



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos instituto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Martyna Karmazinaitė, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Akies priedų limfoma

Ocular adnexal lymphoma

Darbo vadovas: **Doc. dr. Rimvydas Stanislovas Ašoklis**

Katedros arba Klinikos vadovas: **Prof. dr. Eugenijus Lesinskas**

Vilnius, 2025

martyna.karmazinaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

• SANTRUMPOS.....	3
• SANTRAUKA.....	4
• SUMMARY.....	5
• RAKTAŽODŽIAI.....	6
• ĮVADAS.....	6
• LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	7
• LITERATŪROS ANALIZĖ.....	7
○ AKIES PRIEDAI.....	7
○ EPIDEMIOLOGIJA	8
○ ETIOPATOGENEZĖ	9
○ KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS.....	12
○ KLASIFIKACIJA.....	20
○ DIAGNOSTIKA.....	21
○ GYDYMAS.....	28
○ PROGNOZĖ	32
• KLINIKINIS ATVEJIS.....	35
• DISKUSIJA.....	37
• IŠVADOS.....	38
• LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	38
• PRIEDAI.....	44

SANTRUMPOS

AP – akies priedai

APL – akies priedų limfoma

APML – akies priedų MALT limfoma

ASŽ – arterinio sukinio ženklėjimas

BKT – bendras kraujo tyrimas

CHOP – ciklofosfamidai, doksorubicinas (hydroxydaunorubicin), vinkristinas (oncovin) ir prednizolonas

DBLL – didelių B ląstelių limfoma

DDBLL – difuzinė didelių B ląstelių limfoma

EBV – Epšteino Barr virusas

EMZL – ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma

FDG-PET/KT – fluorodeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija

FL – folikulinė limfoma

HCV – hepatito C virusas

LDH - laktatdehidrogenazė

LSI – ligai specifinis išgyvenamumas

MALT – su gleivine asocijuotas limfoidinis audinys (angl. *mucosa associated lymphoid tissue*)

MLL – mantijos ląstelių limfoma

ND – nėra duomenų

NHL – ne Hodžkino limfoma

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

TDK – tariamasis difuzijos koeficientas

ŽHV-8 – žmogaus herpes virusas 8

ŽIV – žmogaus imunodeficitas virusas

ŽTLV-1 – žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas 1

SANTRAUKA

Įvadas. Akies priedų limfoma (APL) yra dažniausias akies priedų navikas. APL būdingas įvairus klinikinis pasireiškimas ir skirtinga ligos eiga priklausomai nuo potipio. Dažniausiai APL priskiriama ne Hodžkino B ląstelių limfomoms. Atsižvelgiant į augantį sergamumą, nevienodą klinikinę eigą ir gydymo taktikos įvairovę, ši liga kelia aktualių klausimų tiek diagnostikos, tiek gydymo srityje.

Tikslas. Kadangi literatūroje apie APL yra nedaug išsamių duomenų, šio darbo tikslas – plačiai apžvelgti pirminės APL epidemiologiją, etiopatogenezę, klinikinius bruožus, potipių ypatumus, diagnostikos galimybes ir gydymo strategijas.

Uždaviniai. Išanalizuoti potipių skirtumus ir lokalizacijos ypatumus, bei įvertinti gydymo pasirinkimus pagal limfomos tipą ir prognozę.

Metodika. Literatūros šaltiniai atrinkti atlikus išplėstinę paiešką „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Į apžvalgą įtraukti straipsniai, nagrinėjantys akies priedų limfomas, jų epidemiologiją, etiopatogenezę, klasifikaciją, klinikinius požymius, diagnostiką ir gydymą. Pirmenybė teikta recenzuotiems ir naujausiems šaltiniams. Iš viso analizuoti 74 šaltiniai, iš kurių 68 publikuoti per pastaruosius 10 metų.

Rezultatai. Dažniausiai APL serga vyresnio amžiaus žmonės, o ligos paplitimas, ypač ekstranodalinės marginalinės zonos limfomos (EMZL), nuosekliai didėja. APL etiopatogenezė susijusi su lėtine antigenine stimuliacija, kurią gali sukelti tam tikri mikroorganizmai ar infekcijos. Vienas pagrindinių susijusių patogenų – *Chlamydia psittaci*, kurios DNR dažnai randama EMZL atvejais. Kiti galimi veiksniai – virusinės infekcijos, tokios kaip EBV, HCV ar ŽIV, autoimuninės ligos bei genetinis polinkis. Tikėtina, kad kelių šių veiksnių derinys gali lemti limfomos išsivystymą. Pirminė akies priedų limfoma dažniausiai pasireiškia lėtai progresuojančiu, neskausmingu augliu, kuris gali apimti įvairias akies struktūras – akiduobę, ašarų liauką, ašarų maišelį, junginę ar vokus. Dažniausi simptomai – akies obuolio išvirtimas, patinimas, dvejinimasis, motorikos ribotumas, rečiau – regos sutrikimai. Klinika priklauso nuo lokalizacijos ir naviko pobūdžio, o agresyvesnės limfomos gali sukelti greitesnę ligos eigą, regos nervo pažeidimą ar sisteminius simptomus. APL gydymas apima radioterapiją, chemoterapiją, imunoterapiją, o recidyvų atvejais reikia koreguoti strategijas. Galima ir stebėjimo taktika. Akies priedų limfomos prognozė priklauso nuo potipio ir stadijos. Ekstranodalinės marginalinės zonos limfomos prognozė yra palanki, ypač pradinuose etapuose, ir gali būti gydoma radioterapija. Difuzinė didelių B ląstelių limfoma reikalauja chemoterapijos ir turi kintančią prognozę. Folikulinė limfoma geriausiai reaguoja į radioterapiją. Mantijos ląstelių limfomos prognozė yra prasta,

tačiau chemoterapija su rituksimabu gali pagerinti paciento išėitis.

Išvados. Akies priedų limfoma yra dažniausia akiduobės naviko forma, kurios klinikinė eiga ir gydymas priklauso nuo limfomos potipio. APL etiopatogenezė susijusi su infekcijomis, autoimuninėmis ligomis ir genetiniu polinkiu. Gydymo pasirinkimas ir prognozė priklauso nuo limfomos tipo ir stadijos. Individualizuotas gydymas, įvertinant limfomos agresyvumą ir paciento būklę, yra būtinas siekiant geriausių rezultatų.

SUMMARY

Introduction. Ocular adnexal lymphoma (OAL) is a rare condition, but one of the most common ocular adnexal tumors. It has diverse clinical manifestations and variable progression depending on the subtype. OAL is primarily categorized as non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Due to the increasing prevalence, varied clinical course, and multiple treatment approaches, the disease poses important diagnostic and therapeutic challenges.

Aim. This study aims to provide a comprehensive review of primary OAL's epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, subtypes, diagnostic methods, and treatment strategies, due to the limited detailed data available in the literature.

Tasks. To analyze subtype differences, localization characteristics, and treatment choices based on lymphoma type and prognosis.

Methods. Literature sources were selected through a targeted search in PubMed and Google Scholar. Articles discussing OAL, its epidemiology, etiopathogenesis, classification, clinical signs, diagnostics, and treatment were included. Preference was given to peer-reviewed and recent sources. A total of 74 sources were analyzed, 68 published in the last decade.

Results. OAL primarily affects older adults, with the prevalence, particularly of extranodal marginal zone lymphoma (EMZL), steadily rising. The etiopathogenesis of OAL is linked to chronic antigenic stimulation caused by specific microorganisms or infections. *Chlamydia psittaci* is a significant pathogen associated with EMZL. Other contributing factors include viral infections (e.g., EBV, HCV, HIV), autoimmune diseases, and genetic predisposition. Primary OAL generally manifests as a slow-growing, painless tumor that can involve various ocular structures, such as the orbit, lacrimal gland, lacrimal sac, conjunctiva, and eyelids. Common symptoms include globe protrusion, swelling, diplopia, restricted movement, and less frequently, visual disturbances. The clinical presentation depends on tumor localization and characteristics, with aggressive lymphomas causing faster progression, optic nerve damage, or systemic symptoms. Treatment involves radiotherapy, chemotherapy, and

immunotherapy, with adjustments required in cases of relapse. Prognosis depends on the lymphoma subtype and stage. Extranodal marginal zone lymphoma has a favorable prognosis, treated with radiotherapy. Diffuse large B-cell lymphoma requires chemotherapy with variable outcomes. Follicular lymphoma responds best to radiotherapy. Mantle cell lymphoma has a poor prognosis, but chemotherapy with rituximab can improve outcomes.

Conclusions. OAL is the most common form of orbital tumor, with its clinical course and treatment dependent on lymphoma subtype. The etiopathogenesis is linked to infections, autoimmune diseases, and genetic factors. Treatment and prognosis depend on lymphoma type and stage. Personalized treatment, considering lymphoma aggressiveness and the patient's condition, is essential for optimal outcomes.

RAKTAŽODŽIAI

Ne Hodžkino limfoma; MALT limfoma; DDBLL limfoma; mažų dozių spindulinė terapija; chemoterapija; rituksimabas.

ĮVADAS

Akies priedų limfoma (APL) - piktybinis navikas, atsirandantis limfoidiniame audinyje ir pažeidžiantis akies obuolį supančias ir jo funkciją palaikančias struktūras, tokias kaip akiduobė, ašarų liauka, ašarų maišelis, akies vokas ir junginė (1,2).

APL yra reta liga, sudaranti maždaug 8 % limfomų, esančių už limfmazgių ribų. Nepaisant to, tai yra vienas dažniausių akies priedinių organų navikų, o sergamumas juo visame pasaulyje didėja. Akies priedų limfomą galima suskirstyti į dvi kategorijas: pirminę APL ir antrinę APL. Pirminė APL kyla iš akies priedinių organų srities, o antrinė – tai sisteminė limfoma, išplitusi į akies priedus. Pastaroji pasitaiko itin retai ir literatūroje nėra daug aprašyta (3,4). APL beveik išimtinai priklauso ne Hodžkino limfomų grupei, yra daugiausia B ląstelių tipo ir gali būti skirstomos į keturis pagrindinius potipius: ekstranodalinę marginalinės zonos/MALT limfomą (EMZL/MALT), folikulinę limfomą (FL), mantijos ląstelių limfomą (MLL) ir didelių B ląstelių limfomą (DBLL). DBLL yra plati limfomų kategorija, o dažniausias tipas yra difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) (5,6). APL dažniausiai apibūdinama kaip pagyvenusių žmonių liga, pasireiškianti nežymiais simptomais ir indolentine eiga. Tačiau klinikiniai APL požymiai tarp potipių skiriasi ir kai kurie iš jų iš tikrųjų yra labai agresyvūs. Pavyzdžiui, DDBLL ir MLL, priešingai nei EMZL ir FL, pasižymi greitai progresuojančia eiga ir bloga prognoze (6–8). Dėl

to kyla neabejotinas poreikis tirti kliniškes charakteristikas pagal limfomos potipį, tam, kad kuo anksčiau būtų galima diagnozuoti APL ir geriau numatyti jos prognozę.

Įrodymais pagrįstas APL gydymas tebėra ginčų, pažangos ir pokyčių sritis. Dėl ligos požymių įvairovės gydymas nustatomas kiekvienu konkrečiu atveju ir priklauso nuo to, ar liga lokalizuota, ar sisteminė. Jei limfoma apsiriboja akies priedinių organų struktūromis, gydymą lemia tai, ar liga yra abipusė, daugiažidininė, ar plačiai persidengia akies priedinių organų vietos. Tam tikrais atvejais lokalizuota liga gali būti sėkmingai gydoma spinduline terapija. Esant išplitusiai ligai, taikomas kompleksinis gydymas, kuris dažnai atitinka bendrąsias limfomų gydymo strategijas ir apima biologinius bei sisteminis terapinius metodus (9). APL gydymas turėtų būti individualizuotas, priklausomai nuo paciento lūkesčių, biologinio amžiaus, sveikatos būklės, bei daugelio kitų faktorių.

Kadangi akies priedų limfoma yra reta, išsamiai ši liga literatūroje aprašyta nedaug. Todėl šio darbo tikslas yra įsigilinti į pirminės akies priedų limfomos epidemiologiją, etiopatogenezę, klinikinį pasireiškimą ir skirtumus tarp potipių bei lokalizacijos, diagnostiką. Nesant sutartinių gydymo gairių, aprašyti APL gydymą, išskirti geriausius gydymo variantus pagal limfomos tipą bei prognozę.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Šios literatūros apžvalgos šaltiniai buvo atrinkti atlikus išplėstinę paiešką „PubMed“ ir „Google Scholar“ duomenų bazėse. Atrankos kriterijai apėmė straipsnius, nagrinėjančius akies priedus, akies priedų limfomas, jų epidemiologiją, etiopatogenezę, klasifikaciją, kliniškes ypatybes, diagnostiką ir gydymo galimybes. Pirmenybė teikta recenzuotiems straipsniams ir naujausioms publikacijoms. Iš viso į apžvalgą įtraukta 74 šaltiniai, iš kurių 68 publikuoti per pastaruosius 10 metų (nuo 2015 m.), taip užtikrinant, kad informacija būtų aktuali ir atspindėtų naujausius tyrimus bei gydymo rekomendacijas. Tik 7 straipsniai yra senesni nei 10 metų, tačiau jie įtraukti dėl jų reikšmingumo pagrindinių ligos mechanizmų supratimui.

LITERATŪROS ANALIZĖ

Akies priedai

Regos sistema šviesos pavidalu priima informaciją iš aplinkos, ją analizuoja, interpretuoja bei dinamiškai atvaizduoja mus supantį pasaulį. Šis regėjimo procesas apima sudėtingą sistemą, kur

kiekviena struktūra sukurta tam tikram tikslui. Šios sistemos centre yra akies obuolys, kuriame yra elementai, priimančios šviesą ir paverčiantys ją nerviniu signalu. Trumpai tariant, šviesa praeina pro rageną, o lęšiukas ją sufokusuoja per stiklakūnį į tinklainę. Akis, tam, kad atliktų šią funkciją, turi užtikrinti, kad visi optinio vaizdinimo reikalavimai ir visos šios sudėtingos biologinės sistemos dalys būtų sveikos. Turi būti patenkinti kiekvieno audinio medžiagų apykaitos poreikiai, vykti svetimų antigenų pašalinimas, žalingo ultravioletinių ir infraraudonųjų spindulių poveikio mažinimas. Šias palaikomąsias ir apsaugines funkcijas daugiausia atlieka penkios akių priedus sudarančios struktūros: akiduobė, vokai, junginė, ašarų liauka ir ašarų maišelis (10). Akiduobė - tai akį supanti kaulinė ertmė, kuriai taip pat priklauso orbitos minkštieji audiniai – raumenys, riebalai, jungiamasis audinys. Akių vokai yra raumeninės odos raukšlės, kurios uždengia akies obuolį. Junginė yra skaidri gleivinė, dengianti vidinę vokų pusę (vokų junginė) ir priekinę odenos dalį (akies obuolio junginė), kur ji susijungia su ragenos epitelium. Ašaros liauką sudaro akiduobinė ir vokinė skiltys, kurių išvedamieji latakai atsiveria į junginę tarp voko ir akies obuolio (į junginės skliautą). Ašarų maišelis yra membraninis maišelis, kuris per ašarų kanalus jungia akies paviršių su nosiaryklės kanalu, o kartu ir su nosies ertme (6,11). Visos šios struktūros drauge sudaro sudėtingą sistemą, kuri ne tik užtikrina regos funkciją, bet ir apsaugo akis bei palaiko jų sveikatą.

