

Pierwotny chłoniak B-komórkowy trzonu macicy – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Primary B-cell lymphoma of the uterine corpus – case report and review of the literature

Małgorzata Moszyńska-Zielińska¹, Janusz Sobotkowski¹, Leszek Gottwald², Radziław Kordek³,
Maria Błasińska-Morawiec⁴, Aleksandra Ciałkowska-Rysz²

¹Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr med. Janusz Sobotkowski

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Pracowni: dr med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz

³Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Zakładu i Katedry: prof. dr hab. med. Radziław Kordek

⁴Oddział Chorób Rozrostowych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr med. Maria Błasińska-Morawiec

Przeгляд Menopauzalny 2008; 4: 202–204

Streszczenie

Występowanie brzusznej postaci chłoniaków B-komórkowych z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych należy do rzadkości. Celem pracy była analiza przypadku 67-letniej chorej leczonej z powodu pierwotnego chłoniaka B-komórkowego trzonu macicy. Podczas laparotomii usunięto macicę, obustronnie przydatki oraz węzły chłonne biodrowe wewnętrzne. Wynik badania histopatologicznego wskazywał na *large B-cell lymphoma (DLBCL)*, *CD20 (+)*. Po operacji zastosowano uzupełniającą chemioimmunoterapię wg schematu R-CHOP. Uzyskano 12-miesięczną remisję choroby nowotworowej, trwającą do chwili obecnej.

Słowa kluczowe: chłoniak B-komórkowy, trzon macicy, diagnostyka, leczenie

Summary

Primary B-cell lymphoma is a lymphoblastic B-cell malignant tumour with very aggressive course. Its abdominal form involving internal genital organs is rare. We report the case of a 67-year-old woman treated due to abdominal B-cell lymphoma. The patient presented postmenopausal uterine bleeding. During laparotomy total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Pathologic examination revealed a primary uterine: diffuse *large B-cell lymphoma (DLBCL)*, *CD20 (+)*. After surgery, immunochemotherapy (R-CHOP) was conducted. The patient, 12 months after surgical treatment, is still under control in our Oncological Centre. No signs of recurrence have been detected so far.

Key words: B-cell lymphoma, uterine corpus, diagnostics, treatment

Wstęp

Nieziarnicze chłoniaki (NHL) zlokalizowane w macicy spotykane są bardzo rzadko [1]. Mogą one być pierwotnymi nowotworami macicy lub układowymi rozrostami no-

wotworowymi z wtórnym zajęciem wewnętrznych narządów płciowych [1–5]. Ponieważ pierwotne chłoniaki macicy, podobnie jak występujący istotnie częściej rak endometrium, powodują nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, w ich rozpoznawaniu stosuje się podobne meto-

Adres do korespondencji:

dr med. **Małgorzata Moszyńska-Zielińska**, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

dy [1–3, 6]. Wśród pierwotnych chłoniaków macicy znaczny odsetek stanowią nowotwory opisywane jako chłoniaki rozlane olbrzymiokomórkowe z komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL), które w większości przypadków lokalizują się w szyjce macicy [1, 4]. Opisany przypadek prezentuje bardzo rzadką sytuację kliniczną pierwotnego chłoniaka DLBCL trzonu macicy.

Cel pracy

Celem pracy była analiza przypadku chorej leczonej z powodu pierwotnego rozlanego chłoniaka olbrzymiokomórkowego z komórek B (DLBCL) trzonu macicy.

Opis przypadku

Chora, lat 67, została skierowana do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi z powodu DLBCL trzonu macicy. Przed rozpoznaniem nowotworu nie była operowana, dwukrotnie rodziła drogami i siłami natury, nie ronila. Menopauza wystąpiła u niej w 50. roku życia. Chora nie zaobserwowała utraty masy ciała. Nie rozpoznawano u niej innych przewlekłych chorób oraz nie stwierdzono, w tym także u jej krewnych, pierwszego i drugiego stopnia nowotworów złośliwych.

Przed miesiącem chora została poddana zabiegowi wyłyżeczkowania jamy macicy z powodu pojawiających się od 3 mies. krwawień z dróg rodnych 17 lat po menopauzie. W wyskrobinach rozpoznano histopatologicznie chłoniaka macicy z komórek B i zakwalifikowano chorą do leczenia operacyjnego. Podczas laparotomii stwierdzono nieznacznie powiększony, ruchomy trzon macicy i obustronnie niezmiennione przydatki. Pozostałe narządy jamy brzusznej i miednicy dostępne badaniu były makroskopowo niezmiennione. Usunięto macicę, obustronnie przydatki oraz węzły chłonne biodrowe wewnętrzne. Operacja i okres pooperacyjny przebiegały bez powikłań. W badaniu histopatologicznym w trzonie macicy rozpoznano *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL), CD20 (+).

