

原发性玻璃体视网膜淋巴瘤 1 例

Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Case Report

ZU Peng, DU Jian-wei, LIU Jing, HUANG Jing-jing, LI Yu-fu

祖 鹏, 杜建伟, 刘 静, 黄静静, 李玉富

(郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008)

关键词: 原发性玻璃体视网膜淋巴瘤; 伪装综合征; 中枢神经系统; 治疗

中图分类号: R739.7 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2021)10-0886-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B016

原发性玻璃体视网膜淋巴瘤(primary vitreoretinal lymphoma, PVRL)是一种罕见的眼部恶性肿瘤,属于原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)的特殊亚型。PVRL易侵犯中枢神经系统,预后较差。由于PVRL极罕见,目前尚无标准治疗方案。本文介绍收治的1例原发性玻璃体视网膜淋巴瘤患者,并复习相关文献,以提高对该病诊断、治疗及预后的认识。

1 临床资料

患者,女性,55岁,既往确诊2型糖尿病12年。2017年5月出现右眼视物模糊,于河南省人民医院行眼底检查示眼底出血,考虑糖尿病眼部并发症,给予控制血糖治疗后视物模糊及眼底出血症状缓解。此后右眼视物模糊反复出现,伴视力下降。2018年4月于该院行影像学检查未发现恶性病灶,仍诊断为糖尿病视网膜病变,行眼底激光光凝治疗后右眼视物模糊症状明显减轻。2018年5月出现左眼视物模糊,于该院以“葡萄膜炎”为诊断行激素及中药治疗后症状较前缓解。2019年4月左眼视物模糊加重,于华中科技大学同济医学院附属协和医院行¹⁸F¹⁸F¹⁸F PET/CT提示全身未发现恶性病灶,行房水检测(北京智德臻和医学检验所)示:右眼房水IL-10升高至

400 pg/mL(正常值30~150 pg/mL),IL-6水平不高,IL-10/IL-6升高:23.69(正常值小于1);左眼房水IL-10 13 216.2 pg/mL,IL-6:129.9 pg/mL,IL-10/IL-6 101.74。给予环孢素及甲强龙片治疗1周后行左眼玻璃体剥离术,术后病理:非霍奇金B细胞淋巴瘤,考虑原发中枢神经系统的弥漫大B细胞淋巴瘤,活化细胞来源,MYC/Bcl-2双表达。免疫组化:CD20(+),CD3(-),CD21(-),PAX5(+),CD10(-),Bcl-6(-),MUM1(+),Bcl-2(+),CD30(-),CD5(-),Cyclin D1(-),TdT(-),CD138(-),c-MYC(30%+),Ki-67(90%),EBER(-)。PCR:目标条带内检查出IgK及IgL克隆性重排条带。河南省人民医院病理会诊示:符合高侵袭性B细胞淋巴瘤,免疫组化支持弥漫大B细胞淋巴瘤,non-GCB型。2019年6月再发双眼视物模糊,伴双眼黄色分泌物、眼痛、头痛,于郑州大学附属肿瘤医院行MRI:右侧眼眶上壁强化结节,性质待定。血常规、骨髓穿刺、腰椎穿刺未见明显异常。诊断为:双眼原发性玻璃体视网膜淋巴瘤。2019年7月6日、7月27日、8月27日分别给予R-HD-MTX+Ara-C+DXM+VDS(利妥昔单抗600 mg, d₀,甲氨蝶呤4.0g, d₁,阿糖胞苷1.5 g, 2次/d, d₁₋₂,地塞米松15 mg, 2次/d, d₁₋₄,长春地辛4mg, d₁)方案化疗共3个周期,第1次化疗结束后出现IV度骨髓抑制,第2次化疗结束后复查MRI评价疗效为疾病稳定(SD)。2019年9月24日、10月28日、12月2日化疗方案调整为R2-HD-MTX+DXM+替莫唑胺(利妥昔单抗600 mg d₀,来那度胺25 mg, d₁₋₁₀,甲氨蝶呤4.0 g, d₁,地塞米松15 mg, 2次/d, d₁₋₄,替莫唑胺200 mg, d₁₋₃),期间共行3次腰椎穿刺予鞘内注射(甲氨蝶呤15 mg,地塞米松5 mg,阿糖胞苷50 mg),第4次、第6次化疗结束后复查MRI评价疗效为SD。患者6个化疗周期结束后出院,于河南省人民医院行玻璃体腔内注射甲

