

原发性睾丸淋巴瘤诊断及治疗现状

王宗平 综述 李长岭[#] 审校

中国医学科学院 北京协和医学院 肿瘤医院/肿瘤研究所泌尿外科, 北京 100021

摘要 原发性睾丸淋巴瘤 (PTL) 是 60 岁以上男性常见的睾丸恶性肿瘤, 常见的病理类型是弥漫大 B 细胞淋巴瘤。PTL 有明显的结外侵犯趋势, 常侵犯中枢神经系统、对侧睾丸、皮肤、韦氏环、肺、胸膜及软组织。PTL 患者初始治疗应选择手术治疗。对于 I_E 的 PTL 采用术后全身化疗、预防性鞘内注射及对侧睾丸的预防性照射, 对于 II_E 的患者加用区域淋巴结照射。III ~ IV 期的 PTL 术后以全身化疗为主, 对于全身治疗达到完全缓解的再行对侧睾丸的预防性照射及预防性鞘注。PTL 在复发方式及预后等方面与其他非霍奇金淋巴瘤有很大区别, 应将其看作一种独特的临床疾病。

关键词 原发性睾丸淋巴瘤 睾丸肿瘤 非霍奇金淋巴瘤 综合治疗

中图分类号 R 737.21/R733.4 **文献标识码** A

Diagnosis and treatment of primary testicular lymphoma

Wang Zongping Li Changling[#]

Department of Urological Surgical Oncology, Cancer Hospital & Institute, CAMS & PUMC, Beijing 100021, China

Abstract Primary testicular lymphoma (PTL) is a common testicular tumor in men after 60 years. PTL tends to involve extranodal sites including contralateral testis, CNS, skin, Waldeyer's ring, lung, pleura, and soft tissue. Orchiectomy is the initial treatment, followed by chemotherapy. Prophylactic irradiation of the contralateral testis is the recommended as the first-line treatment for patients with stage I_E - II_E diseases. In patients with stage II_E disease, irradiation of the involved lymph nodes is recommended. Standard therapeutic option for patients with stage III - IV disease is chemotherapy. When patients achieve complete response, prophylactic scrotal radiotherapy and intrathecal chemotherapy may be added.

Key words primary testicular lymphoma combined modality therapy

Oncol Prog, 2009, 7 (2)

综
述

[#]通讯作者 (Corresponding author), e-mail: changlls@yahoo.com.cn

原发性睾丸淋巴瘤 (primary testicular lymphoma, PTL) 由法国医师 Malassez 于 1877 年首次报告^[1]。由于晚期 PTL 侵犯其他结外器官与恶性淋巴瘤侵犯睾丸难以鉴别, 近来多数学者^[2-5]倾向于将 PTL 定义为: 以睾丸肿块为首发症状或是主要受侵部位的, 同时伴或不伴有其他结外器官侵犯的疾病。

PTL 临床上较少见, 绝大多数是非霍奇金淋巴瘤 (non-hodgkin's lymphoma, NHL), 约占全部睾丸肿瘤的 9%, 占全部非霍杰金淋巴瘤的 1% ~ 2%, 发病率约在 0.26/10 万^[6]。PTL 是 60 岁以上老年男性常见的睾丸恶性肿瘤^[7]。与睾丸生殖细胞肿瘤好发于年轻男性完全不同, PTL 在 30 岁以下的年轻男性中极少见。PTL 的病因尚不明确, 研究表明与外伤、睾丸慢性炎症、精索丝虫病、隐睾病史相关^[8-10]。

PTL 最常见的是单侧无痛性睾丸肿大, 25% ~ 41% 的患者可出现发热、体重下降、厌食、盗汗、乏力等全身症状, 病史从数周到数年不等^[11,12]。当患者出现腹膜后淋巴结转移时还可出现腹痛、腹胀^[13]。体格检查可见睾丸大小正常或增大, 质地坚硬。当肿瘤侵犯到附睾时, 可出现附睾肿大变硬、附睾结节。约 43% 的 PTL 患者合并有阴囊水肿^[13], 触诊时不易分清解剖关系。PTL 双侧睾丸同时受侵者约占 19.5%, 明显高于睾丸的生殖细胞肿瘤 (1% ~ 3%)^[14]。非同时发生的双侧睾丸受侵更常见, 治疗过程中及治疗后对侧睾丸受侵率可达 35%^[11]。PTL 常侵犯其他结外组织, 如中枢神经系统 (central nervous system, CNS) (6% ~ 16%)、皮肤 (0 ~ 35%)、韦氏环 (5%)、肺、胸膜及软组织等^[2]。