Kiedy chora zgłosiła się do Poradni Ginekologii Onkologicznej, rana pooperacyjna powłok brzusznych była zagojona. W dwuręcznym badaniu ginekologicznym stwierdzono stan po usunięciu macicy z przydatkami, bez występowania oporów patologicznych w obrębie miednicy mniejszej. W badaniu ultrasonograficznym oraz w tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy mniejszej nie zobrazowano cech przetrwałej choroby nowotworowej. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono przerzutów nowotworu do płuc. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na zwiększone stężenia β 2-mikroglobuliny (7698 ng/ml), LDH (293 j.m./l), GGTP (42 j.m./ml), mocznika (53 mg/dl), IgA (6,18 g/l) i IgG (16,14 g/l) w surowicy. Stężenie cholesterolu całkowitego (117 mg/dl) było zmniejszone. Stężenia triglicerydów (178 mg/dl), ALT (22 j.m./l), AST (30 j.m./l), glukozy

(104 mg/dl), bilirubiny całkowitej (0,5 mg/dl), białka całkowitego (7,8 g/dl), albumin (4,5 g%), CRP (0,8 mg/l) oraz IgM (1,72 g/l) w surowicy były zawarte w zakresie norm laboratoryjnych. W morfologii krwi stwierdzono: Hb 9,6 g/dl, RBC $3,14 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hct 29,7%, MCV 94,6 fl, MCHC 32,3 g/dl, WBC $2,92 \times 10^3/\mu\text{l}$, PLT $192 \times 10^3/\mu\text{l}$, natomiast w rozmazie: neutrofile $0,71 \times 10^3/\mu\text{l}$ (24,3%), limfocyty $1,77 \times 10^3/\mu\text{l}$ (60,6%), monocyty $0,37 \times 10^3/\mu\text{l}$ (12,7%), eozynofile $0,07 \times 10^3/\mu\text{l}$ (2,4%). Wykonano punkcję szpiku kostnego i uzyskano liczne grudki szpiku. W obrazie mikroskopowym, mimo intensywnego stłuszczenia, stwierdzono dobrze zachowane krwiotworzenie bez większych odchyśleń jakościowych w dojrzewaniu komórek, ale z przesunięciem proporcji na korzyść erytropoezy. Nie stwierdzono nacieczenia chłoniakowego.

Chorą zakwalifikowano do uzupełniającej immunochemioterapii wg schematu R-CHOP. Podano kolejnych 6 cykli immunochemioterapii, które chora zniosiła dobrze. Po 12 mies. od ustalenia wstępnego rozpoznania w badaniu klinicznym, w kontrolnych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy, badanie radiologiczne klatki piersiowej) oraz w punkcji szpiku kostnego nie znaleziono cech wznowy nowotworu.

Dyskusja

Pierwotna pozawęzłowa lokalizacja chłoniaków często stanowi przyczynę trudności diagnostycznych i jest jednym z powodów opóźnienia leczenia [6, 7]. W opisanym przypadku wystąpienie krwawień z dróg rodnych 17 lat po menopauzie, sugerujące patologię endometrium, umożliwiło wczesne rozpoznanie nowotworu. W innych lokalizacjach wczesne objawy choroby mogą nie występować [7]. Jednocześnie wiadomo, że DLBCL postępują szybko i bez leczenia choroba prowadzi do zgonu w ciągu tygodni, a najdłużej kilku miesięcy [8].

W diagnostyce i monitorowaniu leczenia chłoniaków, także tych pierwotnie zlokalizowanych pozawęzłowo, oprócz badania klinicznego, zastosowanie mają ocena parametrów laboratoryjnych, badanie szpiku kostnego i badania obrazowe, które wzajemnie się uzupełniają i dopełniają [6–8]. W badaniach biochemicznych krwi należy zwrócić uwagę na aktywność LDH i stężenie β 2-mikroglobuliny. Zawartość tych białek w surowicy jest często podwyższona u chorych na chłoniaki, a wówczas wiąże się z gorszym rokowaniem [8]. W opisanym przypadku zarówno stężenie β 2-mikroglobuliny, jak i LDH w surowicy znacznie przewyższało normy laboratoryjne. Uważa się, że oba te parametry są bardzo przydatne w monitorowaniu leczenia chorych na DLBCL i mogą odgrywać rolę podobną do markerów nowotworowych [8]. W rozpoznawaniu i monitorowaniu chłoniaków bardzo istotne jest także badanie histopatologiczne i cytologiczne szpiku, pozwalające na wykrycie jego zajęcia przez nowotwór, a także ocenę

ewentualnych zmian ilościowych i jakościowych układu krwiotwórczego [8, 9]. Badania obrazowe są nieodzownym elementem diagnostyki i monitorowania choroby na każdym etapie leczenia, a wskazania do wykonywania ultrasonografii, tomografii komputerowej, scyntygrafii i tomografii rezonansu magnetycznego ustala się w zależności od sytuacji klinicznej [9].

