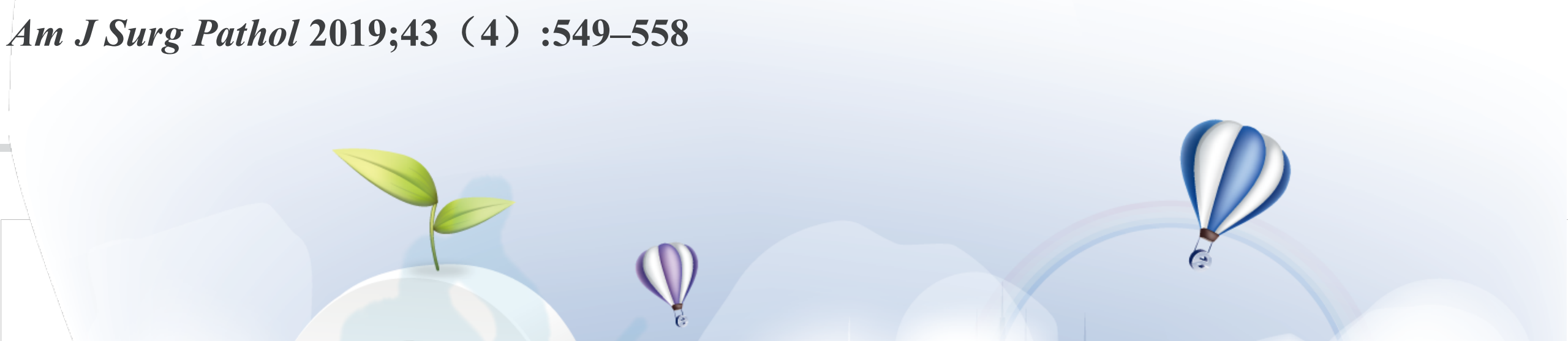




De Novo Testicular Extranodal NK/T-Cell Lymphoma

A Clinicopathologic Study of 21 Cases With Review of Additional 18 Cases in the Literature

Yuhua Huang, MD,† Xiaolan Shi, MD,‡ Peng Zhong, MD,§ Yu Wang, MD, PhD,*||
Hualiang Xiao, MD, PhD,§ Xiaoge Zhou, MD,¶ and Jingping Yun, MD, PhD*†*



