

中国西南地区老年人 EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床病理特点及预后分析

叶云霞¹, 张文燕¹, 李甘地¹, 刘卫平¹, 刘艳梅¹, 林 莉¹,
廖殷英¹, 郭 嘉¹, 谢春燕², 蒋炜杰³, 刘 莉⁴, 张尚福^{1△}

1. 四川大学华西医院 病理科(成都 610041); 2. 四川省绵阳市中心医院 病理科(绵阳 621000);
3. 四川省简阳市人民医院 病理科(简阳 641400); 4. 成都大学附属医院 病理科(成都 610081)

【摘要】 目的 探讨中国西南地区老年人 EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的临床病理特点及预后相关因素。**方法** 结合组织芯片技术,对 42 例老年人 EB 病毒阳性的 DLBCL 进行回顾性研究,包括临床特点总结、病理形态学复习、免疫组化染色以及预后相关因素分析。**结果** 从 586 例 DLBCL 中筛选出 42 例(7.17%)EB 病毒阳性 DLBCL。患者发病年龄 51~87 岁,中位年龄 62.5 岁,男女之比为 2.23:1。其中 69.05%(29/42)为淋巴结病变;30.95%(13/42)为结外病变,包括脾脏、胃、扁桃体、鼻腔和鼻咽部。其主要临床表现为淋巴结肿大、脾大、肝大、发热、乏力、体质量减轻。组织学亚型中绝大多数(90.48%,38/42)为多形性亚型,少数(9.52%,4/42)为单形性亚型,“星空”现象、血管浸润和肿瘤性坏死分别占 21.43%(9/42)、47.62%(20/42)和 45.24%(19/42)。其免疫表型分析示 CD30、CD5、BCL-2、P53、NF- κ B/P65 的阳性率分别为 52.38%(22/42)、54.76%(23/42)、54.76%(23/42)、87.5%(35/40)和 0%(0/40);35 例(83.33%)为 Hans 分型的 non-GCB 型。获得随访的 23 名患者中有 14 例(60.87%)患者死亡,中位生存时间为 40 个月,总体 5 年生存率为 16.5%。多因素分析显示是否 LDH 升高、具有“星空”现象、肿瘤性坏死、BCL-2 阳性表达与预后有关。**结论** 中国西南地区老年人 EB 病毒阳性 DLBCL 的发生率不低,常见于淋巴结,以多形性组织学亚型多见,LDH 升高、具有“星空”现象和 BCL-2 阳性者预后更差。

【关键词】 老年人 EB 病毒 大 B 细胞 淋巴瘤

A Clinicopathologic and Prognosis Study of Epstein-Barr Virus Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma in West-southern China YE Yun-xia¹, ZHANG Wen-yan¹, LI Gan-di¹, LIU Wei-ping¹, LIU Yan-mei¹, LIN Li¹, LIAO Dian-ying¹, GUO Jia¹, XIE Chun-yan², JIANG Wei-jie³, LIU Li⁴, ZHANG Shang-fu^{1△}. 1. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pathology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China; 3. Department of Pathology, Jianyang People's Hospital, Jianyang 641400, China; 4. Department of Pathology, Chengdu University Affiliated Hospital, Chengdu 610081, China

△ Corresponding author, E-mail: zhangshangfu168@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathologic features, immunophenotype, and the prognosis related factors of Epstein-Barr virus (EBV) positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in west-southern China. **Methods** There were 42 cases of EBV⁺ DLBCL in a total 586 DLBCL, the clinical and pathologic profiles of these patients were evaluated. Immunohistochemical study and in situ hybridization (ISH) of EBER1/2 were performed on formalin fixed tissues by tissue chips. The prognosis related factors were analyzed. **Results** The median age of these 42 EBV⁺ DLBCL patients was 62.5 years. The male-to-female ratio was 2.23:1. The site of occurrence included lymph node (69.05%) and spleen, stomach, tonsil, nasal cavity and nasopharynx. The mostly common initial clinical presentations were non-specific symptoms, such as lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, fever, and fatigue. Morphologically, the majority (90.48%, 38/42) were pleomorphic subtypes and only 4 cases (9.52%) were simplex subtypes. Immunophenotype showed non-GCB type of DLBCL was predominance (83.33%, 35/42) by Hans classification. The expression of CD30, CD5, BCL-2, P53 and NF- κ B/P65 were 52.38%(22/42), 54.76%(23/42), 54.76%(23/42), 87.5%(35/40) and 0%(0/40) respectively. Follow-up data was available in 23(54.76%) patients, 14(60.87%) patients died of the tumor. 5-years overall survival was 16.5%. The median survival time was 40 months. The expression of BCL-2, increased LDH level and

