

· 临床经验 ·

以妇科占位为首表现的恶性血液病三例并文献复习

何金鹏 汤屹 孟力

一、病例资料

病例 1, 女, 32 岁, 3 个月前因经期腰腹痛伴恶心就诊, 体检发现左侧附件区肿块, 3 个月来进行性增大入院。既往无血液系统疾病病史。查体: 左侧腋窝可触及一约 2 cm×2 cm 肿大淋巴结, 无压痛, 余浅表淋巴结未触及。腹软, 肝脾肋下未触及, 腹部无压痛及反跳痛, 移动性浊音阴性。宫体后位, 常大, 未及明显压痛, 左侧附件区可扪及一约 12 cm 大小包块, 质中, 活动度可, 无压痛, 右侧未触及异常。妇科超声示: 子宫前方非匀质性肿块 (12.0 cm×8.1 cm), 环位正常, 腹腔积液。宫颈 TCT: 无上皮内病变或恶性病变。CA125 64.30 U/ml, CA199, CEA 正常。左侧腋窝淋巴结穿刺: 镜下见幼稚淋巴细胞增生活跃, 可见核分裂象, 可见成熟淋巴细胞, 少许吞噬细胞。意见: 非霍奇金淋巴瘤难排。左侧腋窝淋巴结活检: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 免疫组化: CD20 (+), CD79a (+), PAX-5 (+), Ki-67 (LI 约 90%), CD3 (-), CD43 (+), Mum (+), Bcl-6 (+), CD5 (-)。淋巴结流式免疫分型: 约 78.99% 的有核细胞为单克隆性恶性 B 系淋巴细胞, 不似典型慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、滤泡或弥漫大 B 细胞淋巴瘤或其他类型成熟 B 淋巴细胞肿瘤可能。PET-CT 部分结果显示: (1) 双侧颈部, 左锁骨上区, 双侧腋窝, 右肺门区, 胃肝及胃脾间隙, 腹膜后区多发结节状, 团块状异常放射性浓聚影, 多考虑恶性肿瘤, 淋巴瘤可能性大。(2) 脾脏内多个结节状异常放射性浓聚影, 多考虑淋巴瘤浸润。(3) 胃体前壁及外侧壁结节状, 团块状异常放射性浓聚影, 多考虑淋巴瘤浸润。(4) 结肠肝区及脾区处见结节状, 团块状异常放射性浓聚影, 多考虑淋巴瘤浸润。(5) 盆腔内结节状, 团块状异常放射性浓聚影, 多考虑淋巴瘤浸润。诊断: 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 II A 期。行美罗华联合 CHOP 方案化疗, 行 R-CHOP21 方案化疗 6 个疗程, 经 PET 复查达到完全缓解, 无残留病灶, 现正进行随访。

病例 2, 女, 77 岁, 3 个月前反复便秘, 灌肠疗效欠佳, 体检发现双侧附件区包块伴腹水 2 d 入院。既往无血液系统疾病病史。查体: 浅表淋巴结未触及肿大, 腹软, 肝脾肋下未及。移动性浊音阳性, 子宫前位, 无压痛, 活动可。双附件触及鸡蛋大小结节, 质中。肠镜示: 结肠黏膜未见器质性病变。PET-CT 部分结果显示: 双侧附件区软组织团块, 代谢异常增高, 考虑多为恶性肿瘤性病变。4 次腹腔穿刺送检腹水细胞学及流式细胞学检查, 3 次镜下所见考虑非霍奇金淋巴瘤可能。FCM 结果: 约 9.58% 细胞为异常 B 淋巴细胞, 不似典型慢性淋巴细胞白血

病、毛细胞白血病、滤泡或淋巴浆细胞淋巴瘤, 不能除外不典型慢性淋巴细胞白血病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤或其他类型成熟 B 淋巴细胞肿瘤可能。诊断: 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 IV 期, 予以 mini R-CHOP 化疗, 现正在化疗治疗期间。

病例 3, 女, 46 岁。因反复阴道流血 2 个月, 体检发现宫颈占位入院。妇科超声示: 宫颈占位, 子宫内膜增厚。既往有一次剖宫产史。查体: 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿。宫颈活检病理结果显示: 粒细胞肉瘤可能性大, 建议行骨穿以排除髓外白血病。免疫组化: MPO (+), Lysozyme (+), CD68 (+), Ki-67 (40%+), CD3 (-), CD20 (-), TDT (-), CD30 (-), CD117 (-), Desmin (-)。骨髓穿刺细胞学及流式分析结果未见明显异常。再次宫颈活检病检结果显示: 孤立性粒细胞肉瘤可能性大。患者给予 DA 方案化疗, 随诊中。

二、讨论

白血病和淋巴瘤以妇科占位为首发症状较为少见, 入住妇产科后通过手术才得以确诊, 而手术对这两类疾病的治疗预后没有明显益处, 往往通过化疗可以得到较为满意的疗效。本文总结 3 例首发为妇科占位病变的恶性血液病, 回顾并分析这一类疾病的诊断和治疗的经验教训。