汇报人：付欣

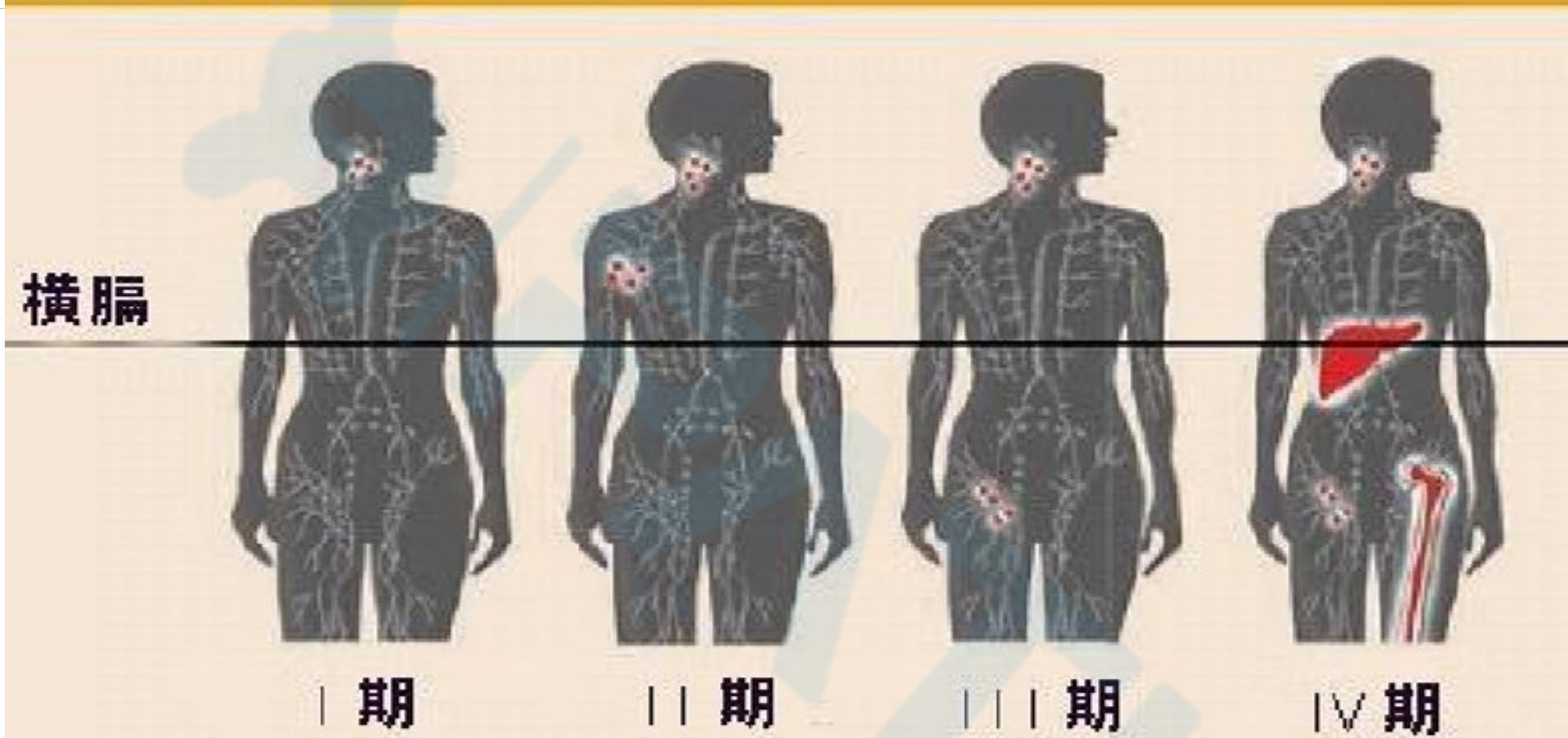
背景知识：睾丸 NK/T 细胞淋巴瘤（ENKTCL）

- 睾丸原发性淋巴瘤非常少见，占有结外淋巴瘤的1-2%，占睾丸恶性肿瘤的5%。
- 最常见的病理类型是弥漫大B细胞淋巴瘤（80-98%），而NK/T细胞淋巴瘤极其罕见，直到1993年才由Sun首次报道。本篇文章报道之前，有完整病例资料的国内外报道仅18例。
- 主要发生于亚洲（90.9%），墨西哥的土著居民和南美洲。
- 发病年龄21-79y（中位年龄45y），临床上常表现为单侧睾丸肿块。
- 原发睾丸结外鼻型 NK / T细胞淋巴瘤无论治疗与否，与原发鼻腔的病例比较具有如下独特的临床特点：①较早播散至骨髓、胃肠道、皮肤、CNS、肝脾等；②临床呈高侵袭性，多在6月内死亡。

Ann Arbor分期

- 是目前广泛应用于临床的适用于恶性淋巴瘤的分期。
- 1971年在 Ann Arbor的研讨会上首次提出，并在1989年的Cotswolds会议上进一步修整。
- Ann Arbor 分期主要根据淋巴受侵区域的部位和个数、横隔上下以及有无远处结外器官受侵作为临床分期原则。

淋巴瘤分期



I 期：病变侵及单个淋巴结（I），或单个结外器官或组织（IE）；

II 期：病变侵及横膈同侧2个或多个淋巴结区（II），或局部侵及单一结外器官或组织（IIE）；

III 期：病变侵及横膈两侧淋巴结或组织，或局部侵及单一结外器官或组织（IIIE），或脾脏（IIIS），或两者均侵及；

IV 期：病变弥漫性或播散性侵及一个或多个结外或组织（如肝、骨髓、肺），伴或不伴淋巴结肿大；

材料与amp;方法:

- 收集了21例辜丸NK/T细胞淋巴瘤，分别来自：中山大学肿瘤防治中心、北京友谊医院、大坪医院。
- 入选标准：
 - 患者无淋巴瘤病史；
 - 以辜丸损伤为首发症状；
 - 肿瘤大部分在辜丸；
 - 继发性辜丸受累的病例外；
- 收集临床数据：年龄、临床病史、最初表现、影像资料、Ann Arbor分期、治疗、播散、复发以及生存数据。
- 对收集的病例进行石蜡包埋、HE及免疫组化染色、原位杂交和基因重排分析。
- 同时回顾性复习已经报道过的18例辜丸NK/T细胞淋巴瘤的临床病理数据。

结果：临床特征

TABLE 1. Clinicopathologic Features of the 21 Cases of De Novo Testicular Extranodal NK/T-cell Lymphoma

Case#	Age (y)	Origin	Initial Presentation	B Symptoms	Clinical History (mo)	Tumor Side/ Diameter (cm)	ETI revealed by Staging Workup	Stage	Subsequent ETI	Treatment	Outcome (mo)
1	48	Chinese	TS	No	2	L/6	AG	IV	Skin, LN	Or+CT (P-GEMOX)	4, DOD
2	67	Chinese	TS	No	2	R/13.3	AG	IV	Lung	Or+CT (P-GEMOX)	4, Alive
3	41	Chinese	TS	No	2	R/8	AG	IV	BM	CT (P-GEMOX)	52, Alive
4	33	Chinese	TS	Yes	2	R/12.5	LN	II	Spleen, BM	Or+CT (SMILE)	15, DOD
5	28	Chinese	TS	Yes	3	R/6.5	No	I	Spleen, CNS, BM	Or+CT (L-GEMOX) +ASCT	13, DOD
6	26	Chinese	TS	Yes	2	R/4	No	I	No	Or+CT (P-IMVP-16)	4, Alive
7	29	Chinese	TS	Yes	2	L/5	Skin	IV	LN	Or+CT (P- GEMOX +hyperCVAD*3 +SMILE*1)	4, DOD
8	37	Chinese	TS	No	1	L/3	No	I	NA	Or+CT (CHOP-E)	10, DOD
9	44	Chinese	TS	No	3	R/6	No	I	Contralateral testis, Skin, CNS	Or+CT (CHOP)+RT +ASCT	87, DOD
10	21	Chinese	TS	Yes	2	L/8.8	AG	IV	Left upper arm	NA	NA
11	30	Chinese	TS	Yes	2	L/6	Skin	IV	Pelvis, LN	Or+CT (CHOP)+RT	4, DOD
12	79	Chinese	TS	No	1	R/6.4	BM	IV	Peritesticular ST	Or	0.5, DOD
13	44	Chinese	TS	No	2	R/5	No	I	No	Or+CT (not specific)	21, Alive
14	65	Chinese	TS	No	6	R/3.6	No	I	NA	NA	2, DOD
15	37	Chinese	Tender TS	No	5	R/3	No	I	No	Or+CT (not specific)	NA
16	64	Chinese	Tender TS	Yes	3	R/5.5	No	I	NA	Or+CT (not specific)	2, DOD
17	32	Chinese	TS	No	3	R/7	No	I	NA	NA	NA
18	46	Chinese	TS	No	1	L/5	No	I	No	Or+CT (CHOP)+RT +ASCT	36, alive
19	71	Chinese	TS	No	0.5	R/2.5	No	I	No	Or+CT (CHOP)	51, alive
20	60	Chinese	TS	No	1	L/8, R/6	AG	IV	LN	CT (CHOP-E)	19, DOD
21	63	Chinese	TS	No	3	L/10	No	I	NA	NA	NA

