

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.019

## 3 例子宫体原发性非霍奇金淋巴瘤的临床病理观察

余燕青,熊一峰,梅金红<sup>△</sup>

(南昌大学第一附属医院病理科,江西南昌 330000)

**[摘要]** **目的** 探讨 3 例原发于子宫体非霍奇金淋巴瘤(NHL)临床病理特点。**方法** 收集 3 例原发于子宫体 NHL 的临床病理资料,采用免疫组织化学方法标记肿瘤细胞,按最新 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类进行组织学分型,并与子宫其他疾病进行鉴别诊断。**结果** 3 个病例均以异常阴道排液或出血为首发症状就诊,临床及病理都误诊为子宫常见疾病。子宫标本组织病理显示:病例 1 肿瘤细胞表达 CD3、CD56 及 TiA-1 等抗原,且 EBV 病毒表达阳性,支持 NK/T 细胞淋巴瘤的诊断。病例 2 和病例 3 肿瘤细胞表达 B 细胞特异抗原标记 CD20 等,肿瘤细胞体积为淋巴细胞的 3 倍,增殖指数高,支持弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的诊断。**结论** 3 例病例镜下肿瘤细胞似淋巴细胞样,弥漫浸润于子宫内膜及肌壁间,与子宫内间质肉瘤等难以鉴别,需借助免疫组织化学方法进行确诊及鉴别诊断。

**[关键词]** 淋巴瘤,非霍奇金;子宫肌层;子宫内膜;子宫肿瘤;病例报告;免疫组织化学

**[中图分类号]** R364.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)14-1927-04

## The clinical and pathological diagnosis of three cases of uterine corpus primary NHL

Yu Yanqing, Xiong Yifeng, Mei Jinhong<sup>△</sup>

(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss pathological features of three cases of uterine primary NHL(non Hodgkin's lymphoma). **Methods** The clinical and pathological data of 3 cases of NHL were collected. Immunohistochemical method was used to label the tumor cells. Their histological types were classified by the latest WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, and then differential diagnosis with other uterus diseases was offered. **Results** Three cases were presented with abnormal vaginal bleeding or ejecting as the first symptom, which was easily misdiagnosed as common diseases of the uterus in preliminary clinical and pathological diagnosis. Histopathology of general uterus specimens demonstrated that case one expressed CD3, CD56, TiA-1 and so on, and detected EBV virus cells expression, which supported the diagnosis of NK/T cell lymphoma. Another two cases expressed B cell-specific markers(CD20) and so on, and these tumor cells volume was 3 times larger than that of lymphocyte. These tumor cells had high proliferation index and supported diffuse large B-cell lymphoma diagnosis. **Conclusion** The tumor cells are like lymphocytes. We infiltrate endometria and myometrium, which is difficult to identify from endometria stromal sarcoma and other tumors, and need to use immunohistochemistry(IHC) for definitive diagnosis and differential diagnosis.

**[Key words]** lymphoma, non-Hodgkin; myometrium; endometrium; uterine neoplasms; case reports; immunohistochemistry

原发于女性生殖系统的结外淋巴瘤(primary female genital system lymphoma, PFGSL)非常罕见,据统计占女性恶性淋巴瘤的 0.15%<sup>[1]</sup>。其中以卵巢多发,发生于子宫体的非霍奇金淋巴瘤(NHL)非常少见<sup>[2-4]</sup>。子宫体淋巴瘤临床表现与子宫内膜癌、子宫内膜间质肿瘤及宫颈癌等相似,且 B 超检查难以区分这些肿瘤,故极易误诊。在活检或术中送检标本中,苏木素-伊红(HE)染色下肿瘤细胞分布及形态并无特异性,与子宫内膜间质肿瘤非常相似,仅凭 HE 形态无法确诊,且子宫内膜间质肿瘤较淋巴瘤多发,故病理医师常考虑子宫内间质肿瘤,难以想到淋巴瘤的诊断,经常在手术切除子宫大体标本后行免疫组织化学检查才得以确诊。本文报道 3 例原发于子宫体的 NHL,1 例为结外结外 NK/T 细胞淋巴瘤,2 例为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),并复习有关文献,探讨其临床病理特征、诊断与鉴别诊断等,进一步为临床病理提供了有价值的诊断及鉴别资料。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2007 至 2016 年间 3 例原发于子宫体 NHL,发病年龄 20~80 岁。

