

## 原发扁桃体弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 7 例临床分析

韩婷婷, 王莉, 范磊, 许戟, 李建勇, 徐卫\*

南京医科大学第一附属医院, 江苏省人民医院血液科, 江苏南京 210029

**摘要** 扁桃体是头颈部非霍奇金淋巴瘤(NHL)好发部位, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是其最常见病理类型。本研究目的为总结原发扁桃体 DLBCL 的临床特征、免疫表型、预后因素及治疗策略。回顾性分析 2009 年 10 月至 2013 年 2 月 7 例初诊原发扁桃体 DLBCL 患者临床资料。结果表明, 所有患者均因咽部不适或咽部疼痛就诊, Ann Arbor 分期 I 期 42.8% (3/7), II 期 57.1% (4/7)。病理免疫组织化学检测显示, CD10 阳性率 100%、BCL-2 阳性率 83.3%、BCL-6 阳性率 71.4%、Ki-67 阳性率  $\geq 70\%$  为 66.7%。放化疗对所有患者均有效, 随访 4-40 个月, 患者均存活。结论: 原发扁桃体 DLBCL 分期早, 在发病年龄、临床表现、病理组织学类型方面都有明显的特征, 患者对放化疗敏感, 预后较好, 多数患者可长期生存。

**关键词** 扁桃体; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 免疫表型

中图分类号 R733.1

文献标识码 A

doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.01.021

## Clinical Pathological Analysis of 7 cases of Primary Tonsil Diffuse Large B Cell Lymphoma

HAN Ting-Ting, WANG Li, FAN Lei, XU Ji, LI Jian-Yong, XU Wei\*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

\* Corresponding Author: XU Wei, Senior Physician, Professor, Tutor of Doctorial Postgraduate. E-mail: xuwei10000@medmail.com.cn

**Abstract** Tonsil is the most frequent site of the head and neck non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and the diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common pathological type in tonsil NHL. The aim of this study was to investigate the characteristics of clinical manifestation, immunophenotype, prognostic factor of primary tonsil DLBCL and its treatment strategy. The clinical data of 7 newly diagnosed patients with primary tonsil DLBCL from October 2009 to February 2013 were analyzed retrospectively. The results indicated that the pharynx or sore throat as the first symptom was found in all patients. Out of 7 cases, 3 was in Ann Arbor stage I (42.8%), a case was in stage II (57.1%). Pathological immunohistochemical detection showed that the CD10 positive rate was 100%, BCL-2 positive rate was 83.3%, BCL-6 positive rate was 71.4%, Ki-67  $\geq 70\%$  was 66.7%. They were all sensitive to chemotherapy and radiotherapy. Following up 4 to 40 months, they were all alive. It is concluded that most patients with primary tonsil DLBCL are at early stage, have an obvious characteristics of onset ages, clinical manifestations, pathological histology and achieve better remission through combined chemotherapy and radiotherapy.

**Key words** tonsil; diffuse large B cell lymphoma; immunophenotype

*J Exp Hematol* 2014; (1):104-107

原发韦氏环非霍奇金淋巴瘤(WRNHL)约占有淋巴瘤 10% - 25%, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是其最常见病理类型。扁桃体是最大的韦氏环器官, 与黏膜相关淋巴组织(MALT)相似, 没有输入淋巴管、明显边缘区, 缺乏 IgG 分泌<sup>[1]</sup>。为了提高对于原发扁桃体 DLBCL 认识, 本研究回顾性分析 7 例初治原发扁桃体 DLBCL 临床及病理特征。

### 材料和方法

#### 病例资料

7 例患者均为 2009 年 10 月至 2013 年 2 月我院血液

科住院患者, 男 2 例, 女 5 例, 中位年龄 47 (16-80) 岁。患者均因咽部不适或咽部疼痛就诊, 经扁桃体手术切除, 病理形态学及免疫组织化学、PET/CT 证实为原发扁桃体 DLBCL。DLBCL 按 WHO 淋巴瘤分类进行病理诊断<sup>[2]</sup>。依照 Hans 分型将其分为生发中心型(GCB)与非生发中心型(non-GCB)<sup>[3]</sup>。凡局部病变超出韦氏环, 到达鼻腔、喉及口腔均定义为局部结外受侵。肿瘤最大直径大于 4 cm 定义为大包块<sup>[1]</sup>。所有患者均依照 Ann Arbor 分期进行临

\* 通讯作者: 徐卫, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。E-mail: xuwei10000@medail.com.cn