1 诊断与分期

详细而完整的病史、细致的体格检查是最重要的诊断手段。体格检查要特别注意神经系统、皮肤、韦氏环及对侧睾丸的情况。PTL 诊

断首选超声检查, 因睾丸组织受淋巴瘤细胞浸润使回声衰减, 超声多表现为低回声。超声表现分为 2 类^[15]: ① 弥漫型, 睾丸明显增大, 瘤体呈明显均匀低回声; ② 结节型, 睾丸大小可正常或稍大, 实质内查见弱回声结节, 结节界清楚或模糊、形态规则, 内部回声较均匀, 其余睾丸结构未见明显异常。部分患者在睾丸纵隔强回声周围见与其平行的成放射状的带状低回声, 此为睾丸淋巴瘤所特有的超声表现^[16,17]。当肿瘤累及附睾时表现为附睾增大, 内部回声弥漫减弱, 累及精索时表现为精索正常结构消失, 呈弥漫低回声区。因 PTL 的 CNS 侵犯多见, 建议应常规行头颅 MRI 及腰椎穿刺脑脊液检查。

PTL 确诊有赖于病理诊断。大体标本上, 肿瘤可弥漫生长占睾丸实质的大部分, 也可单发或多发小结节生长。肿瘤切面呈均质鱼肉状, 质软, 呈黄色、灰色、灰白色、粉红色或棕褐色, 可有出血、坏死。光镜下可见瘤细胞多由未成熟的淋巴细胞构成, 细胞呈多型性, 核大小不等, 核分裂像常见, 并围绕浸润生精小管。免疫组化显示 PTL 多为 B 细胞来源, 其中最常见的病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (约占 80% ~ 90%), 其次为 Burkitt's 淋巴瘤和 Burkitt's 样淋巴瘤 (约占 10% ~ 20%)。T 细胞来源的淋巴瘤及滤泡淋巴瘤少见^[18,19]。与胚胎细胞肿瘤相反, PTL 可出现细胞遗传学的异常变化: bcl-2 蛋白过度表达, 但未见 t (14; 18) 染色体易位, 这是该病区别于其他弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的分子生物学特征^[18]。

PTL 的分期仍沿用 Ann Arbor 的分期方法: I_E 期为单侧或双侧睾丸受侵; II_E 期为单侧或双侧睾丸受侵伴区域淋巴结 (腹膜后及或盆腔淋巴结) 侵犯; III 期为单侧或双侧睾丸受侵伴横膈 2 侧淋巴结区受侵, 或合并脾受侵; IV 期为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。一系列研究中的 PTL 患者分期情况见表, 大多数为 I_E ~ II_E 期。

表 PTL 各期分布情况

研究者	病例数	I _E 期	II _E 期	III 期	IV 期
Tondini	29	7	9	0	13
Pectasides	26	7	11	2	6
Fonseca	62	31	18	1	12
Seymour	25	14	8	0	3
Lagrange	84	42	19	5	18
Zouhair	36	21	9	3	3
黄 镜	20	9	2	9	0
翟林柱	30	15	11	4	0
Vural	12	3	4	2	3
总计	324	149	91	26	58
百分比	100%	46%	28.1%	8%	17.9%

2 治疗

由于血睾屏障的存在，化疗药物难以进入睾丸组织，使睾丸成为恶性肿瘤细胞的“庇护所”。最近的研究^[27]证实：睾丸的肿瘤细胞高度表达 P-GP、MRP、BCRP 等耐药蛋白可以引起化疗抗拒，因此睾丸淋巴瘤患者无论是否化疗，均应行睾丸高位切除术。

2.1 I_E ~ II_E 期 PTL 的治疗

单纯手术治疗只能使少数 I_E ~ II_E 患者达到长期生存，多数病例于术后 2 年内复发。如 I_E 患者仅行手术治疗，5 年生存率为 12% ~ 20%^[11]，因此早期 PTL 患者也应考虑综合治疗。

2.1.1 放疗 在 20 世纪 80 年代采用辅助化疗之前，I_E ~ II_E 期的患者术后辅助治疗多采用放疗（照射野包括主动脉旁及盆腔淋巴引流区），但治疗后仍有大约 70% 的病例会复发，其中多数为照射野以外的结内或结外复发，放疗野内的复发者少见^[11]，而放疗野内的复发通常是由于局部照射剂量不足（< 35Gy）所致^[6]。故有学者^[11]认为：PTL 是一种全身性疾病，早期即具有远处播散的特点，其治疗不应