**1.1.1 病例 1** 女,36 岁,已婚,孕 2 产 2,剖宫产史 1 次。因

阴道异常排液 1 个月余,伴轻微下腹压痛,于当地医院检查,B 超示:(1)宫腔内液性暗区,考虑积血,建议复查;(2)双侧附件未见明显异常。后行刮宫术送检宫内组织,当地病理活检结果显示宫腔恶性肿瘤,考虑:(1)子宫内间质肉瘤;(2)透明细胞癌;(3)转移性腺癌。为进一步诊治转入本院,病理会诊考虑子宫内间质细胞肿瘤,故行手术切除子宫及双侧附件及大网膜。术中见子宫前位,子宫均匀性增大如孕 5 个月大小,形态尚规则,活动度差,双侧附件外观无明显异常,大网膜细颗粒样结节。术中送血性腹水,腹水病理回报示:(1)腹水中发现大量非上皮恶性肿瘤细胞;(2)考虑为非霍奇金型恶性淋巴瘤细胞。检查见大量弥漫分布的异型幼稚淋巴细胞,核形不规则,明显增大、深染,部分核边缘切迹或凹陷,偶见凸起,见图 1。

**1.1.2 病例 2** 女,45 岁,孕 2 产 1,乙型肝炎病史 20 余年,既往有宫外孕史。因阴道不规则出血 2 个月余,量少。门诊拟“子宫平滑肌瘤”收治入院。专科情况:外阴已婚已产式,阴道通畅,阴道内可见 10 cm×9 cm×9 cm 暗红色坏死样组织,宫颈暴露不清,子宫前位,触诊不清。B 超示宫颈处异常回声,考虑占位,建议结合其他检查;子宫肌层异常回声,考虑肌瘤,不排除宫颈占位累及所致。腹腔镜探查可见子宫前位,约

17 cm×15 cm×15 cm, 均匀性增大, 表面多处紫蓝色斑块; 双侧输卵管充血, 左侧卵巢稍大, 见子宫内膜异位样囊肿, 直径 2 cm, 右侧卵巢正常大小。盆腔腹膜充血、水肿。经阴道检查, 阴道内肿瘤约 10 cm×7 cm×7 cm, 与宫颈关系密切。取部分阴道内肿瘤送术中冰冻, 术中诊断首先考虑子宫内膜间质来源病变, 富于细胞性平滑肌瘤不能完全除外, 最终结果待石蜡切片及免疫组织化学检查。遂行全子宫+双侧输卵管+左侧卵巢切除术。

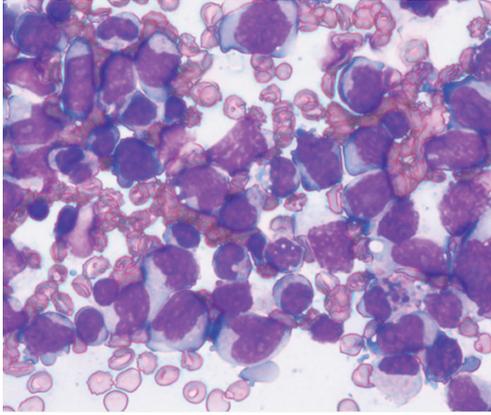


图 1 病例 1 细胞涂片 (瑞氏-吉姆萨染色, ×1 000)

