

女性生殖道弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊治的中国专家共识 (2023 年版)[△]

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组

摘要: 女性生殖道弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的女性生殖道原发性淋巴瘤, 约占女性生殖道原发性淋巴瘤的 3/5, 其病因尚不明确, 根据累及女性生殖道的不同部位而表现为不同的临床特征, 缺乏特异性临床表现, 疾病发病率低、误诊率高, 治疗方式也具有较大的争议, 且国内缺乏针对性的指南和专家共识。本共识结合国内外文献、相关指南及专家意见, 旨在为 DLBCL 的诊疗提供参考。

关键词: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号: R737.3 **文献标志码:** A **doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.10.01

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma of female genital tract (2023 Edition)[△]

Gynecologic Oncology Group of Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association

Abstract: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) of female genital tract is the most common primary lymphoma of the female genital tract, accounting for about 3/5 of the primary lymphoma of the female genital tract. The etiology of DLBCL is still unclear, and clinical features vary according to the involved parts of the female genital tract without specific clinical manifestations, which has low morbidity and high misdiagnosis rate. There is great controversy on the treatment, and no recognized guideline and expert consensus in China. This expert consensus is based on domestic and foreign literature, relevant guidelines and expert opinions to provide reference for the diagnosis and treatment of DLBCL.

Key words: diffuse large B cell lymphoma; diagnosis; treatment; expert consensus

Oncol Prog, 2023, 21(10)

淋巴瘤是血液系统恶性肿瘤, 按组织病理学分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), NHL可发生于身体的任何部位。原发性结外非霍奇金淋巴瘤(primary extra-nodal non-Hodgkin lymphoma, PE-NHL)是一种独特的、具有自身流行病学特征和预后的实体瘤, 占 NHL 的 25%~35%, 近年来 PE-NHL 发病率呈上升趋势。PE-NHL 最常见的病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)^[1], 多累及胃肠道和中枢神经系统, 也可发生于肾上腺、乳腺、甲状腺、骨、前列腺和女性生殖道等部位。女性生殖道原发性淋巴瘤(primary lymphoma of the female genital tract, PLFGT)占 PE-NHL 的 0.2%~1.5%, 其中以 DLBCL (61.6%) 为主, 其他类型包括滤泡性淋巴瘤(13.0%)、伯基特淋巴瘤(5.8%)、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(5.0%)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(1.3%)和 T 细胞淋巴瘤(1.0%)等^[2-3]。PLFGT 缺乏特异性的临床及影像学表现, 极易误诊, 甚至部分患者术中冰冻病理也不

易诊断, 需术后结合免疫组化检查方可确诊。迄今为止, 国内外尚缺乏女性生殖道 DLBCL 的指南或共识, 为此中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组联合组织国内血液肿瘤学、妇科肿瘤学、病理学专家查阅相关文献, 集体讨论制定本共识, 以期对女性生殖道 DLBCL 诊治提供参考。本共识推荐级别及其代表意义, 详见表 1。

表 1 本共识推荐级别及其代表意义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2A 类	基于高级别证据, 专家意见基本一致; 或基于低级别临床研究证据, 专家意见高度一致
2B 类	基于低级别临床研究证据, 专家意见基本一致
3 类	不论基于何种级别临床证据, 专家意见明显分歧

1 病因及流行病学

DLBCL 是最常见的 PLFGT^[4]。1975—2017 年, 美国 PLFGT 总发病率为 0.44/100 万, 其中 DLBCL 发病率为 0.27/100 万, 40 年间 DLBCL 的发病率一直呈上升趋势^[3], 且发病率存在种族和年龄差异, 非裔美国人的发病率(0.335/100 万)低于其他人群

[△] 基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究项目(HDSL202003005); 辽宁省应用基础研究计划项目(2022JH2/101300039); 2022 年沈阳市科技计划项目(22-321-33-08)

