

原发性宫颈淋巴瘤的诊疗进展

王虹 综述, 宋磊 审校

[关键词] 原发性宫颈淋巴瘤; 诊断; 治疗; 综述

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2006)04-0321-03

[本文著录格式] 王虹, 宋磊. 原发性宫颈淋巴瘤的诊疗进展[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 321-323.

恶性淋巴瘤是淋巴结和/或结外部位淋巴组织的免疫细胞肿瘤, 源自淋巴细胞或组织细胞的恶变。恶性淋巴瘤患者约占全部肿瘤患者的 5%。结外局限性非何杰金淋巴瘤罕见^[1], 我国恶性淋巴瘤组织学类型与国外比较, 结外发病率高。结外非何杰金淋巴瘤仅 1.5% 原发于女性生殖道^[2]。Perren 等从 1963 年到 1992 年的文献中发现了 72 例宫颈或阴道的淋巴瘤^[3]。发生于阴道、宫颈、宫颈及宫体的淋巴瘤较发生于宫体的淋巴瘤相对常见, 而且恶性淋巴瘤累及宫颈比宫颈原发的淋巴瘤常见。恶性淋巴瘤 20~80 岁均有发病, 好发年龄在 40~50 岁之间。近些年, 随着艾滋病发病率的增高, 恶性淋巴瘤的发病率也随之增高。

1 病因学及临床表现

原发性结外淋巴瘤的发病可能与免疫异常和感染有关, 但确切的发病机制尚不清楚。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染使患非何杰金淋巴瘤的风险增加了 100 倍^[4]。

不正常的阴道流血是最常见的临床表现^[5], 患者的第一主诉往往是严重的月经过多, 如绝经后阴道出血、月经延长过多或接触性出血, 另外还有阴道排液、性交痛及盆腔疼痛等临床表现。

2 分期

目前, 国内外通用的恶性淋巴瘤分期标准是 1971 年 Ann Arbor 会议制订的^[6], 共分为 4 期: ① I 期: 病变累及 1 个淋巴结区(I) 或 1 个淋巴结外器官或部位(IE); ② II 期: 病变累及横膈一侧 2 个或多个淋巴结区(II) 或局限横膈一侧侵犯 1 个结外部位或器官伴 1 个或多个淋巴结区(II E); ③ III 期: 病变累及横膈两侧的淋巴结区(III) 或伴有结外器官及组织的局部侵犯(III E), 或脾受侵(III S), 或两者均受侵犯(III ES); ④ IV 期: 1 个或多个结外器官或组织广泛受侵, 伴有或不伴有淋巴结受侵, 如骨髓(marrow, M)、肺实质(lung, L)、胸膜(pleura, P)、肝(liver, H)、骨骼(os, O)、皮肤(derma, D) 等, 但不包括脾及淋巴结。

另一种分期是 FIGO 分期, 也分 4 期: ① 0 期: 原位癌; ② I 期: 癌灶局限在宫颈(包括累及宫体); ③ II 期: 病变已超出宫颈, 但未达盆壁; 癌累及阴道, 但未达阴道下 1/3; ④ III 期: 癌扩散至盆壁和(或)累及阴道下 1/3, 导致肾盂积水或无功能肾; ⑤ IVA 期: 癌播散超出真骨盆或癌浸润膀胱黏膜或直肠黏膜; ⑥

IVB 期: 远处转移。

目前, 多数学者认为可同时采用 FIGO 与 Ann Arbor 分期。

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断标准 宫颈原发性淋巴瘤的诊断标准为: ①初诊时肿瘤位于宫颈; ②全身检查未发现其他部位的肿瘤存在; ③外周血检查无白血病证据; ④如果在原来患宫颈淋巴瘤切除子宫的部位继发肿瘤, 则继发肿瘤出现时间与原发肿瘤初诊的时间间隔应在数月以上。