starry-sky morphologic character were associated with a poor prognosis. **Conclusion** EBV positive DLBCL is not uncommon. Most lesions locate in lymph nodes. Pleomorphic histologic subtype is predominant. The tumor has worse prognosis with increased LDH level, starry-sky morphologic character and BCL-2 expression.

【Key words】 Elderly Epstein-Barr virus Large B-cell Lymphoma

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤最常见的类型,根据临床特征、病理形态学、免疫表型和分子遗传学特点,可将DLBCL分为不同的变异型或亚型。在2008版WHO关于淋巴造血组织肿瘤分类中,将老年人EB病毒阳性DLBCL作为非特指DLBCL的一个新的变异型,该变异型具有与其它DLBCL变异型/亚型不同的形态学和生物学特征。目前国内外对该淋巴瘤亚型的大宗病例报道甚少,本研究对四川大学华西医院病理科2002~2013年病理诊断的老年人EB病毒阳性DLBCL进行回顾性分析和总结,旨在进一步认识该病在我国(尤其是西南地区)的发病情况、临床病理特点、免疫表型、治疗及预后情况,为进一步研究积累资料。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2002年1月至2013年6月在四川大学华西医院经病理活检或手术切除组织确诊为DLBCL、患者年龄大于50岁、无免疫缺陷病史且病变石蜡组织块保存良好的DLBCL 586例。诊断和组织学分型根据WHO(2008版)淋巴造血组织肿瘤分类的标准。收集临床资料包括年龄、性别、病程和主要症状(包括有无发热、消瘦、盗汗等B症状)、实验室检查[如血常规、乳酸脱氢酶(LDH)等生化指标]以及治疗情况。临床分期采用Ann Arbor分期系统。采用国际预后指数(IPI)和美国东部肿瘤协作组织(ECOG)体力状态评分评估患者状态。所有患者通过电话访问形式进行随访,随访截止于为2013年12月31日,随访时间为2~105月。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制作 病例收集完成后,用特定模具制作大小为40 mm×30 mm×10 mm的载体蜡块,并用组织芯片制备仪的打孔针制备间距为1.5 mm、直径为1.0~1.2 mm、深度为4 mm的孔,设计成9×7阵列。行样本HE染色切片形态学观察,确定1~3个代表性的病变区域,并标记于组织切片和相应待测石蜡组织块上。用采样针从已标记的样本蜡块中获取直径为1.0~1.2 mm的石蜡组织条,将其压入载体蜡块。选取人鼻咽癌与神经内

分泌癌组织的石蜡组织块分别作为阳性和阴性对照,左上角留一空白孔作为定位标识。

1.2.2 EB病毒编码的小分子mRNA(EBER1/2)原位杂交检测 准备组织芯片石蜡块的4 μm厚连续切片。采用FITC标志的针对EBER1/2 RNA的肽核酸探针(购自Novocastra公司)进行原位杂交。桥接辣根过氧化物酶标志的抗地高辛抗体(DIG-HRP),DAB-辣根过氧化物酶显色系统。实验所用物品均用0.1%的焦碳酸二乙酯(DEPC)水灭RNA酶处理。以EBER1/2阳性的鼻咽癌组织为阳性对照,以PBS代替探针为空白对照。以10个高倍视野细胞核呈棕黄色的细胞平均数≥20%为阳性。

1.2.3 组织形态学观察 两名有经验的病理医生根据WHO(2008版)淋巴与造血组织肿瘤分类标准,对每例的HE染色组织学切片进行形态学复习,重点观察“星空”现象、血管浸润和肿瘤性坏死,并进行形态学分型。

