

# 65 例睾丸非霍奇金淋巴瘤的临床病理学特征

聂宝 黄欣 刘校龙 李敏 林梦 刘翠苓 高子芬

**【摘要】目的** 观察睾丸非霍奇金淋巴瘤的临床病理表现及免疫表型,探讨其临床病理学特征。**方法** 对 2008 年 1 月 1 日至 2014 年 11 月 30 日期间收治的 65 例睾丸非霍奇金淋巴瘤患者进行回顾性临床病理研究。**结果** 全部 65 例患者中,46 例(70.8%)为原发性睾丸淋巴瘤(PTL),19 例(29.2%)为继发性睾丸淋巴瘤(STL)。PTL 和 STL 患者均表现为睾丸不同程度的肿大,伴或不伴疼痛,且多为单侧受累(分别占 91.3%和 84.2%)。PTL 患者中位发病年龄明显大于 STL 患者,分别为 65(12~88)岁和 13(1~75)岁,差异有统计学意义( $P<0.001$ );两组病例的组织学分型亦存在明显的不同,其中 PTL 中以弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)最为常见(87.0%);而 STL 则以 B 淋巴母细胞淋巴瘤(B-LBL)最为常见(57.9%)。**结论** 睾丸非霍奇金淋巴瘤以 PTL 多见,STL 相对少见。与 STL 相比,PTL 更多见于老年人。DLBCL 是 PTL 最常见的组织学亚型,而 STL 中则以 B-LBL 更为常见。

**【关键词】** 睾丸淋巴瘤; 病理学,临床; 免疫组织化学; 诊断,鉴别

**Testicular lymphoma: a clinicopathological study of 65 cases** Nie Bao, Huang Xin, Liu Xiaolong, Li Min, Lin Meng, Liu Cuiling, Gao Zifen. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Corresponding author: Gao Zifen, Email: wjshgao@bjmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To summarize the clinicopathological features of testicular lymphomas (TL). **Methods** The medical records of 65 patients diagnosed with TL between 2008.1.1 and 2014.11.30 were retrospectively reviewed. **Results** TL was classified as primary (PTL) when there's no prior diagnosis of an extratesticular lymphoma/leukemia and no concurrent widespread disease, except for the concomitant involvement of ipsilateral inguinal lymph nodes; otherwise it was classified as secondary (STL). Of our patients group, 46 (70.8%) cases were classified primary TL as and the other 19 (29.2%) cases were secondary TL. All patients presented with painless testicular swelling. The median age of STL was significantly younger than that of PTL [65 (12-88) ys vs 13 (1-75) ys,  $P<0.001$ ]. Additionally, a striking difference in the distribution of histological subtypes was observed between the PTL and STL patients group. **Conclusion** Primary TLs were more common than secondary. Striking differences in the distribution of patients' age and histology were found between STL and PTL.

**【Key words】** Testicular lymphoma; Pathology, clinical; Immunohistochemistry; Diagnosis, differential

睾丸淋巴瘤包括原发性睾丸淋巴瘤(PTL)和继发性睾丸淋巴瘤(STL)两大类,前者是指以睾丸肿块为原发症状或主要症状,无明显其他结外器官受累<sup>[1-4]</sup>;后者是由于其他部位淋巴瘤系统性播撒累及睾丸<sup>[5]</sup>。整体而言,无论是 PTL 还是 STL 的发病率均较低。PTL 占全部睾丸肿瘤的 3%~9%<sup>[4-6]</sup>,占全部

淋巴瘤的 1%~2%<sup>[7]</sup>,但其为 60 岁以上男性最常见的睾丸肿瘤<sup>[8]</sup>,且发病率呈逐渐升高趋势<sup>[4,9-10]</sup>。STL 发生率与淋巴瘤组织学类型有关,不同类型之间睾丸累及率差异很大。我们对 65 例睾丸淋巴瘤患者按照 WHO2008 分类标准进行了回顾性研究,复习形态学并进行免疫表型检测,观察睾丸淋巴瘤的临床病理特点,比较 PTL 和 STL 的组织学亚型分布特点,探讨其临床病理学特征。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.010

