

<https://doi.org/10.17116/oftalma20191350514>

Особенности клинической картины злокачественной лимфомы орбиты

© А.Ф. БРОВКИНА

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, строение 1, Москва, 125993, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Частота злокачественных лимфом (ЗЛ) среди всех первичных злокачественных опухолей орбиты колеблется в пределах 10—37,3%. Это актуализирует вопрос ранней уточненной диагностики заболевания для своевременного назначения лечения.

Цель исследования — изучить особенности клинической картины ЗЛ с учетом ее морфологического типа и локализации в орбите.

Материал и методы. Ретроспективно изучена клиническая картина первичных ЗЛ орбиты с учетом морфотипа опухоли, ее локализации в орбите у 34 больных (36 орбит). Медиана наблюдения 6 лет. Возрастной диапазон больных 34—84 года, соотношение женщины : мужчины 1,27:1.

Результаты. Установлен окончательный диагноз мелкоклеточной ЗЛ MALT-типа (23 больных), крупноклеточной В-лимфомы (5 больных), диффузной злокачественной лимфомы (5 больных), Т-клеточной лимфомы (1 больная). В среднем через 6,7 года от начала заболевания системное поражение ЗЛ развилось в 29,41% случаев. Умерли 23,53% больных. Выделены клинические признаки ЗЛ MALT-типа с учетом локализации опухоли в орбите, показаны особенности клинической картины В-клеточной крупноклеточной, диффузной и Т-клеточной лимфом. Выделены признаки, позволяющие дифференцировать ЗЛ с псевдотумором, смешанной опухолью слезной железы, злокачественной опухолью орбиты.

Выводы. Первичные злокачественные лимфомы орбиты, несмотря на преобладание злокачественных лимфом MALT-типа, отличаются неблагоприятным витальным прогнозом: практически в $\frac{1}{3}$ случаев развиваются признаки системного поражения в среднем через 6,7 года. Для злокачественных лимфом MALT-типа клиническая картина характеризуется локализацией опухоли в орбите. Рецидивы злокачественных лимфом MALT-типа после комбинированного лечения (хирургическое, лучевая и полихимиотерапия) возникают в каждом четвертом случае опухолей, первично локализующихся в орбитальной клетчатке или в слезной железе. Выделение клинических признаков первичной ЗЛ орбиты позволяет ускорить установление правильного диагноза, сузив круг заболеваний орбиты, при которых необходима дифференциальная диагностика.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, злокачественная лимфома, псевдотумор, эндокринная офтальмопатия, глаз, орбита, конъюнктивит, веки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Бровкина А.Ф. — академик РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>
Автор, ответственный за переписку: Бровкина Алевтина Федоровна — e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Clinical features of malignant orbital lymphoma

© A.F. BROVKINA

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Ophthalmology, 2/1 Barricadnaya St., Moscow, Russian Federation, 125993

ABSTRACT

Introduction. The occurrence of malignant lymphoma (ML) among patients with malignant orbital tumors ranges between 10 and 37.3% making early diagnosis clarification crucial for timely treatment.

Purpose — to study clinical features of ML with consideration of its morphological type and localization in the orbit.

Material and methods. Clinical picture of primary malignant orbital lymphoma of 34 patients (36 orbits) was examined retrospectively with consideration of the tumor's morphotype. Median observation time was 6 years. Patients aged between 34 and 84 years, female to male ratio was 1.27:1.

Results. The final diagnoses were: small cell MALT-type ML (23 patients), large cell B-lymphoma (5 patients), diffuse malignant lymphoma (5 patients), T-cell lymphoma (1 female patient). Systemic changes developed in 29.41% of cases after 6.7 years on average. 23.53% of patients has died. Clinical signs of MALT-type ML were described with consideration of tumor's localization in the orbit, and clinical features of B-cell, large cell, diffuse and T-cell lymphoma were shown. Signs helping differentiate ML from false tumor, composite tear gland tumor and malignant orbital tumor were established.

Conclusions. Despite the higher prevalence of malignant MALT-type lymphoma, primary malignant orbital lymphoma is characterized by unfavorable vital prognosis: in a third of all cases, signs of systemic lesion develop in 6.7 years on average. Clinical picture of MALT-type ML is defined by tumor's localization in the orbit. Recurrence of MALT-type ML after combined treatment (surgical, radiotherapy, polychemotherapy) happens in every fourth case among patients with tumor primarily localized in the orbital

cellular tissues or in the tear gland. Describing clinical features of primary malignant orbital lymphoma allows faster diagnosis clarification reducing the number of orbital diseases that require differential diagnostics.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, malignant lymphoma, pseudotumor, endocrine ophthalmopathy, eye, orbit, conjunctiva, eyelids.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Brovkina A. F. — e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

Corresponding author: Brovkina Alevtina Fedorovna — e-mail: anab@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6870-1952>

В большой группе экстранодальных злокачественных лимфом (ЗЛ), характеризующихся системным распространением, выделяют наиболее часто встречающиеся типы: неходжкинскую экстранодальную В-клеточную лимфому MALT-типа, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому и, значительно реже, ТНК-клеточную лимфому с фенотипом зрелых лимфоцитов [1]. Экстранодальная В-клеточная лимфома MALT-типа (выделена в 1983 г. Р. Isacson и D. Wright) составляет более 70–80% всех случаев ЗЛ. В основе развития этой опухоли лежит плазмочитарная дифференцировка лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками. Принято считать, что ЗЛ MALT-типа характеризуется торпидным течением, имеет достаточно благоприятный витальный прогноз (общая 5-летняя выживаемость превышает 50%). Доказано присутствие на клеточных мембранах опухоли определенных иммунных маркеров, которые расценивают как продукты самих моноклональных пролифератов.