Epidemiologija

Akiduobės srityje, akies priedų limfoma yra dažniausias suaugusių piktybinis navikas, ir sudaro 11 % visų akiduobės srities auglių. Vis dėlto pirminės APL yra retos - jos apima tik 1-8 % visų ne Hodžkino limfomų (NHL), ir 5-15 % visų ekstranodalinių ne Hodžkino limfomų. Dažniausiai pasitaikantis pirminės APL potipis yra MALT tipo ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma (EMZL), kuri sudaro apie 67-80 % atvejų. Pripažįstami geografiniai skirtumai, pavyzdžiui, Vakarų pasaulyje apie 60 % APL yra ekstranodalinė marginalinės zonos limfoma, tuo tarpu Azijos šalių atvejų tyrimų serijose šio potipio yra apie 80 % pirminių APL. Kiti dažniausiai pasitaikantys limfomų tipai akies prieduose yra folikulinės limfomos (FL), mantijos ląstelių limfomos (MLL) ir difuzinės didelių B ląstelių limfomos (DDBLL), kurių kiekviena sudaro apie 10 % pirminių APL. Kiti B ląstelių limfomos potipiai ir T ląstelių limfomos pasitaiko labai retai. Apskritai pirminės EMZL sudaro iki 74 % visų akiduobės srities piktybinių navikų (12).

APL dažniausiai serga vyresnio amžiaus žmonės, o didžiausias sergamumas pasitaiko apie 65 metus, ir šiek tiek dominuoja moterys (8). Dažniausia pažeidimo vieta yra akiduobė (54 %), įskaitant ašarų liauką (12 %), toliau seka junginė (33 %), vokas (10 %) ir ašarų maišelis (3 %) (13). Dabartinis

supratimas apie APL epidemiologiją vaikų populiacijoje daugiausia grindžiamas atvejų aprašymais ir duomenimis iš tyrimų serijų, susijusių su suaugusiųjų limfoma. Moustafa *et al.* retrospektyviniame tyrime nustatyta, jog pediatriinėje populiacijoje sergamumas APL yra itin retas (0,12/100 000 gyventojų) (14).

Nuo 1975 m. iki 2001 m. sergamumas APL kasmet didėjo 6,3 %, t. y. sparčiau nei kitomis ekstranodalinėmis ne Hodžkino limfomomis (15). Danijoje atlikto nacionalinio tyrimo duomenimis, nuo 1980 m. iki 2017 m. sergamumas APL taip pat didėjo. Tai buvo pastebėta vyrų ir moterų akies priedų MALT limfomos (APML), bet ne folikulinės, mantijos ląstelių ar difuzinės stambiųjų B ląstelių limfomos atveju (13). Kasmetinio sergamumo APML didėjimą 2001-2017 m. JAV taip pat nurodė Cerhan *et al.* Sergamumo didėjimo priežastys nėra žinomos (16).

Etipatogenezę

Literatūroje daug diskutuojama dėl akies priedų NHL etiologinių veiksnių. Šios ligos etiologijai priskiriami keli patogenai, įvairūs autoimuniniai sutrikimai ir genetinis jautrumas. Tikėtina, kad šių veiksnių derinys gali lemti polinkį sirgti akies priedų limfoma.

Lėtinė antigeninė stimuliacija

Per pastaruosius metus vis daugiau dėmesio skiriama limfomos ir lėtinės antigeninės stimuliacijos ryšiui. Paradigminis pavyzdys - *Helicobacter pylori* infekcija, kuri sukelia lėtinę antigeninę stimuliaciją ir atlieka pagrindinį vaidmenį vystantis skrandžio MALT limfomai. Taip pat *Chlamydia psittaci* DNR aptikimas 80 proc. pacientų, sergančių akies priedų MALT limfoma (APML), leidžia manyti, kad *C. psittaci* infekcija yra susijusi su APML išsivystymu, o patogenezė panaši į *H. pylori* sukeltos skrandžio MALT limfomos. Esant nuolatinei chlamidijų infekcijai, limfoidinių folikulų marginalinėje zonoje gali vykti B ląstelių kloninė ekspansija ir proliferacija. Toks patogenezės modelis taip pat pastebimas *Borrelia burgdorferi* sukeltose odos B ląstelių limfomoje ir *Campylobacter jejuni* sukeltose plonojo žarnyno MALT limfomoje. Įdomu tai, kad 38 % *C. psittaci* DNR neigiamų APL buvo pastebėta naviko regresija po antibakterinės doksiciklino terapijos, o tai leidžia manyti, kad APL vystymuisi gali turėti įtakos ir kitos doksiciklinui jautrios bakterijos (17). Įvairiose šalyse *C. psittaci* paplitimas APL etiologijoje yra labai skirtingas, pavyzdžiui, Italijoje ir Korėjoje jis yra didžiausias (daugiau nei 50 %), Vokietijoje - 47 %, o Jungtinėje Karalystėje - 12 %. Kai kuriose šalyse pacientams, sergantiems APL, dažniau nustatomos kitos chlamidijų rūšys, pavyzdžiui, *C. pneumoniae* (Kinijoje) ir *C. trachomatis* (Jungtinėje Karalystėje). Chlamidijų infekcija žymiai dažniau pasireiškia MALT tipo

APL, tačiau jos pasitaiko ir ne MALT tipo APL (18). Virusinės infekcijos taip pat yra susijusios su NHL etiologija. EBV, žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas 1 (ŽTLV-1) ir žmogaus herpes virusas 8 (ŽHV-8) yra onkogeniniai virusai, galintys tiesiogiai keisti genomą. EBV yra susijęs su DDBLL ir Burkito limfoma, o ŽTLV-1 ir ŽHV-8 sukelia atitinkamai suaugusiųjų T ląstelių leukemiją/limfomą ir plazmoblastinę limfomą. Hepatito C virusas (HCV) ir žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) taip pat yra susiję su limfomos išsivystymu. Tačiau jų vaidmuo greičiausiai yra netiesioginis, susijęs su padidėjusia limfocitų gamyba ir užsikrėtimu onkogeniniais virusais. Be to, limfoma gali išsivystyti transplantuotiems pacientams dėl imunosupresijos, nustatyta, kad didelė dalis šių limfomų yra susijusios su EBV infekcija. Dažniausiai pasitaikančios su ŽIV susijusios NHL yra Burkito limfoma, didelių ląstelių B limfoma ir plazmoblastinė limfoma. Lėtinė HCV infekcija yra susijusi su EMZL ir DDBLL išsivystymu (6), o vieno tyrimo metu nustatyta, kad HCV seropozityvumas nustatytas 13 % APL pacientų (17). Apibendrinantys akies priedų limfomos ir lėtinės antigeninės stimuliacijos duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Lėtinės antigeninės stimuliacijos ir APL ryšys

Infekcija / Sukėlėjas	Susijusi limfoma	Patogenezės mechanizmas	Paplitimas/pastabos
<i>Chlamydia psittaci</i>	Dažniausiai MALT tipo APL	Lėtinė infekcija sukelia B ląstelių kloninę ekspansiją ir proliferaciją.	DNR aptikta 80 % pacientų. APL regresija pastebėta 38 % atvejų po doksiciklino terapijos. Paplitimas įvairus: 50 % Italijoje, 12 % JK.
<i>Chlamydia pneumoniae</i> / <i>C. trachomatis</i>	Didesnė tikimybė MALT tipo APL, bet pasitaiko ir kitų tipų.	Infekcija gali sukelti lėtinę antigeninę stimuliaciją, panašią į <i>C. psittaci</i> .	Dažniau aptinkama Kinijoje (<i>C. pneumoniae</i>) ir JK (<i>C. trachomatis</i>).
<i>Epšteino-Barr virusas (EBV)</i>	DDBLL ir Burkito limfoma	Onkogeninis virusas tiesiogiai veikia genomą, skatindamas ląstelių transformaciją.	Dažniau nustatoma imunosupresuotiems

			pacientams, ypač transplantuotiems.
<i>Hepatitis C virusas (HCV)</i>	EMZL, DDBLL	Netiesioginis mechanizmas: padidėjusi limfocitų gamyba ir koinfekcija su onkogeniniais virusais.	HCV seropozityvumas nustatytas 13 % APL pacientų.
<i>Žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas 1 (ŽTLV-1)</i>	T ląstelių limfoma	Onkogeninis virusas, tiesiogiai keičia ląstelių genomą.	Retai sukelia APL
<i>Žmogaus herpes virusas 8 (ŽHV-8)</i>	Plazmoblastinė limfoma	Onkogeninis virusas, tiesiogiai keičia ląstelių genomą.	Susijęs su imunosupresuotais pacientais, ypač sergančiais ŽIV.
<i>Žmogaus imunodeficitas virusas (ŽIV)</i>	Burkito limfoma, didelių ląstelių B limfoma ir plazmoblastinė limfoma	Netiesioginis mechanizmas: imunodeficitas, padidėjusi koinfekcijos su onkogeniniais virusais rizika.	Dažniausios su ŽIV susijusios NHL yra Burkito limfoma, didelių B ląstelių limfoma ir plazmoblastinė limfoma.

Autoimuniniai sutrikimai

Autoimuninės ligos, tokios kaip Sjögreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV), Hašimoto tiroiditas, celiakija, reumatoidinis artritas, imunitinė trombocitopeninė purpura, autoimuninė hemolizinė anemija, miastenija gravis yra susijusios su padidėjusia limfomos rizika. Manoma, kad šis ryšys atsiranda dėl lėtinės imunitinės stimuliacijos, dėl kurios padidėja B ląstelių aktyvumas, taip pat dėl imunosupresinės terapijos naudojimo. Nors duomenų apie specifinius limfomų potipius sergant

autoimuninėmis ligomis yra nedaug, tarp pacientų, sergančių Sjögreno sindromu ir SRV, dažniau pasitaiko ekstranodalinių marginalinės zonos limfomų, o sergantiesiems celiakija dažniau išsivysto T ląstelių limfomos (6,19,20).

Genetiniai veiksniai

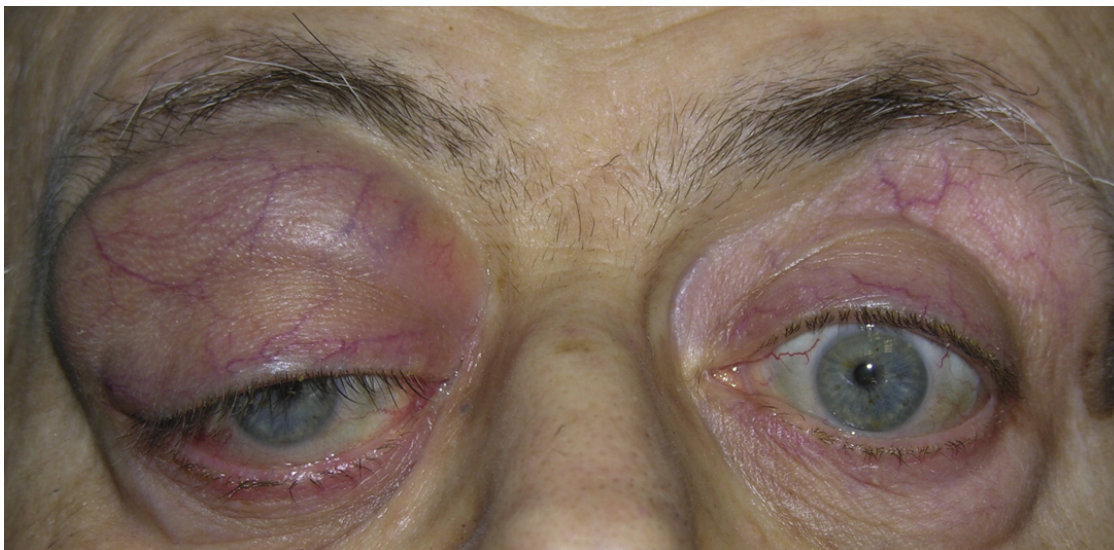
Keli reti genetiniai sindromai, sukeliantys pirminius imuninės sistemos sutrikimus, pavyzdžiui, ataksija telangiektazija, didina limfomos riziką. Tačiau genų nešiotojams, kuriems simptomai nepasireiškia, nėra didesnės rizikos susirgti limfoma, todėl tikėtina, kad priežastis yra susijusi su imunodeficitu, o ne su geno turėjimu. Akies priedų EMZL genetiniai duomenys rodo, kad labai paplitusios 3 ir 18 trisomijos, dažnos mutacijos tokiuose genuose kaip TNFAIP3, TBL1XR1, CREBBP ir JAK3 (21). Taip pat dažnai pasitaikanti MYD88 mutacija rodo, kad ši aberacija atlieka lemiamą vaidmenį EMZL patogenezėje ir gali būti terapinis taikinytis progresuojančia liga sergantiems pacientams (22). Folikulinės limfomos ir mantijos ląstelių limfomos atvejais akies priedų srityje nustatytos būdingos genetinės translokacijos, pavyzdžiui t(14;18)(q32;q21) (IGH-BCL2) ir t(11;14)(q13;q32) (IGH-Cyclin D1). Cyclin D1 yra baltymas, dalyvaujantis ląstelių ciklo reguliacijoje, ypač perėjime iš G1 į S fazę (23). Jo ekspresija dažniausiai būdinga mantijos zonos limfomai, todėl neigiama Cyclin D1 reakcija yra svarbi diferencinei diagnostikai atskiriant MALT limfomą nuo kitų B ląstelių limfomų (24). Daugumoje akies priedų DDBLL atvejų buvo aptiktos MYD88 mutacijos, kai kuriais DDBLL atvejais taip pat buvo pastebėtos MYC, BCL2 ir BCL6 translokacijos (6,20). Ki-67 yra su ląstelių proliferacija susijęs antigenas, o jo proliferacijos indeksas atspindi naviko ląstelių aktyvumą. Ki-67 indeksas, viršijantis 30 %, rodo didesnę naviko agresyvumą ir blogesnę prognozę (25). Deja, kol kas nėra daug duomenų apie genetinę įtaką akies priedų limfomai, todėl reikalingi tolimesni tyrimai, norint ją visapusiškai suprasti.

Klinikinis pasireiškimas

APL būdinga klastinga ligos pradžia, kadangi navikas yra neskausmingas, progresuoja lėtai. Simptomiškai gali pasireikšti akies obuolio išvirtimas, auglys vokuose, junginėje, dvejinimasis akyse, akies motorikos ribotumas, tačiau regėjimo sutrikimai pasitaiko retai. Netipiniai požymiai gali būti skausmas, uždegimas ir greitai progresuojantis auglys su regos nervo pažeidimu. Apibendrinantys akies priedų limfomos klinikinių požymių duomenys pateikti 2 lentelėje.

Akiduobės APL

Akiduobės limfoma, yra limfoma, kylanti iš limfoidinio audinio, esančio akiduobės minkštųjų audinių struktūrų kaulinėje akiduobės ertmėje. Šiuo atveju, akiduobės limfoma gali apimti akiduobės riebalus, ekstraokulinius raumenis ir skaidulinius bei kraujagyslinius jungiamuosius audinius (20,26,27). Dažniausiai šioje anatomicinėje zonoje navikas apima viršutinę akiduobės dalį. Viename tyrime, kuriame buvo analizuotos akiduobės limfomos, aprašyta, jog daugiausiai ši liga pasireiškia viršutiniame-lateraliniame kvadrante (45 %), po to viršutiniame-medialiniame kvadrante (35 %), o apatiniai kvadrantai paveikiami rečiau (20 %). Viršutinis tiesusis raumuo buvo dažniausiai pažeidžiama orbitos struktūra (60 %), po jo sekė šoninis tiesusis raumuo (40 %). Retkarčiais būdavo pažeidžiami likusieji akies obuolio raumenys (28). Klinikiniai simptomai priklauso nuo akiduobės kvadranto ir pažeidimo apimties. Taip pat, priklausomai nuo tumoro dydžio ir augimo krypties, ši liga gali sukelti akies obuolio išvirtimą (proptozę), kuri yra dažniausias simptomas, apčiuopiamą darinį, distopiją (akys nėra toje pačioje horizontalioje veido linijoje), ir regos nervo suspaudimą. Be to, gali pasireikšti periokulinė edema, užkritęs akies vokas (ptozė), jei navikas įsiskverbia į ekstraokulinius raumenis (9 %), atsiranda dvejinimasis akyse (diplopija), žvairumas ir motorikos ribotumas. Kai kurios piktybinės ir greitai progresuojančios limfomos, pavyzdžiui, mantijos ląstelių limfoma, DDBLL ir su ŽIV susijusios limfomos, gali sukelti įspaudą akies obuolyje, regos nervo suspaudimą ir kaulų eroziją. Sisteminiai nusiskundimai akiduobės limfomomis sergantiems pacientams pasitaiko retai. Simptomai, istoriškai vadinami B simptomais, tokie kaip karščiavimas, nuovargis, svorio kritimas ir bloga savijauta, dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems išplitusiomis ir aukšto laipsnio limfomomis (29). Akiduobės limfoma, dėl tiesioginės naviko invazijos, sukeliančios akiduobės minkštųjų audinių uždegimą ar masės efektą, gali būti klaidingai diagnozuojama, yra aprašyti atvejai, kai Graves'o orbitopatija, akiduobės celiulitas, panuveitas maskavo akiduobės APL (30–32).