局限于局部控制，应以综合治疗为主。目前认为，作为综合治疗的一部分，II_E 期患者多采用区域淋巴结的放疗^[28]，对于 I_E 期患者多数研究^[2,29]认为并不能从盆腔及主动脉旁淋巴结的预防性放疗中获益，故不支持行区域淋巴结放疗。

2.1.2 化疗 20 世纪 80 年代后，辅助化疗开始应用于 PTL 治疗。最令人鼓舞的是 1988 年 Connors 等^[30]的研究结果，他们将 1 组非随机的前瞻性研究结果与 1 组配对良好的回顾性研究结果比较，结果显示采用联合放化疗的疗效要优于单纯放疗者，随访 44 个月 2 组患者的无复发生存率分别为 93% 和 50%，总生存率分别为 93% 和 50%，差异有统计学意义（*P* < 0.02）。国际结外淋巴瘤研究组（IELSG）^[5]于 2003 年回顾性分析了 373 例 PTL，结果显示化疗者优于未化疗者；含蒽环类的化疗方案优于不含蒽环类的，2 组 5 年总生存率分别为 52% 和 39%（*P* = 0.02）；采用 6 个周期以上（包括 6 个周期）化疗疗效优于 6 个周期以下，2 者 10 年生存率分别为 44% 和 19%（*P* = 0.03）。目前对早期 PTL 患者应予积极全身化疗，推荐含蒽环类药物的联合化疗方案，常用 CHOP 方案，也可使用 VCAP、MACOP-B 等方案，至少化疗 6 个

周期为宜^[2]。

2.1.3 对侧睾丸预防性放疗及 CNS 的预防治疗

PTL 对侧睾丸受侵率达 8% ~ 35%^[11]，是治疗失败的主要原因之一，且复发后治疗效果差。由于血睾屏障的存在，化疗药物难以进入睾丸，全身化疗对于其预防作用是十分有限，只有通过放疗才能达到预防转移的目的。低剂量的预防性放疗（25 ~ 30Gy）可以明显降低对侧睾丸复发的风险，且并发症少，所以多数学者推荐对侧睾丸预防性照射^[2,5,11]。预防性睾丸照射可降低对侧睾丸复发的风险，并可改善患者的无病生存率及总生存率。未行预防性照射者，对侧睾丸复发的风险逐年增加，3 年为 15%，15 年达 45%^[5]。

由于血脑屏障的存在，使常规化疗药物无法进入颅内，全身化疗对于降低 CNS 复发无效，CNS 受侵率达 15% ~ 30%，故建议应用 CNS 预防性治疗^[1]，但预防复发的策略尚存在争议。有学者^[5,20]认为 CNS 的复发主要在脑实质内，脑膜转移的患者较少，鞘内注射预防患者中枢复发的作用有限。另一些学者则认为大剂量的甲氨蝶呤（MTX）预防性鞘内注射能降低 CSN 复发率。Agustin 等^[31]采用大剂量 MTX 鞘内注射预防 CNS 复发，共收集了 34 例 PTL 患者，随访 74 个月，无 1 例 CNS 复发。IELSG 开展的临床试验^[32]初期结果也显示采用大剂量 MTX 预防性鞘内注射能够减少 CNS 复发几率。故目前认为：应用大剂量 MTX 鞘内注射可预防 CNS 复发，但是大剂量的 MTX 鞘内注射可引起老年患者严重的不良反应，应予以重视。

2.1.4 靶向治疗 近年来靶向治疗受到了越来越多的关注，这种治疗策略以肿瘤细胞的特性为作用靶点，发挥更强的抗肿瘤特性并减少对正常细胞的毒副作用。利妥昔单抗是针对 B 细胞淋巴瘤 CD20 抗原的单克隆抗体。目前最新研究结果显示 CHOP 方案加用利妥昔单抗（R-CHOP）能够进一步提高疗效，已成为弥漫大 B 细胞淋巴瘤的标准方案^[33]。因 80% ~ 90% 的 PTL 均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤，采用 R-CHOP 方案治疗可能能够提高疗效。Vitolo 等（IELSG

