

[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^[1]。PTL患者中弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)占80%~90%^[2-3]。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^[4]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

中位化疗疗程数为6(3~12),8例化疗≥6个疗程。在15例可评价疗效的患者中,CR 11例,PR 2例,SD、PD各1例。全部患者治疗方案及疗效评估见表1。

3. 生存分析:至随访截止,全部16例患者中位生存期为46(3~125)个月,3年PFS率、OS率分别为80.8%、87.1%,5年PFS率、OS率分别为66.8%、74.6%。

4. 治疗方案对疗效和生存的影响:接受利妥昔单抗治疗的9例患者中,CR 7例,PR 1例,SD 1例;未接受利妥昔单抗治疗的6例患者中,CR 4例,PR 1例,PD 1例。两组CR率差异无统计学意义($P=0.495$)。接受、未接受利妥昔单抗组5年PFS率、OS率差异均无统计学意义(88.9%对62.5%, $P=0.508$;88.9%对88.0%, $P=0.864$)。

接受放疗联合化疗的8例患者中,CR 5例,PR 2例,SD 1例;单纯化疗的7例患者中,CR 6例,PD 1例。化疗联合放疗组与单纯化疗组比较,5年PFS率、OS率差异均无统计学意义(87.5%对41.7%, $P=0.348$;87.5%对66.7%, $P=0.300$)。

讨 论

PTL是一种罕见的结外侵犯的淋巴瘤,绝大多数病理组织类型为DLBCL,而且多为non-GCB型^[2]。其临床特征为无痛性进行性睾丸肿大,多为单侧睾丸累及,可合并阴囊积液。多数患者起病时病灶局限,可伴有B症状,也可侵犯淋巴结、骨髓、脾脏、CNS、肺脏及皮肤等器官^[5],也有侵犯心脏的报道^[6]。本组患者的中位发病年龄为63.5(45~77)岁,non-GCB型占75%(12/16),87.5%(14/16)为单侧睾丸受累,与文献^[1,3,7]报道一致。

尽管CT等影像学检查对PTL有一定的诊断价值^[8],但主要用于临床分期。睾丸切除术既是PTL的诊断手段,也是不可缺少的治疗手段。由于血睾屏障的存在,化疗药物难以达到睾丸,切除病灶有助于减少复发。但大部分仅接受手术治疗的I期患者会在2年内发生远处复发^[9]。本研究中,1例患者(例2)睾丸切除后未行化疗,术后1个月后即复发,仅

表1 16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	LDH(U/L)	Ki-67(%)	化疗方案	放疗	鞘内化疗	疗效	随访(月)	无进展生存(月)	随访结果
1	69	NA	IA	1	164	NA	CHOP×6,B-CHOP×3,BACOP×1,ESHAP×1,CEOP×1	-	-	CR	96	7	死亡
2	77	NA	IVA	4	182	NA	未化疗	-	-	NA	5	1	死亡
3	63	non-GCB	IVA	4	116	40	CHOP×3,BEACOP×5	+	+	PR	40	7	存活
4	59	non-GCB	IA	0	129	NA	CHOP×4	+	+	CR	125	125	存活
5	77	non-GCB	IIA	2	183	NA	COP×2,R-CHOP×1,R-COP×1	+	+	CR	80	78	存活
6	45	non-GCB	IA	0	179	70	CHOP×6	+	+	CR	116	116	存活
7	69	GCB	IVB	5	1194	90	R-COP×1,R-CHOP×1,R-BACOP×1,DVCP×1	+	-	SD	3	1	死亡
8	57	non-GCB	IIIA	1	185	90	CHOP×4	-	-	PD	50	49	死亡
9	57	GCB	IA	0	150	100	CHOP×4	+	+	CR	106	106	存活
10	49	non-GCB	IA	0	157	90	R-CHOP×3,R-CHOPE×1,CHOPE×3	-	+	CR	75	75	存活
11	73	non-GCB	IVA	3	196	80	R-CHOP×6	-	+	CR	44	44	存活
12	64	non-GCB	IA	2	190	NA	R-CHOP×6	+	+	CR	48	40	存活
13	73	non-GCB	IVA	3	178	60	R-CHOP×3	-	+	CR	12	12	存活
14	68	non-GCB	IIA	2	177	40	R-CHOP×5,R-CHOPE×3	-	+	CR	16	14	存活
15	63	non-GCB	IIA	1	324	50	R-CHOP×2,R-GDP×4	+	+	PR	12	4	存活
16	61	non-GCB	IIA	1	195	NA	R-CHOP×4	-	+	CR	3	3	存活