通信作者(corresponding author), 张颐, 邮箱: syzi@163.com; 张师前, 邮箱: r370112@126.com

(美国白种人0.410/100万,美国印第安人、阿拉斯加原住民和太平洋岛民0.439/100万), ≥ 60 岁人群的发病率远高于40~59岁人群。

女性生殖道DLBCL的病因不清,多数研究认为主要与免疫、遗传和病毒感染等因素有关。生殖系统的淋巴细胞是病变基础,卵巢及子宫内的淋巴细胞恶变可能导致淋巴瘤^[5];盆腔炎、宫颈炎等生殖道炎症通过激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,导致DLBCL的发生^[3, 5-6];也有研究表明,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与DLBCL密切相关,HBV DNA整合到B细胞基因组,通过激活癌基因或破坏抑癌基因,导致恶性淋巴瘤的发生^[7];人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染也可能与淋巴瘤的发病相关,持续性HPV感染和/或免疫系统免疫监视功能降低,继发性慢性免疫激活,可能导致淋巴瘤的发生和发展^[3];此外,自身免疫性疾病和免疫系统缺陷也可能是女性生殖道原发DLBCL的相关因素。

2 临床表现

两项大型回顾性分析显示,PLFGT中位发病年龄分别为54岁和55岁^[3, 8],女性生殖道原发DLBCL的发病年龄为35~45岁^[2],原发部位多为卵巢(38.7%)和子宫颈(20.9%),其他部位包括子宫体(15.9%)、阴道(11.2%)、外阴(8.6%)等。根据Ann Arbor分期,多数患者确诊时为I期(45.1%),其次是IV期(31.9%)、II期(17.3%)和III期(5.7%)^[3]。

DLBCL因累及女性生殖道的不同部位而表现为不同的临床特征,但发热、盗汗、体重减轻等淋巴瘤相关的传统症状不常见^[9]。患者可表现为非特异性腹部不适如疼痛和压迫症状,也可表现为阴道出血和/或异常阴道分泌物,部分患者无任何症状,以偶然发现盆腔肿块为主诉^[4]。卵巢DLBCL常表现为腹胀、腹痛,肿瘤多为单侧^[10],也可存在与卵巢癌相似的临床表现^[11]。子宫DLBCL常表现为阴道异常流血、腹痛、腹胀、盆腔包块等^[12-13]。宫颈DLBCL常表现为阴道异常流血、接触性出血、分泌物异常等症状^[13-14]。外阴阴道DLBCL常表现为外阴阴道肿物、破溃、性交痛、外阴不适、阴道异常流血等症状^[15]。

3 辅助检查

3.1 影像学检查

DLBCL超声可表现为附件区或子宫颈形状相对规则、边界清晰的较大实性肿块,回声均匀,病变内少有退行性坏死、液化或钙化;子宫病变则表现为子宫肌层相对均匀的低回声占位,而子宫内膜形态或回声无明显异常;少部分患者合并腹腔积液;彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)显示病变内有中度到丰富的血流信号。原发和继发生殖道DLBCL的临床症状及超声

表现无明显差异,术前难以鉴别^[16]。

MRI检查中,淋巴瘤在T1加权成像上通常表现为中低信号强度,在T2加权成像上通常表现为中高信号强度,肿瘤中央坏死或出血可能体现为不均匀的图像^[13]。盆腔MRI显示卵巢淋巴瘤为附件区或盆腔内实性、分叶状肿块,造影后表现为轻至中度不均匀强化(具有中等信号强度和高信号强度相间的结构),脂肪抑制图像的周边强化更明显;阴道壁和子宫颈淋巴瘤呈中度高信号分叶状肿瘤,可延伸至会阴;子宫内膜淋巴瘤包括子宫肌层受累、子宫内膜弥漫性增厚但不累及子宫肌层、息肉样赘生物病变等,T2加权成像呈均匀的中高强度信号,肿瘤可向前和向下延伸并涉及子宫颈、阴道前壁和膀胱壁^[17]。

任何形式获取病理组织确诊的DLBCL,均须进行全面的分期检查,检查方法包括盆腔MRI、全身CT、正电子发射计算机断层显像(position emission tomography, PET)/CT扫描及骨髓活检。其中PET/CT扫描是鉴别淋巴瘤分期的高度特异性手段,也是诊断和监测淋巴瘤的首选检查方法^[18]。

3.2 实验室检查

女性生殖道DLBCL可伴有糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)升高,需与卵巢原发性肿瘤进行鉴别。Bairey等^[19]前瞻性观察108例NHL患者的血清CA125水平,发现43%的患者CA125水平升高,结论认为高水平CA125与分期较晚,结外疾病,肿瘤体积大,胸腹腔积液,骨髓受累,血清高乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平及伴发热、盗汗、体重减轻症状等相关。生殖系统原发性淋巴瘤血常规检查多正常,伴CA125和/或LDH升高时常提示预后较差^[20]。