通信作者:李玉富,主任医师,博士;郑州大学附属肿瘤医院血液科,河南省郑州市金水区东明路127号(450008);E-mail:liyufu439@126.com

收稿日期:2020-12-14;修回日期:2021-01-31

氨蝶呤 400 μg 共 19 次(每周 2 次持续 4 周,每周 1 次持续 8 周,然后每月 1 次),2020 年 6 月 1 日返院复查影像学(MRI、CT 及超声)评价疗效为 SD。

2 讨论

PVRL 多为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,少数为 T 细胞或 NK 细胞来源。PVRL 以中老年人居多,中位发病年龄 50~60 岁^[1],男女比例约为 1:2,发病率低。

PVRL 是伪装综合征的典型代表,在临床上易被误诊为反复发作的慢性葡萄膜炎或玻璃体炎,初期主要表现为视物模糊、视力下降和眼前漂浮物^[2],大多累及双眼,也可仅单眼受累。PVRL 的诊断较为困难,本病例从出现症状到确诊经过了 24 个月。对于疑诊 PVRL 的患者,临床检查应围绕中枢神经系统进行,首先要进行神经影像学及脑脊液细胞学检查,若结果为阴性,再进行玻璃体细胞学检查。细胞学检查与组织病理学检查是确诊 PVRL 的金标准,可穿刺抽取房水、玻璃体液进行细胞学检查,而诊断性玻璃体切除术是确诊 PVRL 最有效的方法。系统性应用糖皮质激素治疗会导致眼内肿瘤细胞坏死,因此建议停药至少 2 周后再进行玻璃体活检^[3]。若玻璃体活检多次阴性,但临床上仍高度怀疑 PVRL 的患者,可行视网膜活检,但创伤性及风险性大,不建议首选。PVRL 大多来源于 B 淋巴细胞,有研究表明 B 细胞来源的 PVRL 眼内液中 IL-10 水平升高,而在炎症状态下 IL-6 水平升高,眼内液 IL-10/IL-6 > 1 常提示 PVRL^[4]。本病例行 ¹⁸F-DG PET/CT 检查未发现恶性病灶,但双眼房水 IL-10 水平升高,且 IL-10/IL-6 均 > 1,左眼房水 IL-10 水平远高于正常值,行左眼玻璃体活检病理证实为 B 细胞淋巴瘤。

由于 PVRL 极罕见,目前尚无标准治疗方案,通常包括玻璃体腔内注射化疗药物、全身化疗、局部放疗或联合放疗以及自体造血干细胞移植。局部放疗对 PVRL 有一定效果,但放疗后并发症严重且病情易复发,其并发症包括放射性视网膜病、玻璃体出血、新生血管性青光眼、视神经萎缩、结膜炎、干燥综合征、白内障等^[5]。玻璃体腔内注射化疗药物能有效控制眼内肿瘤,但不能延长生存期且无法降低中枢神经系统受累几率。全身化疗一般以大剂量甲氨蝶呤化疗为主,可联合利妥昔单抗及其他化疗药物,同

时辅以局部治疗。Hashida 等^[6]将 26 例 PVRL 患者分为预防性化疗组(11 例)及对照组(15 例),预防性化疗组应用全身大剂量甲氨蝶呤化疗及鞘内注射甲氨蝶呤,对照组应用玻璃体腔内注射甲氨蝶呤及利妥昔单抗,预防性化疗组发生中枢神经系统受累的时间[(42.8 \pm 13.8)个月]显著长于对照组[(10.2 \pm 2.0)个月],该研究表明全身化疗可显著延长中枢神经系统受累发生时间。

目前国外已有研究表明来那度胺联合利妥昔单抗(R2)治疗复发难治性 PCNSL/PVRL 可有效提高疗效,且耐受性好^[7]。Ghesquieres 等^[7]纳入 50 例复发难治性 PCNSL/PVRL 患者,全部给予 R2 方案治疗,在 45 例(PCNSL 34 例,PVRL 11 例)可评价病例中,客观缓解率(ORR)达 35.6%,中位总生存期(OS)为 17.7 个月,中位无进展生存期(PFS)为 7.8 个月。

