·短篇及病例报道·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.039

宫颈癌后患甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤并 MSH2 基因突变 1 例并文献复习

陈明翠[1],宋　军[2],葛　琼[1],郭鹏翔[2△]

(1.贵州医科大学研究生院,贵阳 550001;2.贵州医科大学附属人民医院血液科,贵阳 550002)

[关键词] 宫颈肿瘤;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;MSH2 基因;多重癌;病例报道

[中图法分类号] R733.4　　[文献标识码] B　　[文章编号] 1671-8348(2022)01-0177-04

随着老龄化来临及癌症患者生存时间的延长,多重癌发病率也逐年上升。多重癌是指同一个体同时或先后发生 2 种或以上原发性恶性肿瘤,根据确诊时间间隔长短不同分为同时性重复癌和异时性重复癌。1932 年 Warren 和 Gartes 提出了重复癌的 3 条诊断标准:(1)每一种肿瘤必须证实为恶性肿瘤;(2)每一种肿瘤必须具有各自独特的病理学形态;(3)必须排除转移或复发等情况[1-2]。宫颈癌是一种发生于子宫颈上皮的恶性肿瘤,是最常见的妇科恶性肿瘤。淋巴瘤是一组起源于淋巴结或淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤,我国淋巴瘤患者的主要病理组织学类型为非霍奇金淋巴瘤,其中以弥漫大 B 细胞淋巴瘤最为常见[3-4]。

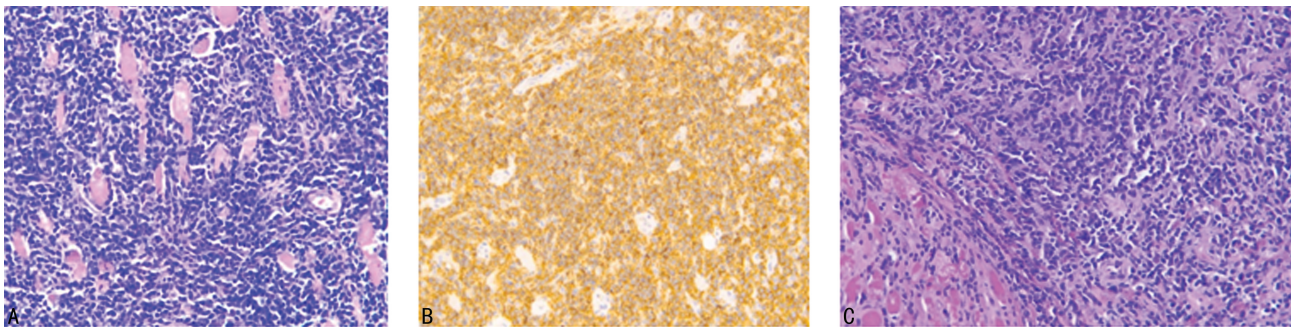
错配修复蛋白家族(mismatch repair,MMR)基因是生物进化过程中的保守基因,成员有 hMLH-1、MSH-2、hPMS-1 和 hPMS-2 蛋白,其中 hMLH-1 和 hMSH-2 蛋白是 MMR 家族中的主要成员。MMR 通过对 DNA 复制过程中的碱基错配进行修复,降低 DNA 自发性突变,增强 DNA 复制保真性,从而达到维持基因组稳定性的目的,具有修复 DNA 碱基错配、维持基因组稳定性、降低自发性突变等作用。当 MMR 发生突变时将失去错配修复功能,并最终导致多种肿瘤的发生,其中最常见的有 Lynch 综合征(Lynch syndrome,LS,旧称遗传性非息肉病性结直肠癌)。目前,淋巴瘤不被认为是 LS 相关肿瘤,且宫颈癌与 LS 的关系尚不明确,宫颈癌后发生原发性甲状腺淋巴瘤(primary thyroid iymphoma,PTL)案例罕见,目前,国外已有淋巴瘤患者发生 MSH2 基因突变的相关文献报道,但查阅相关文献未见国内有淋巴瘤与 MSH2 基因的相关文献报道。现对 1 例宫颈癌术后放化疗后患甲状腺淋巴瘤并 MSH2 基因突变的案例报道如下,并进行相关文献复习。