2013-07-09 收稿; 2013-08-05 接受

床分期。采用国际预后指数 (IPI) 或年龄调整国际预后指数 (aaIPI) 对本组患者进行预后评估。依照 2007 年 Cheson 恶性淋巴瘤疗效判断标准对所有患者进行疗效评价<sup>[4]</sup>。7 例患者资料见表 1。

治疗方案及评价

例 1、例 2、例 4 患者采用 R (利妥昔单抗克隆抗体) + CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 方案化疗, 例 3、例 5、例 6、例 7 采用 R + DA (剂量调整) - EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) 方案化疗。5 例患者治疗全部结束, 其中 3 例患者接受放疗。在治疗过程中, 根据血常规检查结果, 若血红蛋白 < 70 g/L, 进行悬浮红细胞输注; 血小板 < 20 × 10<sup>9</sup>/L, 输注血小板悬液; 当中性粒细胞计数 < 1.5 × 10<sup>9</sup>/L, 加用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)。患者分别于 3 个和 6 个周期化疗结束后进行全身 PET/CT 检查评估疗效。化疗结束后部分患者接受放疗。此后每 3 个月复查 PET/CT 或增强 CT 评估病情。

结 果

临床症状及体征

4 例患者因扁桃体肿物溃疡形成同时伴有血痰或口腔异味。发病初期 4 例误诊为扁桃体炎, 进行抗炎治疗可短期缓解。单侧扁桃体受累 4 例, 双侧扁桃体受累 3 例。入院后体格检查发现 1 例患者伴颈部淋巴结肿大, 1 例伴锁骨上淋巴结肿大, 肝脾肋下均未触及, 全部患者均无 B 症状。

实验室及影像学检查

本组患者血常规、β2 微球蛋白 (β2-MG)、糖链抗原 - 125 (CA-125)、血沉等检查结果均正常; 骨髓涂片及骨髓病理检查均未见肿瘤细胞。7 例患者外周血 EBV 病毒 DNA 定量检测结果均为阴性, 1 例患者扁桃体病理免疫组织化学 EBER 阳性。7 例患者治疗初始 PET/CT 显示受累扁桃体组织 SUVmax 范围为 3.2 - 17.7, 3 例患者 PET/CT 提示肿瘤颈部淋巴结受累。7 例患者扁桃体病理免疫组化结果见表 2。

Table 1. Clinical characteristics, therapeutic scheme and evaluation of 7 patients with primary tonsil DLBCL

Case	Age/Sex	Classification	Stage group	IPI/aa IPI	Risk Stratification	Therapeutic scheme	Clinical response	Sustained remission
Case 1	80/F	GCB	II, A	1	low	R-CHOP × 5	CR	2 months
Case 2	69/F	GCB	II, A	1	low	R-CHOP × 6 + IFRT	CR	12 months
Case 3	45/F	GCB	I, A	0	low	R-DA-EPOCH × 5	CR	2 months
Case 4	32/F	GCB	I, A	0	low	R-CHOP × 6 + IFRT	CR	40 months
Case 5	16/F	GCB	II, A	0	low	R-DA-EPOCH × 6	CR	4 months
Case 6	42/M	GCB	I, A	0	low	R-DA-EPOCH × 6 + IFRT	CR	16 months
Case 7	42/M	GCB	II, A	0	low	R-DA-EPOCH × 6	CR	6 months

M: man; F: female; GCB: germinal cell B cells; IPI: international prognostic index; R + CHOP: rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone; R-DA-EPOCH: rituximab, etoposide, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone; IFRT: involved field radiotherapy.

Table 2. Immunohistologic detection of 7 patients with primary tonsil DLBCL

	CD3	CD5	CD10	CD20	CD30	Bcl-2	Bcl-6	MUM-1	Ki-67
Case 1	-	-	+	+	+	ND	++	+	>80% +
Case 2	-	ND	ND	++	-	+/-	+	-	95% +
Case 3	+	ND	+++	+++	ND	-	+	-	80% +
Case 4	+	+	+	++	ND	++	+	ND	ND
Case 5	+	ND	+	++	ND	+/-	-	+	60% +
Case 6	+	+	+	++	ND	+/-	++	++	70% +
Case 7	+	ND	+	+++	ND	++	-	+	50% +

+: positive; -: negative; ND: not detected.

