

## 原发性眼内淋巴瘤的诊疗进展

梁晓杰<sup>1</sup>, 王亮<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京同仁医院血液内科, 北京 100730

通信作者: 王亮 电话: 010-58268442, E-mail: wangliangtrhos@126.com

**【摘要】**原发性眼内淋巴瘤(primary intraocular lymphoma, PIOL)是一种罕见的淋巴细胞恶性肿瘤。目前, PIOL的诊断仍面临一定挑战, 组织细胞病理活检是诊断的金标准, 基因检测、细胞因子检测、流式细胞分析技术等多种检测方法联合应用可提高其诊断准确率。PIOL的标准化治疗方案尚未达成共识, 局部放疗、玻璃体腔内化疗和大剂量全身化疗是控制疾病的有效手段。鉴于PIOL预后差、易复发的特点, 早期诊断和治疗非常重要。

**【关键词】**原发性眼内淋巴瘤; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R557+.4; S857.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)04-0537-07

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.20190100

### Current Status of the Diagnosis and Treatment of Primary Intraocular Lymphoma

LIANG Xiaojie<sup>1</sup>, WANG Liang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

<sup>2</sup>Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Liang Tel: 86-10-58268442, E-mail: wangliangtrhos@126.com

**【Abstract】** Primary intraocular lymphoma (PIOL) is a rare non-Hodgkin lymphoma and classified as a special subtype of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). At present, the diagnosis of PIOL still faces some challenges because it can masquerade as uveitis, behcet disease and so on. Its histopathologic biopsy remains the standard approach to diagnose PIOL. Gene detection, flow cytometry analysis, and determination of cytokine levels can increase the diagnostic accuracy of PIOL. Currently, there are no standard therapies for PIOL, although local radiotherapy, intravitreal chemotherapy and high-dose systemic chemotherapy are effective to control it. However, the prognosis of PIOL is poor because it is prone to local recurrence and developing into PCNSL. Therefore, early diagnosis and treatment are very important for the prognosis of PIOL.

**【Key words】** primary intraocular lymphoma; diagnosis; treatment

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (81873450)

Med J PUMCH, 2021, 12(4):537-543

眼内淋巴瘤(intraocular lymphoma, IOL)是一种罕见的淋巴细胞恶性肿瘤, 主要分为继发性和原发

性两种类型<sup>[1]</sup>。继发性眼内淋巴瘤是指起源于中枢神经系统(central nervous system, CNS)以外, 主要

基金项目: 国家自然科学基金(81873450)

引用本文: 梁晓杰, 王亮. 原发性眼内淋巴瘤的诊疗进展 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 537-543. doi: 10.12290/xhyxzz.20190100.

通过血行转移,引起视网膜、葡萄膜等眼内组织受累的一种眼内淋巴瘤;原发性眼内淋巴瘤(primary intraocular lymphoma, PIOL)是指原发于眼组织的淋巴细胞恶性肿瘤,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,较罕见,主要为弥漫性大B细胞淋巴瘤,也有少数为T细胞或自然杀伤细胞来源的淋巴瘤<sup>[2]</sup>。PIOL又可分为原发性玻璃体视网膜淋巴瘤和原发性葡萄膜淋巴瘤两大类,后者极为罕见,可进一步细分为睫状体淋巴瘤、脉络膜淋巴瘤和虹膜淋巴瘤。由于PIOL往往表现为眼内不典型症状,具有伪装为葡萄膜炎和预后差的特点<sup>[3]</sup>,故诊断和治疗困难,临床上除需对患者进行系统而全面的检查外,还需建立包括眼科、血液科、肿瘤科等在内的多学科协作团队(multiple disciplinary team, MDT),为患者量身定制合适的治疗方案。本文对PIOL进行系统总结,并对其诊疗现状进行综述,以期对PIOL的诊疗提供帮助。