1.2.4 免疫组织化学检测 抗体:CD20、CD3ε、MUM-1、BCL-2(购自Dako公司),BCL-6、P53、CD5、CD30(购自迈新公司),NF-κB/P65(购自Cell Signaling公司),CD10、Ki-67(购自中杉金桥)。采用Envision法或Elivision法,行DAB显色,苏木素对比染色。以PBS替代一抗作为空白对照,已知阳性组织切片为阳性对照。根据Hans等^[1]提出的分型标准将老年人EB病毒阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤分为生发中心B细胞(GCB)型和非生发中心B细胞(non-GCB)型。①GCB表型为CD10⁺/BCL-6⁺/MUM-1⁻、CD10⁺/BCL-6⁻/MUM-1⁻或CD10⁻/BCL-6⁺/MUM-1⁻。②non-GCB表型为CD10⁻/BCL-6⁺/MUM-1⁺、CD10⁻/BCL-6⁻/MUM-1⁺或CD10⁻/BCL-6⁻/MUM-1⁻。结果以10个高倍视野阳性细胞数平均数≥30%为阳性,以<30%为阴性。

1.2.5 统计学方法 生存曲线绘制采用乘积极限法(Kaplan-Meier法),单因素生存分析采用对数秩检验(log-rank法),α=0.05。多因素生存分析采用Cox比例风险回归,以单因素分析结果中P<0.2的因素为协变量,患者状态和生存时间为因变量,采取逐步前进法进行回归分析,α=0.05。

2 结果

2.1 基本情况

共筛选出 EBER1/2 阳性病例 42 例(7.17%),其中淋巴结病变 29 例(69.05%),结外病变 13 例(30.95%),包括脾脏 7 例、胃 3 例,以及扁桃体、鼻腔和鼻咽部各 1 例。

2.2 临床特征

42 例患者中,男性 29 例(69.05%),女性 13 例(30.95%);发病年龄 51~87 岁,平均 64.7 岁,中位年龄 62.5 岁。病程为 2 d~108 月,中位病程 3 月。主要临床表现为淋巴结肿大、脾大、肝大、发热、乏力、消瘦,其中表现 B 症状者 12 例(60%)。实验室检查发现:贫血 7 例(38.89%),胆红素升高 3 例(16.67%),白蛋白降低 10 例(55.56%),血清 LDH 升高 11 例(61.11%)。有 18 例患者进行了 Ann Arbor 分期和 IPI 评分,其中 33.33%例(6/18)为 II 期,66.67%(12/18)为 III 期~IV 期;83.33%(13/18)为 IPI 评分 0~2 分,27.77%(5/18)为 3~5 分。23 例患者经 ECOG 体力状态评分显示 5 例(21.74)为 0 分,18 例(78.26%)为 1 分。

2.3 病理组织学特征

90.48%(38/42)为多形性亚型,形态学表现为混合增生的大的转化细胞、浆细胞、浆母细胞、大淋巴样细胞和 R-S 样细胞,9.52%(4/42)为单形性亚型呈相对单一的大淋巴样细胞。肿瘤细胞,21.44%(9/42)以免疫母细胞样细胞为主,胞质嗜碱性,核大,核膜明显,可见一个大的中位嗜碱性核仁;19.05%(8/42)以中心母细胞样细胞为主,瘤细胞较大,胞质中等,细胞核圆形或卵圆形,可见 2~4 个嗜碱性小核仁;超过半数的病例(59.52%,25/42)为混合性中心母细胞样和免疫母细胞样肿瘤细胞,23.81%(10/42)肿瘤细胞呈浆细胞样分化。“星空”现象、血管浸润和肿瘤性坏死分别占 21.43%(9/42)、47.62%(20/42)和 45.24%(19/42)病例。

2.4 免疫表型特征

42 例老年人 EBV 阳性 DLBCL 肿瘤细胞呈 CD20、CD10、BCL-6、MUM-1、CD5、CD30、P53、NF- κ B/P65、BCL-2 的阳性表达率分别为 100%(42/42)、7.14%(3/42)、64.29%(27/42)、66.67%(28/42)、54.76%(23/42)、52.38%(22/42)、87.50%(35/40)、0%(0/40)和 54.76%(23/42),Ki-67 指数阳性率 20%~95%,中位数 67.5%。42 例患者中,35 例(83.33%)为 non-GCB 型,其中 22 例