1　临床资料

患者,女,54 岁。2012 年因阴道大量排液 1 个月余就诊,行宫颈活组织检查诊断为宫颈癌,于贵州省肿瘤医院行经腹广泛全子宫切除、双侧附件切除联合盆腔淋巴结清扫术,术后病理检查提示子宫颈及子宫下段混合性腺癌,并 1 枚淋巴结转移。术后予紫杉醇联合洛铂化疗、盆腔局部放疗 25 次(具体剂量及周期不详),放化疗时间约半年,然后每年复查均未见异常。2018 年 11 月 18 日患者无意间发现左侧颈部包块,约核桃大小,随吞咽上下活动,后感包块逐渐增大,感轻微呼吸困难及吞咽困难,2018 年 11 月 25 日就诊于贵州省人民医院普外科。入院时查体:颈软,气管居中,左侧甲状腺扪及 50 mm×60 mm 包块,质韧,无明显触痛,表面光滑,周围组织无粘连,随吞咽上下活动,右侧未扪及包块,颈部听诊未闻及明显血管杂音,全身浅表淋巴结未扪及肿大,心、肺、腹未见异常。既往有慢性胃炎、胆囊结石病史。否认家族遗传性疾病史。入院后行甲状腺 B 超:左叶肿大,内见一大小 49 mm×26 mm 囊实性包块边界不清,实性部分等回声不均质,囊性部分回声差,包块可见血流信号;右叶大小形态正常,其内探及几枚实性结节,大小 9 mm×5 mm,边界清,低回声,周边可见血流信号。全身浅表淋巴结 B 超:双侧颈部和气管旁探及数枚淋巴结,最大者 13 mm×9 mm,边界清,低回声欠均质,可见血流信号,腹腔及腹股沟处无淋巴结肿大。胸部 CT、全腹 CT、三大常规、血生化、甲状腺功能、甲状腺相关抗体等检查均未见异常。考虑为甲状腺恶性肿瘤,与患者及家属充分沟通后行姑息性甲状腺恶性肿瘤切除术以减轻患者压迫症状。术中见左侧偏硬的甲状腺包块,直径约 50 mm,包块边界不清,与周围组织粘连致密,周围组织水肿明显。姑息性切除左侧甲状腺包块,术中冰冻切片病理检查:(左侧甲状腺)恶性肿瘤。手术医师考虑患者左侧甲状腺包块冰冻切片已提示恶性肿瘤,且存在颈部多发淋巴结肿大,恶性肿瘤并多发淋巴结转移可能性大,遂未进一步手术。术后标本(左侧甲状腺)病理检查:甲状腺非霍奇金淋巴瘤,类型考虑为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL),生发中心来

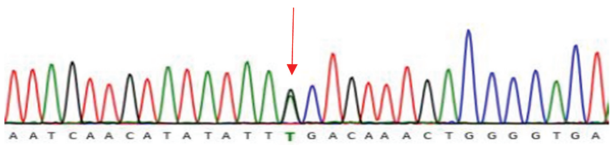
作者简介:陈明翠(1994—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事血液肿瘤的诊治。　△ 通信作者,E-mail:gygpx118@sina.com。

源，浸润横纹肌组织；免疫组织化学：LCA（＋）、CD20（＋）、PAX-5（＋）、CD79α（＋）、CD10（＋）、MUM-1（＋）、BCL-6（＋）、C-MYC（＋）、BCL-2（约 40％＋）、CD2（少数 T 细胞＋）、CD3（T 细胞＋）、CD5（T 细胞＋）、CD7（T 细胞＋）、CD21（－）、CD23（－）、CyclinD1（少数 T 细胞＋）、CK19（－）、CK（－）、EMN（－）、Vimentin（－）、Ki-67（约 70％＋），见图 1。2018 年 12 月 7 日转入血液内科进一步治疗。骨髓细胞学检查未见明显异常。外周血全谱遗传病基因突变检测提示 MSH2 基因发生 13 号外显子 c.2038C＞T 杂合突变，见图 2。外周血原位杂交检测 BCL-2、BCL-6、MYC、TP-53 均未见异常。胃肠道肿瘤标记物检测、结肠镜检均未见明显异常。诊断为原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤。由于个人经济原因患者拒绝利妥昔单抗及放疗，2018 年 12 月 13 日给予 EPOCH 方案（依托泊苷＋长春新碱＋多柔比星＋环磷酰胺＋泼尼松）化疗，目前规律化疗及随诊中。



A：甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤表现；B：肿瘤细胞表面 CD20 检测呈阳性；C：淋巴瘤已浸润横纹肌组织。

图 1　左侧甲状腺包块病理检查结果（20×）



箭头：突变位点。

图 2　患者外周血 MSH2 基因发生 13 号外显子 c.2038C＞T 杂合突变 Sanger 验证结果

2　讨　论

PTL 是指原发于甲状腺的淋巴瘤，非常罕见，约占甲状腺恶性肿瘤的 5％，常发于 60～70 岁女性，多以迅速增大无痛性颈部肿块为首发症状，可伴有其他症状如呼吸困难、吞咽困难及声音嘶哑等，50％～80％的 PTL 是 B 细胞来源，其中大多数为原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤，术前超声引导细针穿刺活检对甲状腺淋巴瘤的诊断具有一定价值[5-6]。