## 1 流行病学

由于PIOL发病率低,目前尚无确切的流行病学资料。PIOL多见于中老年人,中位年龄为50~60岁<sup>[4]</sup>,也可罕见于婴儿和青少年。性别差异方面,有学者认为PIOL在女性中更为多见,男女比例约为1:2<sup>[1]</sup>;但也有学者认为PIOL的发病无明显性别和种族差异<sup>[5]</sup>。因此,关于PIOL的性别分布还需流行病学数据进一步分析证实。近年来,PIOL的发病率逐渐增高,可能与PIOL的诊断方法和技术发展相关;此外,免疫缺陷和免疫抑制也是PIOL发病的高危因素<sup>[5]</sup>。在日本转介眼科中心的眼部疾病患者中,PIOL的年发病率约为21/10万<sup>[5-6]</sup>。PIOL患者的临床表现可仅有眼部病变,也可累及CNS,约1/3的PIOL患者同时伴有PCNSL,而且约65%~90%的PIOL患者最终发展为PCNSL<sup>[7-8]</sup>;而在PCNSL患者中,约15%~25%同时伴有眼部受累<sup>[5]</sup>。

## 2 发病机制

PIOL的病因尚不明确,目前关于其发病机制有免疫赦免、淋巴瘤细胞迁移、基因突变等多种假设,认为可能与遗传、免疫和微环境变化有关<sup>[9]</sup>。此外,EB病毒、弓形虫等感染性抗原也可能导致PIOL发病,感染性抗原激发的B淋巴细胞克隆性增殖,可

能是其重要病因<sup>[1]</sup>。关于PIOL的发病机制,目前尚缺乏明确的证据,未来仍需进一步研究。

## 3 临床特征

PIOL可累及玻璃体、视网膜、视神经等,临床表现随受累部位的不同而呈多变性,常伪装为复发或对激素抵抗的后葡萄膜炎或玻璃体炎。初期主要症状为视物清晰度降低,常合并眼前飞蚊感<sup>[10]</sup>,可伴视力减退,较少出现红眼、畏光及眼痛,多为双眼受累,也可仅单眼受累。原发性玻璃体视网膜淋巴瘤是最常见的PIOL亚型,常累及玻璃体、视网膜和视神经,特征性表现为玻璃体混浊,细胞呈团块状或多量片状<sup>[1]</sup>。原发性脉络膜淋巴瘤可出现视网膜下积液、眼球后叶扩张和脉络膜浸润性斑块,眼底镜检查可发现脉络膜水平的乳脂状黄色斑块,为早期确诊原发性脉络膜淋巴瘤最有帮助的眼底特征,其他眼底特征有脉络膜褶皱、视神经盘肿胀、脉络膜血管浸润<sup>[11]</sup>。原发性睫状体淋巴瘤常合并虹膜或脉络膜受累,有时可见角膜后沉淀物,虹膜不规则增厚伴新生血管,影像学检查可发现睫状体肿大<sup>[12]</sup>。原发性虹膜淋巴瘤可表现为前葡萄膜炎,虹膜出现结节状肿块,裂隙灯检查可发现肉芽肿性角化物、耀斑。

PIOL累及视网膜时,视网膜下可出现增大、融合的黄白色病灶<sup>[13]</sup>,光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)可发现视网膜或视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)橙黄色浸润,眼底自发荧光可发现早期RPE病变,呈点状低荧光或高荧光<sup>[14]</sup>。部分患者眼底可出现视网膜血管炎、渗出性视网膜脱离,少数患者可出现急性视网膜坏死<sup>[15]</sup>。后葡萄膜炎常见,而眼前节炎症反应较少见,可有角膜水肿、虹膜炎。PIOL的非典型症状可有黄斑病变及认知功能障碍,与大脑额叶受累有关。有学者认为行为改变和认知功能障碍是PIOL最常见的眼外表现<sup>[16]</sup>,若累及小脑,则可出现共济失调;部分患者还可出现偏瘫、头疼及癫痫等症状。

## 4 诊断

由于PIOL具有伪装性,给诊断带来了很大困难,从出现症状到确诊往往需要4~40个月,平均诊断时间为6个月<sup>[17]</sup>。为争取早期明确诊断,需对PIOL进行全面而系统的病史采集及辅助检查,目前针对PIOL的辅助诊断技术有影像学检查、细胞学检