Leczeniem z wyboru we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego chłoniaków B-komórkowych jest systemowa chemioterapia [8–10], która ma na celu uzyskanie całkowitej remisji. Tylko ta odpowiedź daje szansę wyleczenia lub długotrwałego przeżycia [8, 9]. Pierwotnie pozawęzłowe umiejscowienie choroby często wymaga jednak specjalnego podejścia obejmującego zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu zmienionego nowotworowo narządu lub jego części [7]. Najczęstsze lokalizacje narządowe dotyczą pierścienia gardłowego, żołądka i ośrodkowego układu nerwowego [8]. W prezentowanym w niniejszej pracy przypadku guz pierwotny znajdował się w macicy i brak było cech rozsiewu nowotworu, dlatego pierwszym etapem leczenia było usunięcie macicy wraz z przydatkami.

Kolejny etap leczenia u opisywanej chorej stanowiła immunochemioterapia wg schematu R-CHOP. Obok standardowego schematu CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) wykorzystuje się tu przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab) o udowodnionej aktywności przeciwnowotworowej. Jest to przeciwciało chimerowe IgG, którego część zmienna jest swoista wobec antygenu CD20 [10]. Stosując rituksymab wspólnie z CHOP u chorych na chłoniaki wykazujące ekspresję antygenu CD20, jak w przypadku opisywanej chorej, udowodniono znamienne większą częstość całkowitych remisji oraz dłuższy czas wolny od progresji lub nawrotu choroby w porównaniu z grupą chorych leczonych schematem standardowym CHOP [8, 10].

Podstawowe czynniki rokownicze w przypadkach chłoniaków B-komórkowych to stopień zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania i typ histologiczny nowotworu [9]. Pacjenci z wczesną postacią choroby lepiej odpowiadają na chemioterapię niż osoby z rozsiewem nowotworu w jamie brzusznej [9]. Do innych czynników decydujących o rokowaniu u chorych zalicza się ich wiek, obecność ognisk pozawęzłowych nowotworu oraz stan ogólny [9]. W przypadkach nowotworów pierwotnie zlokalizowanych poza

układem chłonnym źle rokuje zajęcie więcej niż jednego narządu. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń u chorych na DLBCL jest szybka progresja choroby mogąca prowadzić do oporności na prowadzone leczenie oraz szybki postęp choroby w krytycznych lokalizacjach, tj. w ośrodkowym układzie nerwowym, jamie brzusznej i śródpiersiu [9]. W przypadku chorych, u których uzyskuje się remisję choroby, obowiązują regularne kontrole w ośrodku onkologicznym w celu uchwycenia ewentualnej wznowy nowotworu.

Wnioski

1. Objawem klinicznym DLBCL trzonu macicy może być krwawienie z dróg rodnych sugerujące występowanie patologii endometrium.
2. Po usunięciu zmienionej nowotworowo macicy, mimo niestwierdzenia innych lokalizacji DLBCL, postępowaniem z wyboru jest chemioterapia, a w przypadku chłoniaków CD20 (+) – immunochemioterapia.

Piśmiennictwo

1. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 19-28.
2. Ohwada M, Suzuki M, Onagawa T, et al. Primary malignant lymphoma of the uterine corpus diagnosed by endometrial cytology. A case report. *Acta Cytol* 2000; 44: 1045-9.
3. Renno SI, Moreland WS, Pettenati MJ, et al. Primary malignant lymphoma of uterine corpus: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2002; 81: 44-7.
4. Niwa K, Onogi K, Yun W, et al. Primary lymphoma of the uterine corpus: an unusual location for a common disease – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28: 522-3.
5. Aozasa K, Saeki K, Ohsawa M, et al. Malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 1959-64.
6. Sobotkowski J, Błasińska-Morawiec M, Dowgier-Wirczak I. Vaginal bleeding as a first symptom of malignant lymphoma: case reports, diagnosis and successful treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 245-6.
7. Gottwald L, Korczyński J, Góra E, et al. Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Gin Pol* 2008; 79: 141-5.
8. Walewski J. Chłoniaki złośliwe. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.). Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006; 1280-320.
9. Jabłońska E. Czynniki rokownicze u chorych dorosłych na chłoniaki niezłośliwe. Rozprawa doktorska. Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2000.
10. Egyed M, Kollár B, Prievara FT, et al. Successful treatment of a primary uterine B-cell lymphoma with rituximab-CHOP immunochemotherapy. *Haematologica* 2007; 92: 26-7.