年龄：21-79（中位45Y）；

7位患者有B症状（发烧、盗汗和体重减轻）；

18位患者出现单侧睾丸肿块，2位患者为一侧睾丸触痛，仅1位患者为双侧无痛性的肿块；

包块大小2.5-13.3cm（平均6.4cm）；

最初都表现为睾丸肿胀；

临床病史为半个月-6个月；

患者Ann Arbor分期：8位IV期，13位为I/II期

结果:

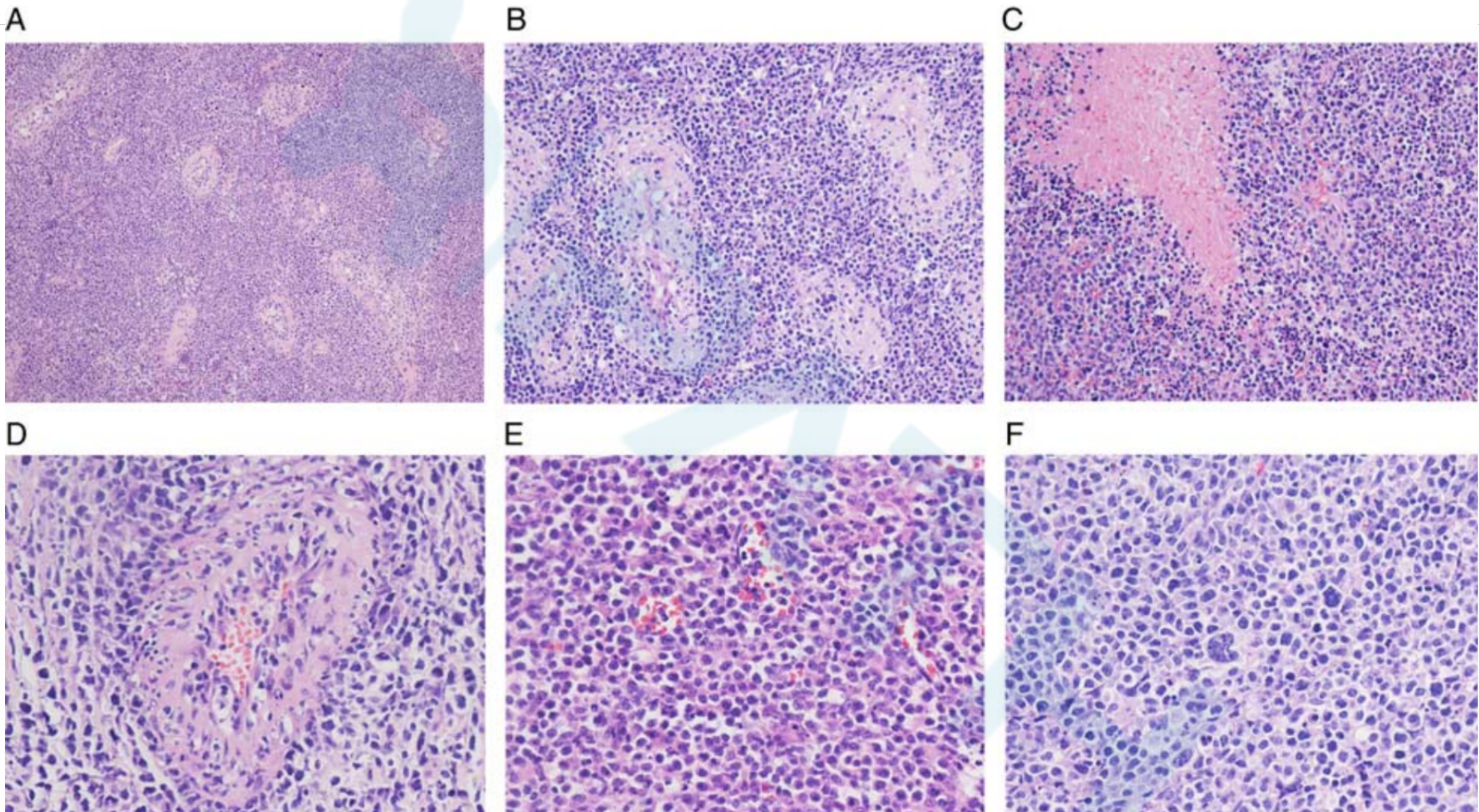
A



B



病理形态



在所有病例的背景中均发现有不同程度的炎症细胞。

免疫组化及原位杂交:

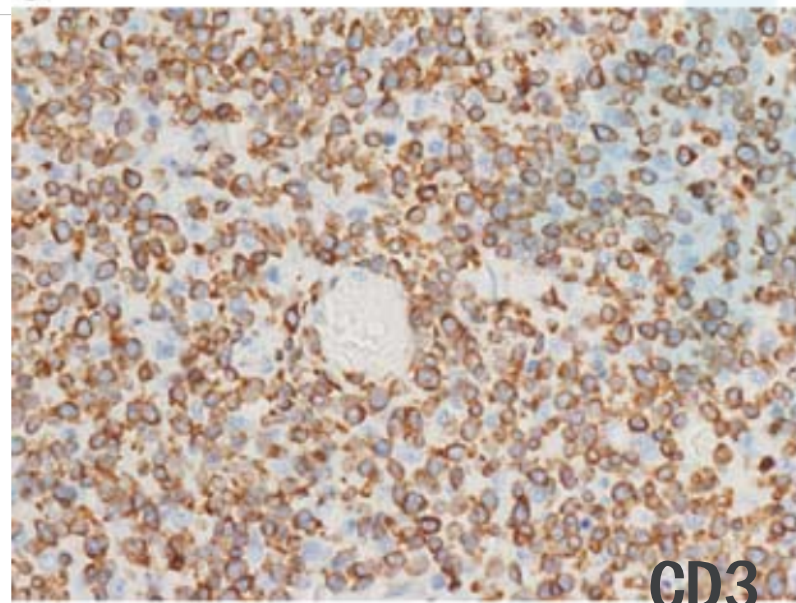
TABLE 2. Immunophenotype and EBV Infection Status of 21 De Novo Testicular Extranodal NK/T Cell Lymphoma