查、流式细胞分析、免疫组织化学、基因检测和细胞因子检测等，其中细胞学检查是诊断 PIOL 的金标准，首选诊断性玻璃体切除术或玻璃体穿刺活检术<sup>[18]</sup>，通常联合应用多种检查方法以明确诊断。临床上，对拟诊 PIOL 的患者可先行头颅 MRI 和脑脊液检查以排除 CNS 病变<sup>[8,13]</sup>；对于检查结果阴性但仍高度怀疑为 PIOL 者，可行诊断性玻璃体切除术；对确诊为 PIOL 者，还应对淋巴瘤细胞的来源进行分型。

#### 4.1 影像学检查

##### 4.1.1 超声和 MRI

眼部超声检查常可发现视网膜剥离、玻璃体破碎、视神经增宽、脉络膜损伤等 PIOL 的非特异性改变<sup>[7]</sup>。超声检查若发现脉络膜中空增厚回声及局灶性中空眼球后叶扩张区，则高度提示脉络膜淋巴瘤。原发性睫状体淋巴瘤超声检查可见睫状体浸润，伴内部反射率低的强回声<sup>[19]</sup>。应用超声生物显微镜检查原发性虹膜淋巴瘤，可显示虹膜增厚和实性组织。若 PIOL 累及 CNS，对比增强 MRI 是观察 CNS 受累的最佳成像方式，T2 加权成像显示病灶呈等强度至低信号<sup>[20]</sup>。由于 PIOL 发病过程中，约 65%~90% 的患者最终发展为 PCNSL，且各个阶段均可累及 CNS，故治疗过程中应及时更新 MRI 检查，以评估患者病情。

##### 4.1.2 光学相干断层成像

OCT 是一种新型高分辨非侵入性光学影像诊断技术，利用光的低相干原理以获取组织的高分辨率横断成像。OCT 显示 PIOL 患者的 RPE 呈结节性高反射信号，约 50% 的患者存在椭圆形异常<sup>[21]</sup>。研究证实，视网膜下或 RPE 的结节性高反射信号为淋巴瘤细胞沉积所致。此外，OCT 还可用于发现早期黄斑病变和随访治疗。

##### 4.1.3 荧光素眼底血管造影

PIOL 患者行荧光素眼底血管造影（fluorescein fundus angiography, FFA）时，可见点状高荧光窗缺损或圆形低荧光病变，而血管炎和囊状黄斑水肿相对少见。合并脉络膜渗漏时，可在 FFA 早期和晚期出现低荧光缺损，表明存在脉络膜荧光遮蔽，而 RPE 的异常一般表现为荧光遮蔽、颗粒状改变和晚期着染，据此可评估 RPE 萎缩程度。另外，吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）血管造影检查表现为早期低荧光病灶，晚期病灶消退。FFA 和 ICG 结果的阳性预测值约为 89%，阴性预测值约为 85%<sup>[22]</sup>。对于原发性虹膜淋巴瘤，荧光素或 ICG 血管造影后，激光扫描检眼镜下显示虹膜血管扩张、血细胞渗出。

##### 4.1.4 眼底自身荧光

眼底自身荧光（fundus autofluorescence, FAF）是一种新兴的非侵入性视网膜检查技术，可快速无创地诊断和检测眼底疾病。PIOL 患者行 FAF 检查，可发现早期 RPE 异常。RPE 下方为与肿瘤活动性一致的点状明亮高荧光，而 RPE 上方则表现为低荧光<sup>[14]</sup>。