推荐意见:女性生殖道DLBCL表现多与原发病变部位有关,超声和CT检查不能作为生殖道原发性淋巴瘤和继发性淋巴瘤的诊断依据,PET/CT检查是进行分期、疗效监测的首选检查手段。女性生殖道DLBCL缺乏特异性血清肿瘤标志物,CA125和LDH水平升高可能提示较差的预后。(推荐级别:2A类)

4 诊断和分期

4.1 临床诊断和分期

目前尚无统一的PLFGT的诊断标准。1965年Fox和More^[21]提出了原发性子宫淋巴瘤的定义,1976年Fox和Langley^[22]提出了原发性卵巢淋巴瘤的定义。Ann Arbor结外淋巴瘤分期系统,详见表2。推荐采用的诊断标准:生殖系统病变是主要表现和首发症状;病变局限于生殖器官;外周血及骨髓无异常;如远隔生殖系统其他部位出现复发性淋巴瘤,二者确诊时间间隔数月;既往无淋巴瘤病史^[20, 23]。

国内外通用的恶性淋巴瘤 Ann Arbor 分期系统,尚难以完全适用于 PE-NHL。如原发胃肠道淋巴瘤采用 Lugano 分期系统或 Musshoff 分期系统,慢性淋巴细胞白血病采用 Binet 分期系统或 Rai 分期系统,原发结外鼻型自然杀伤(natural killer, NK)细胞/T 细胞淋巴瘤采用中国南方肿瘤临床研究协会和亚洲淋巴瘤协作组分期系统,简称 CA 分期系统。本共识推荐女性生殖道 DLBCL 采用 Ann Arbor 分期系统联合国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期,并参考国际预后指数(international prognostic index, IPI)。IPI 评分由 5 个指标组成,分别为年龄、Ann Arbor 分期、结外病变部位、体力状况(performance status, PS)评分、血清 LDH 水平,总分 0~1 分为低危,2 分为中低危,3 分为中高危,4~5 分为高危(表 3)。高危患者预后较差,对常规化疗方案相对不敏感,低危患者对常规方案较为敏感。

表 2 Ann Arbor 结外淋巴瘤分期系统

分期	定义
I	单个淋巴结区域(I)或局灶性单个结外器官(IE)受侵犯
II	在膈肌同侧的两组或多组淋巴结受侵犯(II),或局灶性单个结外器官及其区域淋巴结受侵犯,伴或不伴横膈同侧其他淋巴结区域受侵犯(IIIE)
III	横膈上下淋巴结区域同时受侵犯(III),可伴有局灶性相关结外器官受侵犯(IIIE)、脾受侵犯(IIIS)或二者皆有(IIIE+S)
IV	弥漫性(多灶性)单个或多个结外器官受侵犯,伴有或不伴有淋巴结受侵犯;或孤立性结外器官受侵犯伴远处(非区域性)淋巴结受侵犯

表 3 IPI 评分标准

指标	0 分	1 分
年龄	≤60 岁	>60 岁
Ann Arbor 分期	I 或 II 期	III 或 IV 期
结外病变部位	<2 个	≥2 个
PS 评分	0 或 1 分	2、3 或 4 分
血清 LDH 水平	正常	高于正常

4.2 病理诊断

女性生殖道淋巴瘤的临床表现、影像学检查及实验室检查缺乏特异性,若可疑女性生殖道 DLBCL,根据病变部位不同可采用组织活检、子宫内膜刮除或宫颈锥切等方式确诊,以病理学结果为诊断金标准。

女性生殖道 DLBCL 组织形态上表现为形态相对单一的大细胞弥漫浸润,肿瘤细胞直径为小淋巴细胞的 4~5 倍,形态多样,也可与中心母细胞、免疫母细胞形态相似,数量适中的淡色细胞质,常为嗜碱性,细胞核呈卵圆形或圆形,染色质边集,可有泡状染色质,有单个或多个核仁^[19]。

B 细胞淋巴瘤的肿瘤细胞通常表达 CD20、CD19 和 CD79a 等 B 细胞标志物。依据 DLBCL 的基因表达谱,分为 3 个预后不同的亚组:生发中心 B 细胞样 DLBCL (germinal centre B cell like DLBCL, GCB-DLBCL)、活化的 B 细胞样 DLBCL (activated