作者单位:100191 北京大学医学部基础医学院病理学系

通信作者:高子芬,Email: wjshgao@bjmu.edu.cn

## 对象和方法

1. 研究对象:以 2008 年 1 月 1 日至 2014 年 11 月

30日我院常规外检及外院会诊经睾丸切除病理确诊为睾丸淋巴瘤患者65例。依据患者是否以睾丸肿块为原发症状或主要症状,有无明显其他结外器官受累分为PTL和STL两组。所有病例均符合世界卫生组织(WHO)关于淋巴造血组织肿瘤分类(2008)的诊断标准<sup>[1]</sup>,按照Ann-Arbor分期标准进行临床分期。

2. 组织形态学及免疫表型检测:常规制片3~4 μm,HE染色,光学显微镜下观察。在形态学诊断的基础上选择性地相关免疫标志检测,所用抗体包括CD20、PAX5、CD3ε、CD2、CD10、CD56、Bcl-2、Bcl-6、Mum-1、TIA-1、Granzyme-B、Ki-67等。所有抗体及Envision试剂盒均购自丹麦Dako公司。以慢性扁桃体炎切片为阳性对照,以TBS缓冲液替换一抗为阴性对照。阳性显示为位于细胞膜、细胞质或细胞核的棕黄色颗粒。采用Hans模型<sup>[12]</sup>检测肿瘤细胞起源,即通过CD10、Bcl-6和Mum-1的表达结果将弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)分为生发中心B细胞(GCB)和非生发中心B细胞(non-GCB)起源两组。

3. EB病毒编码小RNA(EBER)检测:采用EB病毒原位杂交(in situ hybridization, ISH)方法,应用PNA试剂盒(丹麦Dako公司产品)检测EBER。按试剂盒说明书进行操作。以EB病毒阳性的鼻咽癌组织切片作为阳性对照。

4. 临床分期及疗效评价标准:按照睾丸淋巴瘤的Ann Arbor分期标准,分为4期。I E期:单侧或双侧睾丸受侵;II E期:双侧睾丸受侵伴区域淋巴结(腹膜后及盆腔淋巴结)侵犯;III期:单侧或双侧睾丸受侵伴横膈两侧淋巴结区受侵,或合并脾受侵;IV期:单侧或双侧睾丸受侵伴远处结外器官受侵,伴或不伴淋巴结侵犯。按照淋巴瘤疗效评价标准<sup>[4]</sup>,分为完全缓解(CR)、完全缓解/不确定(CR/unconfirmed, Cru)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD),维持时间不少于4周。总生存(OS)时间指初诊至死亡或者末次随访时间。

5. 随访:所有患者均进行电话随访,随访内容包括复发、淋巴结转移、结外器官状况、治疗方式以及治疗效果。65例中34例有随访资料(包括23例PTL和11例STL),随访率为52.3%。随访截至2014年12月31日。中位随访时间为17(2~82)个月。

6. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法及COX多因素回归模型进行相关生存分析,生存率比较采用Log-rank检

验,组间率的比较采用χ<sup>2</sup>检验,P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床资料:65例睾丸淋巴瘤患者中46例(70.8%)为PTL,19例(29.2%)为STL,一般临床资料见表1。PTL和STL患者均表现为睾丸不同程度的肿大,伴或不伴疼痛,且多为单侧受累(分别占91.3%和84.2%)。PTL患者中位发病年龄大于STL患者,分别为65(12~88)岁和13(1~75)岁,差异有统计学意义(P<0.001)。PTL患者中27例(58.7%)年龄>60岁。46例PTL患者按Ann-Arbor分期标准进行临床分期,I E期37例(80.4%)、II E期5例(10.9%)、III期4例(8.7%), I E~II E期患者占91.3%。

表1 46例PTL与19例STL临床病理学特点[例(%)]

组别	PTL组 (46例)	STL组 (19例)	χ <sup>2</sup> 值	P值
发病年龄(岁)			15.656	<0.001
<60	19(41.3)	18(94.7)		
≥60	27(58.7)	1(5.3)		
睾丸累及部位			0.704	0.401
单侧	42(91.3)	16(84.2)		
双侧	4(8.7)	3(15.8)		
病理亚型			2.954 <sup>a</sup>	<0.001
B细胞	43(93.5)	15(78.9)		
DLBCL	40(87.0)	2(10.5)		
PCL	3(6.5)	2(10.5)		
B-LBL	0	11(57.9)		
T细胞	3(6.5)	4(21.1)		
NK/TCL	2(4.3)	3(15.8)		
PTCL	1(2.2)	0		
T-LBL	0	1(5.3)		