## 疗效及转归

随访 4 - 40 个月, 7 例患者均存活。5 例患者完成 6 个周期化疗后复查 PET/CT 提示完全缓解 (CR)。例 4 在完成 3 个疗程 R + CHOP 方案结束后复查全身 PET/CT 提示胃贲门部及胃小弯胃壁不规则增厚, 予以内窥镜检查排除了胃肠道受累。

## 讨 论

头颈部非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 约占所有 NHL 的 10%, 扁桃体 NHL 约占头颈部 NHL 40% - 50%, 60% - 80% 扁桃体 NHL 病理类型为 DLBCL<sup>[1]</sup>。原发扁桃体 DLBCL 好发于老年男性, 常伴扁桃体肿胀、颈部淋巴结肿大、部分伴有咽喉溃疡。I 期 12% - 42%, II 期 36% - 60%, III/IV 期 10% - 20%。原发扁桃体 NHL 常易胃肠道复发, 故建议复查时进行内窥镜检查排除胃肠道受累可能<sup>[1,5]</sup>。Schrepfer 等<sup>[6]</sup>发现, 原发韦氏环的 NHL 患者 PET/CT FDG 摄取、高 SUVmax 提示更好的预后。Wang 等<sup>[7]</sup>通过分析增强 CT 结果发现, 原发扁桃体 NHL 易伴有颈部淋巴结受累。本组患者治疗前全部进行 PET/CT 检查, I 期为 42.8% (3/7), II 期 57.1% (4/7), 无 1 例患者为 III/IV 期; 3 例患者 PET/CT 提示肿瘤浸润颈部淋巴结。Marques 等<sup>[8]</sup>对于头颈部 DLBCL 和 EBV 感染之间联系进行相关研究, 发现所有扁桃体 DLBCL 病理 EBER 均为阴性。本组患者中无 1 例外周血 EBV 病毒 DNA 定量阳性, 只有 1 例病理免疫组织化学检测显示 EBER 阳性。

韦氏环 DLBCL (WRDLBCL) 形态学表现为大淋巴细胞弥漫增生, 部分或全部组织结构破坏, CD5 表达率 15%, CD10 43%, BCL-2 55%, BCL-6 51%, Mum-136%, CD44 14%。FISH 检查示, 7% 病例伴 BCL-2 重排, 25% 伴 BCL-6 重排, MYC 重排率为 10%<sup>[9]</sup>。deLeval 等<sup>[9]</sup>和 López-Guillermo 等<sup>[10]</sup>研究表明, 原发 WRDLBCL 免疫分型以 GCB 型多见, 预后较好。在本组患者中, CD10 阳性表达率 100%, BCL-2 为 83.3%, BCL-6 为 71.4%, Ki-67 ≥ 70% 66.7%, Hans 分型均为 GCB 起源。Yoon 等<sup>[11]</sup>研究发现, 高表达 Ki-67 常见于 GCB 型 DLBCL, 与结外受累无关。本研究显示, 全部病例均为生发中心起源, 5 例患者 Ki-67 ≥ 70%, 与 Yoon 等<sup>[11]</sup>研究结果相似。

扁桃体不仅可以通过输出淋巴管和外周淋巴结相连, 且因其为肠道淋巴组织一部分, 故可将外周淋巴结与肠道 MALT 相联系。MALT 淋巴瘤不会共

同表达 CD10、BCL-6; 约 45% 淋巴结 DLBCL (N-DLBCL) 共同表达 CD10、BCL-6。有文献报道, 扁桃体 DLBCL CD10 表达率为 45%, BCL-6 为 86%, 95% CD10 阳性细胞共表达 BCL-6, 即扁桃体 DLBCL 与 N-DLBCL 免疫表型相似。Qi 等<sup>[12]</sup>进一步对于原发 WRDLBCL 与原发 N-DLBCL 进行对比研究, 两者均表现为老年发病率高、病变局限、体能状态良好、IPI/aaIPI 评分低; 原发 WRDLBCL 5 年总体生存 (OS) 率、5 年无进展生存 (PFS) 率分别为 76%、61%, N-DLBCL 5 年 OS、PFS 分别为 56%、50%; 与原发 N-DLBCL 相比, 原发 WRDLBCL 绝大多数分期为 II 期, 且其肿瘤负荷更低。本组患者 1 例体格检查时发现颈部淋巴结肿大, 直径大小为 1 cm × 1.5 cm, 且患者未因淋巴结肿大出现特殊不适, 依据 López-Guillermo 等<sup>[10]</sup>对于原发 WRDLBCL、N-DLBCL 定义, 我们考虑其为原发扁桃体 DLBCL。