B cell like DLBCL, ABC-DLBCL)和 3 型 DLBCL^[24-25]。GCB-DLBCL 的临床结局优于 ABC-DLBCL 和 3 型 DLBCL。根据免疫组化中 CD10、B 细胞淋巴瘤/白血病-6 (B cell lymphoma/leukemia-6, Bcl-6)和多发性骨髓瘤癌基因 1 (multiple myeloma oncogene 1, MUM1)的表达模式,将 DLBCL 分为 GCB-DLBCL 和非 GCB-DLBCL^[26],后者包括 ABC-DLBCL 和 3 型 DLBCL。GCB-DLBCL 表达 CD10 和/或 Bcl-6 阳性,但 MUM1 阴性;非 GCB-DLBCL 表达 CD10 阴性, MUM1 阳性。通过免疫组化染色发现,61%的 DLBCL 中有叉头框蛋白 P1 (forkhead box P1, FOXP1)的表达。通过组织芯片技术发现,FOXP1 在非 GCB 组(71%)中的表达高于 GCB 组(48%),但与总生存期(overall survival, OS)相关性较低。细胞周期蛋白 D2 (cyclin D2)是一种细胞周期调节蛋白,在 27%的 DLBCL 中表达,目前尚无研究探讨 cyclin D2 在 DLBCL 中的表达及与患者预后的关系^[27]。

近年来对伴 MYC 原癌基因异常的 DLBCL 有了更深入的研究,MYC 重排见于 5%~12%的 DLBCL 非特指型(NOS),常常与 Bcl-2 重排同时发生或少部分与 Bcl-6 易位同时发生,即所谓的“双次打击”或“三次打击”淋巴瘤,这部分患者在 2016 版世界卫生组织淋巴瘤分类中被作为一个独立的分类呈现,即伴 MYC、Bcl-2 和/或 Bcl-6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤 (high-grade B-cell lymphoma, HGBL),占 DLBCL 的 4%~8%,常有侵袭性临床表现,预后不佳^[28]。

推荐意见:病理诊断是女性生殖道 DLBCL 的诊断金标准,免疫组化 CD20、CD19 和 CD79a 阳性表达提示 DLBCL 可能;通过免疫组化可进行分类,预测疾病预后, GCB-DLBCL 预后优于非 GCB-DLBCL,伴 MYC、Bcl-2 和/或 Bcl-6 重排的 HGBL 预后较差。(推荐级别:2A 类)

4.3 鉴别诊断

原发性生殖道 DLBCL 除与继发性生殖道 DLBCL 相鉴别外,还需与生殖系统原发性恶性肿瘤相鉴别,最终的诊断应基于临床表现、组织学特征和免疫组化特征,多学科会诊是疑难病例诊治的一种策略,临床诊断困难时可行多学科会诊。女性生殖道淋巴瘤诊断的关键是保持对该疾病可能的警惕性,常规诊疗思路中应该全面考虑淋巴瘤的可能性。最常混淆的是卵巢颗粒细胞瘤和无性生殖细胞瘤,其他包括转移性癌和原发性未分化小细胞瘤。在儿童肿瘤中,也需要与胚胎性横纹肌肉瘤和神经母细胞瘤进行鉴别。

5 治疗

目前尚无女性生殖道 DLBCL 治疗的临床随机试验,大多数初始治疗多基于发病部位恶性肿瘤

诊疗原则而意外发现。需强调,一旦诊断,应行规范、标准的利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松(R-CHOP)方案化疗。利妥昔单抗是一种抗CD20单克隆抗体,对治疗CD20阳性B细胞淋巴瘤有效,R-CHOP方案进一步提高了B细胞淋巴瘤患者的生存率^[29]。具体剂量为利妥昔单抗375 mg/m²静脉滴注,环磷酰胺750 mg/m²静脉滴注,多柔比星50 mg/m²静脉滴注,长春新碱1.4 mg/m²静脉注射,以上药物均为第1天给药,强的松100 mg/m²第1~5天口服,21天为一个疗程。环磷酰胺被认为是高风险性腺毒性药物,而长春新碱是中等风险药物,使用促性腺激素释放激素激动剂暂时抑制卵巢功能可能降低卵巢功能早衰的风险。对于复发性和难治性DLBCL,可选择CD19导向的转基因自体T细胞免疫疗法、吉西他滨联合奥沙利铂二线化疗、受累部位姑息放疗以及干细胞移植等方案,也可进行临床试验。

