

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.016

原发性子宫大 B 细胞淋巴瘤一例报告及文献复习*

陈芳 段华 王克杨 辛乐 成九梅[△]

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心 北京 100006)

摘要 目的:总结原发性子宫恶性淋巴瘤的临床表现、影像及病理学特点,以期提高对原发性子宫恶性淋巴瘤的认识及诊治水平。**方法:**通过 PubMed、万方、维普、中国知网数据库检索 2001 年 1 月至 2019 年 12 月报道的原发性子宫恶性淋巴瘤的文献,结合首都医科大学附属北京妇产医院收治的 1 例原发性子宫大 B 细胞淋巴瘤的病例资料,对此类患者临床表现、影像及病理学特点、治疗方案及预后进行总结。**结果:**患者女,64 岁,发现盆腔肿物半月伴有绝经后阴道流血,盆腔 CT 提示:宫体与宫颈局部巨大团块状软组织密度灶,宫底及宫体上段可见内膜。宫腔镜下组织活检病理:(宫内物)符合低分化恶性肿瘤,结合免疫组化结果,诊断原发性子宫大 B 细胞淋巴瘤。行开腹全子宫及双侧附件、大网膜及腹膜后淋巴结清扫术,术后接受 CHOP 方案化疗六程,现治疗后随访 17 月,未发现复发。**结论:**原发性子宫恶性淋巴瘤极少见,组织学上以大 B 细胞淋巴瘤为主,临床表现缺乏特异性。最终需要结合免疫组化确诊。该疾病恶性程度高,治疗上以根治性手术联合化疗为主,预后较差。

关键词:淋巴瘤;子宫;恶性;手术治疗

中图分类号:R737.33;R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)19-3683-04

Primary Uterine Large B Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review*

CHEN Fang, DUAN Hua, WANG Ke-yang, XIN Le, CHENG Jiu-mei[△]

(Department of Gynecological Minimally Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100006, China)

ABSTRACT Objective: To improve the diagnosis and treatment of primary uterine malignant lymphoma. **Methods:** The literature on primary uterine malignant lymphoma reported from January 2001 to December 2019 was searched by PubMed, Wanfang Med Online, VIP data base and China National Knowledge Infrastructure, and combined with a primary disease admitted to Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital affiliated to Capital Medical University. Case data of uterine large B-cell lymphoma were summarized, and the clinical manifestations, imaging and pathological features, treatment options and prognosis of these patients were summarized. **Results:** A 64 years old female, complaint with vaginal bleeding after menopause, pelvic CT prompt: cervical and lower uterine segment was invaded by massive soft tissue, the fund of the uterus and the endometrial was normal. Hysteroscopic biopsy confirmed as primary uterine large B cell lymphoma. Dissection of the whole uterus and bilateral annexes, omentum and retroperitoneal lymph node was done, complied with CHOP chemotherapy postoperatively for six courses. **Conclusion:** Primary uterine malignant lymphoma is extremely rare. Its histopathology mainly consists of B-cell lymphoma with high degree of malignancy. Radical surgery is the main treatment and chemotherapy is supplemented. The prognosis of such diseases is poor.

Key words: Lymphoma; Uterus; Malignant; Surgical treatment

Chinese Library Classification(CLC): R737.33; R733 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3683-04

前言

淋巴瘤是一种起源于淋巴结或其他淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,淋巴瘤的原发部位是影响其临床生物学行为、治疗及预后的重要因素。原发结外淋巴瘤约占 25%^[1],常见部位包括:胃肠道、肝脏、脾脏、骨骼和中枢神经系统。原发于子宫的恶性淋巴瘤临床极为罕见,发病率小于 1%,且以原发性宫颈淋巴

瘤为主,原发宫体淋巴瘤更少见。本文报道 1 例经宫腔镜检查取材确诊的累及宫颈及宫体的原发性子宫大 B 细胞淋巴瘤,同时检索和回顾国内外相关文献,对原发性子宫恶性淋巴瘤的临床特点进行分析,以提高对此病诊断及治疗的认知。

1 临床资料

患者 64 岁,因“体检发现盆腔肿物半个月,阴道出血 2 天

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81802742)