目前 DLBCL 采用 IPI/aaIPI 对患者进行预后判断。Laskier 等<sup>[13]</sup>研究发现, 原发扁桃体 DLBCL Ann Arbor I 期患者 CR、5 年无疾病生存 (DFS)、5 年 OS 分别为 97.1%、90.7%、100%; II 期分别为 77.8%、59.5%、74%; III/IV 期分别为 50%、0%、0%。Chi 等<sup>[14]</sup>对头颈部 NHL 治疗反应影响因素进行分析发现, 疾病分期晚、IPI/aaIPI 评分高、B 症状、LDH 升高、颈部淋巴结受累均影响 OS、DFS, 其中颈部淋巴结受累对于预后影响还存在争议。有文献报道, 在头颈部 NHL 中颈部淋巴结受累不会影响预后。本组所有患者 IPI/aaIPI ≤ 1 分, 7 例均属低危组, 体格检查 1 例患者伴颈部淋巴结肿大, 其治疗全部结束, 疗效评估为 CR。

对于 WRNHL 治疗策略包括早期患者进行放疗或联合化疗, 晚期采用化疗或联合放疗。I、II 期原发扁桃体 NHL 5 年 OS 率为 60% - 80%。Mian 等<sup>[15]</sup>对于 I/II 期 WRDLBCL 研究发现, 放疗联合化疗可以延长患者 OS, 但放疗联合化疗组、单纯化疗组 DFS 差异无统计学意义。Laskar 等<sup>[13]</sup>研究发现原发扁桃体 DLBCL 放疗联合化疗, 5 年 DFS、OS 分别为 78.4%、85.7%, 只接受化疗患者分别为 35.6%、70.7%。化疗后达 CR 再进行放疗巩固治疗 DFS 率达 96.2%。本组有 5 例患者结束全部治疗 (3 例接受化疗联合放疗), 均达 CR。与其他部位结外的 NHL 相比, 原发扁桃体 DLBCL 对放化疗敏感, 预后较好。

原发扁桃体 DLBCL 分期早, 在发病年龄、临床表现、病理组织学类型上都有明显的特征, 患者对放

化疗敏感,预后较好,多数患者可长期生存。


## 参 考 文 献

- 1 Ezzat AA, Ibrahim EM, ElWeshi AN, *et al.* Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck*, 2001;23(7):547-558.
- 2 Swerdlow SH, Campo E, Harris N, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008: 9680-9688.
- 3 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. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
- 4 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007;25(5):579-586.
- 5 秦燕, 石远凯, 何小燕, 等. 原发扁桃体非霍奇金淋巴瘤 89 例临床分析. *癌症*, 2006;25(4):481-485.
- 6 Schrepfer T, Haerle SK, Strobel K, *et al.* The value of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of primary extranodal head and neck lymphomas. *Laryngoscope*, 2010;120(5):937-944.
- 7 Wang XY, Wu N, Zhu Z, *et al.* Computed tomography features of enlarged tonsils as a first symptom of non-Hodgkin's lymphoma. *Chin J Cancer*, 2010;29(5):556-560.
- 8 Marques M, Luz E, Hummel M, *et al.* Prognostic Biomarkers and EBV Infection Research in Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Palatine Tonsils. *ISRN Oncol*, 2012;2012:652-682.
- 9 deLeval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. *Ann Oncol*, 2012;23(12):3143-3151.
- 10 López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol*, 2005;23(12):2797-804.
- 11 Yoon DH, Choi DR, Ahn HJ, *et al.* Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Eur J Haematol*, 2010;85(2):149-157.
- 12 Qi SN, Li YX, Wang H, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma: clinical characterization and prognosis of Waldeyer ring versus lymph node presentation. *Cancer*, 2009;115(21):4980-4989.
- 13 Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, *et al.* Primary diffuse large B-cell lymphoma of the tonsil: is a higher radiotherapy dose required? *Cancer*, 2007;110(4):816-823.
- 14 Chi HS, Lee KW, Chiang FY, *et al.* Head and neck extranodal lymphoma in a single institute: a 17-year retrospective analysis. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012;28(8):435-441.
- 15 Mian M, Ferreri AJ, Rossi A, *et al.* Role of radiotherapy in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring in remission after anthracycline-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*, 2013;54(1):62-68.

# 原发扁桃体弥漫性大B细胞淋巴瘤7例临床分析

作者: [韩婷婷](#), [王莉](#), [范磊](#), [许戟](#), [李建勇](#), [徐卫](#), [HAN Ting-Ting](#), [WANG Li](#), [FAN Lei](#), [XU Ji](#), [LI Jian-Yong](#), [XU Wei](#)

作者单位: [南京医科大学第一附属医院, 江苏省人民医院血液科, 江苏南京210029](#)

刊名: [中国实验血液学杂志](#) 

英文刊名: [Journal of Experimental Hematology](#)

年, 卷(期): 2014, 22 (1)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgsyxyxzz201401021.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgsyxyxzz201401021.aspx)