DLBCL的标准治疗与妇科肿瘤的常规肿瘤细胞减灭术相互矛盾,无论是意外发现还是术前活检确诊,本共识推荐R-CHOP方案化疗而非手术。也有研究表明,早期结外DLBCL患者接受手术联合化疗后的OS有所改善^[30]。鉴于此类淋巴瘤为全身性疾病的局部症状,基于R-CHOP方案的主流治疗手段可以防止微转移,尤其适用于希望保留生育能力的患者。

卵巢原发DLBCL的手术治疗,对于无生育要求患者,全面分期手术并未优于单纯附件切除或全子宫+双附件切除手术^[31]。对于有生育要求患者,可行保留生育功能手术,术后再进行补充化疗,这是最佳的治疗方式^[32]。

子宫原发DLBCL行子宫切除术联合化疗预后更佳,而子宫切除术联合放疗预后差^[33]。对于有生育要求的患者若术前明确诊断,可采用R-CHOP方案化疗达到临床缓解,可避免手术并发症^[34]。

多项研究显示,化疗±放疗作为宫颈原发性DLBCL的主要治疗方案,能够达到完全缓解,5年生存率达80%^[14, 35-36]。一般先行子宫颈活检、宫颈锥切术等明确诊断,辅以化疗。子宫切除术及根治性手术不作为首选,目前尚无研究证实手术患者的预后更佳^[37]。

外阴阴道DLBCL罕见,经病理组织活检确诊后,以R-CHOP方案化疗为主要治疗方案^[38-39]。也有报道认为,外阴原发性DLBCL的治疗包括手术切除、放疗和化疗单独或联合使用,但没有明确特定治疗的优势^[40]。

推荐意见:推荐女性生殖道原发性DLBCL通过多学科会诊,结合原发部位、患者年龄、生育要求、身体状况等接受个体化治疗方案。以R-CHOP

方案化疗为主要治疗手段,辅以手术治疗,手术治疗旨在降低肿瘤负荷,不推荐根治性手术或全面分期手术,放疗不作为标准治疗及首选治疗方法。(推荐级别:2B类)

6 预后和随访

女性生殖道DLBCL在标准治疗后的预后取决于多种因素,包括患者对治疗的反应和肿瘤分子亚型。IPI已被用于预测DLBCL患者对治疗的反应和预后^[41]。IPI>2分和一线治疗后未达到完全缓解是PE-DLBCL患者预后的独立危险因素,女性生殖道受累的患者中枢神经系统复发的风险较高^[30]。研究显示,年龄、Ann Arbor分期和组织学类型与特异性死亡率相关^[8]。女性生殖道DLBCL的随访及预后建议参照IPI评分评估。

PLFGT患者总体5年生存率为73%~77%^[42],局限于卵巢、子宫体、宫颈、阴道和外阴的淋巴瘤,5年生存率分别为70.8%、67.2%、86.6%、81.6%和70.0%,其预后优于相应部位原发恶性肿瘤^[8]。

推荐意见:生殖道DLBCL预后优于局部原发恶性肿瘤,主要依靠IPI评分评估并预测预后。(推荐级别:2A类)

7 小结

女性生殖道DLBCL非常罕见,导致难以进行高质量临床研究,病理组织学检查是诊断金标准,多以生殖道相关部位原发肿瘤处理,术前误诊率较高。本共识旨在为女性生殖道DLBCL诊治提供参考,并非唯一实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

执笔专家:张颐(中国医科大学附属第一医院);田东立(中国医科大学附属第一医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):窦磊(中国医科大学附属第一医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);梁静(中日友好医院);林安(福建省肿瘤医院);林旭勇(中国医科大学附属第一医院);刘传芳(山东大学齐鲁医院);刘从容(北京大学第三医院);刘淑娟(空军军医大学第一附属医院/西京医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);孙阳(福建省肿瘤医院);田东立(中国医科大学附属第一医院);王纯雁(辽宁省肿瘤医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王军(大连医科大学附属第二医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);许天敏(吉林大学

第二医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);赵虎(郑州大学第二

附属医院)

