

## 原发睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤17例临床分析

赵明哲 游建华 许彭鹏 赵维莅 沈志祥 沈杨

**Clinical analysis of 17 cases with primary testicular diffuse large B cell lymphoma** Zhao Mingzhe, You Jianhua, Xu Pengpeng, Zhao Weili, Shen Zhixiang, Shen Yang  
Corresponding author: Shen Yang, Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. Email: shen\_yang@126.com

淋巴瘤是发生于淋巴结和(或)结外淋巴组织的恶性肿瘤,40%~50%的非霍奇金淋巴瘤(NHL)发生于结外组织和器官<sup>[1]</sup>。原发睾丸淋巴瘤(primary testis lymphoma, PTL)是比较罕见的结外NHL类型,在所有NHL中占1%~2%<sup>[2-3]</sup>,占所有睾丸恶性肿瘤的9%<sup>[3]</sup>,弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是PTL中最常见的病理类型<sup>[4]</sup>。Mlika等<sup>[5]</sup>最早报道PTL,其定义一直存在争议,近年来倾向于将其诊断标准放宽,将以睾丸肿块为首发症状同时伴其他结外器官侵犯的患者也纳入PTL的范畴<sup>[6]</sup>。本研究中,我们回顾性分析17例原发睾丸DLBCL患者的临床特征、治疗和预后。

### 病例与方法

1. 病例:1999年11月至2014年4月在瑞金医院和金华市中心医院确诊的17例PTL患者纳入研究,病理类型均为DLBCL,诊断符合2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准。参考国际结外淋巴瘤研究小组(IELSG)标准<sup>[7]</sup>,本研究中PTL定义为以睾丸肿块为首发症状、伴或不伴其他部位累及(淋巴结或结外组织)。

2. 治疗方案:所有患者均行睾丸切除术。17例患者中1例放弃化疗,其余16例接受6个疗程CHOP方案[磷酰胺+多柔比星(或表柔比星)+长春新碱(或长春地辛)+泼尼松]化疗,其中11例联合利妥昔单抗(375 mg/m<sup>2</sup>,每21 d用1次)治疗,6例接受鞘内注射(阿糖胞苷50 mg+地塞米松5 mg,共6次)。

3. 疗效评价:参照文献<sup>[8]</sup>标准判定疗效,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

4. 随访:采用门诊复查、电话、信函方式进行随访。随访截至2014年12月1日,中位随访时间15(5~135)个月。主要

随访指标包括患者生存状况、死亡日期及原因。无进展生存(PFS)期:确诊至疾病复发/进展及任何原因导致死亡的时间。总生存(OS)期:确诊至死亡时间或随访截止的时间。

5. 统计学处理:所有统计均采用SPSS 19.0统计软件分析。OS和PFS的计算采用Kaplan-Meier分析。

### 结 果

1. 一般资料:全部17例患者的中位年龄为64(45~87)岁,均以单侧睾丸肿块为首发表现,左侧7例,右侧10例,其中2例伴局部疼痛。初诊血常规(中位数):WBC 6.1(3.0~9.4)×10<sup>9</sup>/L;HGB 128(108~148)g/L。病理Hans分型:生发中心来源(GCB)型4例,非生发中心来源(non-GCB)型10例,未明确3例。Ann Arbor分期:I期7例,II期2例,III期4例,IV期4例。B症状:有4例,无13例。15例有骨髓检查资料,均未见累及。14例有Ki-67资料,≥50%12例,<50%2例。LDH升高(≥192 U/L)7例。国际预后指数(IPI)评分:1分8例,2分5例,3分3例,4分1例。治疗方案:单纯手术(睾丸切除术)1例,手术+化疗14例,手术+化疗+放疗2例,17例中6例行鞘内注射化疗。全部17例患者的临床资料见表1。

2. 治疗反应:在16例接受化疗的患者中,10例获得CR,5例获得PR,1例疾病稳定。有B症状的4例患者中CR1例,PR2例,SD1例;无B症状的12例患者中,CR9例,PR3例。8例IPI 1分患者中CR7例,PR1例;8例IPI 2~4分患者中CR3例,PR4例,SD1例。单纯手术治疗的1例患者(例14)诊断后15个月死亡;接受手术+化疗的14例患者中CR8例,接受手术+化疗+放疗的2例患者均获得CR。接受利妥昔单抗治疗的11例患者中6例获CR,未接受利妥昔单抗治疗的5例患者中4例获CR。全部17例患者的治疗和随访结果见表1。

3. 生存分析:至随访结束,全部17例患者中有10例存活,7例死于疾病进展。中位OS期、PFS期分别为81.5、44.2个月。2例患者(例3、7)出现中枢神经系统(CNS)复发,均未接受鞘内注射。