ЗЛ других подтипов встречаются в пределах 5–10% [2, 3]. Возможна трансформация MALT-лимфом в В-крупноклеточные лимфомы. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома относится к агрессивному классу ЗЛ [2–5]. Т-клеточная киллерная лимфома (ТНКЛ) первично в орбите встречается чрезвычайно редко [6, 7], чаще распространяется вторично из полости носа. Опухоль очень агрессивная, витальный прогноз плохой.

Публикаций по ЗЛ орбиты в литературе немного, что обусловлено, вероятнее всего, редкостью первичного поражения именно мягких тканей орбиты [8]. На протяжении многих лет считается, что частота ЗЛ орбиты среди всех экстранодальных неходжкинских лимфом составляет 1%, а среди всех злокачественных опухолей орбиты — приблизительно 10% [9–11]. В то же время утвердилось мнение, что первичные орбитальные ЗЛ встречаются в 2 раза чаще, чем поражение мягких тканей орбиты на фоне системной ЗЛ. Частота выявления ЗЛ орбиты среди всех злокачественных опухолей этой локализации может достигать 37% [12], а в группе лимфопролиферативных заболеваний орбиты — 40,68% [13, 14]. Это актуализирует вопрос ранней уточненной диагностики заболевания для своевременного направления пациентов на лечение к онкогематологам. Однако доста-

точной четкости в понимании особенностей клинической картины с учетом локализации опухолевого процесса в орбите нет, что затрудняет своевременную уточненную диагностику опухоли [14–17].

Цель исследования — изучить особенности клинической картины ЗЛ с учетом ее морфологического типа и локализации в орбите.

Материал и методы

За период 2006–2017 гг. под наблюдением находились 34 больных со ЗЛ орбиты (36 орбит), морфологический диагноз уточнен во всех случаях, иммуногистохимический (ИГХ) — у 29 больных. Все больные взяты на учет в Московском городском онкологическом регистре. Помимо классического офтальмологического обследования, больным проводили экзофтальмометрию, ультразвуковое исследование (УЗИ) — сканирование и эхобиометрию, компьютерную томографию (КТ) орбит. Орбитотомия выполнена с диагностической целью (забор биоптата — 21 больной, полное удаление опухоли с последующим морфологическим исследованием — 13 больных). Характеристика больных по возрасту, полу, срокам наблюдения с учетом морфологических типов ЗЛ орбиты представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Возрастной диапазон больных со ЗЛ орбиты на момент появления первых признаков заболевания — 34–84 года, по частоте среди заболевших несколько преобладают женщины (соотношение женщины : мужчины 1,27:1), что совпадает с данными, представленными в литературе [11, 15]. Наряду с этим имеются сведения о равномерности распределения по гендерному признаку больных со ЗЛ орбиты [18]. Возраст больных со ЗЛ MALT-типа оказался моложе. И этот морфологический тип — более частая форма ЗЛ орбиты [19]. Среди ЗЛ придаточного аппарата глаза лимфома MALT-типа составляет 64% [20]. Как свидетельствуют наши наблюдения, частота ЗЛ MALT-типа при локализации в орбите практически соответствует этим показателям (67,65%). Характерно одностороннее поражение орбиты. Частота билатеральной ЗЛ орбиты, представленная в литературе, ва-

Таблица 1. Характеристика больных анализируемой группы

Table 1. Characteristics of patients of the studied group

Морфологический тип ЗЛ	Число наблюдений (возраст, медиана, годы)	Число женщин (возраст, медиана, годы)	Число мужчин (возраст, медиана, годы)	Срок наблюдения (медиана, годы)	Число умерших больных (продолжительность жизни, полных лет)
Мелкоклеточная ЗЛ MALT-типа	23 (62)	14 (62)	10 (64)	6	3 (4, 6, 17)
Крупноклеточная В-лимфома	5 (71)	3 (74)	2 (57,5)	6	3 (4, 7, 7)
Диффузная ЗЛ	5 (70)	1 (70)	3 (67,5)	5	2 (6, 10)
Т-клеточная лимфома	1 (36)	1 (36)	—	8	—
Всего	34 (64,5)	19 (64)	15 (64)	6	8

Таблица 2. Частота и возрастная характеристика больных со ЗЛ MALT-типа

Table 2. Frequency and age characteristics of patients with MALT-type malignant lymphoma

Локализация ЗЛ в орбите	Количество наблюдений (ж:м)	Возраст (медиана), годы	Срок наблюдения, (медиана), годы	Число больных, IV стадия заболевания
Орбитальная клетчатка	13 (8:5)	64,5	6	4
Экстраокулярные мышцы	4 (2:2)	60,5	6	1
Слезная железа	6 (4:2)	60	7	1
Всего	23(14:9)	65	6	6