1. 卵巢淋巴瘤 (ovarian lymphoma): 多为晚期淋巴瘤全身播散的局部表现, 具有急性腹胀、腹痛、全身症状、神经系统或骨髓受浸润者, 预后差。卵巢淋巴瘤原发性较继发性预后好。恶性程度高、晚期、LDH 高者预后欠佳, 卵巢原发性淋巴瘤患者 5 年生存率达 80%, 双侧病变和晚期患者预后较差^[1-4]。

关于卵巢淋巴瘤的治疗尚无标准治疗, 根据个案报道情况, 治疗可以是放疗、放疗联合化疗、放疗联合手术, 也可以单独化疗。对 III~IV 期或有明显播散趋向的卵巢非霍奇金淋巴瘤先行化疗, 待播散趋向区域性控制后, 再采取必要的手术或放疗加强局部或区域性控制^[5], 目前最常用的化疗方案是 CHOP 方案^[6]。

病例 1 因附件区占位性病灶入院, 病例 2 因反复便秘难治, PET-CT 发现附件区占位入院, 2 例都欲收入院行手术治疗, 外周血常规检查结果未见明显改变, 在术前完善相关检查的过程中, 1 例经过淋巴结活检确诊非霍奇金淋巴瘤, 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤, 另一例经多次腹腔穿刺送检细胞学找到异常单克隆 B 淋巴细胞, 送检流式确诊非霍奇金淋巴瘤, 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤。均使用 PET-CT 进行淋巴瘤分期, 治疗上, 1 例采用经典的 CHOP 方案, 另一例采用 miniR-CHOP 方案化疗, 化疗效果均可。两例患者均避免了通过不必要的妇产科手术进行确诊, 并且及时的化疗治疗取得了较为满意的结果。

2. 粒细胞肉瘤 (granulocytic sarcoma, GS): GS 是发生于

髓外由未成熟髓系细胞构成的实体肿瘤^[7-8]。由于该肿瘤细胞中存在髓过氧化物酶(MPO),使肿瘤呈淡绿色,因此也称为绿色瘤(chloroma)或髓样肉瘤^[9]。GS分为3型:(1)发生在急性髓系白血病(AML)的同时;(2)发生在慢性粒细胞白血病急变期或骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)转化期,此两型称为白血病性GS^[9-10];(3)发生在急、慢性白血病或MDS之前,仅表现为局部孤立性肿块,经体检、影像学及实验室检查证实髓外髓系肿瘤是惟一的肿瘤部位,骨髓穿刺活检无AML和MDS存在的证据,称为非白血病性GS^[5,9]。

非白血病性GS十分罕见,据统计仅占急性髓细胞样白血病的2%~14%^[11-13]。有50%的非白血病性GS没有症状,而因其他原因就诊时被发现。GS的发病年龄为25~72岁(平均49.3岁),男女比为1:1.2。本例46岁,为女性患者。非白血病性GS可发生于身体的任何部位,但最常侵犯淋巴结、骨、骨膜、软组织和皮肤^[8,14],少见部位为胃肠道、纵隔、右心房、胰腺、眼眶、脑膜、涎腺、口腔、前列腺、女性生殖系统、口唇等部位^[7,11-12,15-19]。本例发生于宫颈,实属罕见。

非白血病性GS的治疗尚未有统一的标准治疗方法,主要包括手术、放疗和化疗等,其中化疗方案主要以AML化疗方案为主^[20]。文献报道通过使用系统性化疗可以达到完全缓解^[13]。Byrd等^[21]的研究证实,在未接受化疗的患者中仅3%的患者未发展为白血病,相反在接受化疗的患者中66%不会发展为白血病,可见非白血病性GS如果不予治疗几乎都会进展为白血病。Yamauchi等^[1]的研究说明局部手术治疗对疾病的预后与化疗相比较,没有优势。手术对于其治疗预后是没有必要的,放疗不能改善无病间期和预后,说明GS是潜在的全身性疾病,强调所有孤立性的GS,甚至是那些似乎可以通过手术和放疗有治愈可能的患者,都应采用类似于AML的强有力的化疗方案治疗。但也有文献报道采取同种异体骨髓移植后联合局部放疗达到21个月的完全缓解^[21]。

非白血病性GS大多数预后很差,2年生存率仅有6%^[22],大部分患者(86%)短期内死亡(27d至34个月),但也有报道通过化疗可以得到完全缓解长期存活^[23]。瘤组织的Ki-67指数与预后密切相关,指数愈高预后愈差。MPO是目前公认诊断髓系肉瘤(MS)的最敏感和特异的抗体^[10],此例MPO就是阳性的,但是不同的非白血病性GS根据髓细胞分化程度不同,MPO阳性率是不同的。溶菌酶也已被证实为诊断非白血病性GS的一种高度敏感的标志物^[10]。

