

眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤诊治中国专家共识(2023 版)

中国人体健康科技促进会细胞免疫治疗专业委员会 中国医师协会眼科医师分会眼肿瘤专业委员会 中国医疗保健国际交流促进会影像医学分会 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会 北京癌症防治学会淋巴瘤免疫治疗专业委员会

通信作者:王亮,首都医科大学附属北京同仁医院血液内科,北京 100730, Email: wangliangtrhos@126.com; 马建民,首都医科大学附属北京同仁医院眼肿瘤科,北京 100730, Email: jmama@sina.com

【摘要】 眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区(MALT)淋巴瘤是发生在眼附属器常见的恶性肿瘤,随着人口老龄化,眼附属器 MALT 淋巴瘤的发生率呈上升趋势。肿瘤组织侵犯眼附属器局部,容易导致眼部外观和功能的异常,影响患者的生活质量。目前眼附属器 MALT 淋巴瘤尚无统一的规范化诊疗指南,为了进一步提高眼附属器 MALT 淋巴瘤的规范化诊断和治疗水平,中国人体健康科技促进会细胞免疫治疗专业委员会、中国医师协会眼科医师分会眼肿瘤专业委员会、中国医疗保健国际交流促进会影像医学分会、中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会学会和北京癌症防治学会淋巴瘤免疫治疗专业委员会专家联合编写了首个眼附属器 MALT 淋巴瘤诊治中国专家共识(2023 版),以期临床提供指导。

【关键词】 眼恶性肿瘤; 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤; 眼附属器; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目:国家自然科学基金(82170181)

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of ocular adnexal extranodal marginal zone mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (2023 edition)

China Association for Promotion of Health Science and Technology Cellular Immune Therapy Committee, Chinese Medical Doctor Association for Ophthalmologist Branch Ophthalmology Committee, Imaging Medicine Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Tumor and Microecology Professional Committee of China Anti-Cancer Association, Lymphoma Immunotherapy Committee of Beijing Cancer Prevention Society

Corresponding authors: Wang Liang, Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, Email: wangliangtrhos@126.com; Ma Jianming, Department of Ophthalmic Oncology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, Email: jmama@sina.com

【Abstract】 Ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (OAML) is a common malignant tumor that affects the ocular adnexal region. The incidence of OAML is increasing due to the aging population. The tumor invades the ocular adnexal region, which can result in abnormal ocular appearance and function, thereby reducing the quality of life. Currently, there is no standardized diagnosis and management guideline for OAML. To enhance the standardization of diagnosis and management in OAML, a collaborative effort was undertaken by esteemed organizations in China. The Cellular Immune Therapy Committee of China Association for

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230727-00042

收稿日期 2023-07-27 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国人体健康科技促进会细胞免疫治疗专业委员会,中国医师协会眼科医师分会眼肿瘤专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会影像医学分会,等.眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴



Promotion of Health Science and Technology, the Ocular Tumor Committee of Chinese Medical Doctor Association for Ophthalmologist Branch, the Imaging Medicine Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, the Tumor and Microecology Professional Committee of China Anti-cancer Association, and the Lymphoma Immunotherapy Committee of Beijing Cancer Prevention Society jointly convened a panel of experts to develop the inaugural "Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Management of ocular adnexal extranodal marginal zone mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (2023 edition)".

【 Key words 】 Ocular neoplasms; Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; Ocular adnexal; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170181)

黏膜相关淋巴组织结外边缘区(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤是一种来源于B细胞的低级别非霍奇金淋巴瘤,临床进程相对惰性,好发于结外器官的黏膜相关淋巴组织。眼附属器淋巴瘤(ocular adnexal lymphoma, OAL)是成年人最常见的眼附属器恶性肿瘤,占有淋巴瘤的1%~2%,占结外淋巴瘤的8%^[1-2]。MALT淋巴瘤是OAL最常见的病理类型,眼附属器MALT淋巴瘤(ocular adnexal MALT lymphoma, OAML)在亚洲地区占OAL的比例达到80%~98%,在西方国家占比也达到50%~78%^[3-5]。

近年来,随着医学的发展,人们对OAML生物学行为的认识不断深入,针对OAML的诊断标准、治疗原则等逐渐完善。放射治疗因其对局部病变的良好控制,广泛应用于OAML的治疗中,但是由此引起的干眼症、白内障等不良反应也不容忽视^[6]。系统性治疗包括化学治疗、免疫治疗等常用于病变广泛的晚期患者,而早期患者是否能通过系统性治疗获益仍然存在争议^[7]。由于临床上OAML较为少见,国内医务工作者对该病的诊疗原则尚无统一的标准。因此,我们组织血液肿瘤与相关专业的专家经过多次讨论,制定该版本中国OAML诊断与治疗专家共识,供相关医务工作者临床应用参考。