рирует в пределах 10,6, 21 и 63% [14, 15, 18]. В то же время имеются сведения о крайней редкости (0,85%) такого поражения [21]. Нами за 12-летний период зафиксировано 2 (5,88%) случая билатеральной ЗЛ орбиты. В одном из них установлена ЗЛ MALT-типа, в другом — В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Все больные получали лечение у онкогематологов. В процессе наблюдения у 10 из них развилось системное поражение (IV стадия ЗЛ — почти у каждого третьего больного) в среднем через 6,7 года от начала заболевания. С учетом морфотипа опухоли этот показатель практически не менялся: в группе ЗЛ MALT-типа — в среднем через 6,8 года, у больных с В-крупноклеточной ЗЛ и диффузной ЗЛ — через 6,6 года. В группе ЗЛ MALT-типа с учетом локализации опухолевого процесса в орбите выделены 3 подгруппы: локализация процесса в орбитальной клетчатке, в экстраокулярных мышцах и в слезной железе (табл. 2).

ЗЛ MALT-типа в орбитальной клетчатке. К моменту появления клинических признаков эта группа больных оказалась несколько старше. По данным анамнеза, характерно появление невоспалительного, первоначально достаточно локального отека век (10 человек), чаще была заинтересованной область верхнего века и внутреннего угла глаза (8 человек), реже — нижнее веко (2 человека). У всех больных этой группы между появлением первых симптомов и обращением к врачу проходило 5—12 мес. К этому времени на фоне сужения глазной щели появлялся экзофтальм, отек распространялся на оба века и ткани периорбитальной зоны (рис. 1), под отечным веком и конъюнктивой визуализировалось образова-

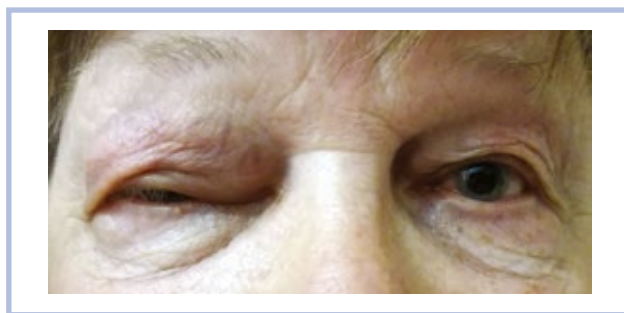


Рис. 1. Внешний вид больной 73 лет. Диагноз: мелкоклеточная злокачественная лимфома MALT-типа правой орбиты.

Fig. 1. The photo of female 73 years old patient with small cell MALT-type malignant lymphoma in the right orbit.

ние в виде эластичного валика, розоватого цвета, уходящего в глубь орбиты (рис. 2, а, б). По мере увеличения размеров опухоли появлялось смещение экзофтальмированного глаза в сторону, противоположную локализации опухоли; степень экзофтальма в этих случаях не превышала 3 мм (рис. 3, а, б). Под костным краем орбиты, как правило, была доступна пальпации безболезненная опухоль без четких границ, с гладкой поверхностью. Смещение экзофтальмированного глаза сопровождалось появлением жалоб на диплопию. При локализации опухоли в ретробульбарной клетчатке внутреннего хирургического пространства (3 человека) больные испытывали затруднение в оценке сроков появления первых симптомов, так как формирование экзофтальма проходило незаметно. Но у всех больных именно этой группы после удаления опухоли, лучевой и/или полихимиотерапии

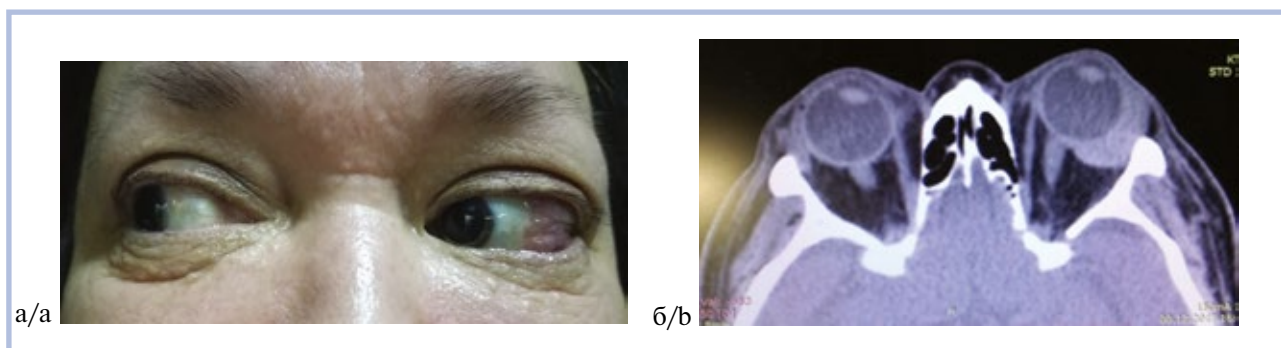


Рис. 2. Больная 58 лет. Диагноз: злокачественная лимфома MALT-типа левой орбиты.

а — внешний вид больной, при отведении глаза вправо видна ткань лимфомы, уходящая в глубину орбиты; б — компьютерная томограмма орбит в аксиальной проекции, видна тень злокачественной лимфомы в верхненаружном квадранте орбиты.

Fig. 2. Female 58 years old patient with MALT-type malignant lymphoma in the left orbit.

