

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.09.020

# 原发性睾丸 DLBCL 临床病理特征和免疫表型分析

吴晓宁<sup>1</sup>, 李杏玉<sup>2</sup>, 陆锦标<sup>2</sup>

## Primary Testis Diffuse Large B-cell Lymphoma: Clinicopathological Characterization and Immunophenotype Profile

WU Xiao-ning<sup>1</sup>, LI Xin-yu<sup>2</sup>, LU Jin-biao<sup>2</sup>

1. Department of Surgery, Wenfeng Hospital, Nantong 226001, China; 2. Department of Pathology, Medical College, Nantong University

Corresponding Author: LU Jin-biao, E-mail: jblu1116@sina.com.cn

**Abstract: Objective** To investigate the clinicopathologic and immunophenotype of primary testis diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** The clinical feature of 10 cases of primary testis diffuse large B-cell lymphoma was studied. The expression of CD10, Bcl-6, MUM1, Bcl-2 and Ki-67 was detected by immunohistochemistry on paraffin-embedded tissues. Germinal center B-cell like (GCB) or non-GCB immunophenotype was identified using an algorithm based on CD10, Bcl-6 and MUM1 expressions. **Results** The mean age of these 10 patients were 65 years. Eight patients were at stage I or II. Six patients relapsed or died within 5~42 months. The expression of CD10, Bcl-6, MUM1 and Bcl-2 was found to be 0, 50%, 70%, and 100%, respectively, in the 10 cases. Most cases (9/10) showed an expression pattern corresponded to the non-GCB immunophenotype. The Ki-67 index indicated a relatively high proliferation of the lymphoma cells with a mean 70%. **Conclusion** Primary testis large B-cell lymphoma shows non-GCB immunophenotype. This feature adding with high Bcl-2 expression and Ki-67 index might be associated with its poor prognosis.

**Key words:** Testis neoplasms; Lymphoma; Nongermlinal B cell

**摘要:目的** 探讨原发性睾丸弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL)的临床病理和免疫表型特征。**方法** 分析 10 例原发性睾丸 DLBCL 的临床病理特点;免疫组织化学检测 CD10、Bcl-6、MUM1、Bcl-2 和 Ki-67 的表达,并进一步区分其生发中心 B 细胞(GCB)或非 GCB 细胞免疫表型。**结果** 10 例患者平均年龄 65 岁(51~79 岁),I~II 期 8 例(87.5%)。失访 3 例,6 例患者在发病后 5~42 月内复发或死亡。CD10、Bcl-6、MUM1、Bcl-2 的表达率依次为 0, 50%, 70%, 100%。9 例显示非 GCB 细胞免疫表型,1 例显示 GCB 免疫表型。Ki-67 平均指数 70%。**结论** 原发性睾丸弥漫大 B 细胞性淋巴瘤显示非 GCB 细胞免疫表型特征及 Bcl-2 和 Ki-67 高表达可能与其不良预后有关。

**关键词:** 睾丸肿瘤;淋巴瘤;生发中心 B 细胞

**中图分类号:**R737.21;R733.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2010)09-

## 0 引言

原发性睾丸淋巴瘤少见,多数发生于 60 岁以上的老年人,是该年龄组最常见的睾丸肿瘤。组织学上,80%~90%的原发性睾丸淋巴瘤为弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL)。其预后很差,超过 50%的病人在发病后 2

年内复发,5 年总体生存率为 20%~48%<sup>[1]</sup>,其原因尚不清楚。

DLBCL 是具有高度异质性的一组肿瘤,越来越多的证据表明其不是一个独立的疾病类型。Hans<sup>[2]</sup>等通过淋巴结生发中心标记的免疫表型分析将 DLBCL 分成 GCB-DLBCL(Germinal Cell B DLBCL)和非 GCB-DLBCL 两大类型,随访结果显示前者的预后明显好于后两者。