10 临床试验）收集了 50 例 I ~ II 期 PTL^[34]，病理类型均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤，采用 R-CHOP 方案化疗 6 个周期，甲氨蝶呤 15 mg，第 1、2 个周期间歇期予鞘内注射 4 次，化疗结束后予对侧睾丸放疗（I 期）或对侧睾丸及区域性淋巴结放疗（II 期）。初期结果显示：3 年总生存率、无进展生存率、无事件生存率分别为 88%、82% 和 78%，3 年的 CNS 的复发危险只有 2.5%，无对侧睾丸复发。虽然随访时间比较短，但与 Zucca 等的回顾性研究^[5]相比，CNS 复发明显减少。R-CHOP 方案有可能成为 PTL 化疗的标准方案，但还需要更长时间随访及大规模的前瞻性随机对照试验以验证利妥昔单抗在 PTL 治疗中的地位。

目前，I_E ~ II_E 期 PTL 的综合治疗已经被大部分学者所接受^[2,3,5,36]。治疗主要包括手术（睾丸高位切除）、全身化疗及预防性治疗。全身化疗建议采用 R-CHOP 方案，至少化疗 6 个周期为宜。预防性治疗应包括大剂量 MTX 预防性鞘内注射及对侧睾丸的预防性照射（对于 II_E 期患者加用区域淋巴结照射）。

2.2 III ~ IV 期 PTL 的治疗

III ~ IV 期的 PTL 治疗以全身治疗为主。常用 CHOP 方案化疗，但结果并不满意，化疗后患者完全缓解率低于 25%，中位生存时间为 13 个月，5 年及 10 年生存率分别为 22% 和 19%，大部分患者在 2 年内死亡^[3,5]。由于 R-CHOP 方案治疗晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤取得良好的疗效，并逐渐成为其标准治疗方案，有学者^[2]建议采用 R-CHOP 方案（至少 6 个周期）作为 III ~ IV 期 PTL 的标准化疗方案。对于全身化疗后达到完全缓解的患者再行对侧睾丸的预防性照射加预防性鞘注。此外，对于年轻患者也可考虑高剂量化疗加自体干细胞移植，但其疗效尚不明确，还需要进一步研究。对于一般状况差的老年患者有学者建议采用保守的支持治疗^[11]。

3 治疗失败的原因及预后

PTL 是一种高度侵袭性疾病，即使首次治

疗达到完全缓解仍有较高的复发率。70% 的复发发生在初治后的 2 年内, 但晚期复发尤其是孤立的 CNS 复发也很常见^[5]。复发的部位与首次治疗的方式有关, 仅行手术治疗的患者局部复发及远处转移都很常见, 而给予腹膜后淋巴结引流区放疗后, 局部复发显著减少。综合治疗失败的主要原因在于结外组织复发, 其中最常见的是 CNS 及对侧睾丸, 其次为皮肤、韦氏环、肺、胸膜及软组织等, 几乎全身所有部位都有可能累及。有研究认为 PTL 广泛播散的特点可能与肿瘤细胞缺乏表面粘附分子有关^[35]。2003 年 IELSG 开展的回顾性研究显示^[5]: PTL 预后与国际预后指数 (IPI)、B 组症状 (无原因的发热 $> 38^{\circ}\text{C}$, 连续 3 天以上者, 盗汗, 半年内无原因的体重下降 $> 10\%$)、含有蒽环类的化疗方案、对侧睾丸预防性照射等有关。

4 小 结

PTL 虽然少见, 但却是老年男性常见的睾丸恶性肿瘤, 有明显的结外侵犯趋势, 由于其病理、复发方式及预后等方面与其他的 NHL 有很大区别, 故应将其看作一种独特的临床疾病。所有患者初始治疗都应选择手术治疗。 $\text{I}_\text{E} \sim \text{II}_\text{E}$ 期的患者应采用综合治疗, 包括全身化疗联合预防性鞘内注射及对侧睾丸的预防性照射, 对于 II_E 的患者加用区域淋巴结照射, 5 年总生存率可达到 66% ~ 100%。 $\text{III} \sim \text{IV}$ 期的患者预后较差, 治疗以全身化疗为主, 建议采用含有蒽环类药物的联合化疗方案治疗, 化疗后完全缓解的患者可再行对侧睾丸的预防性照射加预防性鞘内注射。利妥昔单抗联合化疗可能提高疗效。