а — photo, when gazing to the right the lymphoma tissue is seen going into the orbit; б — computed tomography of the orbits (axial projection), a shadow of malignant lymphoma is seen in the upper-outer orbit quadrant.

через 5—9 лет возникли рецидивы в орбите. В плане дифференциальной диагностики наиболее сложной остаются больные именно этой группы. Помогают в диагностике УЗИ и КТ орбит (рис. 4). При длительном наблюдении (3—20 лет) выяснено, что у больных этой группы в 4 случаях из 13 имел место переход в IV стадию процесса на фоне многократно проводимого комбинированного лечения.

ЗЛ MALT-типа в экстраокулярных мышцах обнаружена у 4 больных. Редкость поражения прямых мышц глаза отмечена и в литературе, при этом могут страдать все мышцы, включая леватор [22]. Характерным для ЗЛ мышечной локализации оказался более молодой возраст больных (для женщин 63 и 64 года, для мужчин 57 и 58 лет). Первый симптом во всех случаях — диплопия, первое обращение к офтальмологу — через 12 мес, когда больные или окружающие замечали экзофтальм. Он, как правило, не превышал 3 мм, во всех случаях глаз был смещен в сторону, *противоположную* локализации опухоли. На компьютерных томограммах визуализировалось увеличение брюшка нижней и наружной прямых мышц (2 наблюдения), нижней прямой, верхней и наружной прямых мышц (по одному наблюдению). Характер изменения мышцы ЗЛ представлен на рис. 5, а, б. Во всех случаях первоначальный диагноз — псевдотумор орбиты. Во время операции — орбитотомии (с целью забора биоптата) обнаружено увеличение заинтересованной мышцы в зоне брюшка, она имела темно-красный цвет, поверхность ее была неровной (мелкобугристой), при пальпации плотной. Патоморфологическое исследование показало диффузную инфильтрацию мышечных волокон мелкими пролиферирующими лимфоидными клетками с округлыми и клиновидными ядрами. Среди них — разрозненные крупные клетки бластного типа. Диагноз ЗЛ MALT-типа подтвержден ИГХ-исследованием. Длительность наблюдения на фоне проводимого комбинированного лечения 4—8 лет. У одного больного 57 лет

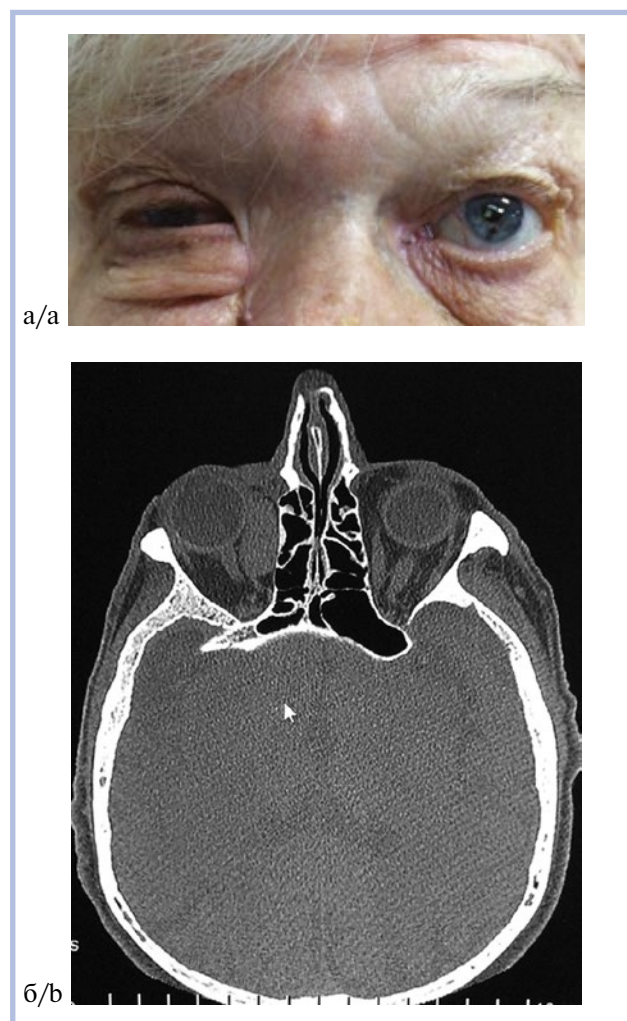


Рис. 3. Больная 83 лет. Диагноз: мелкоклеточная злокачественная лимфома MALT-типа правой орбиты.

а — внешний вид больной; б — компьютерная томограмма орбит в аксиальной проекции, видна тень лимфомы во внутренней половине орбиты.

Fig. 3. Female 83 years old patient with small cell MALT-type malignant lymphoma in the right orbit.

а — photo; б — computed tomography of the orbits (axial projection), a shadow of lymphoma is seen in the interior half of the orbit.



Рис. 4. Компьютерная томограмма левой орбиты (аксиальная проекция) больного со злокачественной лимфомой.

В проекции левой орбиты видна тень двух узлов опухоли.

Fig. 4. Computed tomography (axial projection) of a patient with malignant lymphoma in the left orbit.

Shadows of two tumor nodes can be seen in the left orbit.

(опухоль локализовалась в верхней и наружной прямых мышцах) в течение 5 лет, несмотря на многократные курсы полихимиотерапии и облучения орбиты, развилась IV стадия опухолевого процесса.