宫颈癌最常见的转移途径是直接蔓延和淋巴结转移。李芳等[7]曾报道 1 例宫颈鳞状细胞癌放化疗后 2 年转移至甲状腺，发生甲状腺鳞状细胞癌病例。2003 年 ABALI 等[8]报道了 1 例诊断为宫颈癌后行子宫切除术及淋巴结清扫时发现少数淋巴结病理组织学提示 T 淋巴细胞丰富的大 B 细胞淋巴瘤的案例。2010 年 NGUYEN 等[9]报道 1 例乳腺 DLCBL 患者通过正电子发射断层扫描/CT 检查发现宫颈癌的案例。本例患者在确诊宫颈混合性腺癌间隔 6 年后行病理检查确诊为原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤，且患者腹腔淋巴结未见肿大，腹部 CT 未见肿瘤占位等情况，根据第二肿瘤发生的位置、时间及肿瘤病理类型不支持转移性肿瘤。另外，本例患者有化疗药物治疗史及化疗病史，也需警惕治疗相关性肿瘤发生的可能，但查阅相关文献未见紫杉醇和（或）顺铂治疗后导致发生甲状腺肿瘤案例的文献报道，遂不考虑治疗相关性肿瘤。所以，根据 Warren 和 Gartes 1932 年的分类，本例患者间隔 6 年后发生第二原发性肿瘤属于异时性重复癌[2]。

既往有研究表明，PTL 的发生与桥本甲状腺炎有关，可能与桥本甲状腺炎患者自身免疫紊乱状态下长期抗原刺激导致细胞恶变有关[10-11]。江帆等[12]认为，原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤病因可能与慢性炎症刺激、异常体细胞突变、EB 病毒感染及免疫缺陷有关，具体发病机制仍有待于进一步探索。值得一提的是，对本例患者进行外周血全谱遗传病基因突变检测时发现 MSH2 基因在 2 号染色体 13 号外显子上发生了 c.2038C＞T 杂合突变。

MSH2 基因属于 MMR 家族中的重要成员，是错配修复系统中的管家基因，其编码 MSH2 蛋白具有识别基因错配的功能，在维持 DNA 复制的保真性及基因组的稳定性方面具有重要作用，MSH2 基因突变常见于 LS。LS 是一种基于 DNA 错配修复基因的胚系突变的常染色体显性遗传病，其相关肿瘤包括遗传性结直肠癌、遗传性子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、尿路上皮癌和小肠癌，还有一些不太常见的肿瘤，如脑胶质瘤、胆管癌、胰腺癌和前列腺癌等[13]。目前，淋巴瘤不被认为是与 LS 相关的肿瘤，但国外已有学者发现，淋巴瘤患者中存在 MSH2 基因突变，认为该基因的突变可能与淋巴瘤的发生有关。

1997 年 LOWSKY 等[14]通过分析 20 例 MSH2 −/−患淋巴瘤的小鼠和 10 例患人类淋巴母细胞淋巴瘤患者的 T 细胞恶性肿瘤相关基因表达发现，错配修复基因 MSH2 缺陷与小鼠和人类淋巴母细胞淋巴瘤的发展有关，并且与 Rhombotin-2(Lmo-2)和 Tal-1(SCL)的异常表达有关。BIGNAMI 等[15]认为，MMR 缺陷的人类或小鼠细胞对甲基化剂的细胞毒性作用具有抗药性。2001 年 COLUSSI 等[16]通过分析 MSH2−/−、MSH2+/−、MSH2+/+ 3 组小鼠模型暴露在二甲肼下发生肿瘤的比例及死亡时间发现，MSH2 基因纯合失活显著加速了 dmh 诱导的结直肠肿瘤和淋巴瘤的发展，相比之下，杂合子或野生型小鼠均不容易发生淋巴瘤。2007 年 SCOTT 等[17]报道了 1 例家族性非霍奇金淋巴瘤，认为 MSH2 基因突变是其发病原因。2008 年 PINEDA 等[18]在 1 例先后患 3 种结直肠癌和 1 种 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的 LS 患者中进行多重定量聚合酶链反应检测发现 MSH2 基因第 9、10 外显子缺失，认为这种缺失可能是 LS 相关淋巴瘤发生淋巴发育的关键事件，以及 MMR 基因的完全缺失会导致淋巴发育不全。2013 年 COURONNEÉ 等[19]利用 DLBCL 患者淋巴结组织检测突变失配修复途径中涉及的基因微缺失发现，在少数患者中 MMR 通路基因的失活可能是 DLBCL 分子发病机制中的一个重要步骤。总之，MSH2 可能参与了淋巴瘤的发生、发展，但其具体机制及淋巴瘤是否属于 LS 范畴尚有待于进一步研究。本例患者存在 MSH2 基因突变，建议患者后代进行 MMR 基因检测，尽早诊断后通过预防性治疗降低发生 LS 相关恶性肿瘤的风险。