一、概述

OAML是病变累及眼附属器(眼睑、结膜、泪腺、眼眶等部位)的MALT淋巴瘤。国内发病男性高于女性,中位年龄为45~60岁。多数病变仅侵犯眼附属器局部及周边组织,部分患者伴有淋巴结或远处器官受累。临床表现为受累器官的形态及功能受损,病程进展缓慢,大部分患者预后良好。

二、诊断及鉴别诊断

(一)诊断

OAML的临床表现、实验室检查及影像学检查有一定的特殊性,但是,该病诊断的金标准是病理学检查。

1. 临床表现及体征

OAML病变多数局限于眼附属器,累及最多的部位是眼眶(>40%),其次为结膜(35%~40%)、眼睑(10%~15%)、泪腺(<10%),局部病变广泛时可发生复合病变,即同时累及眼附属器多个部位;少部分患者出现眼附属器外组织器官的受累^[3]。单眼受累多见,少数也表现为双眼受累。大多数患者无发热、消瘦、盗汗等B组症状。

眼眶病变表现为眼球突出、眼球活动障碍,部分患者伴复视、视力下降等;结膜病变早期表现为结膜充血、水肿,呈“鱼卵样”隆起,后期随着肿物增大表现为粉色或红色的“鱼肉样”改变。眼睑病变多数表现为眼睑肿胀,肿胀严重可以发生下垂。泪腺病变可在眼眶外上方触及质硬肿物,边界不清,严重者挤压眼球,导致眼球向内下移位。其他部位受累表现出受累组织器官受侵或压迫等相关症状。

2. 实验室检查

(1)血常规:大部分患者血常规正常,少数患者因累及骨髓表现为白细胞增高,或贫血、血小板减少。

(2)生化指标:多无异常表现,罕见伴有乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高。

(3)建议完善自身免疫抗体、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等相关检查。

(4)骨髓检查:血常规异常患者或晚期患者建议送检骨髓细胞学、流式细胞仪、基因等检查,进一步评估骨髓受累情况。

(5)既往研究报道部分OAML与鹦鹉热衣原体感染相关,但来自中国的研究数据表明其相关性不大^[8],并且检测鹦鹉热衣原体所需的标本类型及方法均无标准化,故不推荐常规检测^[9]。对于有条件

的单位,可以尝试送检新鲜肿瘤组织进行宏基因组学测序,以期发现可能的致病微生物。

3. 影像学检查

影像学检查对于 OAML 的诊疗具有重要意义,尤其是对于肿瘤的分期及预后评估尤为重要。

(1)CT 检查:CT 检查可明确肿物的形状、大小及其与周围重要结构的关系。眼眶 CT 扫描采用横断面容积数据采集方式,同时获得软组织窗和骨窗源图像,然后用源图像重组横断面、冠状面和斜矢状面(重组平面平行于视神经)软组织窗及冠状骨窗图像,软组织窗图像重点观察软组织肿块,骨窗图像重点观察肿块邻近的骨质改变。OAML 常表现为形状不规则、密度较均匀的中等密度影,包绕眼球铸型生长,向眼球内侵犯情况罕见,较少发生周围骨质的侵犯。眼睑病变常表现为眼睑肿胀、结膜增厚、包绕眼球前部;泪腺病变常表现为泪腺增大,密度较为均匀,可双侧发生;发生于眼眶的 MALT 淋巴瘤表现为不规则软组织密度影,可包绕视神经、眼外肌等结构。CT 图像软组织对比不及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),而 OAML 以软组织结构受累为主,极少累及骨质,因此,CT 一般作为 MRI 的补充检查^[10]。

(2)MRI 检查:MRI 是 OAML 的首选和最佳影像学检查方法,显示软组织较好,可准确显示肿瘤范围及周围结构受累情况。MRI 包括平扫和增强扫描,平扫序列主要有横断面 T1 加权像(T1 weighted image, T1WI)、T2 加权像(T2 weighted image, T2WI)和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI),增强扫描包括横断面动态增强扫描和横断面、冠状面和斜矢状面增强后 T1WI,在横断面、冠状面增强后 T1WI 加上脂肪抑制技术。MRI 表现为肿瘤形态不规则,常包绕眼球或/和眼外肌,累及肌锥内间隙时,肿块可包绕视神经,T1WI 和 T2WI 呈等信号(与脑白质信号相比),信号均匀,DWI 呈高信号[由 DWI 衍生出的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图可测量 ADC 值,可定量分析,提高诊断和鉴别诊断准确率(淋巴瘤的 ADC 值较低)],动态增强扫描曲线类型大多数为持续上升型或流出型,强化指数常 <1,呈轻-中度均匀强化^[11-12]。