作者简介:陈芳(1982-),女,硕士研究生,主要研究方向:妇科内镜,E-mail: chenfang820918@163.com

△ 通讯作者:成九梅(1967-),女,硕士研究生,主任医师,主要研究方向:妇科内镜,E-mail: chengjiumei@vip.sina.com

(收稿日期:2020-02-28 接受日期:2020-03-23)

"于2017年10月25日入院。既往体健,孕3产1,1980年自娩一活婴,1986年药物流产两次。初潮16岁,月经规律,7年前自然绝经,绝经后无阴道流血,自诉定期妇科检查无异常发现。半月前体检超声提示:盆腔内囊性回声,大小 $12\times 8.2\times 7.8$ cm,边界清晰,内见密集点状回声,宫腔显示不清,与囊性回声分界不清,未见异常血流信号,双卵巢未显示。入院前5日行盆腔MRI检查。见图1、图2。

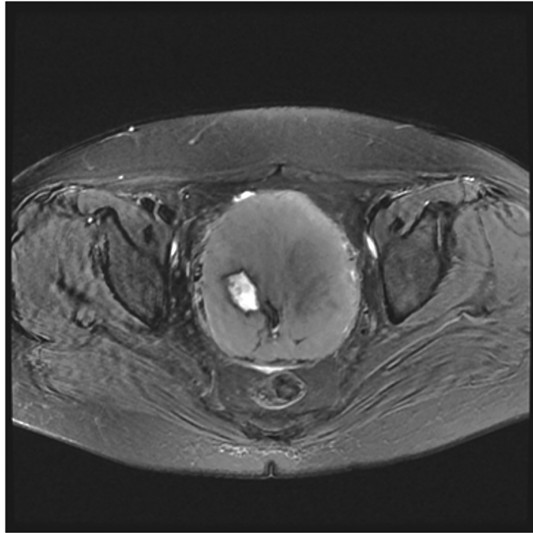


图1 MRI(平扫)轴位 T2WI/FS 肿瘤较大,内部信号大致均匀,见明显囊变坏死灶及出血

Fig.1 The tumor was large and the internal signals were roughly uniform. Significant cystic necrosis and bleeding were seen

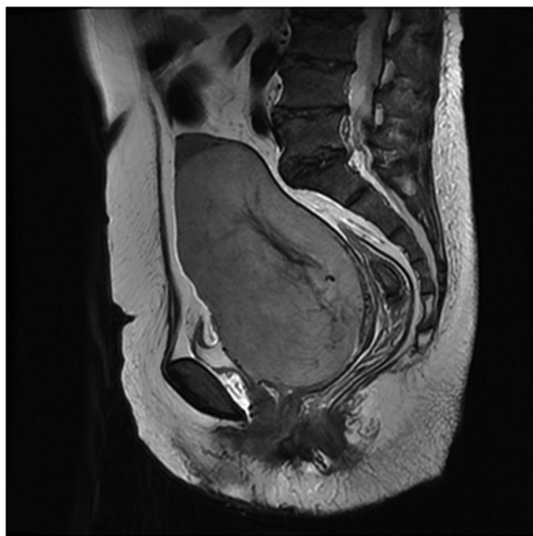


图2 MRI(平扫)矢状位 T2WI 肿瘤累及整个子宫下段及宫颈,仅可见残存宫底

Fig.2 The tumor involved the entire lower uterus and the cervix, with only the remaining uterine floor visible

宫体与宫颈分界不清,局部见一巨大团块状软组织密度灶,边界清,轮廓较规整,大小 $9.7\times 7.4\times 13$ cm,密度均匀,紧邻病灶前上方见宫底及部分宫体上段,范围 $5.9\times 3.3\times 1.5$ cm,中央见内膜厚0.5 cm,病灶下方见阴道结构,宫颈轮廓不清,直肠及膀胱受压,双侧附件区及膀胱腔内未见异常密度灶,双侧