Case#	CD3ε	CD20	CD5	CD56	TIA-1	Granzyme B	Perforin	CD30	Ki67 (%)	EBER
1	+	-	-	+	+	+	+	-	90	+
2	+	+	-	+	+	+	+	-	90	+
3	+	-	-	+	+	+	+	P+	70	+
4	+	-	-	+	+	+	+	-	90	+
5	+	-	NA	+	+	+	NA	-	85	+
6	+	-	-	+	+	+	NA	-	60	+
7	+	-	-	-	+	+	NA	-	80	+
8	+	-	NA	+	+	+	NA	P+	80	+
9	+	-	NA	+	+	+	NA	NA	80	+
10	+	-	-	+	+	+	+	P+	90	+
11	+	-	P+	-	+	+	+	-	70	+
12	+	+	-	+	+	NA	+	-	80	+
13	+	-	-	+	+	NA	NA	-	70	+
14	+	-	-	+	+	+	NA	P+	80	+
15	+	+	-	+	+	NA	NA	-	75	+
16	+	-	-	+	+	+	NA	-	70	+
17	+	-	-	+	+	+	NA	NA	70	+
18	+	-	-	+	+	+	NA	P+	80	+
19	+	-	-	+	+	+	+	NA	60	+
20	+	-	-	+	+	-	+	NA	80	+
21	+	-	NA	+	+	-	+	NA	50	+

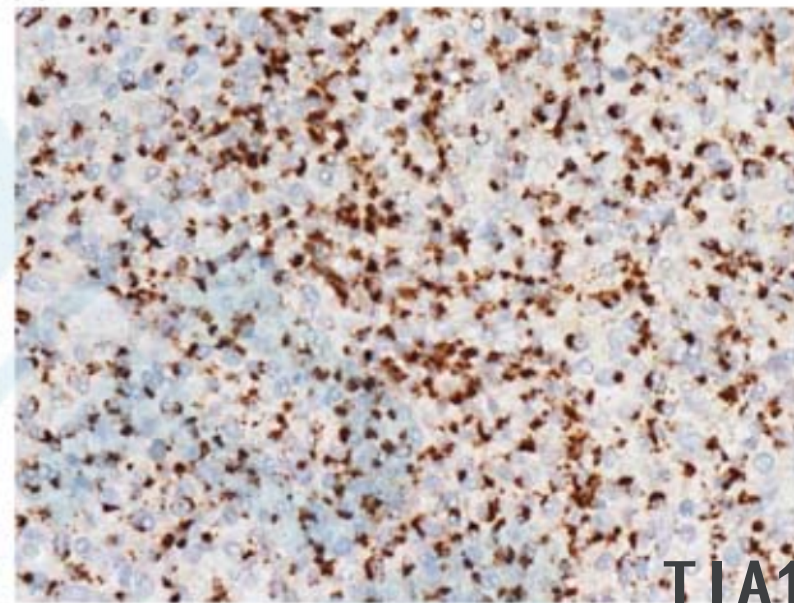
NA indicates not available; P+, partial positive.

所有的病例CD3，EBER都是阳性的；
 细胞毒性标记物至少有一个表达；
 KI-67指数都很高， >50%
 19/21表达CD56；
 CD5几乎都是阴性的；