PTL 的治疗以放疗联合化疗为主，对 CD20 抗原表达阳性的患者使用利妥昔单抗联合 CHOP 方案(环磷酰胺＋多柔比星＋长春新碱＋泼尼松)成为其治疗的首选。齐欣萌等[20]认为，原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者短期生存较好。ABD EL-GHANI 等[21]对头颈部淋巴瘤患者 MSH2 基因和蛋白水平的表达检测发现，MSH2 高表达提示淋巴瘤侵袭性较强，预后较差。2020 年曼彻斯特国际共识认为，服用阿司匹林可降低 LS 相关子宫内膜癌和其他癌症发生率，强烈建议 MMR 基因突变的女性服用阿司匹林以预防子宫内膜癌及结直肠癌等其他癌症(A 级证据)[22]。

本例患者宫颈癌间隔 6 年后确诊原发性甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤，并发现 MSH2 基因突变，无肿瘤家族史，且后代未能进一步进行 MMR 基因检测，所以，诊断 LS 相关依据不足，但仍强烈建议患者近亲属进行 MRR 基因检测，建议患者定期复查胃镜及结肠镜。目前，对 MSH2 基因在淋巴瘤发生、发展中的作用暂不明确，尚期待更多关于 MSH2 基因与淋巴瘤的研究。

参考文献

[1] 葛现才，张勤，殷德光，等. 重复癌诊治现状[J]. 中国肿瘤临床与康复，2013，20(6)：671-672.

[2] ZHAI C，CAI Y，LOU F，et al. Multiple Primary Malignant Tumors-A Clinical Analysis of 15，321 Patients with Malignancies at a Single Center in China[J]. J Cancer，2018，9(16)：2795-2801.

[3] 李小秋，李甘地，高子芬，等. 中国淋巴瘤亚型分布：国内多中心性病例 10 002 例分析[J]. 诊断学理论与实践，2012，11(2)：111-115.

[4] 孙芮，施晴，沈容，等. 原发与继发甲状腺淋巴瘤的临床特征和预后比较[J]. 中华血液学杂志，2019，40(7)：568-572.

[5] 周玥，许霞，徐欢，等. 37 例原发甲状腺淋巴瘤的临床病理特征及疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2018，32(20)：1551-1556.

[6] VICTORIA V N，DANIEL A E，EMILY K G，et al. Primary thyroid lymphoma：An analysis of the national cancer database[J]. Cureus，2019，11(2)：e4088.

[7] 李芳，徐茂林，曾书娥. 宫颈癌甲状腺转移超声表现 1 例[J]. 中国超声医学杂志，2018，34(7)：584.

[8] ABALI H，EREN O O，ERMAN M，et al. Coincidental detection of T-cell rich B cell lymphoma in the paraaortic lymph nodes of a woman undergoing lymph node dissection for cervical cancer：a case report[J]. Int J Gynecol Cancer，2003，13(5)：687-689.

[9] NGUYEN N C，HUESER C N，KAUSHIK A，et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and/or computed tomography findings of an unusual breast lymphoma case and concurrent cervical cancer：a case report[J]. J Med Case Rep，2010，4：282.

[10] 车英格，刘增艳，于文征，等. 原发甲状腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并乳腺癌 1 例报道并文献复习[J]. 现代医药卫生，2019，35(11)：1758-1760.

[11] 李昌幼，罗佐杰. 原发性甲状腺淋巴瘤的发病机制及诊治现状[J]. 实用医学杂志，2013，29(3)：341-342.

[12] 江帆，陈国芳，刘超. 原发性甲状腺淋巴瘤的诊治进展[J]. 实用医学杂志，2016，32(22)：3634-3636.