盆壁内侧髂血管旁及腹股沟区见数个小淋巴结,盆腔未见积液。入院2天前出现阴道流血多于月经量数倍,未见组织物排除,无腹痛、发热等不适。入院体检:一般情况良好,贫血貌,全身浅表淋巴结未见肿大,腹部略膨隆,肝脾未触及。妇科查体:宫颈膨大,外口无组织物堵塞,见活动性出血,子宫增大如孕14周大小,下段宽阔,质中,活动欠佳,双附件未及异常。血常规:血红蛋白78 g/L,白细胞、血小板及淋巴细胞大致正常。乳酸脱氢酶539 IU/L。肝肾功能正常。2017年10月26日行宫腔镜检查,见:宫深15 cm,宫颈管及宫腔下段形态失常,内充满悬浮均匀乳白色组织,未见正常内膜组织,因宫腔深大,镜体未能到达宫底。超声监护下吸出大量乳白色胶冻样组织。病理结果见图3。

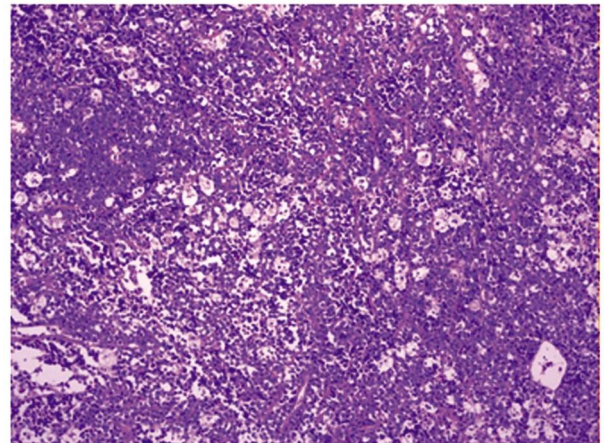


图3 镜下见小圆细胞弥漫性浸润(HE, $\times 100$)

Fig.3 Microscopically seen diffuse infiltration of small round cells (HE, $\times 100$)

(宫内物)镜下肿瘤细胞似淋巴细胞样,弥漫片状分布,肿瘤细胞体积中等偏小,细胞质少、核形多样,呈圆形多边形或不规则形,并可见曲折核,染色质凝集,核分裂多见。符合低分化恶性肿瘤,免疫组化:ER(-),PR(-),Ki67(局部约90%+),p53(+),p16(-),EMA(-),CK7(-),CK18(-),WT1(-),CD10(-),Fli-1(+),CD99(-),LCA(+),CD3(-),PAX5(+),CD20(+),CgA(-),SYN(-),NSE(+),Actin(+),CyclinD1(-),MLH1(+),MLH2(+),MLH6(+),PMS2(+).结合免疫组化结果,诊断原发性宫颈及宫体大B细胞淋巴瘤。宫腔镜检查病理明确后给予输血纠正贫血,并实施开腹全子宫、双附件、大网膜及腹膜后淋巴结清扫术,术中见:子宫增大如孕14周大小,质软饱满,表面光滑未见破溃口,宫体与膀胱后壁粘连,双卵巢及输卵管未见明显异常。腹膜后淋巴结未触及肿大。术后病理结果:送检全子宫可见肿瘤浸润,肿瘤弥漫分布,无明显特殊排列,细胞中等偏小,细胞质少,核形多样,较一致,其间可见残留子宫内腺体以宫体上段较多,部分区域间质硬化;双侧盆腔淋巴结未见转移(左侧盆腔0/12,右侧盆腔0/14),支持术前诊断。术后患者回当地接受CHOP方案(长春地辛3 mg,环磷酰胺0.8 g,表柔比星80 mg,甲泼尼龙80 mg)化疗6程,化疗期间患者骨髓抑制、消化道反应剧烈,经营养支持及促骨髓增生治疗后,症状逐渐改善并完成全部化疗疗程。化疗结束后至今随访17个月,患者目前生存状态良好,2月前随访,查全身浅表淋巴结未见肿大,