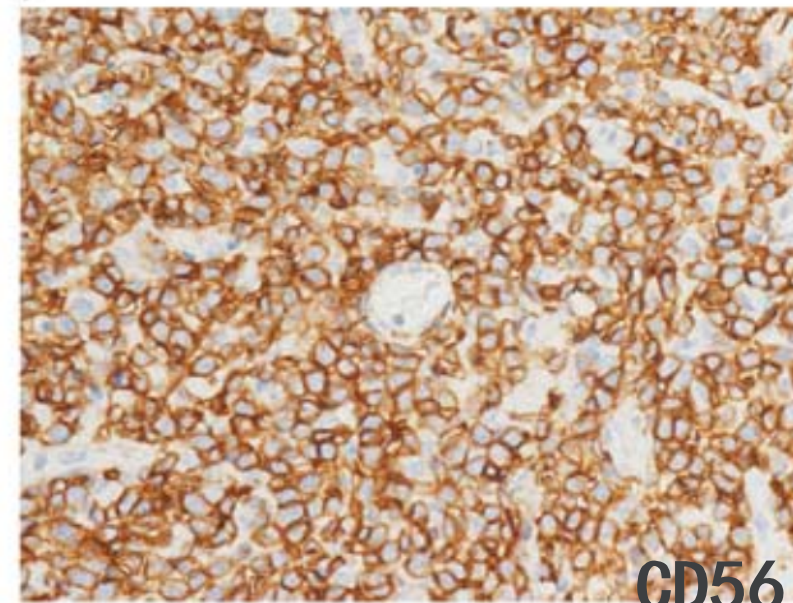
G



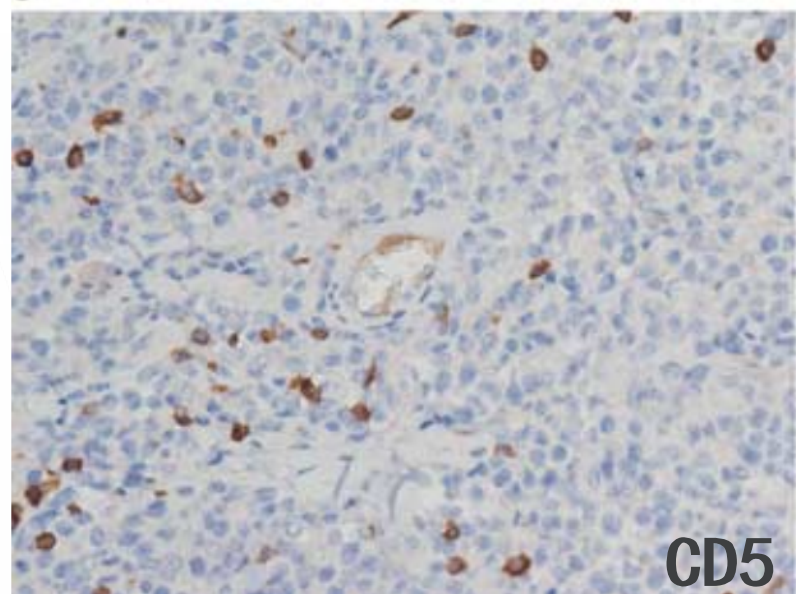
H



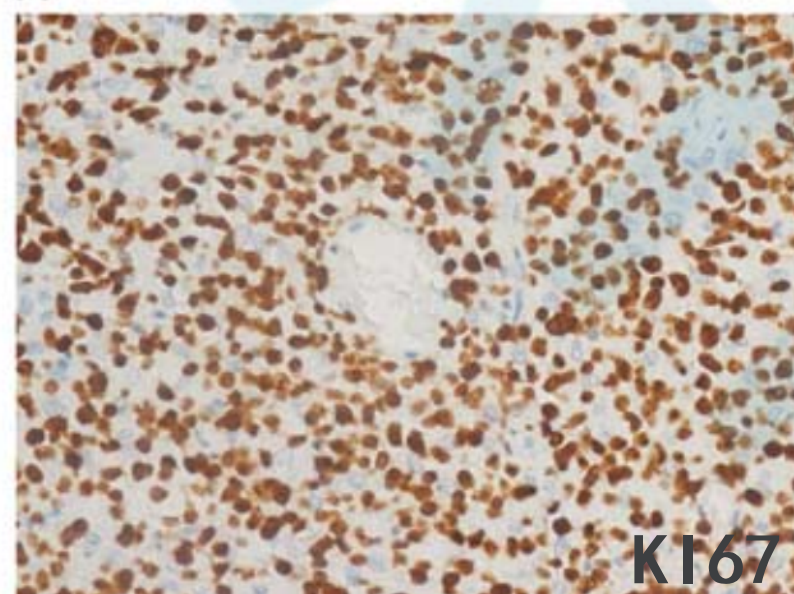
I



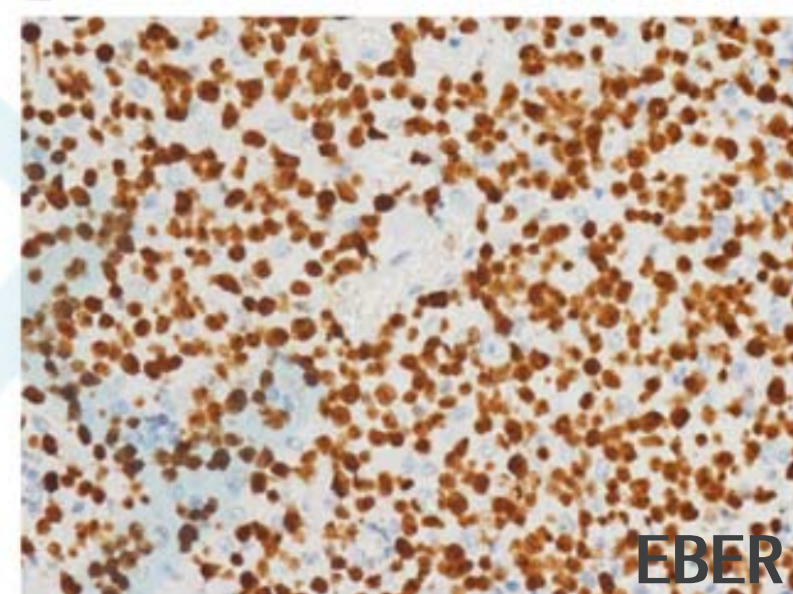
J



K



L



免疫组化及原位杂交:

TABLE 2. Immunophenotype and EBV Infection Status of 21 De Novo Testicular Extranodal NK/T Cell Lymphoma

Case#	CD3ε	CD20	CD5	CD56	TIA-1	Granzyme B	Perforin	CD30	Ki67 (%)	EBER
1	+	-	-	+	+	+	+	-	90	+
2	+	+	-	+	+	+	+	-	90	+
3	+	-	-	+	+	+	+	P+	70	+
4	+	-	-	+	+	+	+	-	90	+
5	+	-	NA	+	+	+	NA	-	85	+
6	+	-	-	+	+	+	NA	-	60	+
7	+	-	-	-	+	+	NA	-	80	+
8	+	-	NA	+	+	+	NA	P+	80	+
9	+	-	NA	+	+	+	NA	NA	80	+
10	+	-	-	+	+	+	+	P+	90	+
11	+	-	P+	-	+	+	+	-	70	+
12	+	+	-	+	+	NA	+	-	80	+
13	+	-	-	+	+	NA	NA	-	70	+
14	+	-	-	+	+	+	NA	P+	80	+
15	+	+	-	+	+	NA	NA	-	75	+
16	+	-	-	+	+	+	NA	-	70	+
17	+	-	-	+	+	+	NA	NA	70	+
18	+	-	-	+	+	+	NA	P+	80	+
19	+	-	-	+	+	+	+	NA	60	+
20	+	-	-	+	+	-	+	NA	80	+
21	+	-	NA	+	+	-	+	NA	50	+

NA indicates not available; P+, partial positive.