本文总结了 10 例原发性睾丸 DLBCL 的临床病理特点,并通过 CD10、Bcl-6 和 MUM1 等的表达分析探讨原发性睾丸 DLBCL 的免疫表型特征。

收稿日期:2009-07-07;修回日期:2010-01-08

作者单位:1. 226001 江苏南通,南通市文峰医院外科;

2. 南通大学医学院病理学教研室

通信作者:陆锦标, E-mail: jblu1116@sina.com.cn

作者简介:吴晓宁(1971-),男,本科,主治医师,从事泌

尿系统肿瘤研究

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

收集南通大学附属医院 2002 年—2008 年初始诊断原发性睾丸 DLBCL 10 例,整理病理和临床资料并进行随访。临床分期参照 Ann Arbor 方法。

### 1.2 检测方法

所有标本经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋。存档蜡块重新制备 4μm 厚连续切片若干张。免疫组织化学染色用切片以 Tris-EDTA 缓冲液 (pH8.0) 隔水加热 30min 进行抗原修复。显色采用 EnVision(DAKO) 两步法。所用主要第一抗体,来源,克隆号,稀释度依次为 CD10(Novocastra, 56C6, 1:50)、Bcl-6(DAKO, PG-B6p, 1:10)、MUM1(DAKO, MUM1p, 1:100)、Bcl-2(DAKO, 124, 1:50)、Ki-67(DAKO, MIB1, 1:50)。阳性判断标准参照文献<sup>[4]</sup>。10% 递增估计阳性肿瘤细胞百分比。以出现超过 30% 的阳性细胞判断 CD10, Bcl-6 和 MUM1 阳性, 50% 判断 Bcl-2 阳性。以反应性增生淋巴结作为阳性对照组织。

### 1.3 细胞起源特征判断

按 Hans<sup>[2]</sup> 的方法进行。简述如下:如 CD10(+) 则直接判断为 GCB 细胞免疫表型;如 CD10(-), Bcl-6(+), 则通过 MUM1 判断, MUM1(-) 为 GCB 细胞免疫表型, MUM1(+) 为非 GCB 细胞免疫表型;如 CD10(-), Bcl-6(-) 则为非 GCB 细胞免疫表型。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

临床和随访资料见表 1, 患者发病年龄 51~79 岁(平均 65 岁)。所有病例均以主诉睾丸无痛性肿块就诊, 右侧肿块 7 例, 左侧肿块 3 例。I 期 5 例, II 期 3 例, IV 期 2 例(就诊时分别累及脑和肺)。LDH 异常 2 例。国际预后指数评分, 1~2 分 8 例, 3~4 分 2 例。多数病例通过包括手术, 放疗和化疗在内的综合治疗, 在获得随访结果的病例中, 4 例在 6~21 月内复发, 4 例 5~42 月内死亡, 存活病例中 1 例为临床 IV 期(骨髓累及)。

### 2.2 病理特征

睾丸肿块直径 3~9cm(平均 5.75cm)。4 例伴同侧附睾和精索累及。组织学上表现为弥漫浸润的大淋巴样细胞围绕或破坏睾丸曲细精管, 所有病例中瘤细胞均呈现中心母细胞特点, 见图 1, CD20 和(或)CD79α 阳性进一步确立弥漫大 B 细胞性淋巴瘤的诊断。

### 2.3 免疫表型及细胞起源特征

见表 2、图 2。CD10 和 Bcl-2 表达定位于细胞膜, Bcl-6 和 MUM1 定位于细胞核。10 例中, 0、5(50%)、7(70%)、10 例(100%) 分别表达 CD10、Bcl-6、MUM1 和 Bcl-2。按免疫表型特征区分, 9 例呈现非 GCB 免疫表型, 其中 CD10(-)Bcl-6(+)MUM1(+) 4 例, CD10(-)Bcl-6(-)MUM1(+) 3 例, CD10(-)Bcl-6(-)MUM1(-) 2 例; 1 例显示 GCB 免疫表型,

