine*, **26**, 573-581. <https://doi.org/10.1007/s11604-008-0276-1>