(3)正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)检查:¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxy glucose, ¹⁸F-FDG) PET-CT 作为一种无创性的全身影像学检

查,一次显像可将机体功能代谢信息与解剖信息进行有效整合,目前已广泛用于淋巴瘤的诊断、临床分期、疗效评估以及判断预后等方面。¹⁸F-FDG PET-CT 可以筛查眼附属器以外的病灶,对于 OAML 分期及疗效评估有一定价值。但是,对于低度恶性的 OAML,¹⁸F-FDG PET 仅表现出低水平 FDG 摄取,并且局部术后改变或炎性病变均可能影响标准化摄取值(standardized uptake value, SUV),因此在 OAML 中的价值有一定局限性。在随访过程中,¹⁸F-FDG PET-CT 有助于发现病变部位是否有组织学转化。当 ¹⁸F-FDG PET 出现 SUV 较前升高,应怀疑惰性淋巴瘤转化为侵袭性淋巴瘤,可在其引导下进行最佳部位的组织学检查^[13-14]。

4. 病理学检查

病理学检查是淋巴瘤诊断的金标准。由于 OAML 的临床表现、影像学检查缺少明显的特异性表现,因此,该病必须进行病理学检查明确诊断。

(1)组织病理学观察:肉眼上 OAML 肿瘤组织切面呈灰白色,质地中等。组织病理检查可见小至中等大小的淋巴样细胞在边缘区增生及浸润,瘤细胞呈弥漫性或片状生长。可见中心细胞样、小淋巴细胞样、单核细胞样细胞在滤泡边缘区向外弥漫增生,形成“边缘区细胞”,部分可见细胞有浆细胞分化,数量不等的转化的中心母细胞或免疫母细胞样大细胞也可见到。在含腺体的组织中,肿瘤细胞浸润腺上皮可形成淋巴上皮病变。瘤细胞有时“植入”到反应性滤泡的生发中心形成滤泡植入现象。边缘区细胞浸润是 MALT 淋巴瘤诊断的基本依据。

(2)免疫组织化学染色:MALT 淋巴瘤起源于 B 细胞,具有 B 细胞和肿瘤细胞的免疫表型特点,免疫组织化学特征是 CD20 及 CD79a 阳性,CD3、CD10 及 CyclinD1 阴性,CD5 偶见病理阳性,CD21 及 CD35 可显示滤泡树突网细胞,伴浆细胞分化的患者 Kappa 与 lambda 表达不对称;瘤细胞增殖活跃程度低,Ki-67 低于 30%。同时应注意与其他类型的小 B 细胞淋巴瘤鉴别,其缺乏其他淋巴瘤所特有的标志物。

(3)分子病理学检查:组织病理学不典型的病例,须与良性淋巴组织增生性疾病鉴别,基因重排检测可出现 IgH 或 Igκ 克隆性重排条带。OAML 染色体易位的发生率低,诊断及鉴别诊断意义不大。

(二)鉴别诊断

1. 炎性假瘤

眼眶炎性假瘤与 OAML 均可表现为眼部的占

位性病变,二者在临床表现和影像学表现上都具有较高程度的相似性,通常需要组织病理学依据才能鉴别诊断。炎性假瘤的病理多表现为淋巴细胞、浆细胞等炎症细胞浸润,伴有纤维组织增生。临床上部分病例可以使用糖皮质激素诊断实验进行鉴别。

2. 淋巴组织反应性增生

人体受到外界的刺激,比如细菌、病毒等感染时,会引起淋巴细胞或淋巴组织的反应性增生,表现为淋巴结肿大,多为急性病程,伴有感染等原发病表现。影像学改变与 OAML 类似,需要组织病理学进一步鉴别诊断。

3. 其他类型的 B 细胞淋巴瘤

(1)套细胞淋巴瘤:肿瘤由来源于滤泡套区的单一 B 细胞构成,常表达 CD5 和 CyclinD1。t(11;14)(q13;q32)为特征性遗传学异常。

(2)滤泡性淋巴瘤:肿瘤组织以中心细胞和中心母细胞浸润为主,多数存在滤泡结构,表达 CD10 和 BCL6。多伴有 t(14;18)(q32;q21)细胞遗传学异常。