血常规大致正常,盆腹腔超声及胸片检查无异常。

2 讨论

非霍奇金淋巴瘤是淋巴结或结外淋巴组织的免疫细胞肿瘤,来源于淋巴细胞或组织细胞的恶变。结外淋巴瘤主要发生在胃肠道、肝脏、脾脏、皮肤及骨骼等,原发于女性生殖系统的恶性淋巴瘤 (Primary femal egenital system lymphoma, PFGSL) 较为少见,发病率约 1%~1.5%,且以卵巢淋巴瘤居多^[2-5]。原发性子宫淋巴瘤更为罕见,仅占结外淋巴瘤的 0.5%,女性生殖系统恶性肿瘤的 0.1%^[6-7]。原发性子宫恶性淋巴瘤病因尚不明确。在发病机制上, PFGSL 可能来源于滤泡中心后转化的外周 B 细胞,与慢性炎症反应、免疫功能缺陷、EB 病毒感染或 HIV 感染等有关^[8-12]。

原发性子宫恶性淋巴瘤好发于 40 多岁的成年女性,80% 发生于绝经前期^[13,14],其临床表现缺乏特异性,可表现为腹部包块、不规则阴道出血及白带异常增多等,与子宫其他恶性肿瘤难以区分。目前为大多数学者接受的诊断标准包括^[15]:(1)初诊时肿瘤位于子宫;(2)全身检查未发现有其他部位肿瘤存在;(3)外周血检查无白血病或淋巴瘤依据;(4)6 个月内无远处器官受累;(5)既往无淋巴瘤病史;(6)虽有其他部位受累,但子宫病变显著,仍可视为原发。文献报道原发性子宫恶性淋巴瘤绝大多数位于宫颈,累及宫体者少见,有学者^[16-21]总结超声及盆腔 CT、MRI 影像显示:原发性子宫恶性淋巴瘤子宫内腺体/宫颈粘膜线常不受累及,多表现为受压或推移,这也是原发性子宫恶性淋巴瘤与其他子宫恶性肿瘤鉴别的重要特征之一。本例患者术前盆腔 MRI 也提示宫颈显示不清,肿物上方可见残存的宫底及宫体上段,且其间可见内膜,符合子宫恶性淋巴瘤最易侵及宫颈、但较少侵及粘膜层的特点,但该患者 MRI 影像提示大部分子宫下段同时受累,此类情况临床报道极少。

原发性子宫恶性淋巴瘤的诊断需要依靠组织学病理,诊断性刮宫及宫颈细胞学检查具有一定的价值,但是对于多数病例而言,因为病变主要位于子宫肌层及宫颈粘膜下间质,很少侵犯子宫体及宫颈管内膜,故刮宫及宫颈刮片不易采集到肿瘤细胞,阳性率较低。Au^[22]等回顾 31 例宫颈淋巴瘤患者,仅 2 例 (6.5%)宫颈涂片见到异常淋巴细胞,而 44%患者宫颈涂片完全正常。因本例患者术中见整个宫腔下段及宫颈管内膜均受累,其内充满病变组织,故组织标本相对容易获得。原发性子宫恶性淋巴瘤镜下表现为小圆细胞弥漫性浸润,仅凭光镜下 HE 染色形态学很难做出正确诊断,容易与子宫内膜间质肉瘤、粒细胞肉瘤、小圆细胞肿瘤等混淆,大体标本切除后需经多项免疫组织化学检查才能确诊,所以在鉴别这类肿瘤时免疫组织化学起着非常重要的作用^[23-25]。

原发性子宫恶性淋巴瘤恶性程度高、预后差,其预后与病理类型、临床分期关系密切,病理类型以弥漫大 B 细胞型多见,此型是恶性淋巴瘤发病最多的一型,占非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%,侵袭性较高^[26-29]。由于原发性子宫恶性淋巴瘤总体发生率低,治疗上尚缺乏系统性研究,但一经发现应尽早治疗。治疗方案根据组织类型和临床分期综合决定,包括:(1)手术治疗:包括全子宫、双附件、大网膜切除以及腹膜后淋巴结清扫术;(2)化疗:术后辅助以化学治疗,以 COP 和 CHOP 方案疗效较