ЗЛ MALT-типа в слезной железе диагностирована у 6 больных. Возраст 34—77 лет, женщин — 4, мужчин — 2. Длительность заболевания — от 5 до 24 мес. Длительность наблюдения после окончания лечения — от 2 до 11 лет. Рецидив опухоли у двух больных с интервалом между первой и второй операциями составил 4 года и 10 лет. В последнем случае первоначальный диагноз удаленной опухоли — смешанная опухоль слезной железы. Первый рецидив через 10 лет после орбитотомии. Опухоль заполняла всю орбиту. Патогистологическое и ИГХ-исследования позволили установить диагноз ЗЛ MALT-типа. Проведена лучевая и полихимиотерапия. Вторым рецидивом ЗЛ орбиты наступил через 5 лет после комбинированного лечения на фоне системного распространения (IV стадия ЗЛ). У 4 больных в клинической картине отмечалась припухлость верхнего века, в зоне верхней переходной складки — опухолевая ткань в виде эластичного валика розоватого цвета, уходящего в глубь орбиты. Под верхним орбитальным краем пальпировалось неподвижное, безболезненное образование. Неполный птоз, глаз смещен книзу—кнутри, экзофтальм в пределах 3—4 мм. Репозиция глаза затруднена, подвижность его резко ограничена кверху (**рис. 6**). При распространении ЗЛ за пределы капсулы слезной железы (2 больных) экзофтальм нарастал быстро (до 11 мм), развилась полная неподвижность глаза, красный хемоз бульбарной конъюнктивы, появились признаки застойного диска зрительного нерва, резко снизилась острота зрения.



а/а



б/б

Рис. 5. Больная 36 лет. Диагноз: мелкоклеточная злокачественная лимфома MALT-типа правой орбиты.

а — внешний вид больной, экзофтальм со смещением глаза кнаружи; б — компьютерная томограмма мелкоклеточной злокачественной лимфомы MALT-типа правой орбиты в аксиальной проекции, видна тень увеличенной внутренней прямой мышцы с неровными контурами.

Fig. 5. Female 36 years old patient with small cell MALT-type malignant lymphoma in the right orbit.

а — photo, exophthalmos with exterior eye deviation; б — computed tomography of MALT-type ML (axial projection), a shadow of enlarged internal rectus muscle with irregular contours can be seen.



Рис. 6. Компьютерная томограмма орбит больной со злокачественной лимфомой MALT-типа.

Предположительный диагноз: смешанная опухоль слезной железы слева. Диагноз злокачественной лимфомы уточнен после удаления опухоли. В проекции левой орбиты видна тень опухоли, занимающая практически всю верхнюю половину орбиты.

Fig. 6. Computed tomography of the orbits of female patient with small cell MALT-type ML.

Suggested diagnosis: mixed tumor of the lacrimal gland. Diagnosis clarified to malignant lymphoma after tumor removal. In the left orbit, a shadow of the tumor can be seen filling almost the entire upper half of the orbit.



Рис. 7. Компьютерная томограмма орбит (аксиальная проекция) больной со злокачественной лимфомой MALT-типа.

В проекции левой орбиты — тень опухоли, занимающая вершину орбиты и окружающая ствол зрительного нерва.

Fig. 7. Computed tomography (axial projection) of female patient with MALT-type ML in the left orbit.

A shadow of the tumor can be seen filling orbital apex and encircling the optic nerve.

На фоне проводимого лечения (хирургическое, лучевая и полихимиотерапия) при сроках наблюдения 2 года—11 лет (медиана 6,5 года) в двух случаях имел место рецидив опухоли через 4 года и 5 лет. Последний больной 70 лет скончался от системного распространения ЗЛ через 9 лет после последнего рецидива и полученного лечения.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, по мнению большинства авторов, характеризуется агрессивным течением. Частота ее составляет 2,13% [19]. В нашей группе больных (5 человек) этот показатель оказался выше (14,71%), средний возраст больных — старше, причем женщины (3) были значительно старше (71, 74 и 79 лет), а мужчины моложе (54 и 61 год). Характерным оказался короткий анамнез заболевания у всех больных (5—6 мес). Клиническая картина была типичной для быстро развивающегося инфильтративного патологического процесса в орбите: быстро нарастал экзофтальм, одновременно глаз становился неподвижным, усиливались явления венозного застоя (хемоз конъюнктивы, застойный диск зрительного нерва). Условия возникновения венозного стаза в орбите и застойного диска показаны на **рис. 7**. Клиническая картина была столь тревожной, что больным первоначально устанавливали диагноз болезни Вегенера, декомпенсированной эндокринной офтальмопатии, злокачественной опухоли. Несмотря на то что диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы всем больным поставлен в течение 6—12 мес с момента появления первых

симптомов заболевания и начато адекватное лечение в специализированном центре, 3 больных умерли от системного распространения ЗЛ в течение 4—7 лет от начала лечения. Подтверждает агрессивность этого вида ЗЛ орбиты и описанный в литературе случай инвазии опухолью верхней стенки орбиты и твердой мозговой оболочки в течение 3 мес [23].