Gerbino G, Boffano P, Benech R, Baietto F, Galesio C, Arcuri F, et al. Orbital lymphomas: Clinical and radiological features. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2014 Jul 1;42(5):508–12.

1 pav. Dešinės akies obuolio išvirtimas sergant akiduobės limfoma

Ašarų liaukos limfoma

Ašarų liauka yra dviskiltė, migdolo formos, jos pagrindinė funkcija – drėkinti akis ir taip palaikyti jų funkciją. Ji lokalizuojasi priekinėje, supratemporalinėje akiduobės dalyje, kaktikaulio ašarų duobutėje (33). Anatomiškai ašarų liauka laikoma akies priedų dalimi. Ašarų liaukos navikiniai pakitimai yra reti, metinis sergamumo rodiklis yra 0,7 iš milijono. Nustatyta, kad B ląstelių tipo NHL sudaro 37-58 % piktybinių ašarų liaukos navikų, iš kurių dažniausios yra ekstranodalinė marginalinės zonos B ląstelių limfoma (EMZL), folikulinė limfoma (FL) ir difuzinė stambųjų B ląstelių limfoma (DDBLL), o mantijos ląstelių limfoma (MLL) ir smulkių limfocitų limfoma / lėtinė limfocitinė leukemija (SLL/LLL) yra rečiausios. Daugiausia serga vyresnio amžiaus pacientai, tarp kurių vyrauja moterys (34). Paprastai pasireiškiantys simptomai yra susiję su naviko masės poveikiu. Todėl pacientai, sergantys ašarų liaukų limfoma, skundžiasi patinimu, akies obuolio dislokacija, vokų ptoze ir dvejinimusi akyse dėl išorinių akies raumenų pažeidimo. Taip pat pasireiškia gausus ašarojimas, akių paraudimas, sumažėjęs regos aštrumas. Apie skausmą pranešama retai (34–36).



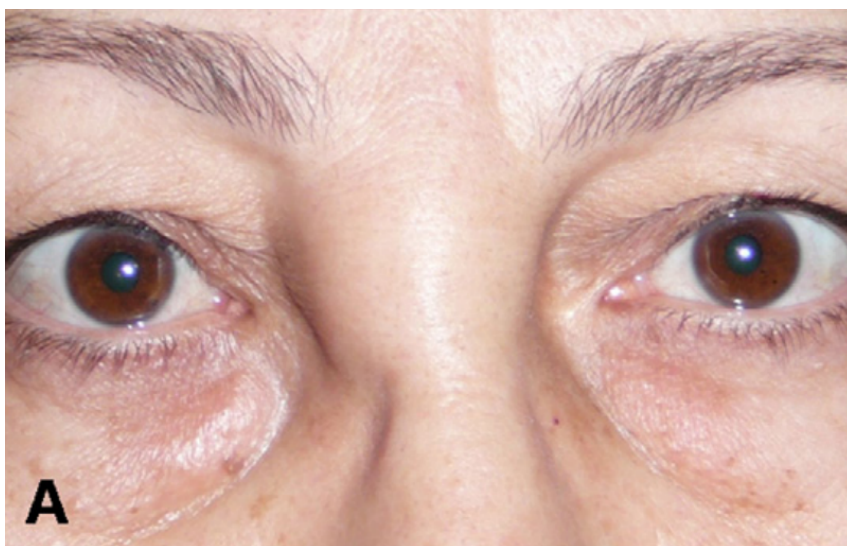
Vest SD, Mikkelsen LH, Holm F, Rasmussen PK, Hindso TG, Knudsen MKH, et al. Lymphoma of the Lacrimal Gland — An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol.* 2020 Nov 1;219:107–20

2 pav. Kairiosios akiduobės tumoras (pažymėtas žvaigždute) 68 metų moteriai, sergančiai ekstranodalinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma, pažeidusia kairiąją ašarų liauką. Pradiniai simptomai buvo apčiuopiamas tumoras, periorbitinė edema, ašarojimas ir dirginimas.

Ašarų maišelio limfoma

Ašarų drenažo sistemos navikai yra reti ir skirstomi į epitelinius bei neepitelinius. Dažniausiai aptinkami epiteliniai navikai, kurie sudaro apie 90 % visų šios sistemos navikų (37). Tuo tarpu neepitelinės kilmės navikų pagrindinė rūšis yra limfoma, kuri sudaro 6–13 % visų ašarų maišelio piktybinių navikų. Dėl šių navikų retumo didelės apimties tyrimų yra nedaug (38). Ašarų maišelio limfomos pasitaiko retai, ypač pirminės, nes dauguma jų yra antrinės arba metastazinės, ir išlieka neišsamiai ištirtos (39). Neerukonda *et al.* retrospektyviniame tyrime Masačusetso akių ir ausų klinikoje, ištyrus 566 ašarų maišelio histologinius mėginius, buvo nustatyta 16 ašarų maišelio limfomos atvejų. Trylika iš jų buvo antrinė limfoma, ir tik trys – pirminė. Visos šios pirminės limfomos buvo ne Hodžkino, žemo laipsnio B ląstelių limfomos, aukšto laipsnio variantų nenustatyta (40). Feng-Xi Meng *et al.* tyrime apžvelgti aštuoni ašarų maišelio limfomos atvejai. Dažniausi pradiniai simptomai buvo ašarojimas ir neskausmingas patinimas, o dakriocistitas pasireiškė tik vienam pacientui, nors ankstesni tyrimai rodo, kad lėtinis dakriocistitas gali būti limfomos priežastis. Tuo tarpu tokių požymių kaip kraujuojančios ašaros ar opos greta esančioje odoje, būdingų kai kuriems epiteliniams ar agresyvesniems neepiteliniams navikams, šiame tyrime nebuvo užfiksuota (38). Apskritai, ašarų maišelio navikų simptomai yra nespecifiniai – jie apima medialinės kanto dalies patinimą, ašarojimą, o kai kuriais atvejais gali imituoti dakriocistitą, dėl ko diagnozė kartais nustatoma pavėluotai (37,39). Pradiniai simptomai kartais pasireiškia kaip ūminis dakriocistitas arba pasikartojantys jo epizodai. Specifiniai simptomai, rodantys

ašarų maišelio pažeidimą, gali būti nuolatinė edema ar auglys medialinėje kanto srityje, akies paraudimas ar dirginimas, skaidrios, gleivingos arba pūlingos išskyros, pasikartojančios akių infekcijos, skausmas ar diskomfortas aplink akį bei ptozė. Jei navikas išplinta į gretimas struktūras, gali atsirasti papildomų simptomų, tokių kaip regos sutrikimai, dvejinimasis akyse, akies obuolio išvirtimas, pasislinkimas, retrobulbarinis pasipriešinimas ar chemozė. Be to, nosies ertmės pažeidimai gali sukelti sinusitą, nosies užgulimą ar kraujavimą (41).



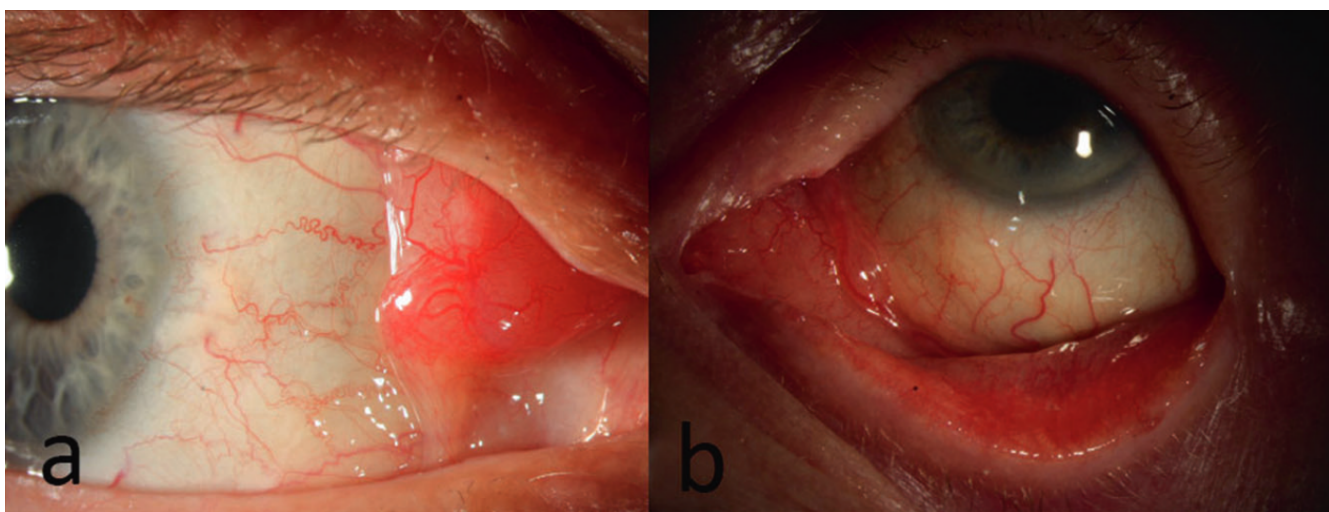
Palamar Onay M, Midilli R, Ozsan N, Egrilmez S, Sahin F, Yagci A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the lacrimal sac simulating chronic dacryocystitis. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Feb 1;38:643–5.

3 pav. 55 metų moteris, serganti pirmine difuzine didelių B ląstelių ašarų maišelio limfoma

Junginės APL

Junginė yra plona, skaidri membrana, kuri dengia baltąją akies dalį (odoną) ir vidinį vokų paviršių. Joje yra specializuoto imuninio audinio, vadinamo su gleivine susijusiu limfoidiniu audiniu (MALT). Šis audinys yra organizmo imuninės apsaugos sistemos dalis, saugantis akies paviršių nuo infekcijų ir kenksmingų medžiagų. Tiriant plyšine lempa, šis MALT matomas folikulų pavidalu (42). Skirtingai nei rageną, kuri yra avaskulinis audinys, junginėje gausu kraujagyslių ir limfagyslių (43). Shieldsas su kolegomis ištyrė 117 junginės limfoidinių navikų atvejų ir nurodė, kad 85 % jų turėjo simptomų. Dauguma iš jų (67 %) turėjo nedidelį nusiskundimą dėl darinio, dirginimo ar vokų ptozės. Kiti simptomai buvo chemozė, hiperemija, sausumas, išskyros, ašarojimas, voko išvirtimas, sparninė plėvė, simblefaronas (voko junginės suaugimas su akies obuolio jungine) ar fotofobija. Shields ir kolegos 2/3 atvejų pastebėjo vienpusį pažeidimą, taip pat Kirkegaard ir kolegų daugiacentrinę apžvalga parodė, kad 82 % atvejų EMZL pasireiškė vienpusiu pažeidimu. Naviko lokalizacija yra junginės skliauto (44

%) arba akies obuolio junginės srityje (42 %), retai – ašarinės mėsytės, ir tik 7 % pasiekia limbą. Dauguma junginės limfomų (> 90 %) yra rausvos spalvos (likusios geltonos arba baltos). Tipiškas mėsingas, „lašišos lopo“ formos junginės patinimas, kuris būdingas tiek reaktyvinei limfoidinei hiperplazijai (RLH), tiek limfomai (42,44). Pažeidimai paprastai būna paslankūs ir homogeniškos konsistencijos. Maždaug 1/3 atvejų, apžiūrint plyšine lempa, galima pamatyti vidines naviko kraujagysles. Naviko plotis yra vidutiniškai 15 mm, storis - 3 mm, o dauguma pacientų turi po 2-3 navikus vienoje akyje. Didžioji dalis junginės limfomų yra žemo laipsnio B-NHL, jos yra indolentinės ir neturi kitų susirūpinimą keliančių klinikinių požymių (42). Rečiau pasitaikančios junginės limfomos - DDBLL, FL ir MLL dažniausiai pasireiškia akies dirginimu ir aiškiai matomu augliu (45). DDBLL paprastai būna labiau pilkos, o ne lašišos rausvos spalvos. Pacientams, sergantiems MLL, paprastai būdingi didesni pažeidimai, kurių spalva įvairi - nuo lašišos rausvos iki tamsiai raudonos - ir kurie dažniau pasitaiko vyresnio amžiaus vyrams. Šios dvi pastarosios limfomos paprastai yra agresyvesnės eigos, pažeidimams gali būti būdingas spartus augimas, išopėjimas, invazija į aplinkinius audinius, maitinančias kraujagysles ir limfmazgių padidėjimas dėl regioninio išplitimo. FL navikas taip pat turi tipinį „lašišos lopa“, ir paprastai būna multinodulinės išvaizdos (46). Mažų B ląstelių limfoma ir junginės plazmacitomos paprastai išlaiko tipiską ne skiltėtą „lašišos lopo“ išvaizdą. Junginės T ląstelių limfoma pasitaiko retai, tačiau ją galima įtarti, jei kartu yra episkleritas, skleritas ar simblefaronas. Įdomu tai, kad iki 30 % T ląstelių limfomų apima limbą (42).

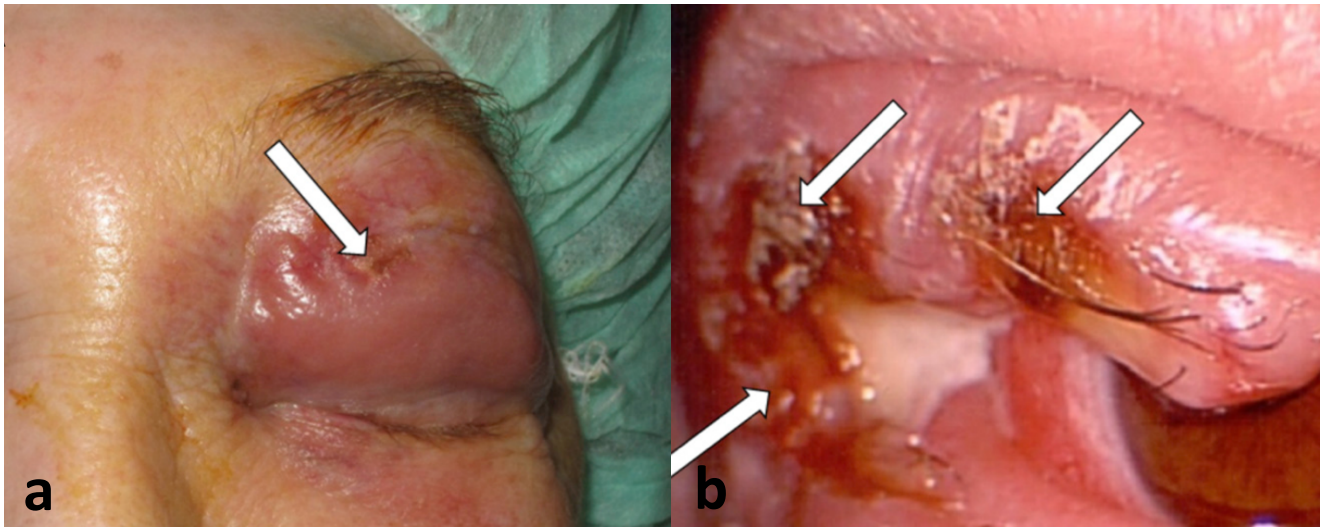


McGrath LA, Ryan DA, Warriar SK, Coupland SE, Glasson WJ. Conjunctival Lymphoma. Eye. 2023 Apr;37(5):837–48.