参考文献

- [1] Adachi S, Yamazaki K, Liang SG, et al. Primary uterine diffuse large B-cell lymphoma involving the urinary bladder with urinary cytology mimicking carcinomas: a case report [J]. *J Cytol*, 2015, 32(3): 181-183.
- [2] Lagoo AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: current status[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2006, 25(1): 1-21.
- [3] Peng F, Li J, Mu S, et al. Epidemiological features for primary lymphoma of the female genital tract patients and development of a nomogram to predict survival[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 962-976.
- [4] 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.
- [5] Seelig DM, Ito D, Forster CL, et al. Constitutive activation of alternative nuclear factor kappa B pathway in canine diffuse large B-cell lymphoma contributes to tumor cell survival and is a target of new adjuvant therapies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7): 1702-1710.
- [6] He M, Hu S, Luo H. Ultrasound diagnosis and clinicopathological traits of female genital system malignant lymphomas [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(34): e21341.
- [7] Ren W, Ye X, Su H, et al. Genetic landscape of hepatitis B virus-associated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 620.
- [8] Nasioudis D, Kampaktsis PN, Frey M, et al. Primary lymphoma of the female genital tract: an analysis of 697 cases [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 305-309.
- [9] Vijayakumar S, Serur E, Bybordi B, et al. Primary gynecological non-Hodgkin's lymphoma: a differential diagnosis of a pelvic mass[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2016, 18: 29-31.
- [10] Sun J, Zhang J, Ling Q, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the ovary is of a germinal centre B-cell-like phenotype[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(1): 93-100.
- [11] Ekanayake CD, Punchihewa R, Wijesinghe PS. An atypical presentation of an ovarian lymphoma: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1): 338.
- [12] Egyed M, Kollár B, Prievara FT, et al. Successful treatment of a primary uterine B-cell lymphoma with rituximab-CHOP immunochemotherapy[J]. *Haematologica*, 2007, 92(2): e26-e27.
- [13] Martin A, Medlin E. Primary, non-germinal center, double-expressor diffuse large B cell lymphoma confined to a uterine leiomyoma: a case report[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, 22: 78-81.
- [14] 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.
- [15] Contreras-Chavez P, Aliaga R, Samee M, et al. Primary vaginal non-hodgkin lymphoma[J]. *Cureus*, 2018, 10(12): e3713.
- [16] Ferrozzi F, Tognini G, Bova D, et al. Non-Hodgkin lymphomas of the ovaries: MR findings[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24(3): 416-420.
- [17] Alves Viera MA, Cunha TM. Primary lymphomas of the female genital tract: imaging findings[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2014, 20(2): 110-115.
- [18] Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: B-cell lymphomas version 3. 2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(6): 650-661.
- [19] Bairey O, Blickstein D, Stark P, et al. Serum CA125 as a prognostic factor in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(10): 1733-1738.
- [20] 周明祎, 王丹波. 女性生殖器官恶性淋巴瘤的诊治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(4): 367-371.
- [21] Fox H, More JR. Primary malignant lymphoma of the uterus[J]. *J Clin Pathol*, 1965, 18: 723-728.
- [22] Fox H, Langley FA. Tumors of the ovary[M]. London: Heinemann, 1976: 293.
- [23] 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(4): 200-217.
- [24] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling[J]. *Nature*, 2000, 403(6769): 503-511.
- [25] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1937-1947.
- [26] 肖会廷. 原发于女性生殖系统非霍奇金淋巴瘤的诊断及治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(10): 530-534.
- [27] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282.
- [28] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [29] Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858.
- [30] Shen H, Wei Z, Zhou D, et al. Primary extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma: a prognostic analysis of 141 patients[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1602-1614.
- [31] Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3048-3058.
- [32] Grigoriadis C, Tympa A, Chasiakou A, et al. Bilateral primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma and fertility preservation: 5-year follow-up[J]. *G Chir*, 2017, 38(2): 77-79.
- [33] El Miski F, Hanafi A, Telmoudi E, et al. Unusual primary location of non-Hodgkin lymphoma in the uterine body with compressive form: about case[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 68: 102607.

(下转第 1053 页)