(3)慢性淋巴细胞白血病/小 B 细胞淋巴瘤:慢性淋巴细胞白血病/小 B 细胞淋巴瘤是最常见的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病,以小淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏或淋巴结聚集为特征。该病可以在外周血、骨髓或组织标本检测到单克隆 B 淋巴细胞,典型的流式细胞术免疫表型:CD19+、CD5+、CD23+、CD200+、CD10-、FMC7-、CD43+;表面免疫球蛋白、CD20、CD22 及 CD79b 的表达水平低于正常 B 细胞。

三、分期

1. Ann Arbor 分期:Ann Arbor 分期是广泛应用于淋巴瘤的一种临床分期方法,最初用于淋巴结起病的淋巴瘤。该分期是在 1965 年 Rye 会议上提出,1971 年经 Ann Arbor 会议进行修改。具体分期内容见表 1。

2. 美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期:2009 年

AJCC 提出了针对 OAL 的 TNM 分期,见表 2。AJCC TNM 分期中的 T 分期用于判断原发肿瘤侵犯范围,包括 T1(累及结膜)、T2(累及眼眶±结膜)、T3(累及眼睑±眼眶±结膜)、T4(超出眼眶累及邻近结构);N 分期用于明确淋巴结累及范围;M 分期指眼附属器以外的结外累及部位^[15]。

四、危险度评估

(一)国际预后指标

1993 年提出的国际预后指标(international prognostic index, IPI)包括年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、Ann Arbor 分期、血清 LDH 水平及结外受累部位数。IPI 的危险因素和分值见表 3。基于 IPI 的危险度分层分为低危组(IPI 评分 0~1 分)、中低危组(IPI 评分 2 分)、中高危组(IPI 评分 3 分)和高危组(IPI 评分 4~5 分)。

(二)MALT-IPI

MALT-IPI 是 2017 年提出的一项针对 MALT 淋巴瘤的评分体系^[16],具体评价内容见表 4。基于 MALT-IPI 的危险度分层分为低危组(MALT-IPI 评分 0 分)、中危组(MALT-IPI 评分 1 分)和高危组(MALT-IPI 评分≥2 分)。

(三)MALT-IPI-B

韩国学者 2022 年在 MALT-IPI 基础上联合 β 2-MG 水平建立的一项针对 MALT 淋巴瘤的预后指标^[17],具体内容见表 5。基于 MALT-IPI-B 的危险度分层分为低危(MALT-IPI-B 评分 0 分)、中危(MALT-IPI-B 评分 1 分)和高危(MALT-IPI-B 评分≥2 分)。

(四)其他不良预后因素

1. 结膜外病变受累:单纯结膜受累患者预后良好,一旦病变范围超出结膜则提示预后不良^[18]。
2. 双侧眼附属器受累:与单眼受累患者比较,双眼受累预后差^[19-20]。
3. 淋巴结受累:对于非胃 MALT 淋巴瘤患者,若伴有淋巴结累及,其预后较差^[19]。

表1 OAML 的 Ann Arbor 分期

分期	侵犯范围
I 期 ^a	侵犯单个淋巴结区(I 期),或侵犯 1 个单一的结外器官或部位(IE 期)
II 期	在横膈的一侧,侵犯 2 个或更多的淋巴结区(II 期),或外加局部侵犯 1 个结外器官或部位(II E 期)
III 期	受侵犯的淋巴结区在横膈的两侧(III 期)或外加局限侵犯 1 个结外器官或部位(III E 期)或脾(III S 期)或二者(III ES 期)
IV 期	弥漫性或播散性侵犯 1 个或更多的结外器官,同时伴有或不伴有淋巴结侵犯

注:OAML:眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤;^a双眼附属器受累并且无其他眼外器官受累的患者归为 IE 期;根据有无临床症状又可分为 A 组和 B 组,A 组:无全身症状,B 组有如下症状:半年内不明原因体重下降达 10%;发热 38℃以上,连续 3 d 以上;盗汗