注:PTL:原发性睾丸非霍奇金淋巴瘤;STL:继发性睾丸非霍奇金淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;PCL:浆细胞肿瘤;B-LBL:B淋巴瘤母细胞性白血病/淋巴瘤;NK/TCL:结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型;PTCL:外周T细胞性淋巴瘤;T-LBL:T淋巴瘤母细胞性白血病/淋巴瘤;a:B细胞亚型和T细胞亚型比较

2. 临床病理学特点:65例患者中42例(64.6%)为DLBCL,其中PTL 40例、STL 2例。镜下显示单一性异型淋巴细胞弥漫浸润于睾丸实质内,其间残存数量不一的曲细精管。肿瘤细胞形似免疫母细胞或中心母细胞,体积大,胞质丰富、粉染或嗜双色性,核圆形或类圆形,染色质粗,可见核仁,核分裂象易见(图1A)。免疫表型检测肿瘤细胞广泛强表

达B细胞标志物CD20(图1B)、PAX5。肿瘤增殖指数Ki-67表达率高,为60%~90%(图1C)。40例PTL中4例起源于GCB,其余36例起源于non-GCB。2例STL均起源于non-GCB。

B淋巴母细胞淋巴瘤(B-LBL)为第二常见类型,共11例,占16.9%,均为STL。形态学表现为肿瘤细胞弥漫增生浸润,破坏曲细精管,可见“阅兵式样”排列。瘤细胞体积中等,胞质少,核类圆形或多边形。免疫表型检测显示瘤细胞表达CD34、CD10、CD19、PAX5。肿瘤增殖指数Ki-67表达率高,约为90%。

NK/T细胞淋巴瘤(NK/TCL)5例(7.7%),包括2例PTL和3例STL,其形态学上均未观察到NK/TCL肿瘤细胞典型血管浸润和血管破坏性生长方式,但可见灶状凝固性坏死及组织细胞吞噬现象。浸润的异型淋巴细胞体积中等,胞质透亮,核不规则、染色质细,可见小核仁(图1D)。免疫表型检测显示瘤细胞表达CD3 $\epsilon$ 、CD2、CD56(图1E)和细胞毒性相关蛋白TIA-1、Granzyme-B,且EBER检测均为阳性(图1F)。

浆细胞肿瘤5例,包括3例原发的髓外浆细胞瘤(EMP)和2例浆细胞骨髓瘤(PCM)睾丸累及,形态学表现与其他部位浆细胞肿瘤类似。睾丸实质见肿瘤细胞弥漫性增生浸润,其间残存数量不一的曲细精管,细胞体积中等偏大,胞质丰富、粉染,核偏位,染色质颗粒状,部分可见核仁。

另有1例睾丸原发性外周T细胞淋巴瘤非特指型(PTCL-NOS)和1例继发性T淋巴母细胞性淋巴

瘤(T-LBL)。组织形态学上,前者瘤细胞明显多形性,胞质淡或透明,核多形性、扭曲、核分裂象多见,免疫组化染色显示瘤细胞表达CD3 $\epsilon$ ,不表达CD56,且EBER检测为阴性;后者瘤细胞形态较一致,体积中等大小,胞质少,细胞核圆形或类圆形,核膜不同程度卷曲,染色质细腻,核仁偶见。核分裂象易见。免疫组化染色显示瘤细胞广泛表达TDT。

比较PTL和STL两组病例的病理分型,PTL以DLBCL(40例,87.0%)最为常见,而STL以B-LBL(11例,57.9%)最为常见,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其余6例PTL包括3例EMP、2例NK/TCL和1例PTCL-NOS;其余8例STL包括NK/TCL 3例、DLBCL和PCM各2例以及T-LBL 1例(表1)。

3. 转归:34例有完整随访资料的患者中,11例(32.4%)死亡,包括7例PTL和4例STL;除1例因脑梗死死亡,其余10例均在初次治疗过程中死亡,中位生存时间为7(2~13)个月。23例存活患者中,首次治疗后17例获得CR/Cru,3例PR,2例SD,1例PD。随访过程中,5例PTL患者复发,包括DLBCL 4例和PTCL 1例。复发部位包括中枢神经系统(CNS)2例(8.7%),分别在初诊后29个月和6个月出现CNS受累,前者目前已行CHOP方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)化疗两个疗程,处于PR,后者因身体不能耐受化疗中断治疗,现处于PR;对侧睾丸复发1例(4.3%),该患者在初诊后48个月出现对侧睾丸受累,现处于PR。另外分别于初诊后24个月和20个月出现耳后淋巴结、胸膜下淋