由于此肿瘤原发于宫颈间质, 故本病早期往往不累及宫颈鳞状上皮, 大部分宫颈涂片检查是阴性的^[7], 细胞学不能明确诊断。宫颈淋巴瘤的诊断依据宫颈或组织检查、宫颈锥切、子宫切除术^[8]。依据 WHO 分类标准, 免疫组化显示原发性宫颈淋巴瘤以 B 细胞系为主, 主要为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[9]。瘤细胞可局限在黏膜浅层, 呈结节状, 或弥漫性生长。宫颈淋巴瘤可见淋巴瘤细胞浸润至鳞状上皮内, 形成 Pautrier 微聚集, 瘤细胞向深部可浸润至肌层, 在肌组织间弥漫片状生长, 或呈宽的条索状分布于肌组织间, 或呈孤立的结节分布于肌间。宫颈淋巴瘤浸润间质时往往没有腺结构的破坏, 有淋巴瘤细胞围绕在血管周围, 甚至可呈条索状分布围绕在血管周围。因为发病率低的缘故, 许多临床医生对宫颈淋巴瘤的临床病理特征很不熟悉, 诊断存在一定的困难。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 宫颈慢性炎症 该病是妇女常见的生殖道炎症, 有时淋巴组织的反应性增生可达类似淋巴瘤的程度, 两者须注意鉴别。临床医生应熟悉两种病变的病理特征, 对宫颈息肉常规送病理检查以免误诊、漏诊, 造成过度治疗或延误治疗。

3.2.2 宫颈淋巴瘤样病变 该症于 1985 年第 1 次被描述, 曾报道过 20 例。这些病例未接受特殊治疗, 重复病理检查时可见病变自然逆转, 在形态学上, 与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤相似。这些淋巴瘤样病变与典型的非何杰金淋巴瘤有以下不同, 包括浅层分布和淋巴细胞核异质、炎细胞出现与肿块和溃疡的缺乏等^[10], 可作为诊断依据。宫颈的良性淋巴瘤样病变罕见有肿块发现, 宫颈表面可有假溃疡形成, 病变质地软, 局限在宫颈的浅层组织内, 一般深 3 mm, 很少超过宫颈腺体水平。宫颈淋巴瘤肉眼往往可见肿块, 质嫩, 灰白色, 鱼肉样, 少有宫颈表面溃疡, 肿瘤深部组织浸润。如合并有 EB 病毒提示可能为淋巴瘤样病变, 不过区别两种病变的分子水平的研究尚未开展。

3.2.3 小细胞癌 在 H-E 切片上, 分化差的小细胞癌与淋巴瘤区分较困难, 两者有类似的生长方式, 但小细胞癌的癌细胞相互间的黏附力较淋巴瘤细胞强, 核染色质颗粒细, 质均, 核仁不明显, 癌细胞的大小、形态较一致, 免疫组化及电镜检查可助

作者单位: 解放军总医院妇科, 北京市 100853。作者简介: 王虹 (1974-), 女, 河南焦作市人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向: 妇科肿瘤。通讯作者: 宋磊。

区别。免疫组化标记可显示小细胞癌的癌细胞 CK、EMA、Vim、NSE 和 Chromogranin 均为阳性,而淋巴瘤上述标记物阴性,LAC 和 LI 26 阳性。

4 治疗

早期 Stroh^[11]、Amichetti^[12]、Muntz^[13] 等认为主要的治疗方法是单纯放疗、放疗联合化疗或手术。Awwad 等认为单纯放疗尽管局部控制充分,但患者多死于远处转移,故强调化疗的重要性^[14]。Miller 等报道放疗后追加化疗可提高完全缓解和无瘤生存率^[15]。

王奇璐等认为,目前化疗已成为本病的基本疗法,原因有:①恶性淋巴瘤对化疗敏感,化疗后的长期无瘤生存与放疗的最好效果相近;②化疗可消除隐性播散的亚临床病灶;③可免行手术分期和手术造成的并发症,及对较大瘤体的不彻底切除或腔内放疗;④对欲保留生育功能的年轻患者尤为适宜;而手术适于早期病变,其优点是切除局部原发肿瘤可提高生存率,并可了解盆腹腔脏器及腹膜淋巴结等情况,明确分期,为进一步治疗提供依据^[16]。至于手术范围,Perren 等认为没有确凿的证据证明根治性手术比单纯的子宫切除疗效好^[3]。Antonio 等对 1 例不规则阴道出血患者实施了经腹全子宫切除术,术后明确诊断为宫颈淋巴瘤,他们认为没有明确的有价值的证据表明在放疗后追加化疗是否比单独化疗效果好,故术后未做放疗,实施 CHOP 方案(环磷酰胺 + 羟基正定霉素 + 长春新碱 + 泼尼松)化疗 6 次,明确诊断后 27 个月未复发、转移。