- [27] Liu Q, Zeng X, Wang W, et al. Awareness of risk factors and warning symptoms and attitude towards gastric cancer screening among the general public in China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e029638.
- [28] Oh DY, Choi KS, Shin HR, et al. Public awareness of gastric cancer risk factors and disease screening in a high risk region: a population-based study[J]. *Cancer Res Treat*, 2009, 41(2): 59-66.
- [29] Guo L, Zhang S, Liu S, et al. Determinants of participation and detection rate of upper gastrointestinal cancer from population-based screening program in China[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(16): 7098-7107.
- [30] Xie G, Dong P, Chen H, et al. Decreased expression of ATF3, orchestrated by β -catenin/TCF3, miR-17-5p and HOXA11-AS, promoted gastric cancer progression via increased β -catenin and CEMIP[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(11): 1706-1722.
- [31] Taniue K, Kurimoto A, Takeda Y, et al. ASBEL-TCF3 complex is required for the tumorigenicity of colorectal cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(45): 12739-12744.
- [32] Yuan X, Yu L, Li J, et al. ATF3 suppresses metastasis of bladder cancer by regulating gelsolin-mediated remodeling of the actin cytoskeleton[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12): 3625-3637.
- [33] Evensen NA, Kuscus C, Nguyen HL, et al. Unraveling the role of KIAA1199, a novel endoplasmic reticulum protein, in cancer cell migration[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(18): 1402-1416.
- [34] Wang L, Yu T, Li W, et al. The miR-29c-KIAA1199 axis regulates gastric cancer migration by binding with WBP11 and PTP4A3[J]. *Oncogene*, 2019, 38(17): 3134-3150.
- [35] Zhao L, Zhang D, Shen Q, et al. KIAA1199 promotes metastasis of colorectal cancer cells via microtubule destabilization regulated by a PP2A/stathmin pathway[J]. *Oncogene*, 2019, 38(7): 935-949.
- [36] Fesharaki SN, Fesharaki SN, Esmaili A, et al. SNP rs1803622 in hsa-miR-548g binding site at GAPDH alters susceptibility to breast cancer[J]. *Gene Reports*, 2020, 21(19): 100845.
- [37] Ding HX, Lv Z, Yuan Y, et al. MiRNA polymorphisms and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 596.
- [38] Mohammadi M, Salehzadeh A, Talesh Sasani S, et al. The miR526b-5p-related single nucleotide polymorphisms, rs72618599, located in 3'-UTR of TCF3 gene, is associated with the risk of breast and gastric cancers[J]. *Iran Biomed J*, 2022, 26(1): 53-63.
- [39] Chen J, Rajasekaran M, Hui KM. Atypical regulators of Wnt/ β -catenin signaling as potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(11): 1142-1149.
- [40] Li L, Zheng YL, Jiang C, et al. HN1L-mediated transcriptional axis AP-2 γ /METTL13/TCF3-ZEB1 drives tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2268-2283.
- [41] Feng W, Liu Y, Chen J, et al. T cell factor 3 (TCF3) is overexpressed in hepatocellular carcinoma and promotes their invasion and metastasis[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2022, 38(1): 66-73.
- [42] Chen DL, Xu RH. The emerging role of long non-coding RNAs in the drug resistance of colorectal cancers[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(10): 4735-4743.
- [43] Cadigan KM. TCFs and Wnt/ β -catenin signaling: more than one way to throw the switch[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2012, 98: 1-34.
- [44] Mosimann C, Hausmann G, Basler K. Beta-catenin hits chromatin: regulation of Wnt target gene activation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(4): 276-286.
- [45] Shah M, Rennoll SA, Raup-Konsavage WM, et al. A dynamic exchange of TCF3 and TCF4 transcription factors controls MYC expression in colorectal cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(3): 323-332.

(收稿日期: 2022-11-29)

(上接第 1049 页)

- [34] Kasai M, Ichimura T, Murakami M, et al. Two cases of uterine malignant lymphoma diagnosed by needle biopsy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(10): 1664-1668.
- [35] Goda JS, Gaikwad U, Narayan A, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of uterine cervix: treatment outcomes of a rare entity with literature review[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2020, 3(5): e1264.
- [36] Sharma V, Dora T, Patel M, et al. Case report of diffuse large B cell lymphoma of uterine cervix treated at a semi-urban cancer centre in North India[J]. *Case Rep Hematol*, 2016, 2016: 3042531.
- [37] Capsa C, Calustian LA, Antoniu SA, et al. Primary non-hodgkin uterine lymphoma of the cervix: a literature review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(1): 106.
- [38] Bhagat N, Kalkur P, Kalkur S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina (PNHLV): a gynaecologist's enigma[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5): e228544.
- [39] Clemente N, Alessandrini L, Rupolo M, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vulva: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(10): e3041.
- [40] Ye AL, Willis MS, Link BK, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of the vulva-two new cases of a rare entity and review of the literature[J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(9): 962-967.
- [41] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994.
- [42] Cubo AM, Soto ZM, Cruz MÁ, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of the uterine cervix successfully treated by combined chemotherapy alone: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(19): e6846.

(收稿日期: 2023-03-28)