### 讨 论

PTL是一种少见的淋巴瘤类型,临床表现为单侧或双侧睾丸受累,易侵犯CNS,预后较差。

本组PTL患者的主要临床表现为单侧睾丸无痛性肿块,较少出现B症状,易误诊为精原细胞瘤、睾丸炎或睾丸结核。本组病例中位年龄较大(64岁),以non-GCB型为主(10

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.014

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院血液科(赵明哲);上海交通大学医学院附属瑞金医院(游建华、许彭鹏、赵维莅、沈志祥、沈杨)

通信作者:沈杨,Email:shen\_yang@126.com

表1 17例原发睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征、治疗及随访结果

例号	年龄 (岁)	Hans分型	Ann Arbor 分期	IPI评分	B症状	LDH 升高	Ki-67 (%)	化疗	放疗	鞘内注射	疗效	随访 (月)	无进展生存期 (月)	随访 结果
1	63	non-GCB	IV	2	-	-	70	CHOP×6	-	-	CR	15	15	存活
2	45	GCB	III	2	+	+	50	R-CHOP×6	-	+	PR	18	18	存活
3	61	non-GCB	IV	3	-	-	70	R-CHOP×6	-	-	PR	9	2	存活
4	65	GCB	II	1	-	-	70	R-CHOP×6	-	+	CR	129	121	存活
5	66	NA	I	3	-	+	-	CHOP×6	-	-	CR	15	10	死亡
6	50	NA	I	1	-	-	-	R-CHOP×6	-	-	CR	23	23	存活
7	55	GCB	I	1	-	-	-	CHOP×6	-	-	CR	79	75	死亡
8	52	non-GCB	II	1	-	+	70	R-CHOP×6	-	+	PR	47	43	存活
9	72	non-GCB	IV	3	+	-	80	R-CHOP×6	-	+	PR	5	5	存活
10	70	GCB	IV	4	+	+	90	R-CHOP×6	-	-	SD	6	6	死亡
11	64	non-GCB	III	1	-	-	90	R-CHOP×6	+	-	CR	55	52	存活
12	65	NA	I	1	+	-	40	R-CHOP×6	+	-	CR	135	47	死亡
13	74	non-GCB	I	1	-	-	50	R-CHOP×6	-	+	CR	43	43	死亡
14	53	non-GCB	III	2	-	+	60	-	-	-	未评价	15	13	死亡
15	87	non-GCB	I	2	-	+	30	CHOP×6	-	-	PR	13	11	死亡
16	46	non-GCB	III	1	-	-	70	CHOP×6	-	-	CR	13	13	存活
17	67	non-GCB	I	2	-	+	90	R-CHOP×6	-	+	CR	9	9	存活

注:GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源。NA:不明确;-:无;+:有。CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定。R:利妥昔单抗;CHOP:环磷酰胺+多柔比星(或表柔比星)+长春新碱(或长春地辛)+泼尼松。LDH升高:≥192 U/L

例),多数患者疾病分期为 I、II 期(9例),与文献[2]报道基本一致。

PTL 比较少见,治疗上尚无统一方案。睾丸切除是诊断 PTL 的必要手段,也是首选治疗方法。单纯手术治疗虽有极少数长期生存的报道,但大多在术后短期内复发,生存期短。最新推荐的治疗方案为手术联合以蒽环类为基础的化疗、预防性鞘内注射和对侧睾丸的预防性放疗<sup>[3,5-6]</sup>。IELSG 的临床试验证实,利妥昔单抗联合 CHOP 样方案目前是 PTL 的主流治疗方案<sup>[7]</sup>。本组 16 例接受化疗的患者中 15 例获得了 CR/PR,但 OS 和 PFS 仍有待进一步提高。

CNS 和对侧睾丸复发是令人关注的问题<sup>[9]</sup>。CNS 复发治疗极为困难,所以预防是研究的重点。鞘注化疗是目前预防 CNS 复发的常用手段,但是否足以避免 CNS 复发,尚缺乏足够的证据<sup>[5,10-11]</sup>。本组 CNS 复发的 2 例患者均未接受鞘注化疗。此外,血睾屏障易导致对侧睾丸复发,可行预防性放疗<sup>[7]</sup>。利妥昔单抗在 DLBCL 型 PTL 治疗中的价值还缺乏足够的证据支持<sup>[12]</sup>。

参考文献

[1] 娄丽丽,岑溪南,欧晋平,等. 236 例原发性结外淋巴瘤临床和病理分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(1): 85-92. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.01.018.

[2] Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis

in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (1):20-27. doi: 10.1200/JCO.2003.11.141.

[3] Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 65(2):183-189. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.08.005.