1.1.3 病例 3 女, 79 岁, 孕 8 产 6, 人流 2 次。因绝经后阴道流血 3 个月余在诊断为“子宫内膜癌”收治入院。B 超示子宫内膜异常改变, 性质待定。双侧附件区未见异常改变。于全身麻醉下行腹腔镜手术, 术中见子宫前位, 增大约 6 cm×5 cm×5 cm, 子宫前壁固定于膀胱后壁, 形态尚规则, 活动度可。子宫后壁可见 1 个大小 3 cm×4 cm 圆形赘生物, 表面呈灰白色, 质中, 未见包膜, 宫腔内膜增厚。双侧卵巢萎缩, 输卵管粘连于卵巢表面。取宫腔赘生物送术中冰冻, 术中诊断小圆细胞恶性肿瘤, 具体分型待石蜡及免疫组织化学检查。遂行全子宫切

除+双侧附件切除术。

1.2 方法 标本经 4% 中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 常规 HE 染色, 光镜观察。免疫组织化学采用 SP 法。本文所用抗体及试剂 (CD3、CD4、CD20、CD79a、TiA-1、CD56、CK、CD10、SMA、Bcl-2、mum-1、DES、Ki-67 等抗体) 均购自福州迈新生物技术有限公司。

2 结 果

2.1 巨检 3 个大体标本均可见子宫体积增大, 其中病例 1 子宫明显增大, 大小约 18.0 cm×12.0 cm×9.0 cm, 宫腔深度 10.0 cm, 内膜光滑, 厚度不足 0.1 cm, 肌壁弥漫增厚, 厚 3.0~4.0 cm, 肌壁见多切面切开, 切面灰白色, 均质状, 质韧性, 未见明显肿块; 宫颈未见明显异常; 双侧附件均有增大, 卵巢大小约 5.0 cm×2.5 cm×2.0 cm, 切面灰白, 质韧, 输卵管直径达 1.0 cm。病例 2 腹腔镜术后送检破碎子宫, 大小共 20.5 cm×18.5 cm×2.5 cm, 部分区见子宫内膜, 厚 0.1 cm, 肌壁增厚, 未见明显肿块; 另见较多游离条索状及结节状组织, 切面灰白灰红, 质嫩; 附件未见明显异常。病例 3 见子宫轻度增大, 大小 7.0 cm×6.5 cm×3.0 cm, 宫深 4.0 cm, 内膜厚 0.1 cm, 宫腔后壁见一突起, 大小 4.6 cm×3.7 cm×2.0 cm, 切面灰白, 质嫩。肌壁厚 1.7 cm, 肌壁间未见明显肿块。宫颈及附件未见明显异常。

2.2 镜检 病例 1: 镜下肿瘤细胞弥漫片状分布, 浸润内膜及肌壁间, 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 (图 2、3)。宫颈、双侧附件及双侧宫旁均可见肿瘤细胞累及 (图 4、5)。病例 2 及病例 3: 镜下肿瘤细胞均呈弥漫片状分布, 细胞中等偏大, 可见少许红染细胞质, 细胞核圆形或不规则形, 胞界不清, 核分裂易见, 局灶瘤组织间可见残存的子宫内膜腺体, 瘤细胞向肌壁间浸润性生长 (图 6、7)。

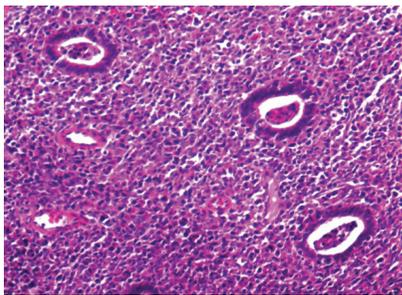


图 2 病例 1 子宫内膜组织 (HE, ×200)

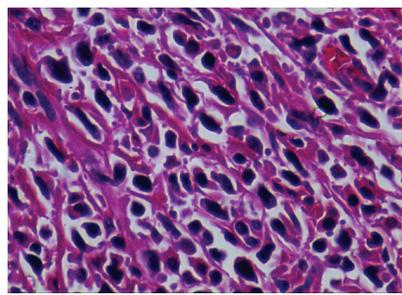


图 3 病例 1 肿瘤细胞形态 (HE, ×400)