表2 眼附属器淋巴瘤的美国癌症联合委员会TNM分期

分期	侵犯范围
T分期	
TX期	淋巴瘤范围未评估
T0期	无淋巴瘤的证据
T1期	淋巴瘤单独累及结膜,无眼眶受累
T1a期	仅累及球结膜
T1b期	睑结膜±穹隆结膜±内眦
T1c期	球结膜和非球结膜均受累
T2期	淋巴瘤累及眼眶±结膜受累
T2a期	眼眶前部受累,无泪腺受累±结膜病变
T2b期	眼眶前部受累,伴泪腺受累±结膜病变
T2c期	眼眶后部受累±结膜受累±任意眼外肌受累
T2d期	鼻泪管系统受累±结膜受累,不包括鼻咽
T3期	淋巴瘤累及眼睑±眼眶受累±任意结膜受累
T4期	淋巴瘤超出眼眶累及邻近结构,如骨、脑组织
T4a期	累及鼻咽
T4b期	累及骨质,包括骨膜
T4c期	累及上颌窦、筛窦±额窦
T4d期	颅内受累
N分期	
NX期	淋巴结受累未评估
N0期	无淋巴结受累的证据
N1期	同侧局部淋巴结受累(局部淋巴结包括耳前、腮腺、颌下腺及颈部淋巴结)
N2期	对侧或双侧局部淋巴结受累
N3期	眼附属器以外的外周淋巴结受累(如腭窝淋巴结)
N4期	中心淋巴结受累(躯干部位,如纵隔、大动脉淋巴结)
M分期	
MX期	淋巴瘤播散未评估
M0期	无其他结外部位受累的证据
M1期	首次诊断或者以后发现淋巴瘤累及其他器官
M1a期	眼附属器外非连续的组织或器官累及,如腮腺、颌下腺、肺、肝、脾、脾、乳腺等
M1b期	淋巴瘤累及骨髓
M1c期	M1a和M1b均受累

注:双侧眼附属器受累加前缀b,多发肿瘤加前缀m

表3 IPI的危险因素和分值

危险因素	分值(分)
年龄>60岁	1
LDH>正常值上限	1
ECOG评分2~4分	1
Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期	1
结外累及部位>1个	1

注:LDH:乳酸脱氢酶;IPI:国际预后指标;ECOG:美国东部肿瘤协作组

4. 骨髓受累:合并骨髓受累的OAL患者表现出更高的病情进展发生率^[21]。

表4 MALT-IPI的危险因素及分值

危险因素	分值(分)
年龄≥70岁	1
乳酸脱氢酶>正常值上限	1
Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期	1

表5 MALT-IPI-B的危险因素及分值

危险因素	分值(分)
年龄≥70岁	1
乳酸脱氢酶>正常值上限	1
Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期	1
β2-MG>2.5 mg/L	1

五、治疗

(一)治疗原则

MALT淋巴瘤是惰性淋巴瘤,起病缓慢,大部分患者无临床症状及体征,仅少数患者影响外观或器官功能。该病的治疗原则是缓解肿瘤组织对机体器官外观及功能的影响,尤其是恢复眼部外观及功能,提高患者的生存质量,并降低由低级别淋巴瘤演变为高级别淋巴瘤的概率。

治疗指征包括以下内容:有临床症状;损伤组织或脏器功能;出现淋巴瘤继发的血细胞减少或其他异常表现;疾病进展;参加临床试验;患者治疗意愿。

(二)治疗选择

1. Ann Arbor Ⅰ期或Ⅱ期患者的治疗选择:首选放疗和手术。Ⅰ期或者Ⅱ期OAML推荐进行受累部位照射。外科手术是OAML的重要治疗手段之一,一方面可以获得病变组织进行病理学检查明确诊断,另一方面在不损伤重要结构的前提下尽可能完全切除肿瘤。如果肿瘤组织侵犯广泛,手术无法完全切除,则需术后全面评估有无治疗指征。不具有治疗指征的患者,推荐观察等待;具有治疗指征的患者,推荐局部放疗、包含利妥昔单抗的系统性治疗方案等。

2. Ann Arbor Ⅲ期或Ⅳ期患者的一线治疗选择:具有治疗指征的晚期患者,应进行系统性治疗,推荐采用利妥昔单抗联合苯达莫司汀、CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)或CVP方案(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松),利妥昔单抗联合来那度胺亦作为推荐。

(三)治疗方案

1. 手术

OAML患者眼附属器局部肿物需要根据肿瘤

的位置、深度和病变累及范围等情况选择手术方案。如果肿瘤病变仅累及眼附属器,眼科医师可以单独行手术切除,具体手术入路依据具体病情不同采用个性化手术方案。如果肿瘤位于眼眶上部,病变累及颅内,需要寻求神经外科的配合。如果肿瘤位于眼眶鼻侧,累及鼻部组织,需要请耳鼻喉科医师协助手术。因此如何治疗眼眶肿瘤有时是一个系统性问题,需要多学科协作,以提高治疗效果,降低手术风险。

2. 受累部位照射

一般推荐全眼眶放疗。若仅结膜受累时可考虑全结膜照射,但可能增加局部失败风险。放疗技术采用单前野 9 MeV 或 12 MeV 电子线单前野照射。病变表浅时应警惕肿瘤剂量不足,可加补充膜提高浅表剂量。病变远离晶状体时,可以考虑晶状体遮挡,以降低未来发生白内障的风险。若结膜外受侵(球后组织受侵)可考虑全部骨性眼眶及眶外病灶,放疗采用高能 X 线,利用适形调强放射治疗技术。根治放射总剂量推荐 24 ~ 30 Gy(每次 1.5 ~ 2.0 Gy)。对于部分患者(如老年、进展期的姑息治疗时)可考虑总剂量 4 Gy(每次 2 或 4 Gy),随后密切随访;若病变未达到完全缓解或复发,推荐补量至根治剂量。