[4] 聂宝,黄欣,刘校龙,等. 65 例睾丸非霍奇金淋巴瘤的临床病理学特征[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 765-769. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.010.

[5] Mlika M, Chelly I, Benhouma M, et al. A primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belonging to the germinal center B-cell-like group[J]. J Clin Med Res, 2010, 2(1):47-49. doi: 10.4021/jocmr2009.12.1284.

[6] Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres[J]. Ann Oncol, 2001, 12(9):1313-1319.

[7] Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(20):2766-2772. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4187.

[8] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.

[9] Koukourakis G, Kouloulis V. Lymphoma of the testis as primary location: tumour review [J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12 (5): 321-325. doi: 10.1007/s12094-010-0513-9.

[10] Kim J, Yoon DH, Park I, et al. Treatment of primary testicular diffuse large B cell lymphoma without prophylactic intrathecal chemotherapy: a single center experience [J]. Blood Res, 2014, 49(3):170-176. doi: 10.5045/br.2014.49.3.170.

[11] Iványi JL, Marton E, Plander M, et al. Treatment outcome in primary testicular non-Hodgkin lymphoma [J]. Orv Hetil, 2013, 154(42):1666-1673. doi: 10.1556/OH.2013.29726.

[12] Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, et al. Primary testicular diffuse large B- cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (31):5227-5232. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5896.

(收稿日期:2015-10-30)  
(本文编辑:徐茂强)

## 原发睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤16例临床分析

许晓强 杨萍 赵伟 万伟 胡凯 田磊 克晓燕

**Clinical analysis of 16 cases with primary testicular diffuse large B cell lymphoma** Xu Xiaoqiang, Yang Ping, Zhao Wei, Wan Wei, Hu Kai, Tian Lei, Ke Xiaoyan  
Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xiaoyank@yahoo.com

原发睾丸淋巴瘤(primary testicular lymphoma, PTL)是少见的睾丸肿瘤,占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的1%~2%,常见于老年人,是60岁以上男性最常见的睾丸恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。PTL患者中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)占80%~90%<sup>[2-3]</sup>。本研究中,我们回顾性分析16例原发睾丸DLBCL患者临床资料,探讨其临床特点、治疗及预后因素。

### 病例与方法

1. 病例资料:1999年6月至2015年5月在北京大学第三医院血液科住院治疗并有完整临床资料的16例原发睾丸DLBCL患者纳入本研究。所有病例均在北京大学医学部病理系经过病理组织活检和免疫组织化学染色明确诊断,符合2008年WHO淋巴瘤分类诊断标准。根据Hans模型分为生发中心来源(GCB型)和非生发中心来源(non-GCB型)。

2. 治疗方案:所有患者均行睾丸切除术,其中15例联合化疗:CHOP方案(环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松)4例,CHOP样方案11例。9例加用利妥昔单抗,8例联合放疗

(包括对侧睾丸,剂量为30~40 Gy)。12例患者接受鞘内注射化疗(甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)预防中枢神经系统(CNS)受累。

3. 疗效评价:按照淋巴瘤疗效评价标准<sup>[4]</sup>进行近期疗效评价,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

4. 随访:全部患者均通过电话和门诊规律随访至2015年7月31日,中位随访时间46(3~125)个月,失访病例以失访时间为随访终点。无进展生存(PFS)期:确诊至复发的时间。总生存(OS)期:确诊至死亡或随访截止的时间。

5. 统计学处理:应用SPSS 18.0软件分析数据,采用Fisher's确切概率法进行组间CR率比较,应用Kaplan-Meier法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 临床特征:本组16例原发睾丸DLBCL患者中位发病年龄为63.5(45~77)岁,≥60岁者11例(68.8%),起病至确诊时间中位数为3个月(10 d~10个月)。首发症状均为患侧睾丸无痛性进行性肿大。14例(87.5%)为单侧睾丸受累(左、右侧各7例),2例为双侧睾丸受累。16例患者中non-GCB型12例,GCB型2例,未分型2例。Ann Arbor临床分期:I期6例,II期4例,III期1例,IV期5例。1例患者有B症状。国际预后指数(IPI)评分0~2分11例,3~5分5例。LDH升高2例。Ki-67阳性表达率中位数为75%(40%~100%),8例患者Ki-67阳性表达率>50%。全部16例患者的临床特征见表1。

2. 治疗反应:本组患者全部行睾丸切除术。1例患者(例2)术后未行化疗,术后1个月后复发,存活5个月。另外15例患者接受化疗(CHOP方案4例,CHOP样方案11例),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.015

作者单位:100191 北京大学第三医院血液科[许晓强(山西省汾阳医院血液科 032200)、杨萍、赵伟、万伟、胡凯、田磊、克晓燕]

通信作者:克晓燕, Email: xiaoyank@yahoo.com