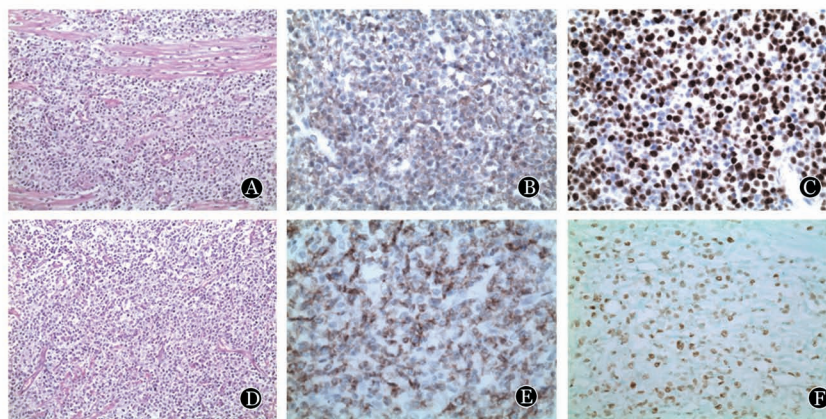


图1 睾丸非霍奇金淋巴瘤病理细胞形态学、免疫组化及EBV-EBER染色结果  
A:弥漫大B细胞淋巴瘤,睾丸实质单一性异型淋巴细胞弥漫浸润(HE,×200);B:弥漫大B细胞淋巴瘤,CD20广泛强表达(EnVision,×200);C:弥漫大B细胞淋巴瘤,Ki-67阳性指数>70%(EnVision,×200);D:NK/T细胞淋巴瘤,鼻型,异型淋巴细胞体积中等,胞质透亮,核不规则(HE,×200);E:NK/T细胞淋巴瘤,鼻型,肿瘤细胞CD56呈阳性表达(EnVision,×200);F:NK/T细胞淋巴瘤,鼻型,EB病毒编码小RNA原位杂交显示肿瘤细胞阳性(EBV-EBER,×400)

图1 睾丸非霍奇金淋巴瘤病理细胞形态学、免疫组化及EBV-EBER染色结果



巴结受累各1例,目前患者均处于CR。

4. PTL临床病理学特点与预后相关性分析:单因素分析不同年龄(<60岁/≥60岁)、睾丸累及的部位(单侧/双侧)、病理学亚型(B细胞型/T细胞型)以及PTL临床分期(I E~II E期/III期)对生存的影响,结果显示年龄≥60岁及T细胞病理学亚型患者生存时间较短( $P$ 值均<0.001)。将所有单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入COX风险回归模型,结果显示年龄≥60岁( $P=0.227$ )和T细胞病理学亚型( $P=0.514$ )并不是PTL的独立预后指标。

## 讨 论

Zucca等<sup>[4]</sup>总结了373例PTL患者,发现近85%的患者年龄>60岁,中位年龄为66岁。本组46例PTL的中位发病年龄为65(12~88)岁,27例(58.7%)年龄>60岁,与Zucca等的报道基本一致。关于STL的大宗病例研究报道很少,江炜等<sup>[13]</sup>报道STL的中位发病年龄为39岁,而本组中位发病年龄为13(1~75)岁,可能与样本量的大小、样本的区域来源等所致偏差有关。但本组STL患者的发病年龄明显低于PTL患者,与文献<sup>[13]</sup>的报道一致。

PTL中最常见的组织学类型是DLBCL,占全部PTL的80%~90%,且肿瘤细胞多起源于non-GCB非生发中心B细胞<sup>[1-5,8,14-20]</sup>。本组患者中PTL同样以DLBCL最为常见,占87.0%(40例),且其中90.0%(36例)起源于non-GCB,与相关文献报道一致。对于STL患者,Shahab及Doll<sup>[5]</sup>报道以Burkitt淋巴瘤最为常见,而本组STL患者中57.9%(11例)为B-LBL,此差异可能与STL的发病率低、既往相关的研究报道很少、无大样本的统计资料有关。