4 pav. **a.** 69 metų vyro, kuriam nustatyta folikulinė limfoma (multinodulinės išvaizdos) ties pusmėnuline raukšle, vaizdas plyšinėje lempoje. **b.** 81-erių metų moters, sergančios junginės DDBLL, apimančios ašarinę mėsytę, vaizdas plyšinėje lempoje.

Vokų APL

Vokus sudaro 4 judančios odos raukšlės, kurios supa ir saugo akį. Voką galima suskirstyti į 2 plokšteles: priekinę, kurią sudaro oda, poodinis jungiamasis audinys ir žiedinis akies raumuo, ir užpakalinę, kurią sudaro voko kremzlė, akiduobės pertvara ir junginė. Voko pagrindinė funkcija yra akies drėkinimas ir mechaninė apsauga. Vokų limfoma apibrėžiama kaip limfoma, infiltruojanti preseptalinius audinius, t. y. limfoma, infiltruojanti odą, poodinį audinį ir žiedinius raumenis. Tai atitinka priekinę voko plokštelę (47). Voko limfoma gali pažeisti bet kurį voką (48). Vokų B ląstelių limfomos paprastai būna vienos pusės ir dažniausiai pasireiškia vokų augliu (50 %) ir patinimu (31 %). Tai ypač būdinga DDBLL, FL, Burkito limfomai ir ekstramedulinei plazmacitomai, o MLL pacientams dažniau pasitaiko abipusis pažeidimas. Akių vokų T ląstelių limfomų klinikinis vaizdas šiek tiek skiriasi nuo B ląstelių limfomų, dažnai pasitaiko išopėjimas – net 36 % atvejų (47). Taip pat mechaninis voko išvirtimas, paraudimas, patinimas ir tumoras yra dažni vokų T ląstelių limfomų požymiai. Be to, retai, tačiau pasitaiko regos pažeidimas. Įdomu tai, jog lyginant su kitais akies priedais, T ląstelių limfomos dažniau atsiranda akių vokuose. Manoma, jog taip nutinka dėl to, nes T-ląstelių limfomos dažniau pasitaiko odoje (49).



Svendsen FH, Heegaard S. Lymphoma of the eyelid. *Surv Ophthalmol.* 2017 May 1;62(3):312–31.

5 pav. **a.** 3 mėnesius trunkantis kairės akies viršutinio voko patinimas ir eritema 64 metų moteriai, sergančiai difuzine stambųjų B ląstelių limfoma. **b.** 2 savaites trunkanti dešinės akies viršutinio ir apatinio vokų šoninės pusės išopėjimas 60 metų vyrui, sergančiam periferine T ląstelių limfoma.

2 lentelė. Akies priedų limfomos klinikinis pasireiškimas

<i>Anatominė vieta</i>	Dažniausi simptomai	Kiti simptomai	Pastabos
<i>Akiduobė</i>	Akies obuolio išvirtimas, apčiuopiamas auglys, distopija, regos nervo suspaudimas.	Periokulinė edema, ptozė, diplopija, motorikos apribojimai, kaulų erozija (agresyvių limfomų atveju).	Dažniausiai pažeidžiami viršutiniai orbitos kvadrantai; simptomai priklauso nuo pažeidimo vietos.
<i>Junginė</i>	„Lašišos lopo“ formos patinimas, vokų ptozė, akių dirginimas, chemozė.	Hiperemija, chemozė, sausumas, ašarojimas, išskyros, fotofobija, voko išvirtimas, simblefaronas.	Dažniau vienpusis pažeidimas; DDBLL – lopas pilkos spalvos; MLL – nuo lašišos spalvos iki tamsiai raudonos; FL – multinodulinis lopas.
<i>Vokai</i>	Patinimas, vokų auglys, dažniausiai vienpusis pažeidimas	Mechaninis voko išvirtimas, eritema, patinimas, opų susidarymas (T-ląstelių limfomos).	MLL dažniau būna abipusis pažeidimas; santykinai dažna T-ląstelių limfoma.
<i>Ašarų maišelis</i>	Neskausmingas medialinės kanto srities patinimas, ašarojimas.	Nuolatinė edema, gleivingos ar pūlingos išskyros, pasikartojantis dakriocistitas; navikui išplitus – regos sutrikimai, diplopija, akies obuolio išvirtimas.	Retai diagnozuojama pirminė limfoma; simptomai dažnai painiojami su infekcijomis.

Ašarų liauka

Patinimas, akies obuolio dislokacija, diplopija, vokų ptozė.	Gausus ašarojimas, akių paraudimas, sumažėjęs regos aštrumas, retai - skausmas	Ašarų liaukos navikai yra reti, metinis sergamumo rodiklis 0,7 iš milijono
--	--	--

Klasifikacija

Pirminės APL stadijos turėtų būti nustatomos pagal TNM klasifikaciją, sukurtą akies priedų limfomoms, nes TNM pagrįsta stadijų nustatymo sistema geriau prognozuoja APL baigtį nei Ann Arbor sistema. Šiuo metu yra remiamasi aštunto leidimo akies priedų limfomos TNM klasifikacija, sukurta AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Žemiau esanti lentelė buvo pritaikyta ir išversta iš Kwon M, *et al.* Br J Ophthalmol 2020;0:1–6.

3 lentelė. Akies priedų limfomos TNM stadijavimas

Pirminis navikas (T)	
TX	Limfimos apimtis nenurodyta
TO	Nėra limfomos požymių
T1	Limfoma, apimanti junginę, be vokų ar akiduobės
T2	Limfoma su akiduobės pažeidimu ± bet koks junginės pažeidimas
T3	Limfoma su priešseptaliniu voko pažeidimu ± akiduobės pažeidimas ± bet koks junginės pažeidimas
T4	Akies priedų limfoma, besitęsianti už akiduobės ribų iki gretimų struktūrų, tokių kaip kaulai, ančiai ir smegenys
Limfmazgių pažeidimas (N)	
NX	Limfmazgių įtraukimas neįvertintas
NE	Nėra limfmazgių įtraukimo požymių
N1	Limfmazgių srities ar sričių, drenuojančių akies priedinių organų struktūras ir esančių aukščiau už tarpuplautį (periaurikuliniai, paausiniai, submandibuliniai ir kaklo limfmazgiai), pažeidimas

	N1a	Vienos sritinių limfmazgių grupės, esančių virš tarpuplaučio, įtraukimas
	N1b	Vienos ipsilateralinių limfmazgių srities metastazės, patvirtintos limfmazgių biopsija
N2		Vieno ipsilateralinio sritinio limfmazgio metastazė, kurio didžiausias matmuo yra > 3 cm, arba metastazės abipus ar kontralateraliniuose limfmazgiuose
N3		Periferinių ir centrinių limfmazgių sričių difuzinis ar diseminuotas pažeidimas
Distalinės metastazės (M)		
M0		Nėra kitų ekstranodalinių vietų pažeidimo įrodymų
	M1a	Nesusijusių su akies priedais išorinių audinių ar organų (pvz., paausinių liaukų, pažandinės liaukos, plaučių, kepenų, blužnies, inkstų, inkstų, krūties) pažeidimas
	M1b	Limfomatozinis kaulų čiulpų pažeidimas
	M1c	Tiek M1a, tiek M1b dalyvavimas

Diagnostika

Norint tiksliai diagnozuoti akies priedų limfomą, reikalingas išsamus oftalmologinis ištyrimas, derinant su vaizdinimo metodais bei histopatologiniu, imunohistocheminiu, molekulinio ir genetinio naviko biopsijos mėginių vertinimu. Apibendrinantys akies priedų limfomos diagnostikos duomenys pateikti 4 lentelėje.

Oftalmologinis ištyrimas

APL diagnostinis įvertinimas pradedamas nuodugniu oftalmologiniu ištyrimu, įskaitant akies dugno tyrimą išplėtus vyzdį, akies motorikos tyrimą ir akies obuolio išvirtimo išmatavimą. Tačiau klinikinės apžiūros rezultatų nepakanka atskirti gerybines ir piktybines limfoproliferacines ligas, be to, jos dažnai imituoja uždegiminių ir infekcinių ligų požymius (50).

Biopsija

Galutinis APL diagnozės nustatymo metodas yra histopatologinis naviko mėginio tyrimas (50). Reikia atlikti biopsiją, po kurios atliekami ne tik histopatologiniai, tačiau ir imunofenotipiniai bei molekuliniai genetiniai tyrimai, siekiant patvirtinti arba paneigti šį piktybinį naviką (2). Atvira biopsija yra pranašesnė už plonos adatos aspiracinę citologiją, nes galima paimti pakankamą audinių kiekį (51). Kai navikas yra nedidelis ir lokalizuotas, patogiu rinktis ekscizinę biopsiją, kitais atvejais galima svarstyti

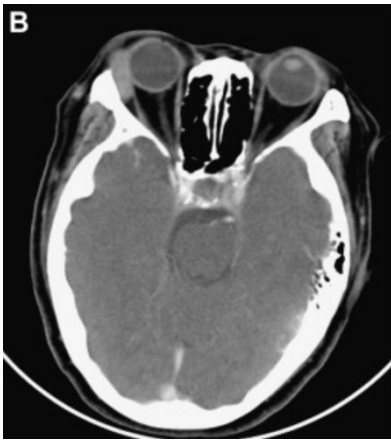
incizinę biopsiją (52). Jei junginės pažeidimas yra viršutiniame skliaute, tuomet pakankamą audinio kiekį galima gauti transkonjunktivine pjūvio biopsija. Jei tai vokų ar akiduobės pažeidimai, galima naudoti transkutaninį metodą. Jei pažeidimas abipusis, reikia pasirinkti vietą, kurioje navikas didesnis ir lengviau pasiekiamas. Tyrime, kuriame vertinta abipusių, pasikartojančių ir daugiažidinių akies priedų limfomų kloninė analizė, pastebėta, kad pažeidimus sudaro tie patys limfomos ląstelių klonai. Audiniai siunčiami formaline histopatologiniam tyrimui bei kaip švieži audiniai tėkmės citometrijos ir genų persitvarkymo tyrimams (51).

Vizualiniai tyrimai

Akies priedų limfomos vaizdinės diagnostikos ypatumai nėra išsamiai aprašyti atsižvelgiant į naujausius vaizdinimo metodų pasiekimus. Be to, šiuo metu nėra jokio šia liga sergančių pacientų vizualinių tyrimų protokolo. Neurovaizdavimo metodai būtini norint nustatyti limfomos dydį, lokalizaciją, išplitimą, invaziją į aplinkines sritis, arba atskirti jį nuo kitų orbitos ligų (20,53). Taigi, limfomai diagnozuoti dažniausiai naudojami šie vaizdinimo metodai: kompiuterinė tomografija (KT), pozitronų emisijos tomografija (PET) ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Norint optimaliai vizualizuoti pakitimus, dažnai reikia derinti šiuos vaizdinimo metodus (54).

Kompiuterinė tomografija.

Daugeliu atvejų prašoma atlikti nekontrastinę kompiuterinę tomografiją. Limfomos paprastai matomos kaip gerai apribotas, homogeniškas, hiper ar izodensinis pažeidimas. Jos taip pat apibūdinamos kaip pailgos formos navikai, kurie linkę plisti fascijos plokštumoje, sudarydami į blyną panašią konfigūraciją. Audinių invazija ir kaulinio audinio destrukcijos požymiai leidžia įtarti agresyvią limfomos formą. KT pranašumas prieš MRT yra tas, kad ji gali parodyti tam tikrus netipinius požymius, pavyzdžiui, kaulines erozijas ar kalcifikaciją (51).



Tsen C, Lin M, Bee Y, Chen J, Kuo N, Sheu S. Ocular adnexal lymphoma: Five case reports and a literature review. Taiwan Journal of Ophthalmology. 2015 Jun;5(2):99-102.

6 pav. Galvos ir kaklo kompiuterinė tomografija rodanti dešinėsios ašarų liaukos limfomą.

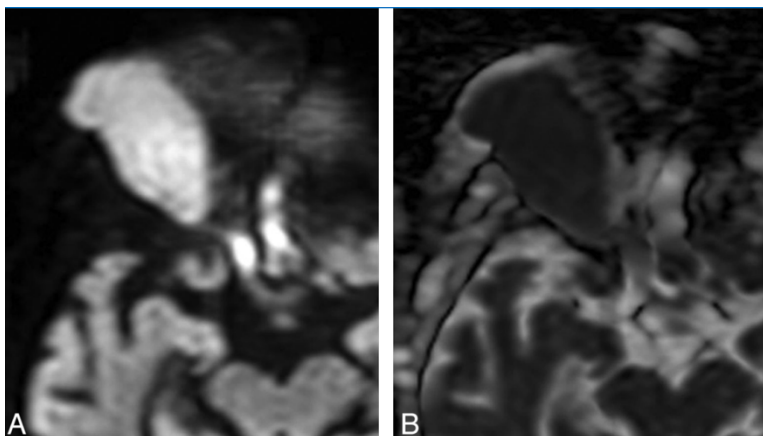
Magnetinio rezonanso tomografija

MRT yra vertingas įrankis akies priedų limfomai diagnozuoti, nes juo galima gauti išsamius minkštųjų audinių vaizdus be jonizuojančiosios spinduliuotės. Magnetinio rezonanso tomografija gali būti naudojama nustatant pažeidimus, kurie yra išplitę į smegenis, sinusus arba yra glaudžiai susiję su regos nervu ir sukelia diagnostinę dilemą. Limfomos MRT paprastai yra izointensyvios T1 ir T2 svertiniuose vaizduose ir pasižymi vidutiniu sustiprėjimu suleidus gadolinio kontrasto (51). Be to, kiekybinė naviko kraujotakos (*tumor blood flow*) vertė, išmatuota arterijų sukinio žymėjimo metodu (*arterial spin labeling*), gali būti naudinga limfomai atskirti nuo kitų masės efektą sukeliančių akiduobės ligų (55).

Arterinio sukinio ženklavimas (ASŽ) yra modernus MRT metodas, naudojamas audinių kraujotakai (perfuzijai) matuoti nenaudojant išorinių kontrastinių medžiagų. Kitaip nei tradiciniai perfuzijos matavimo metodai, kuriems reikia suleisti kontrastinių medžiagų, ASŽ naudoja magnetinį impulsą vandeniui arteriniame kraujyje „žymėti“. Šis įmagnetintas vanduo keliauja į audinius, veikdamas kaip natūralus kraujo tėkmės žymeklis. Skiriami trys pagrindiniai ASŽ tipai: impulsinis ASŽ (IASŽ), tęstinis ASŽ (TASŽ) ir pseudotęstinis ASŽ (pTASŽ). Pseudotęstinis ASŽ gali patikimai įvertinti naviko kraujagyslių augimą (angiogenezę) ir kraujagyslių tankį, todėl yra vertingas vertinant naviko biologiją. Kadangi APL yra labai vaskuliarizuota, naviko kraujotakos vertė, lyginant su gerybiniais pakitimais, tokiais kaip uždegiminis pseudotumoras, padidėja.