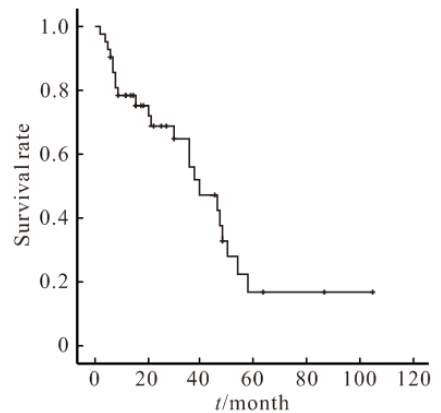
(62.86%)为 CD10⁻/BCL-6⁺/MUM-1⁺表型、5 例(14.29%)为 CD10⁻/BCL-6⁻/MUM-1⁺、8 例患者(22.86%)为 CD10⁻/BCL-6⁻/MUM-1⁻。7 例患者(16.67%)为 GCB 型,表型呈 CD10⁺/BCL-6⁺/MUM-1⁻、CD10⁺/BCL-6⁻/MUM-1⁻和 CD10⁻/BCL-6⁺/MUM-1⁻者分别为 1 例、2 例和 4 例。P53 在 GCB 型和 non-GCB 型中的表达分别为 83.33%(5/6)和 88.24%(30/34),余 2 例因组织太小,已无足够石蜡组织。

2.5 治疗方案

本组 42 例患者中 26 例(61.90%)有治疗资料。其中,10 例(38.46%)行化疗,化疗方案以 CHOP 或 R-CHOP 方案为主;2 例(7.69%)行单纯手术切除治疗;7 例(26.92%)行手术切除加化疗;7 例(26.92%)未接受任何治疗。

2.6 随访结果和生存分析

42 例患者有 23 例(54.76%)获得长期随访,随访时间 2~105 月,5 年总体生存率为 16.5%(附图),中位和平均生存时间分别为 40 和 43.9 个月。其中 23 例随访患者中 14 例(60.87%)死亡,死亡病例生存时间为 2~38 月。



附图 42 例老年人 EBV 阳性的 DLBCL 的生存曲线

Fig Overall survival curve of 42 cases of EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly

对年龄、性别、B 症状、LDH、贫血、胆红素升高、白蛋白降低、ECOG 评分、IPI 指数、Ann Arbor 分期、浆细胞样分化、“星空”现象、血管浸润、肿瘤性坏死以及 CD5、CD30、P53、BCL-2、BCL-6、CD10、MUM-1 等免疫标志的表达行单因素预后分析发现后,血清 LDH 水平升高、具有“星空”现象、瘤细胞表达 BCL-2 的患者预后较差(表 1)。多因素生存分析(表 2)以单因素分析结果中 $P < 0.2$ 的因素(LDH、ECOG 评分、“星空”现象、肿瘤性坏死、BCL-2、BCL-6)为协变量,患者状态和生存时间为因变量

发现 LDH 水平、“星空”现象、肿瘤性坏死、BCL-2 为老年人 EBV 阳性 DLBCL 生存状态相关因素。

表 1 老年人 EB 病毒阳性 DLBCL 患者单因素分析

Table 1 EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly single factor analysis

Analysis index	The average survival (month)	The median survival (month)	1-year survival (%)	5-year survival (%)	P	χ^2
Serum LDH					0.031	4.627
Normal (n=6)	88.7	—	83.3	83.3		
Increased (n=11)	22.4	16	54.5	11.4		
Starry-sky morphologic character					0.000	13.911
Negative (n=33)	50.6	47	87.6	20.2		
Positive (n=9)	16.8	8	44.4	0.0		
Necrosis					0.157	2.004
Negative (n=23)	34.2	38	78.3	0.0		
Positive (n=19)	59.5	48	78.0	43.2		
BCL-2 expression					0.001	11.932
Negative (n=19)	58.2	50	89.5	26.8		
Positive (n=23)	23.7	21	68.6	0.0		

表 2 老年人 EB 病毒阳性 DLBCL 患者多因素分析 (Cox 比例风险回归模型)

Table 2 EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly multiple factors analysis (Cox proportional hazards regression model)