3. 诊治体会及经验总结:3例患者的首表现很难让接诊医师想到恶性血液病的诊断,最终第1,2例患者依靠住院医师细致的体检分别发现了肿大的浅表淋巴结以及腹腔积液,并据此通过淋巴结活检和腹水细胞学以及FCM检查确诊,3例患者骨髓未受侵犯,骨髓穿刺细胞学难以明确诊断,如第2例患者在怀疑淋巴瘤诊断后,只行骨髓穿刺检查,不行活检及腹水细胞学检查,很可能误诊。

综上所述,恶性血液病以妇产科实体瘤为首表现,临床症状多不典型,诊断较为困难,目前已有不少文献报道诸多以

盆腔包块为首发症状的妇科淋巴瘤多通过手术病理检查确诊,淋巴结活检将能极大地缩短淋巴瘤确诊时间,减少患者的手术创伤以及术后恢复时间,缩短从确诊到接受规范化治疗的时间间隔。因此,如妇科医师遇到以盆腔占位为首表现的这一类患者,要想到恶性血液病如淋巴瘤白血病的可能性,而不应仅想到实体瘤,一味地希望通过局部手术进行明确诊断和治疗。必要时应该考虑进行骨髓穿刺,淋巴结活检,胸腹水细胞学和FCM检查以及病变部位的局部活检等外周性诊断措施进行明确诊断,无需切除实体病灶,造成过度或不适当治疗,因为这一类患者手术对于其预后和治疗并无明显益处。

一旦明确诊断,应尽早进行有效的化疗,以尽量延迟病情进展为AML。因此,早期采取创伤小的检查方法是明确诊断,而避免创伤较大的手术诊断性治疗,显得尤为重要。另外,对于临床诊疗中,应全面评估患者术前的常规检查结果,比如血常规等检查结果将对于那些已经侵犯骨髓的患者做出较有意义的提示。PET/CT检查对于此类疾病能够较好地评定肿瘤分期,并可用于评估治疗后病情缓解程度,帮助及时发现某些散在微小病灶,可以早期进行局部放疗。

参 考 文 献

- [1] 黄雪珍, 吴晖. 女性生殖器原发非霍奇金淋巴瘤 12 例临床分析. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9: 402-403.
- [2] Perlman S, Benarie A, Feldberg E, et al. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer--a case report and review of literature. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15: 554-557.
- [3] Vang R, Medeiros LJ, Deavers MT. Current problems with staging lymphomas involving the ovary. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 1202-1203.
- [4] 顾芸, 程静, 张正祥, 等. 卵巢恶性淋巴瘤 6 例临床病理分析. 诊断病理学杂志, 2008, 15: 266-268.
- [5] Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*, 2002, 94: 1739-1746.
- [6] Dimopoulos MA, Daliani D, Pugh W, et al. Primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 1997, 64: 446-450.
- [7] Li XP, Liu WF, Ji SR, et al. Isolated pancreatic granulocytic sarcoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 540-542.
- [8] Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer*, 1981, 48: 1426-1437.
- [9] Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*, 2011, 118: 3785-3793.
- [10] Suh YK, Shin HJ. Fine-needle aspiration biopsy of granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer*, 2000, 90: 364-372.
- [11] 王长松, 李红, 史凤毅, 等. 孤立性粒细胞肉瘤 4 例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志, 2009, 25: 643-648.
- [12] 梅文忠, 林志雄, 何理盛, 等. 孤立性颅内粒细胞肉瘤 1 例并文献复习. 中国神经肿瘤杂志, 2006, 4: 104-106.
- [13] Lee JW, Kim YT, Min YH, et al. Granulocytic sarcoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14: 553-557.
- [14] Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47: 2527-2541.
- [15] Servin-Abad L, Caldera H, Cardenas R, et al. Granulocytic sarcoma of the pancreas. A report of one case and review of the literature. *Acta Haematol*, 2003, 110: 188-192.

- [16] Rong Y, Wang D, Lou W, et al. Granulocytic sarcoma of the pancreas: a case report and review of the literatures. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 80.
- [17] Nitta M, Hoshi A, Shinozaki T, et al. Granulocytic sarcoma of the prostate. *Hinyokika Kyo*, 2010, 56: 521-525.
- [18] Sivan-Hoffmann R, Waksman I, Cohen HI, et al. Small bowel obstruction as a presenting sign of granulocytic sarcoma. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13: 507-509.
- [19] Seema S, Jay GR, Devi CS, et al. Granulocytic sarcoma of the oral cavity. *Indian J Cancer*, 2011, 48: 378-380.
- [20] Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, et al. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer*, 1986, 58: 2697-2709.
- [21] Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 1800-1816.
- [22] Pathak B, Bruchim I, Brisson ML, et al. Granulocytic sarcoma presenting as tumors of the cervix. *Gynecol Oncol*, 2005, 98: 493-497.
- [23] Garcia MG, Deavers MT, Knoblock RJ, et al. Myeloid sarcoma involving the gynecologic tract: a report of 11 cases and review of the literature. *J Am J Clin Pathol*, 2006, 125: 783-790.

(收稿日期: 2013-06-27)

(本文编辑: 梁雷)

何金鹏, 汤屹, 孟力. 以妇科占位为首表现的恶性血液病三例并文献复习 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (16): 7643-7645.