Szantho^[17]、Kuo^[18] 各报道 1 例成功的新辅助化疗后手术治疗病例。Kuo 等在扩大的全子宫切除、保留双侧卵巢、双侧盆腔淋巴结清扫术后辅助化疗。Szantho 对 1 例 Ann Arbor 分期 I E 期的原发性宫颈弥漫型大 B 细胞非何杰金淋巴瘤实施 6 个疗程 CHOP 化疗,第 1 天分别用环磷酰胺 750 mg/m²、阿霉素 50 mg/m²、长春新碱 1.4 mg/m² 静滴,第 1~5 天泼尼松 100 mg/m² 口服,治疗期间无明显副作用,临床检查显示化疗后肿瘤明显缩小,双合诊及超声检查未发现肿瘤,但宫颈仍有镜下残余病灶,或区域淋巴结仍然存在,于是实施 Piver 3 根治性子宫切除并双侧输卵管、卵巢切除及区域淋巴结清扫术。术后的病理学评定为完全病理缓解,术后未追加放疗。Szantho 认为,对原发性宫颈非何杰金淋巴瘤患者,如无生育要求,新辅助化疗后实施手术是可行的选择,并强调应用辅助化疗替代放疗可保留卵巢功能,防止和控制微转移,而且实施新辅助化疗有望控制镜下的远处转移,缩小肿瘤体积,为实施手术创造条件^[17]。

胡毅等根据患者分期 JWF 以及 IPI 情况进行分层分析,对手术 + 放疗 + 化疗、手术 + 放疗、手术 + 化疗、放疗 + 化疗、单纯手术、单纯化疗各治疗方案进行两两比较,结果均未见显著性差异^[19]。

张明智等认为,宫颈淋巴瘤的治疗包括手术、放疗、化疗及免疫治疗,手术为首选方法^[2]。由于术前诊断不清,一般都行子宫及双侧附件切除术。但术中尽可能行肿瘤减负,以提高术后化疗和放疗的效果,根治手术对淋巴瘤治疗意义不大。放疗对大多数宫颈淋巴瘤患者有效,5 年存活率可达 73%,而且放疗对 I 期生殖道淋巴瘤局部控制效果好。淋巴瘤对化疗也相当敏感,选择方案有 COP(环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松)、CHOP 及新一代的 M-BACOD(氮甲喋呤 + 甲酰四氢叶酸钙 + 博来霉素 + 柔红霉素 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 地塞米松)、Pro-

MACE/ MOPP(足叶己甙 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 氮甲喋呤 + 甲酰四氢叶酸钙 + 强的松 + 氮芥 + 长春新碱 + 甲基苄肼 + 长春花碱 + 博来霉素)及 COP-BLAM(环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松 + 博来霉素 + 阿霉素)等,后者尤其适用于弥漫型大细胞型淋巴瘤。

宫颈淋巴瘤可以发生在任何年龄,临床及病理学表现与宫颈鳞状上皮癌极为相似,但两者的治疗截然不同,临床上应予以重视。由于原发淋巴瘤少见,故治疗标准尚未统一。

5 预后

原发性宫颈淋巴瘤通常预后较好^[20],完全缓解时间中位数是 4 年。病变范围、原发灶大小、淋巴瘤分型均为有意义的预后指标。一般来说,与转移性淋巴瘤累及宫颈或患者同时有其他结外淋巴瘤相比,局限于宫颈的原发性恶性淋巴瘤预后较好;大多数原发性结外淋巴瘤的临床进展较慢,预后优于同级别的结内淋巴瘤;单一手术切除往往预后也比较好。胡毅等认为,Ann Arbor 分期、国际工作分类(International Work Classification, IWF) 以及国际预后指数(International Prognosis Index, IPI) 是预后的影响因素^[19]。王奇璐认为,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 可作为淋巴瘤预后的参考指标^[16]。

6 艾滋病相关的淋巴瘤

美国疾病控制中心指出,非何杰金淋巴瘤是艾滋病相关疾病。非何杰金淋巴瘤是继卡波西(Kaposi)肉瘤之后第二常见的艾滋病相关肿瘤^[21],在所有艾滋病患者群中发病几率相等。艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤有弥漫性生长、细胞多形性、高分化、为 B 细胞来源等特征。

艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤目前还没有最佳的治疗方法。传统的非何杰金淋巴瘤化疗方案用于艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤效果不佳, Vaccher 等研究证明, HAART(highly active antiretroviral therapy) 联合 CHOP 与单独应用 CHOP 的完全缓解率分别为 50% 和 36%, 机会感染率分别为 52% 和 18%, 故化疗联合 HAART 可提高生存质量,降低机会感染率并改善总体预后,是安全有效的治疗方法^[22]。几乎 95% 的艾滋病相关非何杰金淋巴瘤患者 CD20 抗原阳性,故 CD20 的单克隆抗体 rituximab 被用于治疗本病。Spina 等的实验证明,联合 rituximab 与 CDE 化疗方案是非常有效的,完全缓解率达 76%,明显高于报道的艾滋病相关非何杰金淋巴瘤的完全缓解率(45%~65%),并且生存率明显提高,中位生存时间为 7~18 个月,其中 70% 的患者可达 2 年^[23]。艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤联合应用 rituximab 与 CDE 化疗方案是一种前沿性的治疗方法^[24],因为 HIV 在艾滋病相关肿瘤中为重要因素,故在艾滋病相关肿瘤的治疗过程中对 HIV 的治疗及监护也很重要^[25]。

临床上,有以下特点的患者预后较好,如临床分期为 I、II 期、CD4 细胞计数 > 100/μl、年龄 < 35 岁、无静脉注射毒品病史等。另外,在 IPI 中,LDH 是估计预后的因素之一,LDH 升高则预后不良。无预后不良因素患者与有 1 个或多个预后不良因素患者的 1 年生存率分别为 73% 和 24%。

[参考文献]

[1] Skarin A. Unusual locations for lymphomas [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 2959-2966.
 [2] 张明智,李文才,王瑞林,等. 恶性淋巴瘤诊断与治疗学[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2003: 520-522.

- [3] Perren T, Farrant M, McCarthy K, et al. Lymphomas of the cervix and upper vagina: A report of five cases and a review of the literature[J]. *Gynecol Oncol*,1992,44:87—95.
- [4] Agarossi A, Ridolfo AL, Antonacci MC, et al. Primary lymphoma of the uterine cervix in a patient with AIDS[J]. *J Gynaecol Obstet*, 2000,3:119—122.
- [5] 王梅,熊樱,梁立治. 女性生殖系统非何杰金淋巴瘤 11 例临床分析[J]. *中国肿瘤杂志*,2001,28:46—49.
- [6] Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases[J]. *Adv Anat Pathol*,2001,8:200—217.
- [7] Gabriele A, Gaudio L. Primary malignant lymphoma of the cervix. A case report[J]. *J Reprod Med*,2003,48(11):899—901.
- [8] Venizelos ID, Zafrakas M, Dragoumis K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the uterine cervix after treatment for Hodgkin disease[J]. *Leukemia Lymphoma*,2003,44(12):2155—2157.
- [9] 许良中. 恶性淋巴瘤病理学[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2002:280.
- [10] 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.
- [11] Stroh EL, Besa PC, Cox JD, et al. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy[J]. *Cancer*,1995,75:2392—2399.
- [12] Amichetti M, Chiappe E, Mussari S, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the female genital tract[J]. *Oncol Rep*,1999,6:651—654.
- [13] Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, et al. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix: case report[J]. *J Obstet Gynaecol Ras*,1997,24:183—187.
- [14] Awwad JT, Khalil AM, Shamseddine AI, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix: is radiotherapy the best therapeutic choice for stage I E? [J]. *Gynecol Oncol*,1994,52:91—93.
- [15] Miller TP, Dahlberg S, Cassidy JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Eng J Med*, 1998,339:21—26.
- [16] 王奇璐. 恶性淋巴瘤的诊断与治疗[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:358.
- [17] Szantho A, Balega JJ, Csapo Z, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix successfully treated by neoadjuvant chemotherapy: case report[J]. *Gynecol Oncol*,2003,89(1):171—174.
- [18] Kuo HC, Chou CY, Chang CH, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix shows favourable response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*,1994,52:408—410.
- [19] 胡毅,冯奉仪,张频,等. 原发于女性生殖系统的非何杰金淋巴瘤 28 例临床研究[J]. *中华肿瘤杂志*,2003,25(5):486—489.
- [20] Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Obstet Gynecol*,2001,97:717—720.
- [21] Gates AE, Kaplan LD. AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. *Oncol*,2002,16(4):441—459.
- [22] Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer*, 2003,17:138—139.
- [23] Spina M, Sparenno JA, Jaeger U, et al. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's and HIV infection[J]. *AIDS*,2003,17:138—139.
- [24] Berretta M, Cinelli R, Martillotta F, et al. Therapeutic approaches to AIDS-related malignancies[J]. *Oncogene*,2003,22:6646—6659.
- [25] 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*,2003,90:204—206.

(收稿日期:2005-08-24)