B细胞标记（PAX5, CD79a, CD19）均阴性；仅3例有CD20的表达，对其中的两例进行基因重排检测，均显示为TCR重排；

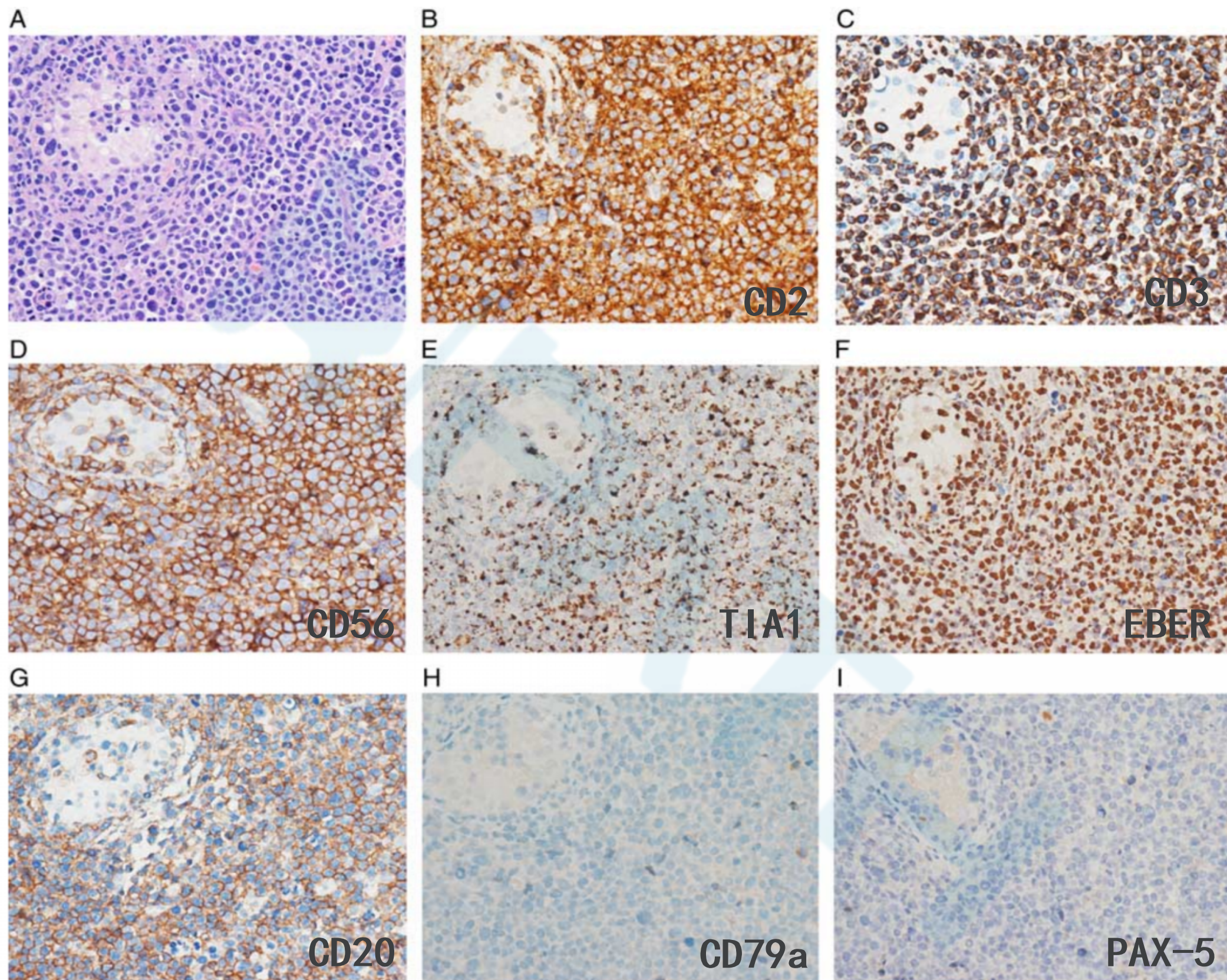


FIGURE 3. Aberrant expression of CD20 in de novo testicular ENKTCL. Dense and diffuse polymorphous population of tumor cells consisting of medium to large sized cells with irregular nuclei (A). Strong and diffuse staining of CD2 (B), CD3 (C), CD56 (D), TIA1 (E), and EBER (F). Aberrant expression of CD20 in tumor cells (G). Tumor cells were negative for CD79a (H) and PAX5 (I).

预后

- 对16/21名患者进行了成功随访，随访时间0.5–87个月；中位随访时间10个月；
- 11/16在随访期间出现睾丸外受累，包括：
 - 肾上腺（31.25%， 5/16）
 - 淋巴结（31.25%， 5/16）
 - 皮肤（25%， 4/16）
 - 骨髓（25%， 4/16）
 - 中枢神经系统（CNS； 12.5%， 2/16）
- 在有生存数据的患者中，11位患者在中位随访时间（10个月）内死于疾病，中位存活时间为15.3个月；
- 2年的OS（总生存期）为34%，I/II期和III/IV期分别为43%和19%；

总结所有病例特点:

TABLE 3. Summary of the Brief Clinicopathologic Features of De Novo Testicular ENKTCL in Present Study and the Literature

Characteristics	Present Study	Literature	Total
Total cases	21	18	39
Median age (range) (y)	44 (21-79)	52 (28-76)	45 (21-79)
Origin (Asian/non-Asian)	21/0	10/2	31/2
Initial presented with testicular swelling (yes/no)	21/0	16/0	37/0
Primary tumor side (left/right/bilateral)	7/13/1	7/6/2	14/19/3
B symptoms (yes/no)	7/14	5/8	12/22
Bone marrow involvement at diagnosis (yes/no)	1/8	0/6	1/14
Ann Arbor stage (I/II vs. III/IV)	13/8	14/2	27/10
Extratesticular involvement during follow-up period (yes/no)	11/5	13/1	24/6
Preferential site of extratesticular involvement			
Adrenal gland (yes/no)	5/11	0/14	5/25
CNS (yes/no)	2/14	1/13	3/27
Bone marrow (yes/no)	4/12	2/12	6/24
Lymph node (yes/no)	5/11	4/10	9/21
Skin (yes/no)	4/12	3/11	7/23
Contralateral testis (yes/no)	1/15	5/9	6/24
Spleen (yes/no)	2/14	4/10	6/24
Immunophenotype			
CD56 (positive/negative)	19/2	16/1	35/3
Aberrant expression of CD20 (yes/no)	3/18	1/17	4/35
Median follow-up (mo)	10 (n = 17)	5.5 (n = 13)	6 (n = 30)
Outcome(died/alive)	11/6	11/2	22/8
Median survival (mo)	15.3	6.8	9.5
2-years OS	34%	0%	23%