#### 4.2 细胞学和组织病理学检查

细胞学和组织病理学检查是诊断 PIOL 的金标准，所选标本包括玻璃体、房水、脑脊液、脉络膜等<sup>[1]</sup>。细胞学检查可发现特征性淋巴瘤细胞：体积增大，核质比增加，嗜碱性胞质减少，细胞核大且不规则，单个或多个核仁<sup>[17]</sup>。临床上，PIOL 患者的细胞学检查首选诊断性玻璃体切除术或玻璃体穿刺术<sup>[18]</sup>，部分性玻璃体切除术既可扩大样本量，又可清除玻璃体碎片，改善患者视力<sup>[17]</sup>。玻璃体穿刺术通常采用 20~25G 细针进行穿刺，安全、快捷，可有效鉴别葡萄膜的良性与恶性病变。值得注意的是，糖皮质激素治疗可导致淋巴瘤细胞坏死，导致标本中缺乏瘤细胞，从而影响诊断，因此为提高诊断准确率，玻璃体切除术前 2 周应停用糖皮质激素<sup>[7]</sup>。此外，玻璃体标本中常存在大量反应性 T 淋巴细胞、纤维蛋白及坏死的细胞碎片等干扰诊断<sup>[18]</sup>，可行反复多次玻璃体标本检查，若多次检查后仍为阴性，可进一步行视网膜、脉络膜或视网膜下活检<sup>[18]</sup>。对于原发性脉络膜淋巴瘤，可选择前小叶穿刺活检或脉络膜穿刺活检；对于原发性睫状体淋巴瘤可经巩膜切开行睫状体活检。与原发性玻璃体视网膜淋巴瘤略有不同的是，原发性葡萄膜淋巴瘤最常见的组织病理学类型往往是结外边缘区 B 细胞淋巴瘤<sup>[11,17]</sup>。

#### 4.3 免疫细胞化学和流式细胞术

免疫细胞化学和流式细胞术不仅可对淋巴瘤细胞的来源进行分类，还可提高 PIOL 的诊断率。据报道，联合应用免疫细胞化学检测，相较于单独使用细胞学检查，其诊断率提高约 40%<sup>[23]</sup>。大部分 PIOL 为 B 细胞来源（主要是弥漫性大 B 细胞）的淋巴瘤<sup>[1]</sup>，免疫细胞化学染色可发现 K 链或  $\gamma$  链限制性表达 CD19、CD20、CD22、PAX5、CD79a 等 B 细胞标志物，其中  $K/\gamma \geq 3$  或  $\leq 0.06$  为高度敏感的 B 细胞淋巴瘤指标。少数 PIOL 为 T 淋巴细胞来源的淋巴瘤，可见 CD3、CD4、CD8、CD30 等 T 细胞标志物呈阳性表达。流式细胞术的工作原理类似免疫细胞化学技术，均是针对淋巴瘤细胞中的单克隆群体，目前已有多色流式细胞术用于淋巴瘤细胞免疫表型分析的报道，其

诊断特异度达 100%，灵敏度达 82%<sup>[24]</sup>。需要注意的是，存在反应性 T 淋巴细胞浸润和标本保存不良均可影响两种技术的诊断率<sup>[7]</sup>。

#### 4.4 基因检测

基因检测也可对淋巴瘤细胞来源进行分类。利用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术对 PIOL 患者进行基因重排检测, 在 B 细胞来源的淋巴瘤中可见特征性的免疫球蛋白重链 (immunoglobulin heavy chain, IgH) 基因重排, 而 T 细胞淋巴瘤中可检测到 TCR 基因重排<sup>[10]</sup>。此外, 检测原癌基因 Bcl-2 易位也有助于诊断 PIOL。近年来, 随着基因检测技术的发展和研究的深入, 关于 MYD88 基因突变的检测逐渐用于 PIOL 的诊断, 其在保持特异性的前提下, 可使玻璃体标本的阴性预测值提高约 10%, 灵敏度提高约 30%。在 MYD88 基因突变的 PIOL 中, L265P 突变最常见, 检测 MYD88L265P 有助于及早治疗突变病例, 还可监测治疗效果, 有助于改善患者预后<sup>[25]</sup>。此外, 有学者对 PIOL 患者和葡萄膜炎患者的玻璃体标本行 miRNAs 测序, 发现后者玻璃体中 miRNA-155 含量明显高于前者, 有助于鉴别 PIOL 和葡萄膜炎<sup>[26]</sup>。

#### 4.5 细胞因子检测

对 PIOL 患者的房水、玻璃体和脑脊液细胞因子进行检测, 提示多种细胞因子水平上升。白细胞介素 (interleukin, IL) -10 和 IL-6 是经常被检测的两种细胞因子, B 细胞多分泌 IL-10, 而炎症细胞可产生 IL-6 或 IL-12<sup>[27]</sup>。在稀释的房水或玻璃体标本中 IL-10 浓度 >50 ng/L, 可诊断为 B 细胞来源的 PIOL, 将房水中 IL-10 >50 ng/L 作为诊断标准, 其特异度达 93%, 灵敏度达 89%, 可作为 PIOL 的筛选试验<sup>[28]</sup>。而 Wolf 等<sup>[29]</sup> 研究显示, 对玻璃体标本行细胞因子检测, 以 IL-10/IL-6 >1 为诊断标准, 其准确率可达 74.7%, 特异度达 75%, 灵敏度达 74%。