本病例确诊时已有双眼受累,给予全身化疗联合利妥昔单抗治疗 3 个周期,后续方案调整为 R2 治疗联合化疗 3 个周期,随后规律进行玻璃体腔内注射甲氨蝶呤。通过 MRI 疗效评估为 SD,但治疗方案调整为 R2 治疗联合化疗后双眼视力变化整体呈上升趋势(Figure 1),特别是左眼经 R2 治疗联合化疗后视力得到显著改善,提示治疗有效。对于 PVRL 的疗效评价,Cassoux 等^[8]研究显示,眼内液中 IL-10 水平与眼内的肿瘤细胞数目呈正相关,如条件允许,应在治疗过程中动态观察患眼 IL-10 水平及 IL-10/IL-6 比值变化。同样,患眼视力变化可以作为重要的随访指标。

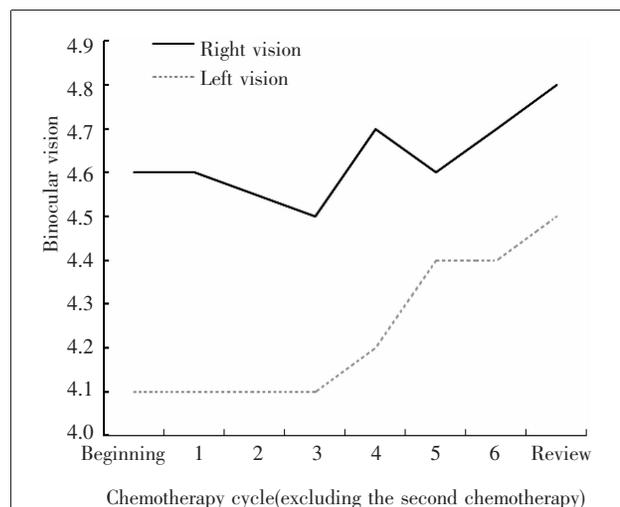


Figure 1 The binocular vision at the end of each chemotherapy cycle

PVRL 预后差, 5 年生存率低于 25%。本病例截至随访结束时(2020 年 12 月 1 日), 患者疾病稳定, OS 及 PFS 为 17 个月。由于 PVRL 发病率极低, 目前没有公认的标准治疗方案, 尚需要多学科医师的共同参与, 制定对患者最有利的诊疗方案。

参考文献:

- [1] de la Fuente MI, Alderuccio JP, Reis IM, et al. Bilateral radiation therapy followed by methotrexate-based chemotherapy for primary vitreoretinal lymphoma [J]. Am J Hematol, 2019, 94(4):455-460.
- [2] Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2008, 36(6):564-578.
- [3] Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, et al. Primary intraocular lymphoma[J]. Surv Ophthalmol, 2014, 59(5):503-516.
- [4] Sugita S, Takase H, Sugamoto Y, et al. Diagnosis of intraocular lymphoma by polymerase chain reaction analysis and cytokine profiling of the vitreous fluid[J]. Jap J Ophthalmol, 2009, 53(3):209-214.
- [5] Hwang CS, Yeh S, Bergstrom CS. Diagnostic vitrectomy for primary intraocular lymphoma: when, why, how? [J]. Int Ophthalmol Clin, 2014, 54(2):155-171.
- [6] Hashida N, Nakai K, Saitoh N, et al. Association between ocular findings and preventive therapy with onset of central nervous system involvement in patients with primary vitreoretinal lymphoma [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252(4):687-693.
- [7] Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA) [J]. Ann Oncol, 2019, 30(4):621-628.
- [8] Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(7):3253-3259.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿, 是期刊出版工作中不可缺少的重要环节, 也是确保期刊质量的重要手段。特此重申, 请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文, 对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容, 必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容, 均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字); 必须改动的字符, 直接在校样稿的空白处写出, 所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息, 务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对; 请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词, 认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分, 应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确, 并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通信作者签名, 并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料, 也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制, 如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回, 请及时联系本刊编辑部说明原因, 否则可能造成该文稿延期出版, 或者取消刊发。