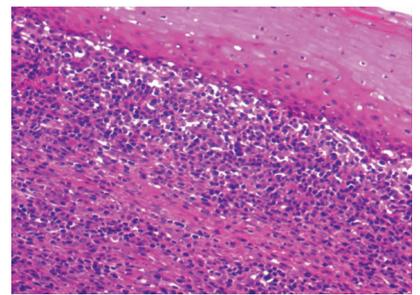


图 4 病例 1 宫颈组织 (HE, ×100)

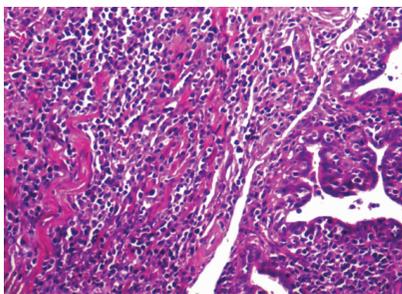


图 5 病例 1 输卵管组织 (HE, ×100)

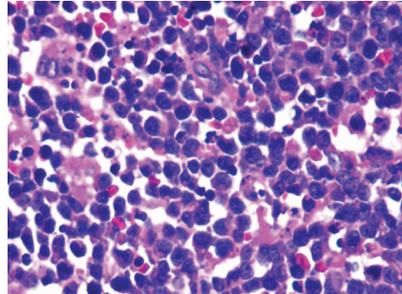


图 6 病例 2 肿瘤细胞形态 (HE, ×400)

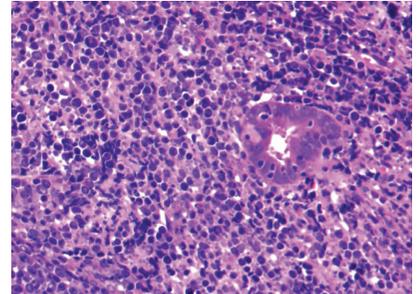


图 7 病例 2 子宫内膜组织 (HE, ×200)

表 1 3 例患者肿瘤细胞免疫标记物表达情况

免疫组织化学指标	CD20	CD79a	CD3	CD4	BCL-2	BCL-6	CD10	CD56	KI-67 增殖指数	CK	DES	TIA-1	mum-1
病例 1	-	-	+	+	/	-	-	+	80%	-	-	+	+
病例 2	+	+	-	/	+	+	+	-	90%	-	-	/	+
病例 3	+	+	-	/	+	+	-	-	90%	-	/	/	+

+: 该项免疫组织化学指标表达阳性; -: 该项免疫组织化学指标表达阴性; /: 未行该项免疫组织化学检查。

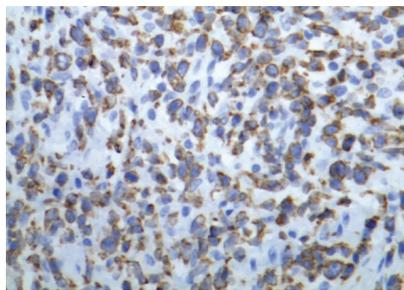


图 8 病例 1 CD3 表达情况(SP 法, ×200)

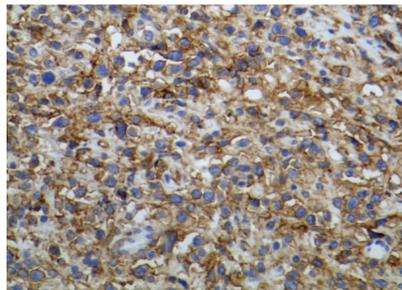


图 9 病例 1 CD56 表达情况(SP 法, ×200)