## 5 治疗

PIOL 是一种罕见的淋巴细胞恶性肿瘤, 其发病机制尚不明确, 易复发和继发 CNS 受累, 目前尚无标准治疗方案<sup>[1,3]</sup>, 主要治疗方法包括玻璃体腔内化疗、眼部放疗等局部治疗和全身大剂量化疗<sup>[8]</sup>。虽然 PIOL 具有较高的放、化疗敏感性, 但获得的缓解往往是短期的, 总生存率低, 总生存期为 12~35 个月<sup>[30]</sup>, 有效控制远期复发及 CNS 受累仍然面临很大挑战, 其治疗应根据患者的临床表现、病情轻重、

CNS 是否受累等制定个体化方案。

### 5.1 放疗

PIOL 对放疗具有较高的敏感性, 放疗后局部缓解率较高。目前多采用眼眶局部放疗, 考虑到 PIOL 多为双侧受累, 即使以单侧起病者, 最终也会发展为双侧受累, 故一般采用全眼眶照射, 总剂量为 30~50 Gy, 平均为 40 Gy, 放疗 15~25 次, 每次 1.5~2 Gy<sup>[7,20]</sup>。多数患者放疗后可有效控制眼部原发病变, 获得短期缓解, 但不能有效阻止 CNS 转移, 多数患者最终死于 CNS 病变<sup>[31]</sup>, 故单纯放疗已不作为 PIOL 的一线治疗方案。当合并 CNS 受累时, 可选择眼部 (10 Gy) 联合全脑 (50 Gy) 放疗。眼部放疗的局部不良反应主要为干眼症、玻璃体出血、放射性视网膜病变、青光眼等<sup>[32]</sup>; 而全脑放疗可出现共济失调、认知障碍等神经毒性副作用<sup>[33]</sup>。临床治疗应根据患者病情及耐受程度, 选择合理的放疗方式及剂量。

### 5.2 化疗

与放疗相比, 化疗的并发症较轻, 而且对预防瘤细胞的 CNS 转移具有一定作用, 主要包括局部化疗 [如玻璃体腔内注射甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)] 和全身化疗 (如静脉输注大剂量 MTX)。由于血-眼屏障可限制全身化疗药物向眼内渗透, 使得全身化疗的疗效降低, 而局部化疗因眼内药物浓度高而副作用小, 近年来受到广泛重视。

MTX 为二氢叶酸还原酶抑制剂, 主要通过抑制四氢叶酸的生成而影响肿瘤细胞的 DNA 生物合成, 有效控制肿瘤细胞的生长和繁殖, 对非霍奇金淋巴瘤的疗效较好。MTX 可通过血-眼屏障达到有效的治疗浓度, 因此可玻璃体腔内注射, 也可全身化疗, 还可与其他药物 (如利妥昔单抗、阿糖胞苷等) 及放疗联合应用, 是治疗 PIOL 的一线化疗药物。全身化疗要求高剂量的 MTX, 且缓解率随着剂量的增大而提高, 若联合玻璃体腔内注射 MTX, 治疗 PIOL 的缓解率可提高 22%~28%<sup>[34-35]</sup>, 但大剂量的 MTX 可引起角膜炎等眼部副作用和骨髓抑制等全身副作用, 严重者可致死。玻璃体腔内注射 MTX 相对安全, 相较于全身化疗副作用更小, 药物有效治疗浓度持续时间更长, 是不伴 CNS 受累的 PIOL 患者目前首选的治疗方式。Frenkel 等<sup>[36]</sup> 采用该方法治疗 26 例 (44 只眼受累) IOL 患者, 结果表明玻璃体腔内注射 MTX 6.4 次后可出现临床缓解, 95% 的患眼接受 <13 次注射后, 淋巴瘤细胞即可消退。玻璃体腔内注射 MTX 的并发症主要为白内障、无菌性眼内炎、黄斑病变等, 多由