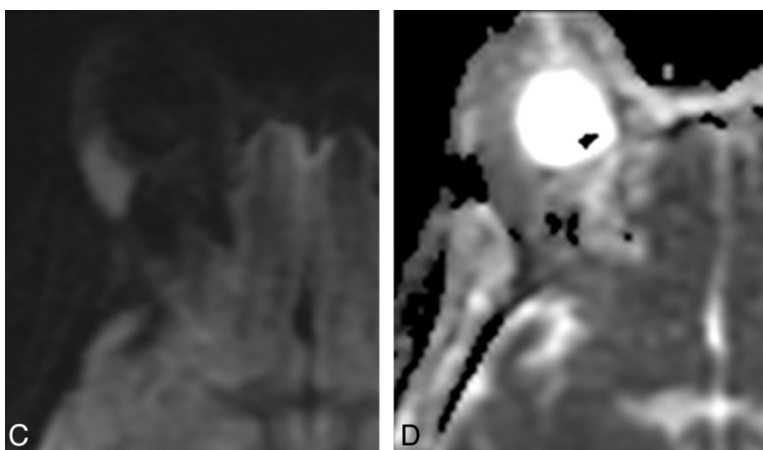
Difuzijos svertinis vaizdavimas (*diffusion-weighted imaging*) yra kitas vertingas MRT metodas, padedantis atskirti gerybinius ir piktybinius akiduobės, galvos ir kaklo darinius. Analizuojant vandens molekulių judėjimą, nustatomas tariamasis difuzijos koeficientas (TDK) (*apparent diffusion coefficient*)

- kiekybinis parametras, atspindintis audinių mikrostruktūrą. Piktybiniai pakitimai, pavyzdžiui, akies priedų limfoma, paprastai pasižymi ribota difuzija ir mažesnėmis TDK vertėmis dėl didelio ląstelių tankio, o tai padeda atskirti juos nuo gerybinių (56). Taigi, limfoma pasižymi didele naviko kraujotakos ir maža TDK verte, palyginus su idiopatiniais orbitos uždegiminiais pseudotumoriais, kuriuos kliniškai gali būti sunku atskirti (55).



A.R. Sepahdari, L.S. Politi, V.K. Aakalu, H.J. Kim and A.A.K. Abdel Razek American Journal of Neuroradiology January 2014, 35 (1) 170-175;

6 pav. A – difuzijos svertinis vaizdavimas. Nuotrauka rodo dešinės akiduobės auglį su ryškiu hiperintensyvumu. B – atitinkamas TDK vaizdas rodo tamsų signalą, rodantį mažą TDK reikšmę, būdingą limfomai. Šio pažeidimo $0,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ TDK buvo $0,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.



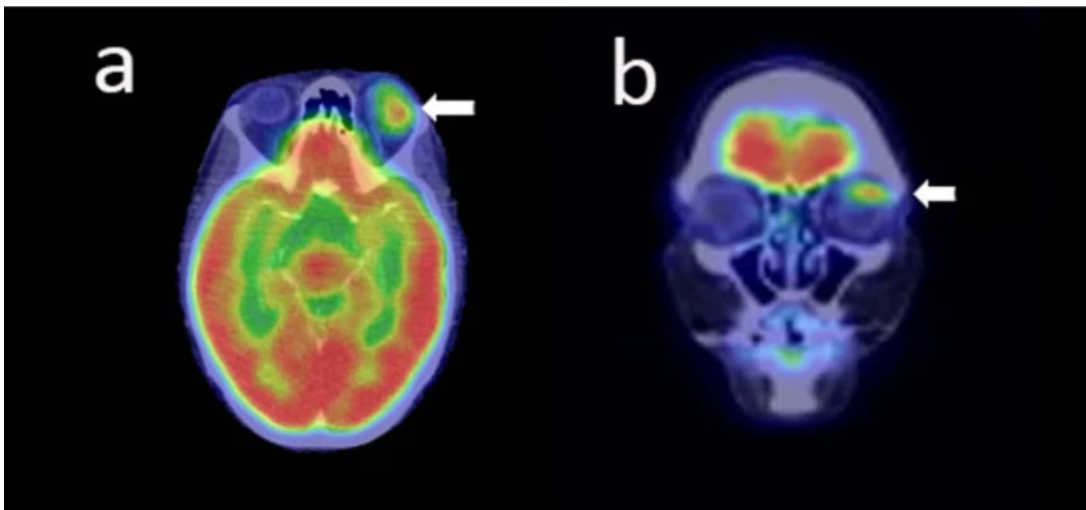
A.R. Sepahdari, L.S. Politi, V.K. Aakalu, H.J. Kim and A.A.K. Abdel Razek American Journal of Neuroradiology January 2014, 35 (1) 170-175;

7 pav. C – kito paciento difuzijos svertinis vaizdavimas. Nuotrauka rodo ašarų liaukos masę su mažesniu intensyvumo signalu nei A. D – atitinkamas atitinkamas TDK vaizdas rodo vidutinio intensyvumo

signalą, šviesesnę nei greta esanti smegenų parenchima, kas atspindi mažesnę ląstelių tankį, būdingą akiduobės uždegiminiams pažeidimams. Šio pažeidimo TDK buvo $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Pozitronų emisijos tomografija

Tai – vienas moderniausių diagnostikos metodų, leidžiantis įvertinti funkcinis vidaus organų pokyčius, fiksuojant radioaktyvių medžiagų pasiskirstymą organizme. Pozitronų emisijos tomografija (PET) suteikia galimybę matuoti, vizualizuoti ir analizuoti biologinių metabolinių procesų aktyvumą bei kraujotaką skirtingose kūno vietose. Šis tyrimas leidžia anksti aptikti patologinius procesus ir nedelsiant pradėti reikiamą gydymą (57). FDG PET kombinuota su KT yra ypač naudinga vertinant ekstranodalinį limfoidinį audinį. APL sergantiems pacientams kombinuotas viso kūno FDG-PET/KT metodas yra jautrus vizualinis įrankis, kuris leidžia nustatyti pradinę APL stadiją, stebėti gydymo eigą ir tiksliai vertinti morfologinius bei metabolinius pokyčius (58). Įrodyta, kad FDG-PET/KT taikymas APL atveju yra pripažįstamas tiek kaip standartinis limfomos stadijos nustatymo metodas, tiek kaip būdas įvertinti atsaką į gydymą. APL atveju standartizuota absorbcijos vertė (SAV) po gydymo būna žymiai mažesnė nei prieš gydymą. Tai atitinka literatūros duomenis, kurie rodo, kad SAV pokyčiai tarp pradinio ir tarpinio PET skenavimo gali būti naudojami metaboliniam atsakui vertinti ir turi prognostinę reikšmę (59).



McGrath LA, Ryan DA, Warriar SK, Coupland SE, Glasson WJ. Conjunctival Lymphoma. Eye. 2023 Apr;37(5):837-48.

8 pav. 18F-FDG PET skenavimo nuotraukos, kuriose matyti, kad kairiame viršutiniame skliaute matomas avidiškumas, vėliau patvirtinta, kad tai junginės skliauto EMZL.

Sisteminis vertinimas

Akies priedų limfomos atvejis turi būti nuodugniai ištirtas, nes būtina paneigti sisteminę ligą, nors APL išplitimas pasitaiko tik 5-10% atvejų (51,60). Sistemiškai tirti reikia tiek pradžioje, aptikus limfomą, tiek ir tolesnių vizitų metu. Atliekami pagrindiniai hematologiniai tyrimai, tokie kaip bendras kraujo tyrimas, periferinio kraujo tepinėlis, eritrocitų nusėdimo greitis, kepenų funkcijos tyrimai ir žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) serologinis tyrimas. Kiti specifiniai tyrimai - laktatdehidrogenazės (LDH) fermento koncentracija serume ir serumo elektroforezė (jei histologiniame tyrime pastebėta plazminių ląstelių). Serumo LDH padeda prognozuoti ligą ir yra padidėjęs maždaug 40 % pacientų, sergančių aukšto laipsnio limfoma, ir 15 % pacientų, sergančių žemo laipsnio limfoma (51,61). Sisteminiam vertinimui gali būti atliekama krūtinės ląstos rentgenograma, ultragarsinis pilvo tyrimas kepenims, blužniai ir pilvo limfmazgių padidėjimui nustatyti. Pastaruoju metu populiarėja FDG-PET/KT, kuri laikoma jautresniu metodu nei scintigrafija Galiumu, ar viso kūno kompiuterinė tomografija nustatant užslėptą sisteminę ligą. FDG-PET/KT skenavimas yra geriausiai pritaikytas nustatyti sisteminę ligos išplitimą, ligos stadiją, bet jis nėra idealus akies audinių įvertinimui. To priežastys – santykinai maža skiriamoji geba (5–7 mm pjūviai), anatomiškai greta akių esančios smegenys ir aplink esantys ekstraokuliniai raumenys, kurie pasižymi dideliu metaboliniu aktyvumu (51). PET/KT alternatyva yra kaulų čiulpų biopsija (62). Ligos išplitimas į kaulų čiulpus būdingas agresyvios formos limfomoms, tačiau pasitaiko ir MALT limfomoms. Ypač svarbu kaulų čiulpų biopsiją atlikti aptikus citopeniją bendrajame kraujo tyrime (63).

4 lentelė. Akies priedų limfomos diagnostikos apibendrinimo lentelė

Diagnostikos komponentas	Aprašymas
<i>Oftalmologinis ištyrimas</i>	Pradedama nuo išsamaus oftalmologinio įvertinimo: akies dugno tyrimas, akies motorikos ir akies obuolio išvirtimo išmatavimai. APL klinikiniai požymiai gali imituoti uždegimines ar infekcines būkles.
<i>Biopsija</i>	Pjūvio arba pašalinimo biopsija yra būtina galutinei diagnozei. Histopatologiniai, imunofenotipiniai ir molekuliniai genetiniai tyrimai padeda patikslinti diagnozę, planuoti gydymą ir prognozę.

<i>Vaizduojamieji tyrimai</i>	Naudojami limfomos dydžiui, lokalizacijai, išplitimui įvertinti:
- <i>Kompiuterinė tomografija (KT)</i>	Limfomos atrodo kaip gerai apriboti, homogeniški, izo ar hiperdensiniai pažeidimai. KT parodo netipinius požymius, pvz., kaulų erozijas ar kalcifikaciją.
- <i>Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)</i>	Limfomos paprastai yra izointensyvios T1 ir T2 svertiniuose vaizduose ir pasižymi vidutiniu sustiprėjimu suleidus gadolinio kontrasto.
• <i>Arterinio sukinio ženklavimo metodas (ASŽ)</i>	Kiekybinė naviko kraujotakos vertė didesnė, lyginant su gerybiniais pakitimais, dėl geresnės naviko angiogenezės ir kraujagyslių tankio.
• <i>Difuzijos svertinis vaizdavimas</i>	TDK vertė mažesnė, lyginant su gerybiniais pakitimais, nes naviko ląstelių tankis yra didelis ir difuzija sulėtėja.
- <i>Pozitronų emisijos tomografija (PET)</i>	Kombinuota su KT, naudinga sisteminei ligos išplitimui įvertinti, pradiniam stadijavimui ir atsako į gydymą stebėsenai.
<i>Sisteminis vertinimas</i>	Hematologiniai ir biocheminiai tyrimai (BKT, LDH, ŽIV testai), vaizdiniai metodai (krūtinės ląstos rentgenograma, pilvo ultragarsas, FDG-PET/KT) naudojami sisteminės ligos atmetimui. Kaulų čiulpų biopsija, ypač esant agresyvioms limfomos formoms ar citopenijai.

Gydymas

Nors yra aprašyta daug APL gydymo būdų, vis dar nėra visuotinai priimtų konkrečių gairių. Priimant sprendimą dėl APL gydymo, reikėtų atsižvelgti į naviko vietą ir išplitimą, metastazių buvimą ar nebuvimą, pacientų prognostinius veiksnius ir su gydymu susijusį toksiškumą ar nepageidaujamą poveikį.

Spindulinė terapija

Gydant APL dažnai taikoma išorinė spindulinė terapija, kuri jau daugelį metų yra pagrindinė gydymo priemonė. Ji gali būti naudojama navikams išnaikinti, taip pat naudojama siekiant sumažinti naviko dydį prieš operaciją arba kaip kombinuotas gydymas su chemoterapija ar imunoterapija. Nors nėra aukštinio spindulinės dozės standarto, paprastai skiriama 28-36 Gy spinduliuotės dozė esant žemo laipsnio limfomoms, tokioms kaip MALT ar folikulinė limfoma, ir 30-40 Gy - esant aukšto laipsnio limfomoms, tokioms kaip difuzinė didelių B ląstelių limfoma ar mantijos ląstelių limfoma. Žemo laipsnio limfomos atveju 5 metų vietinės kontrolės rodiklis yra 86 %, jei buvo taikoma <30 Gy, ir 100 %, jei buvo taikoma ≥ 30 Gy. Konkrečiai MALT limfomos atveju bendras vietinės kontrolės rodiklis 5 metus buvo 96 %, o 10 metų - 86 % (intervalas 23,1-45 Gy; mediana 31,8 Gy). Kaip pažymėta daugelyje tyrimų, spindulinė terapija pasižymi geru vietinės kontrolės rodikliu, tačiau ji gali sukelti tam tikrą nepageidaujamą poveikį, įskaitant odos reakcijas, kataraktą, akių sausumą, geltonosios dėmės degeneraciją, retinopatiją ir ragenos išopėjimą, ypač kai dozės yra 30 Gy ar didesnės. Todėl kai kurie autoriai pirmenybę teikia itin mažų dozių spindulinei terapijai, kurios metu iš viso naudojama tik 4-8 Gy, o nepageidaujamų poveikių dažnis minimalus. Tačiau tai išlieka prieštaringai vertinama, nes keletas autorių nurodė, kad gydant mažomis dozėmis, ypač mažesnėmis nei 30 Gy, pasitaiko didelis recidyvų dažnis. Taip pat verta apsvarstyti lęšiuko apsaugos metodą, naudojant švino kontaktinį lęšį arba cilindrinį skydelį, kad būtų išvengta kataraktos išsivystymo, nors taip pat yra pranešimų apie didelį recidyvų dažnį (17). Yang *et al.* prospektyviniame apžvalginiame tyrime buvo tiriamas itin mažų dozių radioterapijos veiksmingumas gydant APL. Buvo įtraukti pacientai, kuriems patvirtinta akies priedų žemo laipsnio ne Hodžkino limfoma (daugiausia su gleivine susijusio limfoidinio audinio, MALT arba folikulinė limfoma) ir kurie 2019-2021 m. buvo gydomi itin mažų dozių spinduline terapija, sudaryta iš dviejų iš eilės 2 Gy frakcijų. Ligos atsakas buvo vertinamas kliniškai ir rentgenologiškai per pirmus 4 mėnesius ir vėliau 3-6 mėnesių intervalais po gydymo. Surinkti duomenys apėmė bendro atsako, visiško atsako, dalinio atsako, pažeidimo dydžio ir ūmaus / lėtinio akių toksinio poveikio rodiklius. Tyrime dalyvavo šešiolika pacientų, kurių vidutinis amžius buvo 63 metai (23-86 metų intervalas). Prieš gydymą vidutinis

pažeidimo plotas buvo 117,9 mm² su tam tikrais svyravimais ($\pm 60,4$ mm²). Po pirminio įvertinimo - pažeidimo plotas reikšmingai sumažėjo iki 38,7 mm² ($\pm 46,0$ mm²), o p vertė buvo 0,002, t. y. sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas. Po vienerių metų stebėjimo (pacientų, kurie reagavo į gydymą, n = 11), vidutinis pažeidimo plotas dar labiau sumažėjo iki 8,5 mm² ($\pm 21,2$ mm²), p vertė <0,001. Ligos progresavimas pastebėtas 2 pacientams (12 %). Vienerių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo rodikliai buvo atitinkamai 85 % ir 100 %. Nė vienam iš pacientų nepastebėta tolimųjų recidyvų. Jokio ūmaus ar vėlyvojo toksinio poveikio taip pat nepastebėta. Šis tyrimas patvirtina, jog itin mažos 4 Gy dozės RT 2 Gy ekvivalentu užtikrina tinkamą vietinę ligos kontrolę sergant žemo laipsnio APL, nesukeliant reikšmingo ūmaus ar vėlyvojo toksiškumo. Būtina atlikti ilgalaikį stebėjimą, atidžiai atkreipiant dėmesį į vietinius recidyvus. Atsižvelgiant į indolentinį ligos pobūdį ir nedidelį gydymo toksiškumą, šis režimas gali būti laikomas pagrindiniu metodu gydant lokalizuotą žemo laipsnio APL (64).