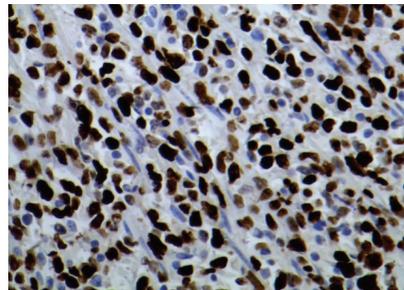


图 10 病例 1 Ki-67 表达情况(SP 法, ×200)

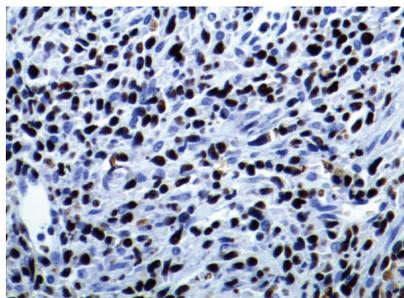


图 11 病例 1 EBER 表达情况 (原位杂交法, ×200)

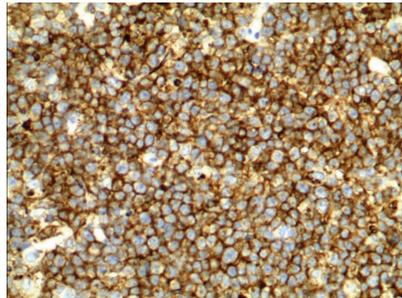


图 12 病例 2 免疫组织化学 CD20 胞膜弥漫阳性(SP 法, ×200)

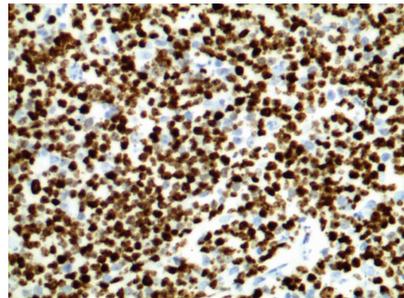


图 13 病例 2 Ki-67 表达情况 (SP 法, ×200)

**2.3 免疫表型** 经免疫组织化学染色标记, 观察细胞核、细胞膜或细胞核是否被染成棕色或棕黄色, 从而判断有无阳性结果。3 例均可见肿瘤细胞内有棕黄色颗粒出现。如表 1 所示, 病例 1 表达 T 细胞、NK 细胞特异抗原及细胞毒性蛋白, 如 CD3(+)(图 8)、CD4(+), CD56(+)(图 9)、TIA-1(+), GrB(+), KI-67 增殖指数达 80%(图 10), 原位杂交技术示 EBV 病毒表达阳性(图 11)。病例 2 及病例 3 肿瘤细胞弥漫表达 B 细胞特异抗原, 如 CD20(+)(图 12)、CD79a(+), Ki-67 增殖指数高达 90%(图 13), 且表达 Bcl-2。其他指标如 CK、EMA、Des、NSE、SMA、MPO 等均为阴性。

**2.4 病理诊断** 病例 1 诊断为子宫结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 浸润内膜及肌壁全层, 宫颈、双侧附件、双侧宫旁及另送大网膜均可见肿瘤累及。病例 2 及病例 3 诊断为高级别 B 细胞淋巴瘤, 考虑 DLBCL。附件均未见病变累及。

**3 讨论**

**3.1 临床特征** 淋巴瘤是淋巴结或结外部位淋巴组织发生的恶性肿瘤, 结外部位淋巴瘤主要发生在胃肠道、肝、脾及骨骼。女性生殖道淋巴瘤非常少见, 占结外 NHL 的 2%<sup>[5]</sup>。淋巴瘤可发生于卵巢、宫颈阴道部、外阴、子宫体, 文献报道以卵巢为多见, 子宫体报道较少, 其中以 DLBCL 多见, 约占 50%<sup>[6]</sup>, 发病年龄 20~80 岁。对于结外 NK/T 细胞淋巴瘤的报道, 国内外总数小于 10 例<sup>[7-9]</sup>, 极其罕见。