于反复眼内注射药物所致。阿糖胞苷也可透过血-眼屏障,抑制肿瘤细胞增殖,但由于阿糖胞苷对造血系统及小脑影响较大,故疗效有限,一般需与 MTX 或放疗联合应用,以减少其用量。

### 5.3 免疫治疗

利妥昔单抗是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,可与肿瘤细胞表达的 CD20 结合,通过补体或抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用使肿瘤细胞凋亡,可通过玻璃体腔内注射或全身用药治疗 PIOL。玻璃体腔内注射利妥昔单抗时,一般每周 1 次,每次注射剂量 1 mg (0.1 mL)<sup>[37]</sup>;动物实验研究发现,眼内注射 1 mg 利妥昔单抗,其有效半衰期可达 4.7 d,有效药物浓度可持续 34 周<sup>[38]</sup>。对 MTX 耐药的 PIOL 患者,可选择利妥昔单抗作为替代治疗方案<sup>[8]</sup>。利妥昔单抗的副作用主要为虹膜睫状体炎、过敏、眼压一过性升高。目前关于利妥昔单抗治疗 PIOL 的疗程、用药时间窗等尚未达成共识,故其不作为 PIOL 的一线用药,主要用于复发性 PIOL 或继发 CNS 受累的患者。此外,来那度胺(亚胺类药物)是一种有效的抗增殖和免疫调节剂,具有较好的抗淋巴瘤活性,且可增加利妥昔单抗的抗肿瘤活性。法国眼脑淋巴瘤网络和淋巴瘤研究协会的一项关于来那度胺联合利妥昔单抗(R<sup>2</sup>方案)治疗复发/难治性 PCNSL 或 PIOL 的前瞻性 II 期研究中,针对 50 例已接受过大剂量 MTX 治疗的复发/难治性 PCNSL 或 PIOL 患者(可评估病例数为 45 例,其中 PCNSL 34 例,PIOL 11 例),采用 8 个周期的 R<sup>2</sup> 方案进行诱导治疗,继以单独应用 12 个周期的来那度胺进行维持治疗。在可评估病例中,诱导结束时的总体反应率为 35.6%;而在意向性治疗分析中,诱导结束时的总体反应率为 32%;中位随访期为 19.2 个月,中位无进展生存期为 7.8 个月,总生存期为 17.7 个月。该研究结果显示 R<sup>2</sup> 方案在复发/难治性 PCNSL 或 PIOL 患者中表现出明显的治疗效果,支持 R<sup>2</sup> 方案联合 MTX 作为 PCNSL 的一线治疗<sup>[39]</sup>。

近年来,研究发现 B 细胞受体信号通路中的重要效应分子布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)在 B 细胞淋巴瘤的发生中发挥重要作用,可作为 B 细胞淋巴瘤的治疗靶点。有研究证实,BTK 抑制剂对中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤有效。为探究 BTK 抑制剂治疗 PIOL 的有效性和安全性,笔者对 3 例确诊的玻璃体视网膜淋巴瘤患者行 BTK 抑制剂——泽布替尼治疗,结果显示患者视力迅速恢复,肿瘤控制良好。截至 2021 年 3 月,3 例患

者分别接受了 9、7 和 6 个月的泽布替尼治疗,且全部处于完全缓解状态。因此,选择性 BTK 抑制剂有望用于 PIOL 的治疗<sup>[40-41]</sup>。

程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)及其配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)是肿瘤进展中重要的免疫检查点,与弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后相关。Goodman 等<sup>[42]</sup>研究发现,50%以上的 EB 病毒阴性 PCNSL 患者中存在 9p24.1 拷贝数改变及 PD-L1/PD-L2 表达增加。已有文献报道将 PD-1 抑制剂应用于 PCNSL 患者,Nayak 等<sup>[43]</sup>对 5 例复发/难治性 PCNSL 患者行纳武利尤单抗治疗后,其中 3 例患者无进展生存期为 13~17 个月。目前尚无 PD-1 抑制剂应用于 PIOL 患者的研究数据,但作为一种特殊类型的 PCNSL,值得探索靶向 PD-1/PD-L1 在 PIOL 患者中的疗效。同时,为克服肿瘤对单一 PD-1 抑制剂治疗的耐药性问题,联合使用多种免疫检查点抑制剂可能是改善抗肿瘤反应和克服耐药问题的一种解决方案<sup>[42]</sup>。