Диффузная злокачественная (неклассифицируемая) лимфома составляет 4% среди всех ЗЛ [20]. В группе наших больных частота ее оказалась выше (14,71%). Возраст больных варьировал от 55 до 84 лет, но преобладал 70-летний возраст. В трех случаях установлен предварительный диагноз — опухоль орбиты, в двух — лимфома орбиты. Именно в последних случаях, помимо признаков орбитальной опухоли, имелось валикообразное розового цвета образование в области верхней переходной складки, прикрытое конъюнктивой. Это и явилось основным признаком, позволившим поставить диагноз лимфомы орбиты. В процессе наблюдения в течение 4—10 лет, несмотря на проводимое комбинированное лечение (лучевая и полихимиотерапия), у двух пациентов через 6 и 10 лет выявлены признаки IV стадии (ЗЛ лимфоузлов, костного мозга).

Т-клеточная киллерная лимфома (ТККЛ) в орбите — крайне редкая патология [24]. Мы наблюдали одну больную 36 лет, у которой достаточно остро развивалась картина абсцесса нижнего века и орбиты. После вскрытия абсцесса и морфологического исследования некротизированных масс установлен диагноз Т-клеточной лимфомы орбиты. Дальнейшее обследование отоларингологами подтвердило поражение назальной области. Проведены полихимиотерапия и лучевая терапия. Картина острой орбитальной флегмоны — типичное начало Т-клеточной киллерной лимфомы [25]. Описаны случаи и вторичного поражения орбиты при ТККЛ назальной полости [26, 27]. Витальный прогноз считают плохим. Наша пациентка после комбинированного лечения находится в состоянии ремиссии 8 лет.

Дифференциальный диагноз ЗЛ с другими заболеваниями орбиты необходим в силу отсутствия четких специфических признаков и симптомов экстранодальной ЗЛ, что приводит к поздней диагностике и неоправданно отсроченному адекватному лечению [2]. К общим признакам, как правило, относят монологическое поражение, частичный птоз, экзофтальм, диплопию и редко возникающее снижение зрения [16, 17].

В дифференциально-диагностический ряд включают широкий спектр разных по своему типу опухолей: кавернозную гемангиому, опухоли оболочек зрительного нерва, гемангиоперицитому, метастазы, другие лимфоидные поражения орбиты. В последние годы стремление улучшить диагностику ЗЛ до хирургического вмешательства явилось причиной активного изучения возможностей МРТ. Показано,



Рис. 8. Эхограмма орбиты больной со злокачественной лимфомой MALT-типа, локализующейся в орбитальной клетчатке.

Fig. 8. Ultrasound scan of the orbit of female patient with MALT-type ML localized in orbital fat.

что для ЗЛ характерно наличие на МР-томограммах достаточно четких границ опухоли [28]. G. Prasad и соавторы на МР-томограммах обнаружили признаки компрессии экстраокулярных мышц расположенной рядом ЗЛ [8]. Имеются попытки выполнить с помощью КТ дифференциацию ЗЛ и псевдотумора [29], а также указания на необходимость дифференциальной диагностики ЗЛ орбиты с опухолями другой природы.

Сопоставление описанных выше клинических признаков ЗЛ орбиты разных морфотипов позволило определить наиболее частые маскирующие ЗЛ заболевания орбиты.

ЗЛ MALT-типа, локализующаяся в орбитальной клетчатке, необходимо дифференцировать с *опухолью орбиты*, как правило, неинкапсулированной, инфильтративно растущей. В пользу ЗЛ свидетельствуют короткий анамнез, сочетание невоспалительного отека век с экзофтальмом, наличием в переходной складке (верхней или нижней) образования в виде валика розового цвета, эластичной консистенции, уходящего в глубь орбиты. Помогают в уточнении диагноза УЗИ и КТ. На эхограммах визуализируется зона уплотнения в ретробульбарной клетчатке неправильной формы, как правило, достаточно четко отграниченная (рис. 8). КТ-исследование позволяет уточнить зону локализации опухоли, ее взаимоотношения с окружающими тканями, костными стенками орбиты. Это важный момент, так как ЗЛ в орбите в начале своего роста нередко локализуется пристеночно и может инвазировать и разрушать стенки орбиты [23]. Изменения костей, наблюдаемые на КТ орбит при ЗЛ, встречаются чаще, чем об этом пишут [30].

ЗЛ MALT-типа, локализующаяся в экстраокулярных мышцах, следует дифференцировать с *эндокринной офтальмопатией и первичным идиопатическим миозитом* (одна из клинических форм псевдотумора). Для эндокринной офтальмопатии характерны **билатеральное** поражение мягких тканей, наличие признаков дисфункции щитовидной железы, экзофтальмированный глаз отклонен в сторону *пораженной* мышцы. У больных со ЗЛ наряду с диплопией и экзофтальмом чаще присутствует невоспалительный отек век в квадранте пораженной мышцы, глаз смещен в сторону, *противоположную* пораженной опухолью мышце.