注:NA:不确定。GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源。IPI:国际预后指数。CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;NA:未检测或未评价。CHOP:环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松;B-CHOP:博来霉素+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松;BACOP:博来霉素+表阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;ESHAP:依托泊苷+顺铂+甲泼尼龙+阿糖胞苷;CEOP:环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+泼尼松;BEACOP:博来霉素+依托泊苷+表阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松;R-COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;R-BACOP:利妥昔单抗+博来霉素+表阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;DVCP:柔红霉素+长春新碱+环磷酰胺+泼尼松;CHOPE:环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松+依托泊苷;R-CHOPE:利妥昔单抗+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松+依托泊苷;R-GDP:利妥昔单抗+吉西他滨+地塞米松+顺铂。例7有B症状

存活5个月。

联合治疗是目前PTL的一线治疗方案,Zucca等^[10]回顾了373例PTL患者的临床资料,含蒽环类与不含蒽环类药物的化疗方案组5年OS率分别为52%和39%,表明蒽环类药物可以显著提高患者生存。此后多项研究结果表明,利妥昔单抗联合CHOP(R-CHOP)方案化疗联合放疗和鞘内注射化疗可取得较好的疗效^[11-13]。

对侧睾丸以及CNS是PTL最常见的复发部位,目前认为对侧睾丸的放疗与鞘内注射有助于减少复发。目前采用以甲氨蝶呤为主的鞘内注射。研究表明,化疗联合预防性鞘内注射可改善高危组患者的PFS和OS^[10,14]。Brouwer等^[15]的回顾性研究表明,对侧睾丸接受30 Gy以上剂量照射的PTL患者能够获得较好的生存。

PTL临床表现呈高度侵袭性,不良预后因素目前尚无统一意见,可能包括高龄、晚期、B症状、低功能状态、超过1处结外病灶、大肿块(直径超过10 cm)、血清LDH水平升高、血清 β_2 微球蛋白水平升高等^[9]。Shih等^[16]回顾了19例睾丸DLBCL患者的临床特征和治疗结果,中位PFS和中位OS分别为28.3和36.3个月,近期疗效是重要的预后因素。Jia等^[17]报道含利妥昔单抗的治疗不影响预后,而CNS预防是重要的预后因素。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, et al. Primary testicular lymphoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(5):358-365. doi: 10.1016/j.clon.2012.02.005.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Pampín A, Gómez-de la Fuente E, Feltes RA, et al. Cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, secondary to testicular diffuse large B-cell lymphoma[J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39(2):230-232. doi: 10.1111/ced.12255.
- [6] 赵海军, 姚福生, 钟龙. 原发睾丸弥漫大B细胞淋巴瘤心脏侵犯一例[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 770. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.026.
- [7] 杨志蓉, 毕成峰, 张文燕, 等. 睾丸弥漫性大B细胞淋巴瘤58例临床病理及免疫表型[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(9):589-592. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2013.09.004.
- [8] 徐民, 纪建松, 王祖飞, 等. 原发性睾丸淋巴瘤的CT诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(41): 3315-3316. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.41.020.
- [9] 庞一帆, 克晓燕. 原发性睾丸淋巴瘤及原发性中枢神经系统淋巴瘤研究进展:第19届欧洲血液学会年会报道[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(10):586-588. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.10.004.
- [10] 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.
- [11] Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(7):1217-1224. doi: 10.3109/10428191003793358.
- [12] Mihaljevic B, Vukovic V, Smiljanic M, et al. Single-center experience in the treatment of primary testicular lymphoma[J]. Oncol Res Treat, 2014, 37(5):239-242. doi: 10.1159/000362399.
- [13] 张晨, 王小沛, 应志涛, 等. 原发睾丸非霍奇金淋巴瘤21例临床分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(28): 2209-2211. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.28.009.
- [14] Wang Y, Li ZM, Huang JJ, et al. Three prognostic factors influence clinical outcomes of primary testicular lymphoma[J]. Tumour Biol, 2013, 34(1):55-63. doi: 10.1007/s13277-012-0510-4.
- [15] Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(2):298-308. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2012.06.019.
- [16] Shih HJ, Shih LY, Chang H, et al. Clinical features of testicular lymphoma[J]. Acta Haematol, 2014, 131(3):187-192. doi: 10.1159/000353379.
- [17] 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. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.08.12.

(收稿日期:2015-10-09)

(本文编辑:徐茂强)