表 1 原发性睾丸 DLBCL 病理和临床特征

Table 1 Summary of clinicopathologic features of patients with primary testis DLBCL

n	Age	Side	Size (cm)	LDH value <sup>a</sup>	Stage	IPI	Adjunctive therapy <sup>c</sup>	Relapse (month)	Follow-up (month)
1	74	Rt.	7	210	II	2	CHOP+ RT	Skin, cervical lymph node (21)	DOD (42)
2	48	Rt.	4	187	I	1	CHOP+ RT	None	Alive (54)
3	70	Rt.	6	199	I	2	NA	NA	NA
4	70	Lt.	6	278	II	2	CHOP+ RT	Opposite testis, gastrocnemius muscle (14)	DOD(16)
5	72	Rt	5	148	IV	4	CHOP+ RT	NA	NA
6	51	Rt.	9	521	I	2	CHOP	Bone marrow (16)	AWD (28)
7	77	Rt.	3	177	I	2	CHOP <sup>d</sup>	NA	DOD (18)
8	53	Rt.	6	NA	I	0/1 <sup>b</sup>	None	Inguinal lymph node (8)	Alive (32)
9	57	Lt	4	NA	II	0/1 <sup>b</sup>	NA	NA	NA
10	79	Lt.	5	No	IV	3	None	Lung <sup>e</sup>	DOD (5)

Note: alive; aliveout without disease; AWD: alive with disease; CHOP: cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone; DOD: died of disease; IPI: international Prognostic index; NA: data was not available; RT: radiation therapy  
 a: reference range; 133-255IU/L; b: IPI of this patient was 0 or 1 because the LDH value of this patient was unknown; c: all cases received orchiectomy firstly; d: this patient also received intrathecal chemotherapy; e: this patient had lung involvement when diagnosed

表 2 原发性睾丸 DLBCL 免疫表型

Table 2 Immunophenotype of the primary testis DLBCL

No.	CD20	CD79 $\alpha$	CD10	bcl-6	bcl-6(%) <sup>*</sup>	MUM1	MUM1(%) <sup>*</sup>	bcl-2	bcl-2(%) <sup>*</sup>	MIB-1(%) <sup>*</sup>	GCB or non-GCB
1	+	+	-	+	30	+	90	+	90	50	non-GCB
2	+	+	-	-	<5	+	90	+	90	80	non-GCB
3	±	+	-	-	-	-	-	+	70	30	non-GCB
4	+	+	-	+	80	+	90	+	60	90	non-GCB
5	+	+	-	+	80	+	90	+	60	60	non-GCB
6	+	+	-	-	-	+	50	+	80	90	non-GCB
7	+	+	-	-	-	+	30	+	60	60	non-GCB
8	+	+	-	+	80	-	10	+	60	60	GCB
9	+	+	-	-	-	-	10	+	70	90	non-GCB
10	+	+	-	+	70	+	90	+	90	90	non-GCB

Note: <sup>\*</sup>:percentage of positive tumor cells (increased by 10%)

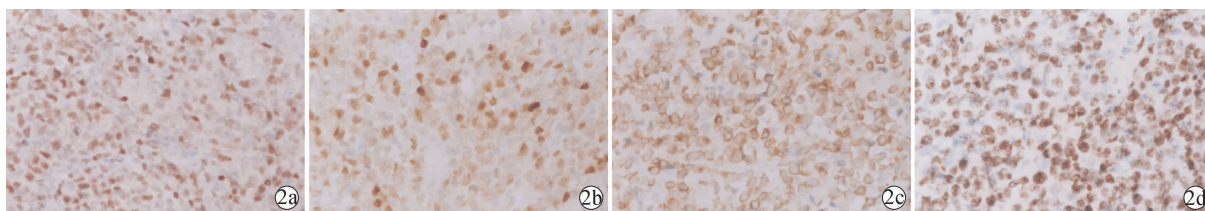


图 2 原发性睾丸 DLBCL 中 Bcl-6(2a)、MUM1(2b)、Bcl-2(2c) 和 Ki-67(2d) 的表达 (EnVision × 200)

Figure 2 Expression of Bcl-6(2a), MUM1(2b), Bcl-2(2c) and Ki-67(2d) in primary testis DLBCL (EnVision × 200)