ЗЛ MALT-типа, локализующаяся в слезной железе, следует дифференцировать с *хроническим дакриoadенитом*, но в первую очередь с *опухолью слезной железы*. Чаще всего речь идет о смешанной опухоли, имеющей много общих симптомов со ЗЛ. Для хронического дакриoadенита типичны частичное опущение верхнего века, смещение глаза книзу—кнутри, при этом экзофтальм может отсутствовать. Под верхним веком хорошо просматривается несколько смещенная *пальпебральная доля* слезной железы, признаки воспаления или явления венозного стаза в орбите отсутствуют. Более трудна дифференциальная диагностика ЗЛ и смешанной опухоли слезной железы. Именно смешанной опухоли, так как первичные раки слезной железы имеют достаточно типичную клиническую картину. Главные симптомы ЗЛ слезной железы: более короткий анамнез заболевания (до 24 мес), присутствие в зоне верхней переходной складки опухоли в виде эластичного валика розоватого цвета, уходящего в глубь орбиты.

В-клеточная крупноклеточная, диффузная ЗЛ и Т-клеточная киллерная лимфома маскируются симптомами *первичной злокачественной опухоли орбиты, псевдотумора, абсцесса или флегмоны орбиты*. Если диагноз злокачественной опухоли **всегда** требует патогистологического подтверждения и вопрос правильной диагностики решается в короткое время, то при установлении диагноза псевдотумора, как правило, начинают лечение глюкокортикоидами, абсцесса, флегмоны — антибиотиками [28, 31—33], что необоснованно удлинит сроки назначения адекватного лечения ЗЛ.

В группе псевдотуморозных заболеваний орбиты в последние годы выделяют *орбитальный гипер-IgG4-синдром*, для которого характерно появление инфильтративного лимфопролиферативного процесса в орбитальной клетчатке, быстро распространяющегося на глазные мышцы и слезную железу. **Процесс всегда билатеральный**. Диагноз устанавливают с помощью патоморфологического и ИГХ-исследований. В воспалительном инфильтрате находят лимфоплазматические клетки, экспрессирующие IgG4. В короткие сроки присоединяется облитерирующий флебит. В исходе в зоне инфильтрации развивается фиброз тканей [28].

Выводы

1. Первичные злокачественные лимфомы орбиты, несмотря на преобладание злокачественных лимфом MALT-типа, отличаются неблагоприятным витальным прогнозом: практически в $1/3$ случаев развиваются признаки системного поражения в среднем через 6,7 года.

2. Клиническая картина злокачественной лимфомы MALT-типа зависит от локализации опухоли в орбите. Рецидивы злокачественных лимфом MALT-типа после комбинированного лечения (хирургиче-

ское, лучевая и полихимиотерапия) возникают в каждом четвертом случае первично локализующихся в орбитальной клетчатке или в слезной железе опухоли.