好;(2)放疗:淋巴瘤对放疗较敏感,术后放疗可以减少复发率,延长生存时间,但是不同文献^[30,31]对放疗化疗的疗效评价不一。有文献报道,手术化疗结合放疗等综合处理后,原发性宫颈恶性淋巴瘤预后相当良好,5 年生存率可达 89%^[32],而原发宫体的恶性淋巴瘤预后相对较差,文献报道中位生存期为 19.6 个月^[33]。该患者疾病同时累及宫颈及宫体,且免疫组化结果中 Ki67 局部高达 90%+,提示恶性淋巴细胞增殖活跃,即使接受了规范的根治性手术及术后补充化疗,预后仍较差。

综上所述,原发性子宫恶性淋巴瘤极为少见,病因不清且临床表现无特异,组织病理上以大 B 细胞淋巴瘤为主,恶性程度高,预后较差。子宫内膜及宫颈粘膜线的完整性是鉴别子宫原发性淋巴瘤与其他子宫体恶性肿瘤的重要特征之一,由于其镜下表现为无特异性的小圆细胞浸润,因此免疫组化在诊断中起到重要作用。治疗上以根治性手术为主,化疗为辅,但缺乏系统研究,需要进一步探讨。

参考文献(References)

- [1] Roopa Hariprasad, MBBS DGO, Lalit Kumar, et al. Primary uterine lymphoma: Report of 2 cases and review of literature [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 195: 308-313
- [2] Ganovska A, Kovachev S. Non-Hodgkin's lymphoma of the female genital system- a literature review [J]. Akush Ginekolo, 2015, 54(3): 17-23
- [3] LenosS, MagalhaesE, SousaV, et al. Primary endometrial B-cell lymphoma: case report[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2008, 29(6): 656-658
- [4] Olde Scholtenhuis MA, Bakker RW, Blaauwgeers JL. Non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract. A five case series[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 104(1): 49-51
- [5] 李亚军, 朱曦, 周辉. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤研究最新进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, (1): 8-11
- [6] 蒋学风, 杨开选, 彭芝兰, 等. 生殖系统原发性非霍奇金淋巴瘤的临床病理特征和免疫表型检测 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(4): 222-226
- [7] 张桂萍, 廖颖, 李祖茂. 女性生殖系统肿瘤 9529 例病理资料分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(14): 2364-2367
- [8] Pham DC, Guthrie TH, Ndubisi B. HIV-associated primary cervical non-Hodgkin's lymphoma and two other cases of primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 204-206
- [9] 马水清, 白春梅, 黄惠芳, 等. 原发性子宫和阴道非霍奇金淋巴瘤[J]. 中国妇产科临床杂志, 2005, 6(2): 118-121
- [10] 孙财, 桑威, 徐开林. miRNAs 与 B 细胞淋巴瘤[J]. 临床荟萃, 2017, (12): 1037-1040
- [11] 王志敬, 朱德茂, 罗海军, 等. 子宫原发性血管内大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(12): 1401-1403
- [12] 王志敬, 张娜, 罗海军, 等. 子宫原发性结外 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(06): 469-472
- [13] Polat Dursun, Murat Gultekin, Gü rkan Bozdog, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature [J]. Gynecologic Oncology, 2005, (98): 484-489
- [14] 慕庆玲, 夏宝国, 栗少红, 等. 子宫体原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(03): 238-240
- [15] Russell VL, Jeffrey M, Gregory N. Non-Hodgkin's Lymphoma Involving the Gynecologic Tract: A Review of 88 Cases[J]. Advances in