	B	SE	Wald	df	P	RR	95%CI
Increased LDH level	3.316	1.165	8.099	1	0.004	27.560	2.808-270.507
BCL-2 expression	-2.472	0.670	13.630	1	0.000	0.084	0.023-0.314
Starry-sky morphologic character	-2.456	0.637	14.872	1	0.000	0.086	0.025-0.299
Necrosis	1.535	0.610	6.323	1	0.012	4.641	1.403-15.353

B; Partial regression coefficient; SE; Standard error; RR; Relative risk; CI; Confidence interval

3 讨论

老年人 EBV 阳性 DLBCL 作为年龄相关的 EBV 相关淋巴组织增殖性疾病是由 Oyama 等^[2]在 2003 年首先报道,在 2008 版造血和淋巴组织肿瘤 WHO 分类中被定义为患者年龄超过 50 岁(中位年龄 71 岁),且缺乏继发于免疫缺陷、器官移植、免疫性疾病或其它淋巴瘤等病史的免疫修复,并与 EBV 相关的 B 细胞克隆性增殖。须排除已经定义的 EBV 相关淋巴组织增生性病变(如传染性单核细胞增多症、浆母细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿等)。该亚型较 EBV 阴性 DLBCL 具有侵袭性更强的临床进程^[2, 3]。其发病机制与随着年龄增大 T 细胞反应减低所致的对 EBV 的免疫监控缺失有关^[4]。如同其它 EBV 相关淋巴组织增生性病变一样,老年人 EBV 阳性 DLBCL 的发生率同样具有地区性差异。DLBCL 中 EBV 检出率在亚洲为 8%~10%^[5, 6],墨西哥为 7%^[7];高于 Hoeller^[8]的 3.1%和德国^[7]的 2%。但随后天津地区^[9]以及和台湾地区^[10]的报道则分别为 3.8%和 3.9%。本研究为 7.17%,略低于中国广东地区的 9.64%^[11],与传统上认为的 EBV 相关淋巴组织增生性病变在亚洲发生率较高

保持一致。

本组患者发病中位年龄 62.5 岁,低于 WHO 定义中的 71 岁,接近墨西哥病例的 66 岁^[12]。但台湾地区^[10]和德国所报道的中位年龄则分别为 75 岁和 77 岁^[12]。本组病例同样表现为淋巴结肿大、脾大、肝大、发热、乏力、消瘦等临床症状,有 B 症状的占 60%。多数为 Ann Arbor 分期的 III 期~IV 期。可见贫血(38.89%)、胆红素升高(16.67%)、白蛋白降低(55.56%)和血清 LDH 升高(61.11%)。相比而言^[13],本组患者 IPI 指数及 ECOG 体力状态评分偏低。单因素预后分析发现血清 LDH 升高患者的生存率低于 LDH 正常患者组($P < 0.05$)。Cox 回归方程也提示患者 LDH 水平升高为危险因素,死亡风险是 LDH 水平正常患者的 27.56 倍。

早期的文献报道仅 1/3 的老年人 EBV 阳性 DLBCL 病变局限于淋巴结,而大部分病例(70%)累及结外(胃、肺、扁桃体、皮肤)^[3, 5]。近年越来越多的报道以病变发生在淋巴结常见,本组病例也以结内病变居多(69.05%)。本组多数病例(90.48%, 38/42)的形态学表现为多形性亚型,仅 9.52%(4/42)为单形性亚型。二者与临床预后无统计学差异^[3]。大片“地图状”肿瘤性坏死这一老年人 EBV

阳性 DLBCL 中相对具有特征的形态学改变^[13]可见于本组 45.24%(19/42)病例。单因素预后分析和 Cox 回归方程分析表明“星空”现象、肿瘤性坏死为老年人 EBV 阳性 DLBCL 生存状态相关因素。“星空”现象回归系数为负值,据其风险比提示形态学无“星空”现象为保护性因素,死亡风险较形态学有“星空”现象患者小。肿瘤性坏死回归系数为正值,具有肿瘤性坏死的患者比不具有肿瘤性坏死的患者的死亡风险小。血管浸润等形态学特征没有预后意义。