3. 系统性治疗

(1) 一线治疗方案

① 利妥昔单抗联合 CHOP 方案:利妥昔单抗 375 mg/m²第 1 天,静脉注射;环磷酰胺 750 mg/m²第 1 天,静脉注射;多柔比星 50 mg/m²第 1 天,静脉注射;长春新碱 1.4 mg/m²第 1 天,静脉注射;泼尼松 60 mg/m²第 1 ~ 5 天,口服;3 周为 1 个周期,共 6 个周期。

② 利妥昔单抗联合 CVP 方案:利妥昔单抗 375 mg/m²第 1 天,静脉注射;环磷酰胺 750 mg/m²第 1 天,静脉注射;长春新碱 1.4 mg/m²第 1 天,静脉注射;泼尼松 60 mg/m²第 1 ~ 5 天,口服;3 周为 1 个周期,共 6 个周期。

③ 利妥昔单抗联合苯达莫司汀:利妥昔单抗 375 mg/m²第 1 天,静脉注射;苯达莫司汀 90 mg/m²第 1 ~ 2 天,静脉注射;4 周为 1 个周期,共 6 个周期。

④ 利妥昔单抗联合来那度胺:利妥昔单抗 375 mg/m²第 1 天,静脉注射;来那度胺 20 mg 第 1 ~ 21 天,口服;4 周为 1 个周期,共 6 个周期。

⑤ 利妥昔单抗单药:利妥昔单抗 375 mg/m²每周 1 次,静脉注射,4 周为 1 个周期,共 4 ~ 6 个周期。

此方案为老年或体弱患者的优选方案。

(2) 二线及后线治疗方案

① BTK 抑制剂:奥布替尼(150 mg/d)、泽布替尼(160 mg/次 每天 2 次)、伊布替尼(560 mg/d),推荐用于以往曾使用 CD20 单抗的难治/复发患者。

② 奥妥珠单抗联合苯达莫司汀:以往治疗曾使用苯达莫司汀患者不推荐。奥妥珠单抗 1 g/d 静脉注射,第 1 周期第 1、8、15 天,第 2 ~ 6 周期第 1 天;苯达莫司汀 90 mg/m²第 1 ~ 2 天,静脉注射;4 周为 1 个周期,共 6 个周期。

③ 奥托珠单抗联合来那度胺:以往治疗曾使用来那度胺患者不推荐。奥妥珠单抗 1 g/d 静脉注射,第 1 周期第 1、8、15 天,第 2 ~ 6 周期第 1 天;来那度胺 20 mg 第 1 ~ 21 天口服;4 周为 1 个周期,共 6 个周期。

④ PI3K 抑制剂:推荐用于二线以上且以往曾使用 CD20 单抗的难治/复发患者。

六、疗效评估

按照 Lugano 缓解标准分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展、复发。在治疗结束 1 个月及此后的每 3 ~ 6 个月进行疗效评价,采用全身体格检查、血液相关指标及影像学评估。疗效标准见表 6。完全缓解为达到表 6 中完全缓解所有标准,无疾病相关症状。部分缓解:达到表 6 中部分缓解标准。疾病稳定为疾病无进展同时不能达到部分缓解。疾病进展为达到疾病进展的任何一项标准。复发是指达到完全缓解或部分缓解,≥6 个月后疾病进展。难治是指治疗失败(未获完全缓解或部分缓解)或最后 1 次化疗后 <6 个月疾病进展。

七、复发/难治性 OAML 的治疗选择

1. 局部进展或复发:指眼附属器局部病灶较前增大,或出现新发的眼附属器病灶,需要重新评估治疗指征。不具有治疗指征可观察等待;具有治疗指征患者,如以往未进行放疗或经过剂量叠加评估安全可行时,可选择局部放疗,也可以选择Ⅲ期或Ⅳ期患者的一线治疗方案。

2. 系统性进展或复发:指眼附属器以外病灶增大,或出现新发的眼附属器以外病灶,需要重新评估治疗指征。不具有治疗指征可观察等待;具有治疗指征患者,如以往未进行治疗的患者,可选择Ⅲ期或Ⅳ期患者的一线治疗方案;如以往曾进行过治疗患者,可选择二线和后线治疗方案。

3. 组织学转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤:参照弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗方案。