临床上,睾丸淋巴瘤缺乏特殊的临床表现,最常见的首发症状为单侧睾丸肿胀,伴或不伴有疼痛、坠胀感<sup>[15]</sup>,约20%的患者表现为双侧睾丸同时累及<sup>[16]</sup>。本组病例多位于单侧,累及双侧者PTL占8.7%,而STL占15.8%,略低于文献<sup>[16]</sup>报道的比例,可能与样本量的大小有关。PTL的临床分期依据Ann Arbor分期标准分为4期,Gundrum等<sup>[20]</sup>报道约70.0%以上的PTL患者就诊时为I E期或II E期,且临床I E~II E期患者的预后明显好于III期患者。本组患者初诊时同样以I E~II E期为主,占91.3%。对获得随访结果的23例PTL患者进行生存分析并未发现临床分期与预后密切相关( $P=0.380$ ),与既往的研究结果<sup>[13,20]</sup>不符,可能与样本量的大小

有关。Cheah等<sup>[6]</sup>及Sasai等<sup>[17]</sup>研究表明PTL患者表现为结外系统性播散的趋势,特别是易出现对侧睾丸、CNS等部位的累及,且出现上述进展的危险度与临床分期无明显相关性,此部分患者临床进展快,预后差。既往文献报道PTL出现CNS复发的比率差异较大,为2%~44%<sup>[6,19]</sup>,可能与病例的选择、样本量以及治疗方法等有关。本组23例PTL患者中2例(8.7%)分别在诊断后29个月和6个月出现CNS受累。前者目前已行两个疗程化疗(CHOP方案),处于PR;后者因身体不能耐受化疗中断治疗,现处于PR。另有1例(4.3%)在初诊后48个月出现对侧睾丸受累,现处于PR。

睾丸淋巴瘤的诊断与其他部位淋巴瘤的诊断相似,形态学结合免疫表型对其诊断和分型具有重要作用。对于STL,基于其通常存在明确的淋巴瘤病史,诊断相对容易,但对于PTL,则需注意与其他睾丸肿瘤如精原细胞瘤、胚胎性癌等的鉴别。精原细胞瘤是睾丸最常见的肿瘤<sup>[18]</sup>,镜下表现为大而一致的肿瘤细胞增生浸润,胞质丰富透明,核仁明显,易误诊为淋巴瘤。但与PTL相比,精原细胞瘤主要见于青壮年,发病年龄通常较PTL为早,且借助于免疫组织化学染色有助于两者的鉴别。

整体而言,睾丸淋巴瘤较为罕见,但多为原发性,因其他部位淋巴瘤继发睾丸累及相对少见。此外,PTL无论在发病年龄还是组织学亚型分布特点上,均与STL存在明显的不同。

## 参 考 文 献

- [1] Tondini CI, Ferreri AJ, Siracusano L, et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9):2854-2858.
- [2] 朱一辰,肖荆,郭宇文,等.原发性睾丸淋巴瘤17例的诊治体会[J].*国际外科学杂志*, 2012, 39(6):377-379.
- [3] Zouhair A, Weber D, Belkacemi Y, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(3):652-656.
- [4] 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.
- [5] Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(3): 259-269.
- [6] Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123(4): 486-493.
- [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.
- [8] Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas [J]. Ann Oncol, 1997, 8(8): 727-737.
- [9] Møller MB, d' Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO [J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(12): 1760-1764.
- [10] Jia B, Shi Y, Dong M, et al. Clinical features, survival and prognostic factors of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(4): 459-465.
- [11] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- [12] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. Blood, 2004, 103(1):275-282.
- [13] 江炜, 刘卫平, 李雷, 等. 26 例睾丸非霍奇金淋巴瘤的临床病理及其免疫表型 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2006, 37(1):156-158.
- [14] 陈明坤, 张钉钻, 秦自科, 等. 睾丸弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床及病理特点分析 (附 21 例报告) [J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(8):619-624.
- [15] Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis [J]. Am J Med, 1986, 81(3): 515-524.
- [16] 翟林柱, 王树森, 黄岩, 等. 30 例睾丸原发非霍奇金淋巴瘤回顾性临床分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(11):644-646.
- [17] Sasai K, Yamabe H, Tsutsui K, et al. Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study and review of the literature [J]. Am J Clin Oncol, 1997, 20(1): 59-62.
- [18] McIntyre A, Gilbert D, Goddard N, et al. Genes, chromosomes and the development of testicular germ cell tumors of adolescents and adults [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2008, 47(7): 547-557.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期:2015-02-02)

(本文编辑:刘爽)

## ·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者服务中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页在线办公中的“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投递介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部