Chirurginė rezekcija

Pilnas ar dalinis naviko pašalinimas atlieka svarbų vaidmenį gydant vokų, junginės, ašarų liaukų ir akiduobės limfomas (65). Chirurginis gydymas, siekiant sumažinti naviko dydį, gali būti taikomas kartu su kitais gydymo būdais, pavyzdžiui, chemoterapija ir spinduline terapija. Lokalizuotos žemo laipsnio MALT limfomos atveju vyresnio amžiaus pacientams, kurie nenori invazinio gydymo, po chirurginės rezekcijos ar biopsijos gali būti taikoma stebėjimo ir laukimo strategija. Kai kurias junginės ar ašarų liaukų MALT limfomas galima pilnai išpjauti, tačiau dažnai pernelyg stengtis visiškai išpjauti limfomą nerekomenduojama, nes tai gali būti susiję su didele komplikacijų rizika. Be to, tyrimų duomenimis, pilna APL rezekcija neturi įtakos bendram išgyvenamumui (66).

Chemoterapija

Chemoterapija dažnai taikoma sergant sisteminė APL arba aukšto laipsnio limfoma, pavyzdžiui DDBLL. Dažniausiai naudojamas ciklofosfamido, doksorubicino (hidroksidaunorubicino ir adriamycino), vinkristino ir prednizolono derinys (CHOP). Kiti paplitę kombinuotieji režimai yra hiper-CVAD (ciklofosfamidas, vinkristinas, doksorubicinas, deksametazonas, metotreksatas ir citarabinas) ir CVP (ciklofosfamidas, vinkristinas ir prednizonas). Pastaruoju metu taip pat naudojama oksaliplatina ir purinų analogai, įskaitant fludarabiną ir kladribiną (20). Taip pat, lokalizuotai MALT APL gydyti gali būti taikoma sisteminė chemoterapija vienu alkilinančiu preparatu (chlorambucilu), kuris parodė 79 proc. visišką atsaką ir 21 proc. dalinį atsaką bei yra gerai toleruojamas. Ilgalaikiai klinikiniai kombinuotosios chemoterapijos su rituksimabu gydymo rezultatai pacientams, sergantiems lokalizuotomis pirminėmis

APL, nėra daug aprašyti, o taikininė monoterapija rituksimabu gali būti taikoma žemo laipsnio pirminėms APL, pilną remisiją užtikrinant maždaug 30-50 % (67). Pacientų amžius, bendra sveikatos būklė (pavyzdžiui, esant gretutinėms ligoms) ir limfomos molekuliniai bei genetiniai veiksniai taip pat gali lemti chemoterapijos režimo pasirinkimą. Vyresniems pacientams arba tiems, kurie turi gretutinių ligų, pirmenybė gali būti teikiama mažiau toksinėms terapijoms, o jaunesniems, geros sveikatos būklės pacientams labiau naudingas gali būti agresyvesnis gydymas (68).

Imunoterapija

Rituksimabas yra chimerinis žmogaus ir pelės monokloninis antikūnas prieš CD20 ir B limfocitų paviršiaus antigenus. CD20 funkcija nėra iki galo žinoma, manoma, kad jis dalyvauja B ląstelių aktyvavime ir reguliavime. Nors rituksimabas yra pagrindinis B ląstelių NHL gydymo būdas, jis nėra plačiai taikomas kaip monoterapija APL pacientams. Rituksimabas rodo gerą atsaką (išskyrus recidyvavusios APL atvejus), tačiau jo veiksmingumas dėl didelio recidyvų dažnio yra mažesnis, nei gydant skrandžio MALT limfomas. Rituksimabas taip pat plačiai naudojamas kaip sudėtinio režimo su chemoterapija dalis. Pavyzdžiui, rituksimabo ir chlorambucilo derinys buvo labai sėkmingas APL pacientams, sergantiems EMZL ir folikuline limfoma, taikant kaip pirmos eilės gydymą (visiška remisija - 89 %, dalinė remisija - 11 %, bendras atsakas - 100 %). Be to, kombinuota terapija su CHOP (R-CHOP) pagerino DDBLL ir MLL sergančių pacientų gydymo rezultatus (66). Jaunesniems nei 60 metų ir didelės rizikos pacientams, pridėjus etopozido, rezultatai taip pat pagerėjo (R-CHOEP) (7). Keletas autorių pranešė apie sėkmingus interferono- α injekcijų į naviką rezultatus sergant junginės MALT limfoma ir minimalų šalutinį poveikį, nors reikalinga atlikti tolimesnius didelius klinikinius tyrimus (66). Keletas mažesnių tyrimų nagrinėjo rituksimabo injekcijų į akį ar tiesiogiai į pažeistą vietą efektyvumą. Vienne iš jų, kuriame dalyvavo 5 pacientai, rituksimabas buvo leidžiamas tiesiai į naviką kaip pirminis APL gydymo metodas. Po vidutinės 4 metų stebėjimo trukmės visiškas atsakas buvo pastebėtas 2 iš 5 pacientų, dalinis atsakas pasireiškė 1 pacientui, o recidyvas atsirado 2 pacientams. Dar du pacientai buvo gydomi 4 rituksimabo injekcijomis į akį (10 mg) kartą per savaitę 1 mėnesį (bendra dozė 40 mg). Visiška remisija pasiekta po pirmojo gydymo ciklo, o po 1 metų stebėjimo ligos atsinaujinimo nepastebėta. Nors yra nedaug duomenų apie imunoterapijos, taikomos atskirai arba kartu su radioterapija ar chemoterapija, veiksmingumą, pirmieji tyrimai teikia vilčių. Todėl reikia toliau tirti šiuos APL gydymo būdus (9).

Sisteminiai antibiotikai

Daugiau kaip 90 % skrandžio MALT limfomų yra susijusios su *H. pylori* infekcija, todėl, tai įrodžius, bakterijų eradikacijos terapija sisteminiais antibiotikais tapo svarbia gydymo dalimi. Buvo

pasiūlytas panašus ryšys tarp *C. psittaci* ir APL. Keletas autorių pranešė apie aukštą *C. psittaci* infekcijos paplitimą tarp APL sergančių pacientų: 80 % Italijoje ir 78 % Pietų Korėjoje. Tačiau Japonijoje, Nyderlanduose, Prancūzijoje, Kuboje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose toks ryšys nenustatytas, o tai rodo geografinės variacijas. Keturioje šalyse (Čilėje, Italijoje, Ispanijoje ir Šveicarijoje) atliktas daugiacentris prospektyvinis II fazės tyrimas parodė, kad atsakas į pirmos eilės eradikacinį gydymą doksiciklinu sergant APL buvo geras: 18 % atvejų nustatyta visiška remisija, 47 % - dalinė remisija, o bendras atsako dažnis - 65 % (Ferrerri *et al.*, 2012). Pietų Korėjoje atlikus tyrimą 90 pacientų, sergančių APL, nustatyta, kad taikant pirmos eilės gydymą doksiciklinu bendras atsakas buvo 34 % (Han *et al.*, 2015). Atsižvelgiant į tai, kad, vieno tyrimo duomenimis, gydymas doksiciklinu buvo veiksmingas net 38 proc. pacientų, kurių *C. psittaci* DNR buvo neigiama, atrodo, kad jis galėtų būti taikomas daugumai APL sergančių pacientų (Ferrerri *et al.*, 2006). Kita vertus, vienas autorius pranešė, kad gydymas doksiciklinu pacientams, kurie nebuvo tirti dėl chlamidijų infekcijos, neturėjo jokio poveikio APL (Grünberger *et al.*, 2006). Apibendrinant galima teigti, kad bakterijų eradikacinio gydymo doksiciklinu veiksmingumas gydant APL išlieka prieštaringas, tačiau jį verta apsvarstyti, nes tai yra saugus ir ekonomiškai gydymo būdas (66).

Stebėjimo taktika

Klinikiniuose tyrimuose, analizuojančiuose pirminės akies priedų MALT limfomos gydymo taktikas, „*watch-and-wait*“ (stebėjimo) strategija įvertinta kaip galimas alternatyvus pasirinkimas asimptotiniams pacientams. Mizuhara *et al.* lygino akies priedų MALT limfoma sirgusius pacientus, kuriems buvo taikyta radioterapija (RT), rituksimabas (R) ir stebėjimo taktika. Visiškos remisijos dažnis buvo didžiausias tarp spindulinę terapiją gavusių pacientų (79,2 %), mažesnis – rituksimabo grupėje (42,1 %). Stebėjimo grupėje remisija nebuvo pateikta, tačiau po 60 mėnesių stebėjimo laikotarpio net 69,4 % pacientų vis dar nereikėjo jokio papildomo gydymo. RT grupėje gydymo neprireikė 85,2 % pacientų, o R grupėje – 53,8 %. Taigi, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stebėjimo ir aktyvaus gydymo (tiek RT, tiek R) pradžios laiko nebuvo nustatyta – tai rodo, kad stebėjimo strategija gali būti saugi alternatyva daliai pacientų, ypač tiems, kurie neturi simptomų (69). Min *et al.* tyrimas patvirtina prielaidą, jog akies priedų indolentinei limfomai tinkama stebėjimo ir laukimo taktika. Tyrimo duomenimis, šešiolikai pacientų, kuriems buvo diagnozuota I stadijos (Ann Arbor) akiduobės MALT limfoma, apsiribojusi viena junginės puse (T1N0M0), oftalmologai nusprendė taikyti visišką navikinio darinio pašalinimą ir po to stebėti be papildomo gydymo. Per vidutinį 32,4 mėnesio (nuo 9,9 iki 162,7 mėn.) stebėjimo laikotarpį nė vienam pacientui nepasireiškė ligos atsinaujinimas. Šie rezultatai leidžia manyti, kad „*watch and wait*“ strategija gali būti pagrįstas pasirinkimas, jei po chirurginio gydymo nebelieka

likutinių pažeidimų, galinčių pakenkti regai ar akies struktūroms. Nors anksčiau tik pavieniais atvejais buvo aprašyta stebėjimo taktika be pradinio gydymo, jų rezultatai taip pat buvo palankūs. Tačiau dauguma šių atvejų buvo arba pacientai, atsisakę gydymo, arba asimptominiai ligoniai, todėl stebėjimo strategijos taikymo kriterijai išliko neapibrėžti. Šis tyrimas leidžia manyti, kad atsakingai atrinktiems pacientams, ypač kai liga lokalizuota ir pašalinta makroskopiškai, „*watch and wait*“ gali būti saugi ir veiksminga alternatyva aktyviam gydymui (70).

Prognozė

APL prognozė paprastai yra palanki, ypač ekstranodalinės marginalinės zonos limfomos, kuri yra dažniausias potipis. Šiems atvejams būdingas aukštas bendras išgyvenamumas ir nedidelis recidyvų skaičius, kai taikomi lokalūs gydymo metodai, tokie kaip radioterapija. Difuzinės didelių B ląstelių limfomos atveju prognozė yra labiau kintanti, priklausomai nuo ligos stadijos ir atsako į gydymą. APL dažnai pasitaiko recidyvai, todėl rekomenduojamas ilgalaikis stebėjimas. Ilgalaikio stebėjimo būtinybę dar labiau pabrėžia tai, jog recidyvavusių limfomų prognozė yra gerokai blogesnė. Šiame skyriuje aptarsiu dažniausiai pasitaikančių akies priedų limfomos potipių prognozę. 5 lentelėje pateikti apibendrinti APL gydymo ir prognozės duomenys.

Ekstranodalinė marginalinės zonos akies priedų limfoma

Dauguma APL yra lokalizuotos, o spindulinė terapija užtikrina puikią vietinę kontrolę. Anot R. Verdijk straipsnio „Akies priedų limfoproliferaciniai navikai“, recidyvų dažnis per 4 metus yra 20-25 %. Tačiau 45 % pacientų pasireiškia vėlyvosios spindulinės terapijos pasekmės (ypač katarakta). Esant labiau pažengusioms ligos stadijoms, chemoterapija chlorambucilu su prednizolonu arba be jo duoda puikų atsaką, o 5 metų išgyvenamumas be atkryčio siekia 60 %. Pranešama, kad MYD88 mutacijos yra susijusios su prastesniu išgyvenamumu be ligos sergant akies priedų ENMZL (7). Žemo laipsnio EMZL pasižymi geru 10 metų ligai specifiniu išgyvenamumu (LSI) (89 %) (71). Danijoje atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 387 pacientai parodė, jog bendras išgyvenamumas per 5, 10 ir 20 metų buvo atitinkamai 78 %, 55 % ir 31 %, o LSI per 5, 10 ir 20 metų buvo atitinkamai 96 %, 89 % ir 81 % (72).

Folikulinė akies priedų limfoma

Dauguma pacientų, sergančių I/II stadijos akies priedų folikuline limfoma, gydomi radioterapija, kuri užtikrina 85 % vietinės ligos kontrolės lygį. Per vidutinį 7 metų stebėjimo laikotarpį tolimosios ligos metastazės pasireiškia 6-50 % pacientų, o bendras 10 metų išgyvenamumas siekia 83 %. Įdomu tai, kad

pacientų, kuriems buvo taikyta tik radioterapija, palyginus su pacientais, kuriems buvo taikyta radioterapija ir chemoterapija, išgyvenamumas buvo daug geresnis (3). Aukštesnės stadijos FL dažniausiai gydoma chemoterapija (73). Dabartinėse rekomendacijose pacientams, sergantiems aukštos stadijos FL, rekomenduojama vartoti rituksimabą kartu su CHOP arba ciklofosfamidu, vinkristinu ir prednizolonu (CVP) (74). Nors konkrečių duomenų apie pacientų sergančių akies priedų folikuline limfoma ir gydomų CHOP, ligai specifinį išgyvenamumą yra nedaug, tyrimai rodo, kad R-CHOP yra veiksminga APL gydymo galimybė, įskaitant FL. 2014 metais atlikto daugiacentrio tyrimo metu bendra išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nuo diagnozės nustatymo dienos buvo 5,3 metų (73). Bendro išgyvenamumo rodikliai 10 ir 20 metų buvo atitinkamai 60 % ir 15 % (bendro išgyvenamumo mediana - 11 metų) visoje pacientų grupėje, o 10 ir 20 metų LSI rodikliai buvo atitinkamai 69 % ir 29 % (7). Pacientams, sergantiems pirmine FL ir gydomiems chemoterapija bei išorine spinduline terapija, dažniau pasireiškė ligos recidyvas, palyginus su vien tik išorine spinduline terapija ($P = 0.001$). Be to, pacientų, gydytų išorine spinduline terapija, LSI buvo reikšmingai geresnis, lyginant su pacientais, gydytais chemoterapija ir išorine spinduline terapija (10 metų LSI - 94 % ir 40 %) (73).