3. Выделение клинических признаков первичной злокачественной лимфомы орбиты позволяет ускорить установление правильного диагноза, сузить круг заболеваний орбиты, при которых необходима дифференциальная диагностика.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом, морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом. *Практическая онкология*. 2004;5(3):169-175. Mazurov VI, Krivolapov YuA. Classification of lymphomas, morphology, immunophenotype, molecular genetics of non-Hodgkin's lymphomas. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004;5(3):169-175. (In Russ.).
2. Eckardt AM, Lemound J, Rana M, Gellrich NC. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013;11:73. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-73>
3. Kiesewetter B, Lukas J, Kuchar A, Mayerhoefer ME, Streubel B, Lagler H, Müllauer L, Wöhler S, Fischbach J, Raderer M. Clinical features, treatment and outcome of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the ocular adnexa: single center experience of 60 patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e104004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104004>
4. Fung CY, Tarbell NJ, Lucarelli MJ, Goldberg SI, Linggood RM, Harris NL, Ferry JA. Ocular adnexal lymphoma: Clinical behavior of distinct World Health Organization classification subtypes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*. 2003;57(5):1382-1391.
5. Coupland SE, Hellmich M, Auw-Haedrich C, Lee WR, Stein H. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004;42(2):130-145. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0831-5>
6. Hon C, Kwok AK, Shek TW, Chim JC, Au WY. Vision-threatening complications of nasal T/NK lymphoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2002;134(3):406-410.
7. Jiménez-Pérez JC, Yoon MK. Natural Killer T-Cell Lymphoma of the Orbit: An Evidence-Based Approach. *Seminars in Ophthalmology*. 2017;32(1):116-124. <https://doi.org/10.1080/08820538.2016.1228405>
8. Prasad GL, Hegde A, Menon G, Mathew M. Primary Orbital Follicular Lymphoma: A Case Report and Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(3):XD01-XD03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24674.9400>
9. Malek SN, Hatfield AJ, Flinn IW. MALT Lymphomas. *Current Treatment Options in Oncology*. 2003;4(4):269-279.
10. Gveroviae-Antunica A, Markoviae I, Bohae M, Coroviae-Arneri E, Ivaniin-Baraè A, Karaman K. Primary orbital non-hodgkins lymphoma. Case report. *Acta Clinica Croatica*. 2007;46:113-116.
11. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009;114(3):501-510. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195453>
12. Essadi I, Tazi EM, Allam W, Sbitti Y, Ichou M, Errihani H. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the orbit: A case report. *Medical Case Studies*. 2011;2:19-21.
13. Бровкина А.Ф. Злокачественная лимфома В. Руководство по клинической офтальмологии. Под ред. Бровкиной А.Ф., Астахова Ю.С. М.: МИА; 2014. Brovkina AF. *Zlokachestvennaya limfoma. Rukovodstvo po klinicheskoy oftalmologii*. Brovkina A.F., Astakhov Yu.S. (Pod red.). M.: MIA; 2014. (In Russ.).
14. Tranfa F, Di Matteo G, Strianese D, Forte R, Bonavolontà G. Primary orbital lymphoma. *Orbit*. 2001;20(2):119-124.
15. Саакян С.В., Вальский В.В., Мякошина Е.Б., Пантелеева О.Г., Жильцова М.Г., Хорошилова-Маслова И.П., Захарова Г.П. Неходжкинские лимфомы орбиты. *Опухоли головы и шеи*. 2012;2:45-48. Saakyan SV, Valsky VV, Myakoshina YeB, Panteleyeva OG, Zhiltsova MG, Khoroshilova-Maslova IP, Zakharova GP. Orbital non-Hodgkin's lymphomas. *Opuholi golovy i shei*. 2012;2:45-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2012-0-2-45-47>
16. Гришина Е.Е. Злокачественные лимфомы орбиты. Диагностика и лечение с позиции офтальмолога. *Клиническая офтальмология*. 2006;7(1):14-17.
17. Priego G, Majos C, Climent F, Muntane A. Orbital lymphoma: imaging features and differential diagnosis. *Insights into Imaging*. 2012;3(4):337-344. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0156-1>
18. Basanta I, Sevillano C, Álvarez MD. Secondary orbital lymphoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2015;90(9):442-444. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2014.07.013>
19. Bhatia S, Paulino AC, Buatti JM, Mayr NA, Wen BC. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*. 2002;54(3):818-823.
20. Hellman JB, Harocopos GJ, Lin LK. Waldenstrom macroglobulinemia involving the superior rectus muscle. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2018;10:304-306. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.04.008>
21. Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, Smith GL, Abou Z, Nastoupil L, Romaguera J, Turturro F, Fowler N, Fayad L, Westin J, Neelapu S, Fanale MA, Rodriguez MA, Hagemester F, Lee HJ, Oki Y, Wang M, Samaniego F, Chi L, Esmali B. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head and Neck*. 2017;39(6):1095-1100. <https://doi.org/10.1002/hed.24717>
22. Terzic T, Rasic D, Nedeljkovic R, Pesic D, Lesovic S, Jurisic V. Orbital lymphoma with isolated occult bilateral adrenal involvement: report of an extremely rare case. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2016;57(1):295-298.
23. Izambart C, Robert PY, Petellat F, Petit B, Gastaud P, Lagier J, Labrousse F, Adenis JP. Extraocular muscle involvement in marginal zone B-cell lymphomas of the orbit. *Orbit*. 2008;27(5):345-349. <https://doi.org/10.1080/01676830802328469>
24. Sriram PR. A rare case of aggressive, huge primary orbital lymphoma with intracranial extension and bone invasion. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(4):766-768. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.185055>
25. Marchino T, Ibáñez N, Prieto S, Novelli S, Szafrańska J, Mozos A, Graell X, Buil JA. An aggressive primary orbital natural killer/T cell lymphoma case: poor response to chemotherapy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;30(5):131-134. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182a65026>

26. Ely A, Evans J, Sundstrom JM, Malysz J, Specht CS, Wilkinson M. Orbital involvement in extranodal natural killer T cell lymphoma: an atypical case presentation and review of the literature. *Orbit*. 2012;31(4):267-269. <https://doi.org/10.3109/01676830.2011.605506>
27. Yasuda M, Iwamuro M, Kimura K, Otsuka F. Unilateral Exophthalmos due to Lymphomatous Involvement. *Internal Medicine*. 2018;57(9):1335. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8900-17>
28. Török-Vistai T, Bojan A, Cucuianu A, Zsoldos A. Primary non-Hodgkin lymphoma of the orbit presenting with massive bilateral periorbital tumors diagnosis. *Clujul Medical*. 2013;86(4):380-382.
29. Sun B, Song L, Wang X, Li J, Xian J, Wang F, Tan P. Lymphoma and inflammation in the orbit: Diagnostic performance with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(5):1438-1445. <https://doi.org/10.1002/jmri.25480>
30. Ren J, Yuan Y, Wu Y, Tao X. Differentiation of orbital lymphoma and idiopathic orbital inflammatory pseudotumor: combined diagnostic value of conventional MRI and histogram analysis of ADC maps. *BMC Medical Imaging*. 2018;18(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12880-018-0246-8>
31. Briscoe D, Safieh C, Ton Y, Shapiro H, Assia EI, Kidron D. Characteristics of orbital lymphoma: a clinicopathological study of 26 cases. *International Ophthalmology*. 2018;38(1):271-277. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0457-y>
32. Woog JJ, Kim YD, Yeatts RP, Kim S, Esmali B, Kikkawa D, Lee HB, Korn BS, Punja K, Habermann TM, Colgan JP, Salomao D, Cameron JD. Natural killer/T-cell lymphoma with ocular and adnexal involvement. *Ophthalmology*. 2006;113(1):140-147.
33. Pine RR, Clark JD, Sokol JA. CD56 negative extranodal NK/T-cell lymphoma of the orbit mimicking orbital cellulitis. *Orbit*. 2013;32(1):45-48. <https://doi.org/10.3109/01676830.2012.736603>

Поступила 17.10.18

Received 17.10.18

Принята к печати 25.03.19

Accepted 25.03.19