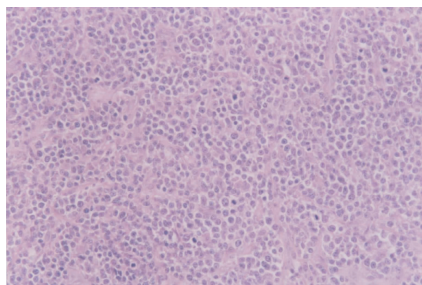


图 1 呈现中心母细胞特点的大淋巴样细胞弥漫浸润 (HE × 200)

Figure 1 Infiltrated with large centroblast-like tumor cells (HE × 200)

为 CD10(-) Bcl-6(+) MUM1(-)。MIB 平均指数 70%(30%~90%)，其中 8 例达 60% 以上。

### 3 讨论

本研究随访结果证实了原发性睾丸 DLBCL 预后不良的特点。除 3 例失访外，4 例患者在 16~42 月内死亡，其中 1 例存活患者也处于疾病晚期(IV 期，骨髓累及)。5 例患者同时显示了原发性睾丸 DLBCL 容易累及其他结外包括罕见部位的特点。在文献报道中，原发性睾丸 DLBCL 可以播散至对侧睾丸、CNS、皮肤软组织、Waldeyer's 环、肺等。

Hans 等<sup>[2]</sup>观察的 152 例 DLBCL 中，GCB 亚型占 42%，非 GCB 占 58%，两者的 5 年总体生存率分别为 76% 和 34%。统计显示，非 GCB 亚型是 DL-

BCL 预后不良的主要预测因子。在本组病例中，90% 的原发性睾丸 DLBCL 显示非 GCB 免疫表型，可能是造成其预后不良的主要因素之一。Boo-man<sup>[3]</sup>等也有类似的报告，基因表达谱分析显示，所有 22 例原发性睾丸 DLBCL 均显示生发中心后激活 B 细胞表型特征。此外，在预后同样很差的原发性中枢神经系统 DLBCL 中也有相似的发现，非 GCB 起源者达 96.3%(79/82)<sup>[4]</sup>。睾丸和中枢神经系统的另一共同特点是同属免疫隔绝部位，可能是造成这两个部位发生的 DLBCL 预后不良的另一重要原因。最近的比较基因组研究也表明，睾丸和中枢神经系统发生的 DLBCL 都存在抗肿瘤免疫和凋亡相关基因缺陷<sup>[5]</sup>。

本组病例同时显示较高的 Bcl-2 阳性率(100%) 和 MIB-1 增殖指数(平均 70%)，可能是造成原发性睾丸 DLBCL 预后不良的又一原因。一些研究证实 Bcl-2 表达和高 MIB-1 指数是 DLBCL 独立的预后不良指标。

原发性睾丸 DLBCL 目前尚无统一的治疗措施，本组病例数量有限，治疗手段各异，不足以对治疗效果作出确切的判断。国际结外淋巴瘤研究小组在总结了 373 例睾丸原发性 DLBCL 病例后给出如下的推荐治疗策略：对无局部淋巴结转移的患者，采用肿块切除、系统化疗、预防性鞘内化疗和对侧睾丸放疗，对存在局部淋巴结转移的患者，再加上区域性

放疗<sup>[1]</sup>。肿块切除既能明确诊断,又能克服化疗药物难以通过血脑屏障的缺点。辅助局部治疗包括对侧睾丸放疗和区域性淋巴结放疗对控制局部复发疗效确切。但如不进行系统化疗,则其他部位的复发难免。睾丸原发性 DLBCL 出现中枢神经系统复发很常见,由于血脑屏障的存在,常规系统化疗(如 CHOP)并无预防作用,鞘内预防性化疗能有效改善脑膜的复发率,但并不能解决脑实质复发的问題,有学者提出系统化疗中应用大剂量血脑屏障通过率较高的药物如甲氨喋呤可能有帮助,但目前尚无研究报告。新的单抗药物 rituximab 似乎能改善预后<sup>[6]</sup>。而对原发性 DLBCL 生物学本质的进一步阐明有望开发更多靶向性药物以改善其预后。

参考文献:

[1] 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.