### 5.4 自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)可用于治疗复发/难治性 PIOL 及 PCNSL,大剂量化疗后行 auto-HSCT,可巩固化疗效果<sup>[44]</sup>,但考虑到大剂量化疗+auto-HSCT 治疗后仍有复发、移植时机选择、化疗副作用等问题,目前对于是否将大剂量化疗+auto-HSCT 作为 PIOL 患者的一线治疗方案仍有待进一步研究证实。

合理的 PIOL 治疗方案应根据患者的临床表现、病情轻重、CNS 是否受累进行制订及调整。国际原发性中枢神经系统淋巴瘤协作组、美国国家综合癌症网络推荐治疗建议如下:(1)无 CNS 或全身受累:①单眼受累,选择局部治疗,玻璃体腔内注射 MTX 或利妥昔单抗,或 30~35 Gy 的局部外照射放射治疗;②双眼受累,优先考虑局部治疗,必要时玻璃体腔内注射药物治疗联合全身化疗。(2)若 CNS 受累:①以大剂量 MTX 治疗为基础(可联合利妥昔单抗静脉治疗),联合使用局部治疗;②对于不适于 auto-HSCT 等积极治疗措施、体质虚弱或系统治疗失败的患者,应采用全脑及眼部放射治疗<sup>[13]</sup>。

## 6 预后

PIOL 的预后较差,约 65%~90% 的患者发展为 PCNSL<sup>[7]</sup>,最终多死于 CNS 病变,总生存期为 12~35

个月<sup>[30]</sup>。单纯眼部病变的 PIOL 患者预后相较于合并 CNS 受累的患者好, 其 5 年生存率高于后者<sup>[34]</sup>。目前关于预测 PIOL 患者预后的病理生物标记资料较少, 对于单纯的 PIOL 患者, 尚无评价其临床预后的确切指标。但当 PIOL 患者合并 PCNSL 时, 年龄 >60 岁、乳酸脱氢酶升高、体力状况 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 评分 >1、颅内肿瘤位置及脑脊液蛋白升高可作为其预测临床预后的不良风险因素, 出现 0~1、2~3、4~5 个不良因素的患者, 其 2 年生存率分别为 80%、48%、15%<sup>[45]</sup>。

## 7 小结

综上所述, PIOL 是一种预后较差的罕见疾病, 其诊断的困难性要求应采用多种影像成像技术联合免疫细胞化学、流式细胞分析术、基因检测和细胞因子检测等技术, 以提高诊断的准确性。目前针对 PIOL 的标准化治疗方案尚未达成共识, 其诊断和治疗的挑战性要求对患者进行系统而全面的检查, 并应建立包括眼科、血液科、肿瘤科医生在内的 MDT, 根据患者的临床表现、CNS 是否受累、病情轻重为患者提供个体化的治疗方案。随着研究的深入, 免疫疗法和靶向治疗有望用于 PIOL, 为患者提供更好的治疗方案。

**作者贡献:** 梁晓杰负责文献检索、文章撰写及修订; 王亮负责文章修订。

**利益冲突:** 无

## 参 考 文 献

- [1] Tang LJ, Gu CL, Zhang P. Intraocular lymphoma [J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10: 1301-1307.
- [2] Chaput F, Amer R, Baglivo E, et al. Intraocular T-cell Lymphoma: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment, and Outcome [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017, 25: 639-648.
- [3] Bohn JP, Willenbacher W, Haas G, et al. Pomalidomide in primary intraocular lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60: 1584-1586.
- [4] Cho BJ, Yu HG. Risk factors for intraocular involvement in patients with primary central nervous system lymphoma [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120: 523-529.
- [5] Mochizuki M, Singh AD. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009, 17: 69-72.