老年人 EBV 阳性 DLBCL 除了表达 CD20 和 CD79a 等 B 细胞标志外,常常表达 IRF4/MUM1,不表达 CD10 和 BCL-6^[13]。但本组病例仅 14.29%(5/42)为该表型,大多数患者(62.86%,22/42)为 CD10⁻/BCL-6⁺/MUM-1⁺表型。绝大多数患者(83.33%,35/42)符合 Hans 分型的 non-GCB 型,16.67%(7/42)为 Hans 分型的 GCB 型。其中 Bcl-6 阳性表达率为 64.29%,有别于广东地区报道的 14.6%^[11]。

作为一种抗凋亡因子,BCL-2 在 B 细胞的发育和分化中起到重要作用。文献报道^[1]BCL-2 在 DLBCL 中常呈高表达(30%~60%),特别是在 non-GCB 型 DLBCL 中明显扩增、表达上调,且预后较差^[14],其机制可能与化疗耐药有关^[15,16]。本研究发现本组老年人 EBV 阳性 DLBCL 的 BCL-2 表达较高(54.76%,23/42);其中 21 例为 non-GCB 型,且生存分析结果也提示 BCL-2 可能是老年人 EBV 阳性 DLBCL 的预后指标之一。既往认为 BCL-2 是 NF- κ B 通路下游的靶基因,non-GCB 型 DLBCL 也见 NF- κ B 的异常活化并致预后差,故推测 non-GCB 型 DLBCL 中 BCL-2 蛋白的高表达可能系 NF- κ B 的异常激活所致。但本组病例无一表达 NF- κ B,并不支持该假设。

CD5 是一种 T 细胞标志,可见于胎儿脾、脐带血及正常成人外周血中 5%~10%的 B 细胞^[15,16],作为配体与表面免疫球蛋白重链可变区相互作用,发挥维持、选择或扩大正常自身免疫或转化 B 细胞的作用。研究显示^[17-21]原发 CD5 阳性 DLBCL 多为老年人,平均年龄>65 岁,且女性高发;超过半数患者有 B 症状及血清 LDH 水平升高,临床分期多为晚期;呈侵袭性过程,常伴有结外多部位的累及,结外最常累及的部位是骨髓;80%以上属于 Hans 分型 non-GCB 型;中位生存时间为 12 月~3 年,5 年生存率仅 17%。本组 CD5 阳性病例高达 54.76%(23/42);但男性高于女性(3.6:1),中位年

龄 66 岁(51~86 岁);绝大多数(82.62%,19/23)为 Hans 分型 non-GCB 型;阳性患者与阴性患者间生存差异没有统计学意义($P=0.847$),与文献报道有所不同。

CD30 阳性 DLBCL 多为 non-GCB 型,但预后较好,可能是 DLBCL 的一种独立亚型。Kuze 等^[5]在高达 92%的 EBV 阳性 DLBCL 中检测到 CD30 的表达。Hu 等^[22]的检出率为 42%(8/19),重要的是 CD30⁺EBV⁺DLBCL 患者的预后差于 CD30⁺EBV⁻DLBCL 者,提示 EBV 的预后意义权重大于 CD30。本组病例 CD30 阳性率为 52.38%,与上述报道一致。

最新的研究表明^[23]P53 表达是 DLBCL 独立于细胞来源的预后因素,阳性表达者预后差。本组病例 P53 表达率高达 89.74%,但在 GCB 型和 non-GCB 型中均高,尚无预后意义。

老年人 EBV 阳性 DLBCL 的诊断有赖于临床病史、形态学、免疫表型检测、EBER1/2 原位杂交和必要时的克隆性分析。其鉴别诊断包括反应性病变和其它亚型淋巴瘤。重点需鉴别的反应性病变是老年人 EBV 再活化所致的传染性单核细胞增多症,其 EBV 相关非典型反应性淋巴组织增生^[24]的形态学特点与年轻患者的传染性单核细胞增多症组织学相似。难以区分时可行克隆性检测。需鉴别的淋巴组织肿瘤包括:老年人经典性霍奇金淋巴瘤^[25]、淋巴瘤样肉芽肿(二者在临床、形态学、免疫表型等方面均有重叠)^[26],以及浆母细胞淋巴瘤^[27,28]。

老年人 EBV 阳性 DLBCL 临床上最常用的治疗方案是 CHOP 和 R-CHOP 化疗,但治疗效果差,总体生存率低。中位生存时间大约为 24 个月。本组患者的总体 5 年生存率为 16.5%,中位生存时间 40 个月。