表6 眼附属器黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤的Lugano缓解标准

疾病状态	病灶区域及影像学评效
完全缓解	(1)淋巴结及结外受累部位:完全的影像学缓解,淋巴结靶病灶长径≤1.5 cm;结外病灶消失;(2)不可测量病灶:消失;(3)器官增大:恢复正常;(4)新发病灶:无;(5)骨髓:形态学正常;若形态学不能确定,需免疫组织化学确认阴性
部分缓解	(1)淋巴结及结外受累部位:部分缓解,包括以下条件:最多6个淋巴结和结外病灶垂直直径乘积之和降低≥50%。当病灶小到CT无法测量,统一设为5 mm×5 mm;当病灶看不到,设为0 mm×0 mm;当淋巴结>5 mm×5 mm,取实际值;(2)不可测量病灶:消失/消退/维持不变,未增大;(3)器官增大:脾脏长径较正常脾脏长径增加值降低>50%;(4)新发病灶:无;(5)骨髓:不适用
疾病稳定	(1)淋巴结及结外受累部位:疾病稳定,最大6个淋巴结和结外病变长径与对应垂直直径乘积之和降低<50%;(2)不可测量病灶:未达到疾病进展;(3)器官增大:未达到疾病进展;(4)新发病灶:无;(5)骨髓:不适用
疾病进展	(1)淋巴结靶病灶/淋巴结融合肿块/结外病灶:至少满足以下1条,1个淋巴结病灶需符合以下异常条件:长径>1.5 cm且长径与对应垂直直径乘积之和较最小状态增加≥50%;长径≤2 cm的病灶:长径或短径增加0.5 cm;长径>2 cm的病灶:长径或短径增加1 cm;脾大时,长径增加>既往较基线增加值50%;若基线无脾大,长径需在基础值上增加>2 cm;新发或复发的脾大;(2)不可测量病灶:新发病灶或此前不可测量的病灶明确进展;(3)新病灶:原缓解病灶增大,新发淋巴结任一径线>1.5 cm,;新发结外病灶任一径线1 cm,若<1 cm需确认与淋巴瘤相关,明确与淋巴瘤相关的任何大小的病灶;(4)骨髓:新发或复发性浸润

八、随访

每3个月进行1次病情评估,包括体格检查直至2年;影像学检查建议间隔3~6个月以上或在可疑疾病复发时。2年以后建议每6个月随访1次直至5年,5年以后建议每年随访1次。

专家组组长 王亮(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、马建民(首都医科大学附属北京同仁医院眼肿瘤科)

共识参编人员(按姓氏汉语拼音字母排序) 高力(陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心)、高麟芮(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、郭健(首都医科大学附属北京同仁医院医学影像中心)、郭智(华中科技大学协和深圳医院血液内科)、黄亮(华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科)、李眉(首都医科大学附属北京同仁医院核医学科)、李鹏飞(南方医科大学中西医结合医院 南方医科大学肿瘤中心血液淋巴瘤科)、李鑫(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、刘红刚(首都医科大学附属北京同仁医院病理科)、刘原照(北京医院放疗科)、罗莎(首都医科大学附属北京同仁医院核医学科)、马建民(首都医科大学附属北京同仁医院眼肿瘤科)、亓姝楠(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、钱江(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科)、史季桐(首都医科大学附属北京同仁医院眼肿瘤科)、王钧(香港大学深圳医院血液内科)、王黎(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科)、王亮(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、王强(武汉科技大学医学院)、鲜军舫(首都医科大学附属北京同仁医院医学影像中心)、许晓军(中山大学第七附属医院血液内科)、杨华胜(中山大学中山眼科中心)、杨新吉(解放军总医院第三医学中心眼科学部)、杨勇(福建医科大学附属协和医院放疗科)、姚娜(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、应志涛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、张虹(天津市第五中心医院生态城医院)、张薇(北京协和医院血液内科)、钟秋子(北京医院放疗科)、周浩(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科)、周生余(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)

执笔人 李鑫、姚娜(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、郭健(首都医科大学附属北京同仁医院医学影像中心)、钟秋子(北京医院放疗科)、高麟芮(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中

心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科)、周生余(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科)、刘红刚(首都医科大学附属北京同仁医院病理科)、史季桐(首都医科大学附属北京同仁医院眼肿瘤科)、罗莎(首都医科大学附属北京同仁医院核医学科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Bairey O, Kremer I, Rakowsky E, et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer, 1994, 73(9):2395-2399. DOI:10.1002/1097-0142(19940501)73:9<2395::aid-cnrcr2820730924>3.0.co;2-v.