- [6] Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, et al. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2007, 51: 41-44.
- [7] Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, et al. Primary intraocular lymphoma [J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59: 503-516.
- [8] Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium [J]. *Oncologist*, 2011, 16: 1589-1599.
- [9] Chan CC. Primary intraocular lymphoma: clinical features, diagnosis, and treatment [J]. *Clin Lymphoma*, 2003, 4: 30-31.
- [10] Kimura K, Usui Y, Goto H. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2012, 56: 383-389.
- [11] Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, et al. Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121: 342-351.
- [12] Kiratli H, Ağin A, Büyükeren B, et al. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Ciliary Body [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27: 407-409.
- [13] Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma [J]. *Discov Med*, 2013, 15: 93-100.
- [14] Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, et al. Fundus autofluorescence patterns in primary intraocular lymphoma [J]. *Retina*, 2014, 34: 366-372.
- [15] Majumder PD, Raghathanan N, Kharel R, et al. Retinal necrosis as the initial presentation of primary intraocular lymphoma [J]. *Nepal J Ophthalmol*, 2017, 9: 83-86.
- [16] Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report [J]. *Neurology*, 2008, 71: 1355-1360.
- [17] Hwang CS, Yeh S, Bergstrom CS. Diagnostic vitrectomy for primary intraocular lymphoma: when, why, how? [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2014, 54: 155-171.
- [18] Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173: 680-692.
- [19] Konstantinidis L, Angi M, Coupland SE, et al. Primary B-cell lymphoma of the ciliary body with 360° ('ring'-like) growth pattern [J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28: 355-356.
- [20] Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-

- Oncology [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: e322-e332.
- [21] Keino H, Okada AA, Watanabe T, et al. Spectral-domain Optical Coherence Tomography Patterns in Intraocular Lymphoma [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24: 268-273.
- [22] Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147: 886-894.
- [23] Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124: 362-372.
- [24] Missotten T, Tielemans D, Bromberg JE, et al. Multicolor flowcytometric immunophenotyping is a valuable tool for detection of intraocular lymphoma [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120: 991-996.
- [25] Hiemcke-Jiwa LS, Ten Dam-van Loon NH, Leguit RJ, et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136: 1098-1104.
- [26] Tuo J, Shen D, Yang HH, et al. Distinct microRNA-155 expression in the vitreous of patients with primary vitreoretinal lymphoma and uveitis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157: 728-734.
- [27] Ohta K, Sano K, Imai H, et al. Cytokine and molecular analyses of intraocular lymphoma [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009, 17: 142-147.
- [28] 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: 3253-3259.
- [29] Wolf LA, Reed GF, Buggage RR, et al. Vitreous cytokine levels [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110: 1671-1672.
- [30] Kim MM, Dabaja BS, Medeiros J, et al. Survival Outcomes of Primary Intraocular Lymphoma: A Single-institution Experience [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39: 109-113.
- [31] Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131: 50-55.
- [32] Milgrom SA, Cheah CY, Pinnix CC, et al. Acute and late toxicity of bilateral orbital irradiation in the management of primary intraocular lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 2612-2618.
- [33] Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 795-801.
- [34] Ma WL, Hou HA, Hsu YJ, et al. Clinical outcomes of primary intraocular lymphoma patients treated with front-line systemic high-dose methotrexate and intravitreal methotrexate injection [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 593-601.
- [35] Tempescul A, Pradier O, Marianowski-Cochard C, et al. Combined therapy associating systemic platinum-based chemotherapy and local radiotherapy into the treatment of primary intraocular lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90: 1117-1118.
- [36] Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92: 383-388.
- [37] Kitzmann AS, Pulido JS, Mohny BG, et al. Intraocular use of rituximab [J]. *Eye (Lond)*, 2007, 21: 1524-1527.
- [38] Kim H, Csaky KG, Chan CC, et al. The pharmacokinetics of rituximab following an intravitreal injection [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82: 760-766.
- [39] 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)<sup>†</sup> [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: 621-628.
- [40] Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31: 833-843.
- [41] Wang L, Guan W, Peng X. Targeting Bruton Tyrosine Kinase With Zanubrutinib for Treatment of Vitreoretinal Lymphoma: Report of 3 Cases [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 676792.
- [42] Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 203-220.
- [43] Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129: 3071-3073.
- [44] Schorb E, Finke J, Ihorst G, et al. Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 287.
- [45] Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 266-272.

(收稿: 2019-06-04 录用: 2019-10-12 在线: 2019-10-12)

(本文编辑: 李玉乐)