参 考 文 献

1. Malassez M. Lymphadenome du testicule [J]. Bull Soc Anta Paris, 1877, 52: 176
2. Vitolo U, Ferreri AJM, Zucca E. Primary testicular lymphoma [J]. Oncology/Hematology, 2008, 65: 183
3. 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
4. Zouhair A, Weber D, Belkacemi Y, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: A multicenter rare cancer net-work study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52 (3): 652
5. 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
6. Duncan PR, Checa F, Gowing NF, et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: A clinical and pathologic study of 24 cases [J]. Cancer 1980, 45: 1578
7. 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: 727
8. Osman R, Morrow JW. Reticulum cell sarcoma with primary manifestation in the testicle: Three case reports [J]. J Urol, 1969, 102: 230
9. Sussman EB, Hajdu SI, Lieberman PH, et al. Malignant lymphoma of the testis: A clinicopathologic study of 37 cases [J]. J Urol, 1977, 118: 1004
10. Talerman A. Primary malignant lymphoma of the testis [J]. J Urol, 1977, 118: 783
11. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma [J]. Semin Oncol, 1999, 26: 259
12. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis [J]. Am J Med, 1986, 81: 515
13. SampatMB, SirsatMV, KamatMR. Malignant lymphoma of the testis in Indians [J]. Br J Urol, 1974, 46: 569
14. Poulsen MG, Roberts SJ, Taylor K. Testicular lymphoma: The need for a new approach [J]. Australas Radiol, 1991, 35: 257
15. 何川, 蔡迪明, 刘霆. 睾丸淋巴瘤的超声影像学 and 临床特点及文献复习 [J]. 中国医学影像技术, 2007, 23 (4), 592
16. Tweed CS, Peck RJ. A sonographic appearance of testic-

- ular lymphoma [J]. Clin Radiol, 1991, 43:341
17. Emura A, Kuda S, Mihara M, et al. Testicular malignant lymphoma. Imaging and diagnosis Radiat Med, 1996, 14:121
 18. Lambrechts AC, Looijenga LH, van't Veer MB, et al. Lymphomas with testicular localisation show a consistent BCL-2 expression without a translocation (14; 18): A molecular and immunohistochemical study [J]. Br J Cancer, 1995, 71:73
 19. Moertel CL, Watterson J, McCormick SR, et al. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child [J]. Cancer, 1995, 75:1182
 20. Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, et al. Diffuse large - cell lymphoma of the testis [J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (9):2854
 21. Pectasides D, Economopoulos T, Kouvatseas G, et al. Anthracycline - based chemot - therapy of primary non - Hodgkin's lymphoma of the testis: The hellenic cooperative oncology group experience [J]. Oncology, 2000, 58:286
 22. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence [J]. Cancer, 2000, 88:154
 23. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, et al. Primary large - cell non Hodgkin's lymphoma of the testis: A retrospective analysis of pattern of failure and prognostic factors [J]. Clin Lymphoma, 2001, 2:109
 24. 黄镜, 周立强, 冯奉仪, 等. 20 例原发睾丸淋巴瘤的临床分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29 (6):398
 25. 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
 26. Vural F, Cagiran S, Saydam G, et al. Primary testicular lymphoma [J]. J Natl Med Assoc, 2007, 99 (11):1277
 27. Bart J, Hollema H, Groen J, et al. The distribution of drug - efflux pumps, R - gp, BCRP, MRP1 and MRP2, in the normal blood - tesyis barrier and in primary testicular tumours [J]. Eur J Cancer, 2004, 40 (14):2064
 28. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with che - motherapy plus radiotherapy for localized intermediate - and high - grade non - Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1998, 339:21
 29. Zietman AL, Coen JJ, Ferry JA, et al. The management and outcome of stage IAE non Hodgkin's lymphoma of the testis [J]. J Urol, 1996, 155:943
 30. Connors JM, Klimo P, Voss N, et al. Testicular lymphoma: Improved outcome with early brief chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 1988, 6:776
 31. Avilés A, Neri N, Huerta - Guzmán J, et al. Testicular lymphoma: Organ - specific treatment did not improve outcome [J]. Oncology, 2004, 67:211
 32. Sarris AH, Vitolo U, Zucca E, et al. Prospective management of primary testicular lymphoma (PTL) with doxorubicin - based chemotherapy, prophylactic intrathecal (IT) met - thotrexate and radiotherapy (RT), but without rituximab: Results from IELSG [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2006, 108: Abst 2454
 33. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2002, 346:235
 34. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts), 2006, 108: Abst 208
 35. Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, et al. Non - Hodgkin's lymphoma of the testis [J]. Radiother Oncol, 1993, 27:99