- Anatomic Pathology, 2001, 8(4): 200-217
- [16] 诸一吕, 钱海峰, 沈健. 原发性子宫淋巴瘤的 MRI 诊断[J]. 现代实用医学, 2012, 24(9): 1038-1039
- [17] 李强, 原韶玲, 陈晶. 原发性子宫淋巴瘤超声及临床病理特征[J]. 中华医学超声杂志, 2013, 10(10): 849-852
- [18] Sugimoto Michiko, Koyama Koichi, Ichimura, et al. Comparison of MR imaging features of uterine neuroendocrine carcinoma and uterine malignant lymphoma[J]. Abdominal radiology (New York), 2019, 44(10): 3377-3387
- [19] 叶琼玉, 罗振东, 张宝芳, 等. 子宫淋巴瘤的影像学表现分析并文献复习[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(02): 189-191
- [20] 王晋, 罗红, 宋清芸, 等. 原发性女性生殖系统淋巴瘤的超声表现[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(05): 596-601
- [21] 孙斌, 李晓春, 李江. 子宫非霍奇金淋巴瘤超声表现 1 例[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(01): 76
- [22] Au WY, Chan BC, Chung LP, et al. Primary B-cell lymphoma and lymphoma-like lesions of the uterine cervix [J]. Am J Hematol, 2003, 73(3): 176-179
- [23] 余燕青, 熊一峰, 梅金红. 3 例子宫体原发性非霍奇金淋巴瘤的临床病理观察[J]. 重庆医学, 2016, 46(14): 1927-1930
- [24] 王聪, 袁长吉, 何华, 等. 151 例原发结外非霍奇金淋巴瘤的临床病理特点及预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 11(36): 858-862
- [25] 林慧, 陈佳菁, 张冲冲, 等. 子宫血管内大 B 细胞性淋巴瘤 1 例报道[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(09): 706-708
- [26] 任晓冰, 吴云琴, 陈维, 等. 原发性子宫体恶性淋巴瘤临床病理分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 18(4): 308-310
- [27] 刘璐, 李月红, 王玉荣, 等. 原发性子宫及双侧附件弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(12): 957-958
- [28] Roberts Maureen E, Cottrill Hope M. A case of primary cervical lymphoma in a patient with abnormal uterine bleeding [J]. Gynecologic oncology reports, 2018, 26: 105-107
- [29] Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the cutaneous variant[J]. Br J Haematol, 2004, 127(2): 173-183
- [30] O mari - A laoui H, Keb dani T, B enjaaf ar N, et al. Non -Hodgkin's lymphoma of the uterus: apropos of 4 cases and review of the literature[J]. Cancer Radiother, 2002, 6: 39-45
- [31] Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina: A clinical pathologic analysis of 27 cases [J]. Cancer, 1984, 53: 2530-2545
- [32] 毛建英, 姚晓燕, 盛陈卓娅. 原发性子宫内膜非霍奇金淋巴瘤临床病理分析[J]. 现代实用医学, 2010, 22(9): 1034-1035
- [33] 吴小华, 张志毅, 张延, 等. 原发性子宫体淋巴瘤[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(2): 122-123

(上接第 3702 页)

- [22] 陈伟, 胡中南, 童钊君, 等. 通窍活血汤对青中年突发性耳聋患者的疗效及血液流变学变化分析[J]. 中医药信息, 2019, 36(1): 45-48
- [23] 陈培栋, 房利勤. 红花注射液和注射用红花黄色素药理作用研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 308-310
- [24] Franz BKG, Patuzzi R, Wraight CJ, et al. Measuring dynamic Eustachian tube function using tympanometry in a pressure chamber: the effect of nasal betahistine application [J]. J Laryngol Otol, 2019, 133(7): 580-587
- [25] 高燕, 袁鲁亮, 郑鹏, 等. 红花黄色素联合贝那普利对早期糖尿病肾病患者肾功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(22): 4333-4336
- [26] 李欣, 苏茜. 前列地尔对老年突发性耳聋患者血清学及血液流变学指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3461-3464
- [27] 赖奕静, 廖泽飞, 王耿杰. 红花黄色素对胸腔镜食管癌根治术后早期并发症发生率的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3282-3285
- [28] 孙晓曙, 韩斌. 红花黄色素联合低相对分子质量肝素预防骨科术后下肢深静脉血栓形成[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(2): 231-232
- [29] Zhang L, Zhou Z, Zhai W, et al. Safflower yellow attenuates learning and memory deficits in amyloid β -induced Alzheimer's disease rats by inhibiting neuroglia cell activation and inflammatory signaling pathways[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(3): 927-939
- [30] Yang XW, Li YH, Zhang H, et al. Safflower Yellow regulates microglial polarization and inhibits inflammatory response in LPS-stimulated Bv2 cells [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(1): 54-64