Difuzinė didelių B ląstelių akies priedų limfoma

DDBLL gali išsivystyti de novo arba transformuotis iš mažiau agresyvios limfomos, dažniausiai folikulinės limfomos. AP DDBLL iš esmės galima suskirstyti į 2 skirtingas grupes: DDBLL, panašios į germinacinio centro B ląsteles (GCB), ir DDBLL, panašios į aktyvuotas B ląsteles (ABL); tačiau 15-30 proc. DDBLL neturi galutinės klasifikacijos. Aktyvuotų į B ląsteles panašių DDBLL bendras išgyvenamumas yra prastesnis nei GCB-DDBLL ir mažiau efektyviai reaguoja į chemoterapiją. Dabartinė naujausia DDBLL diagnostika reikalauja atlikti DDBLL potipio nustatymą, atliekant molekulinį arba imunohistocheminį ABL- arba GCB-DDBLL tyrimą. GCB-DDBLL atvejais rekomenduojama atlikti papildomus MYC ir BCL2 imunohistocheminius ir FISH tyrimus. ABL-DDBLL atveju rekomenduojama atlikti bent jau imunohistocheminį BCL2 ir MYC raiškos tyrimą, nes teigiami rezultatai rodo blogesnę prognozę (7). Retrospektyviniame (Vest et al., 2022) tyrime nustatyta, jog genetiniu požiūriu APL būdingas didelis MYD88 mutacijų paplitimas (29 proc.), o tai yra blogos baigties prognozė. Pirminės APL-DDBLL atveju, ligai specifinis mirtingumas nebuvo reikšmingai susijęs su TNM T kategorija ar APL vieta. Tačiau visoje APL-DDBLL grupėje pacientų, sergančių akių vokų DDBLL, ligai specifinis mirtingumas buvo didesnis, lyginant su pacientais, sergančiais akiduobės DDBLL ir ašarų liaukų DDBLL. Visoje APL-DDBLL kohortoje mirtingumas dėl visų priežasčių buvo reikšmingai didesnis akių vokų DDBLL, lyginant su akiduobės DDBLL (71). Holm et al. tyrime keturiasdešimt devyni pacientai (13 proc.) sirgo DDBLL. Išgyvenamumo mediana buvo 20 mėnesių.

Bendro išgyvenamumo ir LSI rodikliai po 5 metų buvo atitinkamai 26 % ir 44 %. 10 metų bendro išgyvenamumo ir LSI rodikliai buvo atitinkamai 20 % ir 38 %. Vyrų pacientų LSI buvo prastesnis nei moterų ($p=0,049$). Dažniausiai taikyta chemoterapija buvo CHOP, CVP ir chlorambucilas su rituksimabu arba be jo (13).

Mantijos ląstelių akies priedų limfoma

Daugiacentrėje tarptautinėje Knudsen *et al.* kohortoje nustatyta, kad APL mantijos ląstelių limfoma dažniausiai pasitaiko vyresnio amžiaus asmenims (amžiaus vidurkis - 70 metų) ir vyrams ($n = 42$ iš 55; 76 proc.). Taip pat šiems pacientams dažnai pasireiškia išplitusi ar abipusė limfoma, kas lemia blogesnę ligos prognozę – 5 metų ligai specifinis išgyvenamumas buvo 38%. Šią prognozę galima pagerinti prie CHOP pridėjus rituksimabą. Holm *et al.* tyrime keturiasdešimt trys pacientai sirgo MLL (11 proc.). Išgyvenamumo mediana buvo 30 mėnesių (95 % PI, 16-44 mėn.). Bendras išgyvenamumas per 5 ir 10 metų buvo atitinkamai 41 % ir 14 %, o LSI per 5 ir 10 metų buvo atitinkamai 47 % ir 31 %. Nagrinėjant aukštos stadijos MLL, pacientų, kuriems rituksimabas buvo skiriamas kartu su chemoterapija, LSI buvo reikšmingai geresnis ($p=0,002$) (13). Taigi, MLL sergančių pacientų išgyvenamumas yra ribotas, tačiau gydymo deriniai, ypač chemoterapija su imunoterapija, gali pagerinti ligos eigą. Ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymo metodų parinkimas yra svarbūs siekiant geresnių rezultatų.

5 lentelė. Apibendrinti APL gydymo ir prognozės duomenys.

<i>Limfomos potipis</i>	Gydymas	Prognozė	5 metų LSI	10 metų LSI	20 metų LSI
<i>EMZL</i>	Lokalizautos gydomos radioterapija; Pažengusios stadijos - chemoterapija (chlorambucilas + prednizolonas / rituksimabas)	Gera vietinė kontrolė taikant spindulinę terapiją, recidyvų dažnis per 4 metus 20-25 %; MYD88 mutacija susijusi su blogesne prognoze.	96%	89%	81 %
<i>FL</i>	Žemos stadijos – radioterapija;	Prognozė gera, bendras 10 metų	ND	69 %	29 %

	Aukštos stadijos – R-CHOP	išgyvenamumas – 60 %			
<i>DDBLL</i>	CVP, CHOP, R-CHOP, hiper-CVAD	Bloga prognozė; ABL tipo limfoma prasčiau reaguoja į chemoterapiją; MYD88 mutacija lemia blogesnę prognozę	20 %	38 %	ND
<i>MLL</i>	Chemoterapija + rituksimabas	Bloga prognozė	38-47 %	31 %	ND

KLINIKINIS ATVEJIS

84 metų vyras atvyko planine tvarka dėl kairės akies junginės tumoro biopsijos. Darinys pastebėtas oftalmologo po anksčiau atliktos dešinės akies kataraktos operacijos. Ambulatoriškai atliktas galvos smegenų MRT, nustatyta kraujagyslinė leukoencefalopatija ir sustorėjusi viršutinio žandikaulio bei pleištakaulio ančių gleivinė. Apžiūrint OS, viršutiniame junginės skliaute matomas 9–10 mm gelsvai oranžinės spalvos, skiltėtas darinys be aiškių ribų. Atlikta junginės tumoro biopsija, operacija be komplikacijų. Pooperaciniu periodu skirti antibiotikų ir steroidų lašai.

Patohistologinio tyrimo rezultatai

Histologinis akies junginės biopsijos tyrimas atskleidė ekstranodalinę marginalinės zonos B ląstelių limfomą (MALT limfomą) junginėje. Limfomos morfologinis kodas – M9699/3, o TLK-10-AM klasifikacijoje – C83.1.

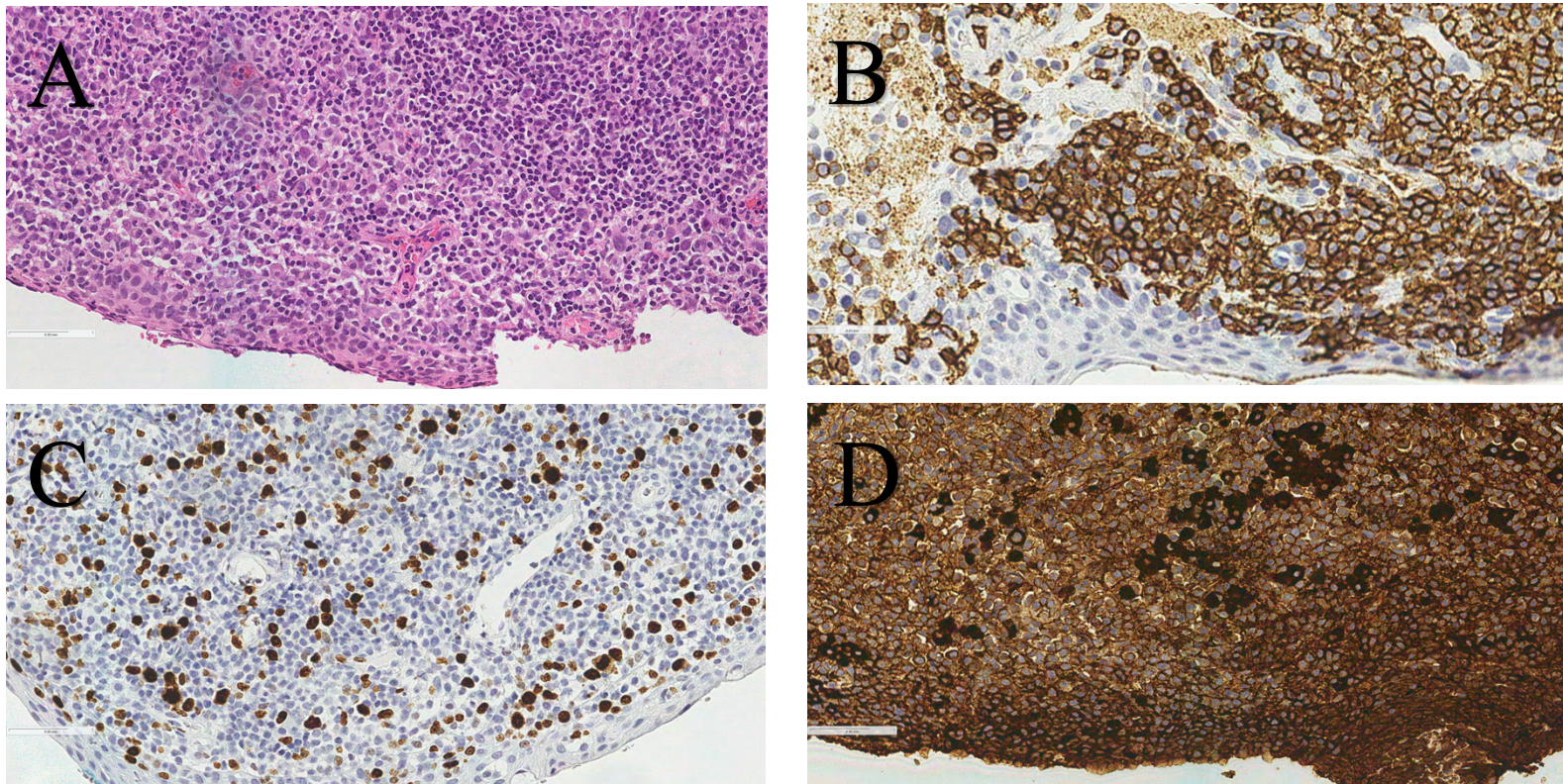
Makroskopiškai tirtas $2 \times 0,9 \times 0,3$ cm dydžio pilkšvas audinio fragmentas, kuriame matoma $1 \times 0,2$ cm ruda dėmė, esanti 0,3 cm atstumu nuo rezekcijos krašto.

Mikroskopiškai nustatyti fibroziniai ir vaskuliarizuoti audinių fragmentai, padengti dalinai daugiasluoksniu plokščiu neragėjančiu epitelium. Stromoje – tankus difuzinis limfoidinis infiltratas, sudarytas iš smulkių ir vidutinio dydžio CD20+ B limfocitų su ovoidiniais, nereguliarių kontūrų branduoliais. Nustatyta imunoglobulino Ig lambda lengvųjų grandinių restrikcija, būdinga kloninei B ląstelių proliferacijai. Taip pat stebima nedaug plazmoidinės diferenciacijos, naviko ląstelių epitelinis

tropizmas, pavieniai limfoepiteliniai pažeidimai. Navike taip pat rasta T limfocitų priemaiša, keli folikulų germinacinių centrų likučiai.

Imunohistocheminiame tyrime:

- CD20 (+++) – 100 % naviko ląstelių.
- Ig lambda >> Ig kappa – lengvųjų grandžių restrikcija.
- CD3, CD5, CD43 – neigiami (tik T limfocitų priemaiša).
- CD23 – neigiamas naviko ląstelėms (pozityvus daliai limfocitų ir likutiniam FDC tinklui).
- Cyclin D1 – neigiamas.
- Bcl-6 – neigiamas naviko ląstelėms, teigiamas folikuliniams centrams
- Ki67 – proliferacinis aktyvumas ~10 %, didesnis germinaciniuose centruose.



9 pav. Akies priedų MALT limfomos pathistologinės nuotraukos su imunohistocheminiais tyrimais

A - Junginės epitelyje ir stromoje su tanki difuzinė limfoidinė infiltracija, formuojama smulkių/vidutinių B limfocitų su ovoidiniais, nereguliariu kontūru branduoliais.

B - Difuzinė limfoidinė CD20+ B limfocitų infiltracija su tropizmu epiteliui (apačioje)

C - Ki67 proliferacinis aktyvumas ~10%

D - Ig lambda lengvųjų grandžių restrikcija

Šie radiniai atitinka žemo laipsnio B ląstelių limfomą – MALT limfomą, lokalizuotą junginėje.

DISKUSIJA

Aprašomas 84 metų paciento klinikinis atvejis, kuriam aptiktas auglys kairės akies junginėje, atlikta ekscizinė biopsija ir nustatyta ekstranodalinė marginalinės zonos B ląstelių limfoma (MALT limfoma). MALT limfoma yra dažniausia akies priedų limfomos forma. Ji dažniau nustatoma vyresnio amžiaus pacientams, pasižymi lėta ligos eiga, dažnai ilgą laiką besimptome arba pasireiškiančia nespecifiniais simptomais. Pacientui navikinis darinys buvo atsitiktinai pastebėtas atlikus planinę kataraktos operaciją kitoje akyje.

Objektyviai apžiūrėjus junginę, matomas gelsvai oranžinis, skiltėtas, neaiškių ribų darinys – tai gana tipiškas junginės MALT limfomos klinikinis vaizdas. Limfomos diagnozė buvo patvirtinta atlikus darinio biopsiją ir histologinį bei imunohistocheminį tyrimą. Mikroskopiniame tyrime stebėta difuzinė smulkių ir vidutinio dydžio CD20 teigiamų B limfocitų infiltracija, turinti ovoidinius, nereguliarių kontūrų branduolius. Nustatyta Ig lambda lengvųjų grandžių restrikcija – tai patvirtina kloninį B ląstelių proliferacijos pobūdį. Taip pat nustatytas naviko ląstelių epitelinis tropizmas ir pavieniai limfoepiteliniai pažeidimai, kurie laikomi būdingais MALT limfomai morfologiniais požymiais. Imunohistocheminis tyrimas padėjo patikslinti diagnozę ir atmesti kitas B ląstelių limfomas. Cyclin D1 ekspresijos nebuvimas leido atskirti MALT limfomą nuo mantijos zonos limfomos, o Bcl-6 nebuvimas naviko ląstelėse – nuo folikulinės limfomos. Ki-67 proliferacijos indeksas siekė apie 10 %, o tai rodo žemą proliferacinį aktyvumą, būdingą indolentinėms (lėtai progresuojančioms) limfomoms. Tai yra reikšmingas prognostinis rodiklis – mažesnis Ki-67 indeksas paprastai susijęs su geresne prognoze ir mažesniu agresyvumu.

Po ekscizinės junginės biopsijos pacientas daugiau nesikreipė į gydytoją, todėl tolimesnis ligos stebėjimas nebuvo atliktas. Nėra informacijos apie atliktus tyrimus, siekiant nustatyti ligos išplitimą, todėl neįmanoma įvertinti, ar liga buvo lokalizuota, ar sistemiškai išplitusi. Nėra duomenų apie gydymo planą ar taikytą terapiją – galimai buvo nuspręsta apsiriboti tik naviko pašalinimu. Vyresnio amžiaus pacientams svarbi ne tik ligos kontrolė, tačiau ir gyvenimo kokybės išlaikymas, o agresyvus sisteminis gydymas gali sukelti daug sunkių šalutinių reiškinių. Taigi, atsižvelgiant į paciento amžių, pageidavimus, ir indolentinę šio naviko potipio eigą – išsamesnis tyrimas dėl ligos išplitimo gali būti neatliekamas, kadangi iš esmės nekeičia gydymo taktikos. Tokiu atveju, naviko pašalinimas ir stebėjimo taktika yra optimaliausias gydymo būdas.