[13] 司婧文,申彦. Lynch 综合征相关肿瘤概述[J]. 国际妇产科学杂志,2019,46(3):253-258.
[14] LOWSKY R,DECOTEAU J F,REITMAIR A H,et al. Defects of the Mismatch Repair Gene MSH2 Are Implicated in the Development of Murine and Human Lymphoblastic Lymphomas and Are Associated With the Aberrant Expression of Rhombotin-2 (Lmo-2) and Tal-1 (SCL)[J]. Blood,1997,89(7):2276-2282.
[15] BIGNAMI M,O′DRISCOLL M,AQUILINA G,et al. Unmasking a killer:DNA O(6)-methylguanine and the cytotoxicity of methylating agents[J]. Mutat Res,2000,462(2/3):71-82.
[16] COLUSSI C,FIUMICINO S,GIULIANI A,et al. 1,2-Dimethylhydrazine-induced colon carcinoma and lymphoma in msh2(−/−) mice[J]. J Natl Cancer Inst,2001,93(20):1534-1540.
[17] SCOTT R H,HOMFRAY T,HUXTER N L,et al. Familial T-cell non-Hodgkin lymphoma caused by biallelic MSH2 mutations[J]. J Med Genet,2007,44(7):e83.
[18] PINEDA M,Castellsagué E,Musulén E,et al. Non-Hodgkin lymphoma related to hereditary non-polyposis colorectal cancer in a patient with a novel heterozygous complex deletion in the MSH2 gene[J]. Genes Chromosomes Cance,2008,47(4):326-332.
[19] COURONNEÉ L,RUMINY P,WAULTIER-RA SCALOU A,et al. Mutation mismatch repair gene deletions in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma,2013,54(5):1079-1086.
[20] 齐欣萌,高文,段翰源,等. 29 例原发性甲状腺淋巴瘤临床诊疗特征分析[J]. 肿瘤预防与防治,2020,33(4):340-345.
[21] ABD EL-GHANI S F,KASEM R F,KHATER D S,et al. Expression of MSH2 in head and neck lymphomas (A study utilizing immunohistochemistry and real-time polymerase chain reaction)[J]. J Med Sci,2018,18(3):108-113.
[22] 冯燕,徐紫光,李辉,等. “Lynch 综合征相关妇科肿瘤监管的曼彻斯特国际共识”要点解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):782-786.

(收稿日期:2021-04-18 修回日期:2021-08-08)

(上接第 168 页)

军医 MOOC 教学实践[J]. 解放军医院管理杂志,2016,23(10):974-976.
[3] 陈雄辉,刘晓,赵丹丹,等. 教育信息化 2.0 时代个性化学习课堂教学评价指标体系的构建[J]. 广东技术师范大学学报,2020,41(5):28-33.
[4] 赵睿,刘峰,朱坤. 全科医生的能力素质需求及其现状分析[J]. 中国社会医学杂志,2020,37(3):261-264.
[5] 王海棠,李娅玲,刘平阳,等. 全科医生能力评价分级指标体系及 TSH 模型的构建[J]. 中国全科医学,2021,24(16):2077-2084.
[6] 赵睿,刘峰,朱坤,等. 基层医疗卫生机构全科医生的能力素质现况及需求调查[J]. 右江民族医学院学报,2019,41(6):698-702.
[7] 陆萍,陆志敏,钱志芳. 基于德尔菲法的家庭医生岗位胜任力指标体系构建研究[J]. 中国全科医学,2020,23(28):3553-3560.
[8] 刘玲,方金鸣,胡绍,等. 全科医生胜任力模型构建及影响因素分析[J]. 中国卫生统计,2020,37(4):602-604.
[9] 赵家义,沈璐,韩一平. 基于岗位胜任力的海军全科军医教学体系设计[J]. 解放军医院管理杂志,2019,26(10):991-993.
[10] 叶腾飞. 广西城市社区全科医生能力评价指标体系的构建研究[D]. 南宁:广西医科大学,2014.
[11] 卫萍,任建萍,张琪峰,等. 德尔菲法在医学科技计划绩效评价指标体系构建中的应用[J]. 卫生经济研究,2013(4):52-54.
[12] 屈京楼,朱亚鑫,曲波. 德尔菲法在医学教育研究中的应用[J]. 中华医学教育杂志,2019,39(3):227-230.
[13] 李素云,王培红,喻姣花,等. 脊柱骨科护理质量评价指标体系的构建[J]. 护理学杂志,2018,33(23):57-59.
[14] 王晶. 全科医生岗位胜任力模型构建与实证研究[D]. 太原:山西医科大学,2016.
[15] 张云林,傅 强,赵首捷,等. 军队医院住院医师规范化培训现状[J]. 解放军医院管理杂志,2019,26(11):1082-1084.

(收稿日期:2021-04-21 修回日期:2021-09-02)