综上所述,老年人 EBV 阳性 DLBCL 在中国西南地区发生率不低,在常规外检诊断中需引起重视,并注意与老年人经典性霍奇金淋巴瘤鉴别。该肿瘤常见于淋巴结,大多数为多形性组织学亚型,Hans 分型以 non-GCB 亚型居多,预后差,肿瘤细胞高表达 P53、不表达 NF- κ B。现有的预后分析表明:血清 LDH 升高、具有“星空”现象、BCL-2 表达对预后评估具有指导意义;与非特指 DLBCL 不同的是,CD5 和 CD30 的表达没有预后意义。

参 考 文 献

- of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 2004;103(1):275-282.
- 2 Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, *et al.* Senile EBV⁺ B-cell lymphoproliferative disorders; a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*, 2003;27(1):16-26.
- 3 Oyama T, Yamamoto K, Asano N, *et al.* Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group; a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*, 2007;13(17):5124-5132.
- 4 Lages CS, Suffia I, Velilla PA, *et al.* Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol*, 2008;181(3):1835-1848.
- 5 Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, *et al.* The characteristics of Epstein-Barr virus (EBV)-positive diffuse large B-cell lymphoma; comparison between EBV(+) and EBV(-) cases in Japanese population. *Jpn J Cancer Res*, 2000;91(12):1233-1240.
- 6 Park S, Lee J, Ko YH, *et al.* The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2007;110(3):972-978.
- 7 Adam P, Bonzheim I, Fend F, *et al.* Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphomas of the elderly. *Adv Anat Pathol*, 2011;18(5):349-355.
- 8 Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, *et al.* Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum Pathol*, 2010;41(3):352-357.
- 9 Pan Y, Meng B, Zhang H, *et al.* Low incidence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly in Tianjin, northern China. *Leuk Lymphoma*, 2013;54(2):298-303.
- 10 Chang ST, Lu YH, Lu CL, *et al.* Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time. *J Clin Pathol*, 2014;67(4):326-332.
- 11 徐方平, 刘艳辉, 庄恒国等. 老年人EB病毒阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床病理特征. *中华病理学杂志*, 2011;40(9):616-621.
- 12 Hofscheier A, Ponciano A, Bonzheim I, *et al.* Geographic variation in the prevalence of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly; a comparative analysis of a Mexican and a German population. *Mod Pathol*, 2011;24(8):1046-1054.
- 13 Wong HH, Wang J. Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Leuk Lymphoma*, 2009;50(3):335-340.
- 14 Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, *et al.* MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures; a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*, 2013;121(20):4021-4031.
- 15 Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, *et al.* Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000;403(6769):503-511.
- 16 Hermine O, Haioun C, Lepage E, *et al.* Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*, 1996;87(1):265-272.
- 17 Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, *et al.* Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2010;21(10):2069-2074.
- 18 Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, *et al.* CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma; a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. *Ann Oncol*, 2011;22(7):1601-1607.
- 19 Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, *et al.* De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma; a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*, 2002;99(3):815-821.
- 20 Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, *et al.* De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma; results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*, 2008;93(8):1195-1202.
- 21 Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, *et al.* CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol*, 2008;19(11):1921-1926.
- 22 Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, *et al.* CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature; a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, 2013;121(14):2715-2724.
- 23 Xie Y, Bulbul MA, Ji L, *et al.* p53 expression is a strong marker of inferior survival in de novo diffuse large B-cell lymphoma and may have enhanced negative effect with MYC coexpression; a single institutional clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol*, 2014;141(4):593-604.
- 24 Kojima M, Kashimura M, Itoh H, *et al.* Epstein-Barr virus-related reactive lymphoproliferative disorders in middle-aged or elderly patients presenting with atypical features. A clinicopathological study of six cases. *Pathol Res Pract*, 2007;203(8):587-591.
- 25 Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, *et al.* Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders; comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*, 2009;113(12):2629-2636.
- 26 Roschewski M, Wilson WH. EBV-associated lymphomas in adults. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012;25(1):75-89.
- 27 Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, *et al.* Plasmablastic lymphomas of the oral cavity; a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 1997;89(4):1413-1420.
- 28 Dong HY, Scadden DT, de Leval L, *et al.* Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients; an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol*, 2005;29(12):1633-1641.