IŠVADOS

1. Akies priedų limfoma – dažniausia akiduobės srities piktybinė liga, kuriai būdingas pasireiškimas vyresnio amžiaus pacientams, o MALT/EMZL yra dažniausias APL potipis.
2. Etiopatogenezeje svarbi lėtinė antigeninė stimuliacija – ypač bakterinė, dažniausiai *Chlamydia psittaci*, taip pat galimas ryšys su virusinėmis infekcijomis, autoimuniniais sutrikimais ir genetiniu polinkiu.
3. APL dažnai yra indolentinė, pasireiškia neskausminga ir lėtai progresuojančia eiga. Klinikiniai simptomai labai priklauso nuo pažeistos anatomicinės struktūros. Nors simptomai dažniausiai

būna lokalūs, agresyvesni limfomų potipiai gali sukelti greitai progresuojančius, destruktivius pažeidimus.

4. Diagnozė patvirtinama tik atlikus biopsiją bei imunohistocheminius ir molekulinis tyrimus. Būtinai ištyrimas dėl ligos išplitimo, nebent diagnozė nekeičia gydymo taktikos.
5. APL gydymas turi būti individualizuotas, priklauso nuo potipio ir paciento būklės. Spindulinė ir antibiotikų terapija gali būti skiriamos lokalizuotai limfomai, o chemoterapija ir imunoterapija taikomos sisteminei ligai ar agresyviai ligos eigai. Indolentinės limfomos atvejais, ypač po ekscizijos, atrinktiems pacientams gali būti taikoma laukimo ir stebėjimo strategija.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Rasmussen PK, Ralfkiaer E, Prause JU, Sjö LD, Specht L, Rossing HH, et al. Follicular lymphoma of the ocular adnexal region: A nation-based study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(2):184–91.
2. Boltezar L, Strbac D, Pizem J, Hawlina G. Ocular adnexal lymphoma – a retrospective study and review of the literature. *Radiol Oncol*. 2024 Sep 15;58(3):416–24.
3. Verdijk RM. Lymphoproliferative Tumors of the Ocular Adnexa. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 Apr;6(2):132.
4. Verdijk RM. An update of ocular adnexal lymphomas. *Diagn Histopathol*. 2015 Jan 1;21(1):26–33.
5. Hsu CR, Chen YY, Yao M, Wei YH, Hsieh YT, Liao SL. Orbital and ocular adnexal lymphoma: a review of epidemiology and prognostic factors in Taiwan. *Eye*. 2021 Jul;35(7):1946–53.
6. Kirkegaard MK. Ocular adnexal lymphoma: Subtype-specific clinical and genetic features. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022;100(S270):3–37.
7. Verdijk RM. Lymphoproliferative Tumors of the Ocular Adnexa. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 Mar 1;6(2):132–42.
8. Verdijk RM. An update of ocular adnexal lymphomas. *Diagn Histopathol*. 2015 Jan 1;21(1):26–33.
9. Aronow ME. Ocular Adnexal Lymphoma: Evidence-based Treatment Approach. *Int Ophthalmol Clin*. 2015 Winter;55(1):97.
10. Remington LA, Goodwin D. *Clinical Anatomy of the Visual System E-Book: Clinical Anatomy of the Visual System E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2004. 303 p.
11. Ramberg I, Heegaard S. Human Papillomavirus Related Neoplasia of the Ocular Adnexa. *Viruses*. 2021 Aug;13(8):1522.

12. Johansson P, Eckstein A, Küppers R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas. *Cancers*. 2022 Feb 28;14(5):1264.
13. Holm F, Mikkelsen LH, Kamper P, Rasmussen PK, Larsen TS, Sjö LD, et al. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul 1;105(7):914–20.
14. Moustafa GA, Topham AK, Aronow ME, Vavvas DG. Paediatric ocular adnexal lymphoma: a population-based analysis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020 Jun 21;5(1):e000483.
15. Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, Fraumeni JF Jr. Rapidly Increasing Incidence of Ocular Non-Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):936–9.
16. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma* [Internet]. 2021 Mar 30;5(0). Available from: <https://aol.amegroups.org/article/view/6993>
17. Chung HU, Son JH. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2021 Sep 15;39(1):3–11.
18. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Della Pepa R, Iuliano A, Picardi M, et al. Prevalence of Chlamydia psittaci, Chlamydia pneumoniae, and Chlamydia trachomatis Determined by Molecular Testing in Ocular Adnexa Lymphoma Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Pathol*. 2020 Mar 9;153(4):427–34.
19. Ragos V, Mastronikolis S, Asproudis C, Stavrakis I, Batistatou A, Spyropoulou D, et al. Orbital lymphomas in autoimmune diseases.
20. Chung HU, Son JH. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2022 Jan 31;39(1):3–11.
21. Johansson P, Eckstein A, Küppers R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas. *Cancers*. 2022 Feb 28;14(5):1264.
22. Behdad A, Zhou XY, Gao J, Raparia K, Dittman D, Green SJ, et al. High Frequency of MYD88 L265P Mutation in Primary Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma and Its Clinicopathologic Correlation: A Study From a Single Institution. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Nov 16;143(4):483–93.
23. Zhan Q min, Wang L hua, Song Y mei, Ou Y wei, Jiang J, Fan J, et al. 18 - Esophageal Carcinoma. In: Liu XY, Pestka S, Shi YF, editors. *Recent Advances in Cancer Research and Therapy* [Internet]. Oxford: Elsevier; 2012. p. 493–534. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123978332000182>
24. Amir A, Amir B, Sheikh S. Primary ocular adnexal mantle cell lymphoma with distant spread and involvement of the contralateral eye one year later; a case report and literature review. *J Surg Case Rep*. 2024 Jun 11;2024(6):rjae414.
25. Sun Y ying, Luo S ai, Huang C yu. Clinical analysis of 94 cases of ocular adnexal lymphomas. *Precis Med Sci*. 2024;13(1):43–51.

26. Gooris PJJ, Cornelius CP. Anatomy of the Orbit: Overall Aspects of the Peri- and Intra Orbital Soft Tissues. In: Gooris PJJ, Mourits MP, Bergsma JE, editors. *Surgery in and around the Orbit: CrossRoads* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 59–119. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-40697-3_3
27. Satterfield KR, Chambers CB. Orbital Anatomy. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Young LH, editors. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 5021–47. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-42634-7_57
28. Gerbino G, Boffano P, Benecch R, Baietto F, Gallesio C, Arcuri F, et al. Orbital lymphomas: Clinical and radiological features. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2014 Jul 1;42(5):508–12.
29. Kamal S, Kaliki S. Ocular Adnexal Lymphoma: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *J Mol Biomark Diagn* [Internet]. 2016;07(06). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/ocular-adnexal-lymphoma-clinical-presentation-diagnosis-treatment-and-prognosis-2155-9929-1000312.php?aid=85365>
30. Panda P, Forooghian F, Goodglick T, Chan CC, Nussenblatt R, Sen HN. Orbital Lymphoma Masquerading as Panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jun 1;18(3):181–3.
31. Chaurasiya BD, Agrawal G, Chaudhary S, Shah S, Pradhan A, Lavaju P. Orbital Lymphoma Masquerading as Orbital Cellulitis. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021;2021(1):8832783.
32. Sharif MW, Mungara S, Bajaj K, Amador P, Khandelwal N, Sharif MW, et al. Orbital Lymphoma Masquerading as Euthyroid Orbitopathy. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 12;15. Available from: <https://www.cureus.com/articles/110424-orbital-lymphoma-masquerading-as-euthyroid-orbitopathy#!/>
33. Machiele R, Lopez MJ, Czyz CN. Anatomy, Head and Neck: Eye Lacrimal Gland. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532914/>
34. Vest SD, Mikkelsen LH, Holm F, Rasmussen PK, Hindso TG, Knudsen MKH, et al. Lymphoma of the Lacrimal Gland — An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2020 Nov 1;219:107–20.
35. Andreasen S, Esmaeli B, von Holstein SL, Mikkelsen LH, Rasmussen PK, Heegaard S. An Update on Tumors of the Lacrimal Gland. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 Mar 1;6(2):159–72.
36. Prună VI, Ciuc DM, Dincă VG, Prună VM. Bilateral Lacrimal Gland Lymphoma - Case Presentation. *Romanian J Ophthalmol*. 2024;68(2):191–7.
37. Ueathaweephol S, Wongwattana P, Chanlalit W, Trongwongsa T, Sutthinont S. Lacrimal sac lymphoma: a case report. *Arch Craniofacial Surg*. 2022 Feb 20;23(1):43–7.
38. Meng FX, Yue H, Yuan YQ, Zhang R, Yuan YF, Bi YW, et al. Lacrimal sac lymphoma: a case series and literature review. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(10):1586–90.

39. Roy SR, Nuruddin M, Hoque F. Diffuse large cell lymphoma of the lacrimal sac may mimic acute dacryocystitis. *Oman J Ophthalmol*. 2023 Apr;16(1):148.
40. Neerukonda VK, Stagner AM, Wolkow N. Lymphoma of the Lacrimal Sac: The Massachusetts Eye and Ear Experience With a Comparison to the Previously Reported Literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2022 Feb;38(1):79.
41. Athanasopoulos M, Nomikos G, Samara P, Mastronikolis S, Tsilivigkos C, Mastronikolis NS. Non-Hodgkin's lymphomas of the lacrimal sac: Current insights and future directions (Review). *Med Int*. 2024 Jul 1;4(4):1–10.
42. McGrath LA, Ryan DA, Warriar SK, Coupland SE, Glasson WJ. Conjunctival Lymphoma. *Eye*. 2023 Apr;37(5):837–48.
43. Galletti JG, de Paiva CS. The ocular surface immune system through the eyes of aging. *Ocul Surf*. 2021 Apr 1;20:139–62.
44. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes—The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017 Apr;6(2):109.
45. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmali B, Finger PT, Graue GF, et al. Conjunctival Lymphoma—An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Apr 1;134(4):406–14.
46. Kirkegaard MM, Coupland SE, Prause JU, Heegaard S. Malignant lymphoma of the conjunctiva. *Surv Ophthalmol*. 2015 Sep 1;60(5):444–58.
47. Svendsen FH, Heegaard S. Lymphoma of the eyelid. *Surv Ophthalmol*. 2017 May 1;62(3):312–31.
48. Enwereji N, Falcone M, Ferenczi K. Lymphoma involvement of the eyelid and eye. *Clin Dermatol*. 2024 Jul 1;42(4):373–80.
49. Svendsen FH, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmali B, Finger PT, Graue GF, et al. Lymphoma of the Eyelid – An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*. 2017 May 1;177:58–68.
50. Kirkegaard MK. Ocular adnexal lymphoma: Subtype-specific clinical and genetic features. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022;100(S270):3–37.
51. Kamal S, Kaliki S. Ocular Adnexal Lymphoma: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment and Prognosis. *J Mol Biomark Diagn*. 2016;07(06). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/ocular-adnexal-lymphoma-clinical-presentation-diagnosis-treatment-and-prognosis-2155-9929-1000312.php?aid=85365>
52. Boltezar L, Strbac D, Pizem J, Hawlina G. Ocular adnexal lymphoma – a retrospective study and review of the literature. *Radiol Oncol*. 2024 Sep 15;58(3):416–24.

53. Ašoklis R, Malyško K, Petroska D, Paulavičienė R, Kryžauskaitė L, (Rutkauskaitė) Valanciene D. AKIES PRIEDŲ LIMFOMOS DIAGNOSTIKOS YPATUMAI. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APŽVALGA. Med Teor Ir Prakt. 2010 Mar 4;16:30–5.
54. Handbook of lymphoma, Anas Younes, Springer, 2016.
55. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a narrative review. J Yeungnam Med Sci. 2021 Sep 15;39(1):3–11.
56. Eissa L, Abdel Razek AAK, Helmy E. Arterial spin labeling and diffusion-weighted MR imaging: Utility in differentiating idiopathic orbital inflammatory pseudotumor from orbital lymphoma. Clin Imaging. 2021 Mar 1;71:63–8.
57. 6. Kas yra pozitronų emisijos tomografija (PET)? - Radiacinės saugos centras [Internet]. Available from: <https://rsc.lrv.lt/lt/dazniausiai-uzduodami-klausimai/gyventojams-1/medicinine-apsvita-branduoline-medicina/6-kas-yra-pozitronu-emisijos-tomografija-pet/>
58. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. Radiology. 2015 Aug;276(2):323–38.
59. Klingenstein A, Garip-Kuebler A, Mueller-Lisse UG, Hintschich C. Combined positron emission tomography/computed tomography for diagnosis and monitoring of orbital adnexal lymphoma. Acta Ophthalmol (Copenh). 2018;96(6):e712–7.
60. Gaillard F. Radiopaedia. Orbital lymphoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/orbital-lymphoma>
61. Tanenbaum RE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. Eye Vis. 2019 Jul 27;6(1):22.
62. Almaini J, Tsoumpas C, Feltbower R, Polycarpou I. FDG PET/CT versus Bone Marrow Biopsy for Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review. Appl Sci. 2022 Jan;12(2):540.
63. Chae H, Cho H, Sa HS, Kim KW, Chae EJ, Ryu JS, et al. The limited role of comprehensive staging work-up in ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALToma) with excellent prognosis. Br J Haematol. 2021;193(4):848–51.
64. Yang X, Wang R, Yuan X, Yao S, Wang C, Cheng J. Ultra-low-dose radiotherapy in the treatment of ocular adnexal lymphoma: a prospective study. Radiat Oncol. 2022 Dec 20;17(1):208.
65. Alfaar AS, Yousef YA, W. Wilson M, Hassanain O, Kakkassery V, Moustafa M, et al. Declining incidence and improving survival of ocular and orbital lymphomas in the US between 1995 and 2018. Sci Rep. 2024 Apr 3;14(1):7886.
66. Chung HU, Son JH. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a narrative review. J Yeungnam Med Sci. 2021 Sep 15;39(1):3.

67. Ma WL, Yao M, Liao SL, Tang JL, Wang YC, Kuo SH, et al. Chemotherapy alone is an alternative treatment in treating localized primary ocular adnexal lymphomas. *Oncotarget*. 2017 Jun 15;8(46):81329–42.
68. Schmittlutz K, Marks R. Current treatment options for aggressive non-Hodgkin lymphoma in elderly and frail patients: practical considerations for the hematologist. *Ther Adv Hematol*. 2021 Mar 3;12:2040620721996484.
69. Mizuhara K, Kobayashi T, Nakao M, Takahashi R, Kaneko H, Shimura K, et al. Watchful waiting is an acceptable treatment option for asymptomatic primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A retrospective study. *Cancer Med*. 2023;12(3):3134–44.
70. Min GJ, Kim SE, Kim TY, Jeon YW, O JH, Choi BO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in Treatment-Naïve Patients With Orbital Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Single-Center Study. *Front Oncol*. 2022 May 6;12:769530.
71. Vest SD, Coupland SE, Esmaeli B, Finger PT, Graue GF, Grossniklaus HE, et al. Specific location of ocular adnexal lymphoma and mortality: an international multicentre retrospective study. *Br J Ophthalmol*. 2023 Sep;107(9):1231–8.
72. Holm F, Mikkelsen LH, Kamper P, Rasmussen PK, Larsen TS, Sjö LD, et al. Ocular adnexal lymphoma in Denmark: a nationwide study of 387 cases from 1980 to 2017. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jul;105(7):914–20.
73. Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT, Graue GF, Grossniklaus HE, Honavar SG, et al. Ocular Adnexal Follicular Lymphoma: A Multicenter International Study. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jul 1;132(7):851–8.
74. Follicular Lymphoma (FL) | Leukemia and Lymphoma Society. Available from: <https://www.lls.org/research/follicular-lymphoma-fl>

PRIEDAI

1 priedas. Leidimas naudoti klinikinį atvejį



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-02-13 Nr. SR- 998
2025-02-11 Nr. 25VR-7443

martynakarmaz@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Martyna Karmazinaitė** rengdama mokslinį darbą „Akies priedų limfoma“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas R. Ašoklis.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

 Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El.p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243645610