[2] 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.

[3] Booman M, Douwes J, Glas AM, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphomas have activated B-cell-like subtype characteristics[J]. J Pathol, 2006, 210(2): 163-171.

[4] Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases[J]. Blood, 2006, 107(1):190-196.

[5] Booman M, Szuhai K, Rosenwald A, et al. Genomic alterations and gene expression in primary diffuse large B-cell lymphomas of immune-privileged and immunomodulatory pathways [J]. J Pathol, 2008, 216(2): 209-217.

[6] Vitolo U, Zucca E, Martelli M, et al. Primary diffused large B-cell lymphoma of the testis (PTL): a prospective study of rituximab (R)-CHOP with CNS and contralateral testis prophylaxis. Results of the IELSG 10 Study[J]. Blood, 2006, 108: 65a.

[编辑:杨 卉;校对:黄园玲]

(上接第 1050 页)

本研究还发现 MVD 与胃癌的浸润、淋巴结及远隔转移密切相关,其与 bFGFR 及 COX-2 的表达亦密切相关,即阳性表达组的 MVD 明显高于阴性表达组,提示 bFGFR 及 COX-2 的过度表达加速了肿瘤组织血管的形成,以适应癌变组织细胞快速生长,其在胃癌的发生、发展、浸润及转移起到重要作用;二者也是胃癌血管形成的正调控因子,因新生微血管的大量生成增加了肿瘤的血液供应量,肿瘤细胞进入血液循环向远隔转移的危险性也就相应增加;另外诱导的新生微血管在结构及功能均有异常,这使肿瘤细胞能容易地渗透到有缺陷的微血管而产生转移,因此胃癌中 COX-2、bFGFR 和 MVD 的表达不仅反映胃癌内微血管生成情况,也从某种程度上反映了胃癌浸润、转移的能力,联合检测组织中三者的表达不但有助于胃癌的诊断,而且是预测肿瘤浸润、转移、复发的重要判断指标。

参考文献:

[1] Fukumura D, Jain RK. Role of nitric oxide angiogenesis and microcirculation in tumors [J]. Cancer Metastasis Rev, 2001, 17(1):77-89.

[2] Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors [J]. Breast Cancer Res Treat, 1995, 36 (2):169-180.

[3] Wu N, Sun HY, Liu WL, et al. The effects of Ligustrazine on

the expression of bFGF and bFGFR in bone marrow in radiation injured mice [J]. J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci, 2003, 23(4): 348-351.

[4] 陈伟,付小兵. 碱性成纤维生长因子及受体在胎儿和成人皮肤内的表达特征及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(7): 400-403.

[5] 林瑶光, 韦良宏. 大肠癌 COX-2 和 BFGFR 表达与 Dukes 分期, 淋巴结转移之间的关系[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(3): 293-295.

[6] 韦良宏, 林瑶光. 大肠癌和大肠腺瘤 COX-2 和 BFGFR 的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(10): 1196-1199.

[7] Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor progression in stage I non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(4):861-867.

[8] Singh B, Berry JA, Shoher A, et al. COX-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells [J]. Int J Oncol, 2005, 26(5):1393-1399.

[9] Eibl G, Takata Y, Boros LG, et al. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective cox-2 inhibitor [J]. Cancer Res, 2005, 65(3):982-990.

[10] Shiotani H, Denda A, Yamamoto K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in 4-nitroquinoline-1-oxid-induced rat tongue carcinomas and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide [J]. Cancer Res, 2001, 61 (4): 1451-1456.

[11] Cheng AS, Chan HL, To KF. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in hepatitis- B virus associated hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol, 2004, 24(4):853- 860.

[12] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells [J]. Cell, 1998, 93 (5):705-716.

[编辑:安 凤;校对:黄园玲]