[2] Moslehi R, Coles FB, Schymura MJ. Descriptive epidemiology of ophthalmic and ocular adnexal non-Hodgkin's lymphoma[J]. Expert Rev Ophthalmol, 2011, 6(2):175-180. DOI: 10.1586/eop.11.16.

[3] Demirci H, Shields CL, Karatza EC, et al. Orbital lymphoproliferative tumors: analysis of clinical features and systemic involvement in 160 cases[J]. Ophthalmology, 2008, 115(9): 1626-1631. DOI: 10.1016/j.ophtha. 2008. 02.004.

[4] Fernández CA, Henry RK, Shields CL, et al. Ocular adnexal lymphoma: a single-institution retrospective study[J]. Saudi J Ophthalmol, 2022, 35(3):230-238. DOI:10.4103/ 1319-4534.343368.

[5] 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. DOI:10.1182/blood-2016-05-714584.

[6] Oktariana TP, Andriana A, Nugroho RS. The outcome of radiation therapy as a primary treatment in orbital lymphoma: a systematic review[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2022, 27(4):724-733. DOI:10.5603/RPOR.a2022. 0065.

[7] Kim SY, Lee WS, Oh SY, et al. Relapse in patients with limited-stage ocular adnexal lymphoma treated by chemoimmunotherapy: extended follow-up of a phase 2 study[J]. Cancer Med, 2022, 11(14): 2817-2823. DOI: 10.1002/cam4.4639.

[8] Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(8):

586-594. DOI:10.1093/jnci/djh102.

[9] Zhang DD, Dong LN, Li HY, et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Northern China: high frequency of numerical chromosomal changes and no evidence of an association with Chlamydia psittaci[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(11):2031-2038. DOI:10.3109/10428194.2010.513751.

[10] Purohit BS, Vargas MI, Ailianou A, et al. Orbital tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging[J]. Insights Imaging, 2016, 7(1): 43-68. DOI:10.1007/s13244-015-0443-8.

[11] 首都医科大学眼部肿瘤临床诊疗与研究中心, 中华医学会放射学分会头颈学组. 眼眶肿瘤和肿瘤样病变 3.0 T MR 检查与诊断专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(10):1008-1023. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20210609-00548.

[12] Sun B, Song LY, Wang XY, et al. Lymphoma and inflammation in the orbit: diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(5):1438-1445. DOI:10.1002/jmri.25480.

[13] Cohen D, Perry C, Hazut-Krauthammer S, et al. Is there a role for ¹⁸F-FDG PET-CT in staging MALT lymphoma?[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3):750. DOI:10.3390/cancers14030750.

[14] Park HL, O JH, Park SY, et al. Role of F-18 FDG PET/CT in non-conjunctival origin ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas[J]. EJNMMI Res, 2019, 9(1):99. DOI:10.1186/s13550-019-0562-1.

[15] 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.

[16] Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index[J]. Blood, 2017, 130(12): 1409-1417. DOI:10.1182/blood-2017-03-771915.

[17] Kim HD, Cho H, Jeong H, et al. A prognostic index for extranodal marginal-zone lymphoma based on the mucosa-associated lymphoid tissue international prognostic index and serum β 2-microglobulin levels[J]. Br J Haematol, 2021, 193(2):307-315. DOI:10.1111/bjh.17222.

[18] Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa[J]. Blood, 2009, 114(3): 501-510. DOI:10.1182/blood-2008-12-195453.

[19] Min GJ, Kim SE, Kim TY, et al. Long-term clinical outcomes in treatment-naïve patients with orbital adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a single-center study[J]. Front Oncol, 2022, 12:769530. DOI: 10.3389/fonc.2022.769530.

[20] Liang YZ, Fu RY, Liu XL, et al. Long-term survival outcomes of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: a large single-center cohort study[J]. Cancer Med, 2023, 12(3):2514-2523. DOI:10.1002/cam4.5092.

[21] Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination[J]. Oncologist, 2006, 11(3): 285-291. DOI: 10.1634/theoncologist.11-3-285.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志对作者署名的要求

作者排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

原则上 1 位作者仅能标注 1 个单位(著录个人隶属的行政机构)。如果作者隶属的行政机构与完成课题选题、研究方案设计、进行研究工作和提供研究条件的机构不一致,或作者隶属不同机构时,以提供研究条件和完成研究工作的机构为作者单位。确需标注多个单位的,需在投稿介绍信加盖所有著录单位公章(所有公章盖在同一张纸上),且第一作者单位必须为资料来源单位。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性

理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章于题名下列署各单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者,在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位,由投稿者确定。如需注明学组(协作组、专家组)成员,则于文末参考文献前列出其成员的姓名及单位。

本刊编辑部