- 年龄：21-79（中位45y）
- 种族：亚洲最高发（90.9%）
- 最初伴有睾丸肿胀：37例
- 原发部位：单侧多见, 双侧少见
- B症状：约1/3的患者
- 诊断时骨髓受累：仅1例
- 随访时有睾丸外受累：24例
- 受累部位依次为：淋巴结，皮肤，对侧睾丸，脾，骨髓，肾上腺，CNS
- 免疫组化：有4例出现CD20的异常表达
- 随访和预后：

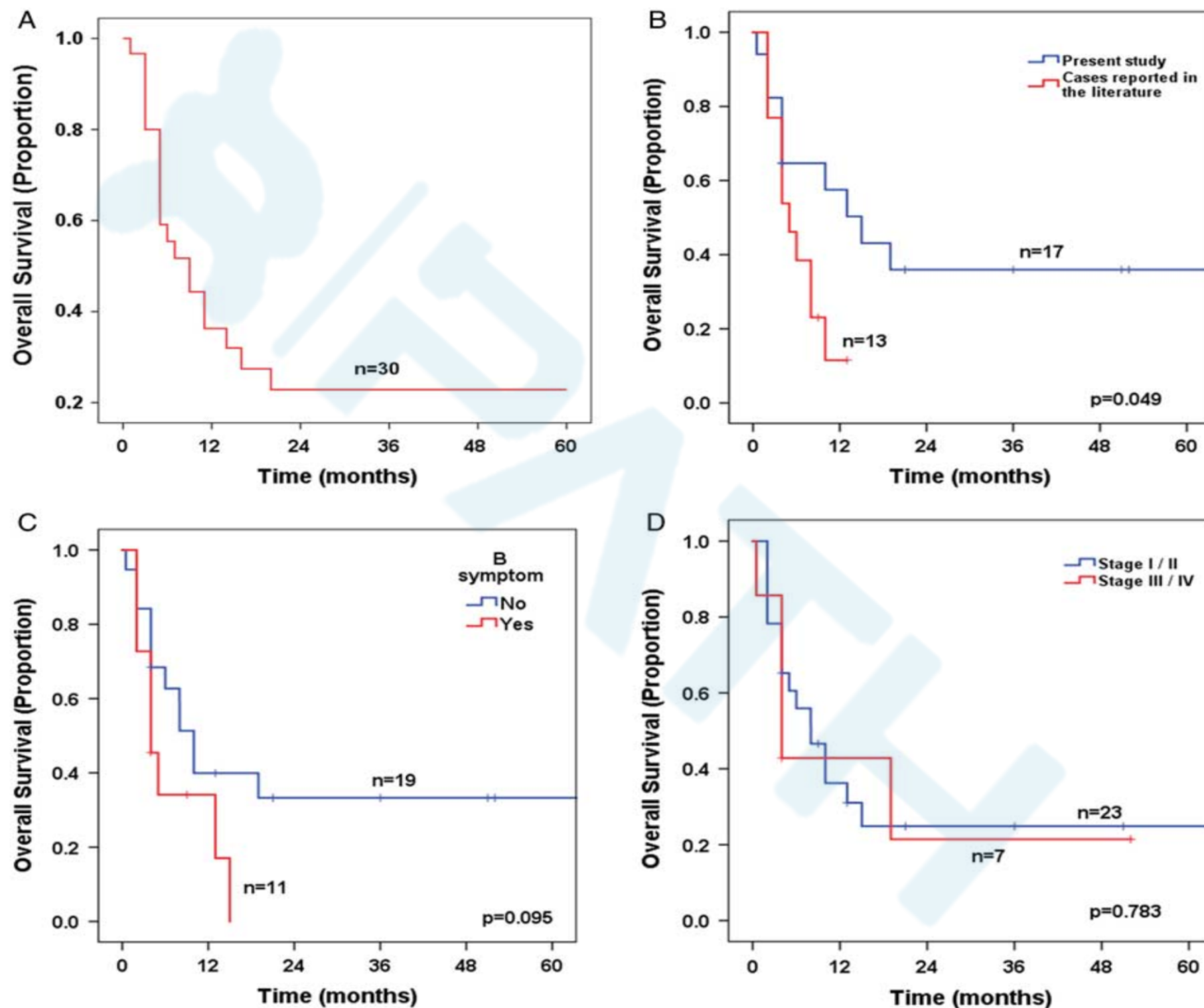
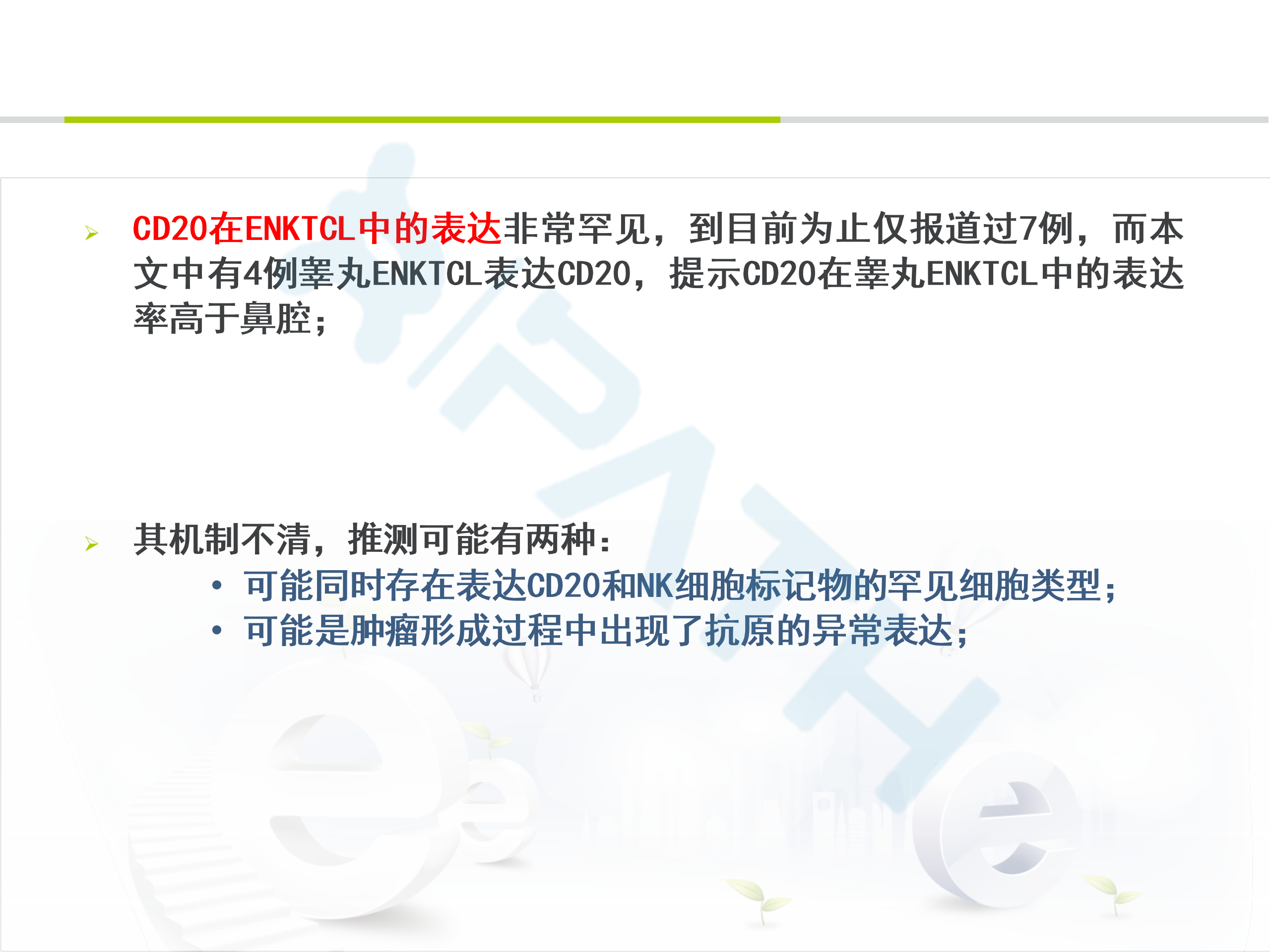