子宫淋巴瘤临床表现无特异性, 多为阴道不规则出血, 临

床易诊断为子宫内膜间质肿瘤或子宫内膜样腺癌。目前, 生殖道原发性淋巴瘤诊断主要有以下几条标准: (1) 以生殖系统病变为主要表现, 且为首发症状, 可累及邻近生殖器官或淋巴结; (2) 外周血检查无白血病证据; (3) 若远方部位出现复发性淋巴瘤, 需与原发淋巴瘤相隔 6 个月以上; (4) 无淋巴瘤病史。本文 3 例患者均以阴道不规则分泌物或出血为首发症状, 无白血病及淋巴瘤病史。支持原发性淋巴瘤的诊断。

**3.2 病理学特征** NK/T 细胞淋巴瘤的诊断依赖于 T 细胞及 NK 细胞标记物的表达, 且 EBV 病毒检测为阳性。有报道几乎所有的 NK/T 细胞淋巴瘤均与 EBV 病毒有关, 最近国际 PTCL 项目研究中, EBV 阳性是必不可少的诊断标准<sup>[10]</sup>。本例 Ki-67 增殖指数较高, 有研究表明 Ki-67 增殖指数较高(≥65%)与预后较差相关<sup>[11]</sup>。其中病例 2 及病例 3 肿瘤细胞免疫组织化学表达 B 细胞标记, Ki-67 增殖指数较高(达 90%), 提示为高增殖活性 B 细胞淋巴瘤。需与 Burkitt 淋巴瘤鉴别, 但 Burkitt 淋巴瘤好发于儿童, 肿瘤细胞较为一致, 中等大小, 细胞核拥挤并镶嵌排列, 有胞质边界, 胞质嗜碱性, Ki-67 增殖指数大于 99%。主要表达 CD10、Bcl-6 等生发中心标记, 不表达 Bcl-2。本文病例 2 及病例 3 镜下肿瘤细胞体积较大, 弥漫表达 Bcl-2、mum-1。且病例 3 中 CD10 阴性, 均提示不太可能是 Burkitt 淋巴瘤, DLBCL 的诊断是成立的。DLBCL 的 Ki-67 增殖指数可以较高(大于 80%), 提示可能与不良预后相关。

**3.3 鉴别诊断** 子宫原发性淋巴瘤远较子宫内膜间质肿瘤少

见,且均可小圆细胞弥漫浸润子宫,仅凭光镜下 HE 形态很难做出正确诊断。故前两个病例临床及病理早期都误诊为子宫内膜间质肿瘤。大体标本切除后经多项免疫组织化学检查才确诊为淋巴瘤,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。需与子宫原发性淋巴瘤鉴别的肿瘤较多,本文列举以下几个容易误诊的疾病。

**3.3.1 子宫内膜间质肉瘤** 大体为肌层弥漫增厚,可没有明显肿块,橘黄色,质软。镜下瘤细胞卵圆形,细胞质少,弥漫分布,有特征性小螺旋动脉。免疫组织化学主要表达 CD10,局灶 Des 阳性,不表达 B 细胞和 T 细胞等淋巴细胞标记。

**3.3.2 粒细胞肉瘤** 发生于子宫也罕见,主要由原始髓细胞及不同分化阶段的髓系细胞组成,其中可存在不成熟嗜酸性粒细胞及分叶核细胞,肿瘤细胞弥漫分布,单行列兵式排列。可伴有急性白血病的血液和骨髓改变。免疫组织化学主要表达 CD68、MPO、CD117、CD34 等粒细胞标记,不表达 B 细胞和 T 细胞标记。