FIGURE 4. OS analysis for patients with de novo testicular ENKTCL. A, Life Table revealed a 2-year OS of 23%. B, Kaplan-Meier curves revealed significantly better OS than those reported previously in the literature. C, Patients that presented with B symptoms showed a trend toward inferior OS. D, No statistical significance was found between patients with Ann Arbor stage I/II and stage III/IV.

讨论

- 睾丸原发性淋巴瘤非常少见，占非霍奇金淋巴瘤的1-2%，占睾丸恶性肿瘤的5%。
- 最常见的病理类型是弥漫大B细胞淋巴瘤（80-98%），罕见类型包括：套细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤和ENKTCL。
- 睾丸ENKTCL极其罕见，到目前这止，仅占有所有ENKTCL的0.72%。之前仅报道过18例，且大多数为个案报道。
- 比较有意思的是，睾丸ENKTCL好发于亚洲人（90.9%），尤其是中国人（78.8%），其次为韩国（9.1%）和日本（3.0%）。

- 睾丸ENKTCL发病中位年龄为45y，较B细胞淋巴瘤(69y)年轻；
- 患者初期临床表现无特殊性，常表现为睾丸肿胀；
- 但有早期播散的倾向，大多数患者（24/30，80%）在随访早期就发生了睾丸外受累（淋巴结、皮肤、对侧睾丸、骨髓、脾脏、中枢神经系统），与睾丸的DLBCL一致；另外，本研究发现**肾上腺也是睾丸ENKTCL容易受累的部位**；
- Annarbor分期被认为是早期鼻腔ENKTCL患者生存的重要因素。然而，睾丸的ENKTCL患者I/II期和III/IV期的OS之间却无统计学意义；

- 
- **CD20在ENKTCL中的表达**非常罕见，到目前为止仅报道过7例，而本文中有4例睾丸ENKTCL表达CD20，提示CD20在睾丸ENKTCL中的表达率高于鼻腔；
 - 其机制不清，推测可能有两种：
 - 可能同时存在表达CD20和NK细胞标记物的罕见细胞类型；
 - 可能是肿瘤形成过程中出现了抗原的异常表达；

总结：

- 睾丸ENKTCL极其罕见，好发于亚洲人（90.9%），发病年龄为21-79y（中位：45y）；
- 发病初期无特征性，常表现为睾丸肿胀；
- 但有早期播散的倾向，常见受累部位为淋巴结、皮肤、对侧睾丸、骨髓、脾脏、肾上腺以及CNS；
- 镜下形态与鼻腔ENKTCL相同：肿瘤细胞弥漫性生长，小至中等大细胞，常伴血管中心性和血管壁破坏以及凝固性坏死；
- 但预后较鼻腔ENKTCL更差，2年生存率仅23%，平均生存期仅9.5个月。



Thank You !
Trống Không !