**3.3.3 组织细胞肉瘤** 细胞体积大,黏附性差,细胞圆形、卵圆形或梭形,细胞质丰富嗜酸性,背景有各种炎细胞。表达溶酶体,CD68,不表达 B 细胞和 T 细胞标记。

**3.3.4 原始神经外胚叶肿瘤(PNET)** 肿瘤细胞体积小,排列密集,局灶可见形成假菊形团结构。免疫组织化学表达神经内分泌指标,不表达淋巴细胞标记。

**3.4 治疗与预后** 女性生殖道 NHL 的治疗方法完全不同于生殖系统其他肿瘤。且原发性子宫淋巴瘤恶性程度极高、发展快、预后差。故早期诊断及早期治疗非常重要。治疗一般以手术及化疗为主,手术尽可能完全切除病灶,手术也可以明确病理类型和临床分期,利于术后放化疗。可根据临床分期、病理类型、年龄、全身状况、生育要求来制定具体治疗方案<sup>[12]</sup>,包括(1)手术治疗:可行全子宫+双附件及大网膜切除及腹膜后淋巴结清扫术。(2)化疗:术后辅以化疗,以 CHOP 或利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松(R-CHOP)方案疗效较好。目前,对于 DLBCL 的一线治疗以 R-CHOP 方案为主。(3)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。但是不同文献对放疗、化疗的疗效评价不一。远期预后不佳的患者可考虑行自体造血干细胞移植,异体干细胞移植虽有效但存在很高的移植相关病死率<sup>[13]</sup>。

NK/T 细胞淋巴瘤更为少见且预后差,术后积极采用免疫化疗和(或)放疗能明显延长患者生存期。本例 NK/T 细胞淋巴瘤患者采用培门冬酶、吉西他滨、奥沙利铂联合化疗,已行 6 个疗程的化疗,取得了较好的治疗效果,目前患者症状、盆腔积液及腹膜后淋巴结肿大等均有改善,生活质量明显提高。两例 DLBCL 因患者就诊时病情较重,家属已放弃治疗。原发性子宫淋巴瘤如果在早期得到正确诊断,预后则明显优于妇科其他类型的恶性肿瘤。子宫内膜间质肿瘤治疗以手术为主,术后给予激素治疗,化疗作用很有限。因此临床医师应高度重视其病理及免疫组织化学结果,早期明确淋巴瘤诊断、病理类型及分期,使患者得到及时准确的治疗。

## 参考文献

[1] 李霞,张正茂. 卵巢原发性恶性淋巴瘤研究进展[J]. 中国

实用妇科与产科学杂志,2011,27(9):718-720.

- [2] Mandato VD, Palermo R, Falbo A, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: case report and review[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(8): 4377-4390.
- [3] Anagnostopoulos A, Mouzakiti N, Ruthven S, et al. Primary cervical and uterine corpus lymphoma: a case report and literature review[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 12(6): 298-306.
- [4] Inoue T, Satoh S, Saito M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder involving the ovary as an initial manifestation: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4(4): 184-186.
- [5] Ganovska A, Kovachev S. Non-Hodgkin's lymphoma of the female genital system—a literature review[J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2015, 54(3): 17-23.
- [6] Ahmad AK, Hui P, Litkouhi B, et al. Institutional review of primary non-hodgkin lymphoma of the female genital tract: a 33-year experience[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(7): 1250-1255.
- [7] Briese J, Noack F, Harland A, et al. Primary extranodal NK/T cell lymphoma ("nasal type") of the endometrium: report of an unusual case diagnosed at autopsy[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2006, 61(3): 164-166.
- [8] Méhes G, Heqyi K, Csonka T, et al. Primary uterine NK-cell lymphoma, nasal-type: a unique malignancy of a prominent cell type of the endometrium[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(2): 519-522.
- [9] Wei J, Wu H, Sun M, et al. Primary endometrial natural killer (NK)/T cell lymphoma: case report and review of literature[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(4): 425-427.
- [10] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal NK/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the international peripheral T-cell lymphoma project[J]. *Blood*, 2009, 113(17): 3931-3937.
- [11] Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7): 1382-1387.
- [12] 邹姮,傅璟. 原发女性生殖系统恶性淋巴瘤研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(5): 339-341.
- [13] Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(1): 13-21.

(收稿日期:2016-11-15 修回日期:2017-01-22)