

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Abdominal Burkitt lymphoma mimicking the ovarian cancer. Case report and review of the literature

Gottwald Leszek¹, Korczyński Jerzy¹, Góra Ewa¹, Pasz-Walczak Grażyna²,
Jesioneck-Kupnicka Dorota², Bieńkiewicz Andrzej¹

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Chłoniak Burkitta zaliczany jest do bardzo agresywnych chłoniaków nieziarniczych z komórek B. Występowanie jego brzusznej postaci z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych należy do rzadkości.

Cel pracy: Celem pracy była analiza przypadku 27-letniej chorej leczonej z powodu brzusznej postaci chłoniaka Burkitta. Obecność obustronnych guzów jajnika z wodobrzuszem i dolegliwościami bólowymi oraz stężenie CA 125 w surowicy powyżej 900IU/ml wskazywały na pierwotnego raka jajnika.

Śródoperacyjnie stwierdzono zaawansowaną chorobę nowotworową w jamie brzusznej. Usunięto obustronnie zmienione guzowato przydatki oraz sieć więzszą. Dokonano resekcji guza nowotworowego okolicy zastawki krętniczno-kątniczej celem prewencji niedrożności przewodu pokarmowego. W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chłoniaka Burkitta.

Zastosowano chemioterapię wg schematu COP, a następnie wg programu CODOX-M+IVAC. Mimo zaawansowanej choroby nowotworowej leczenie to pozwoliło na uzyskanie ponad 36-miesięcznej remisji nowotworu trwającej do chwili obecnej.

Wnioski: Brzuszną postać chłoniaka Burkitta mogą charakteryzować objawy kliniczne i laboratoryjne sugerujące raka jajnika co powoduje, że pierwszym etapem leczenia jest u tych chorych zabieg operacyjny.

Podstawową metodą leczenia chorych na chłoniaka Burkitta pozostaje jednak chemioterapia. Nawet w zaawansowanej klinicznie brzusznej postaci choroby celowana chemioterapia daje szansę na wyleczenie, lub przynajmniej uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Słowa kluczowe: **chłoniak Burkitta / jajnik / diagnostyka, leczenie /**

Adres do korespondencji:

Andrzej Bieńkiewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: abienkiewicz@wp.pl

Otrzymano: 20.04.2007

Zaakceptowano do druku: 28.12.2008

Gottwald L, et al.

Summary

Primary Burkitt lymphoma is a lymphoblastic B-cell malignant tumor with very aggressive course. Its abdominal form involving internal genital organs is very rare.

Case: We report the case of 27-year-old woman treated for abdominal Burkitt lymphoma. The patient presented bilateral ovarian tumors with ascites, pain and elevated CA 125 over 900 IU/ml. During laparotomy an advanced neoplastic disease involving internal genital organs has been diagnosed. Bilateral salphingo-oophorectomy and omentectomy have been performed. Additionally, the neoplastic tumor from ileo-coecal region has been resected in order to prevent ileus. Pathologic examination has revealed an abdominal Burkitt lymphoma. After surgery, polychemotherapy has been administered (COP followed by CODOX-M+IVAC). The patient, 36 months after surgical treatment, remains under the control of our Department. No signs of recurrence have been detected so far.

Conclusions: The presence of primary abdominal Burkitt lymphoma may include clinical and laboratory findings suggesting the presence of ovarian cancer.

Chemotherapy appears to be an essential therapeutic management for all forms of Burkitt lymphoma. Clinically advanced Burkitt lymphoma may be successfully managed with chemotherapy.

Key words: **Burkitt lymphoma / ovary / diagnostics / treatment /**

Wstęp

Opisany po raz pierwszy w 1958 r. przez chirurga Dennisa Burkitta i nazwany od jego nazwiska nowotwór, jest bardzo agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B [1, 2]. W większości przypadków występuje w lokalizacji pozawęzłowej, lub jako ostra białaczka limfoblastyczna (FAB L3 ALL) [1, 2].

Rozpoznawany jest rzadko i charakteryzuje go bardzo dynamiczna progresja choroby. Bez leczenia przeżycie liczone jest w tygodniach [3, 4]. U większości chorych jego występowaniu towarzyszy translokacja fragmentu chromosomu 8 zawierającego gen *c-myc* na chromosom 14, czego wynikiem jest utrata kontroli nad wzrostem i proliferacją komórki przez produkt tego genu [1, 2, 3]. Uważa się, że zaburzenie to zapoczątkowuje rozwój 80% chłoniaków Burkitta, a pozostałe 20% jest związane z translokacjami t(2;8) (p12;q24) oraz t(8;22) (q24;q11) [1,2,3].

Znane są trzy typy chłoniaka Burkitta: endemiczny, towarzyszący niedoborom immunologicznym i sporadyczny [2, 3].

Wariant endemiczny, kojarzony w 95% przypadków z infekcją wirusem Ebstein-Barr, spotykany jest głównie w krajach Środkowej Afryki [1, 2, 3, 4].

Typ chłoniaka Burkitta towarzyszący niedoborom immunologicznym jest często rozpoznawany u osób zakażonych wirusem HIV [2, 5].

Postać sporadyczna występuje z kolei na całym świecie, a jej częstość szacuje się na 1-2% wszystkich nowotworów układu chłonnego u dorosłych w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Większość chorych stanowią osoby do 40 roku życia [1, 2, 6].

U dorosłych chorych z postacią sporadyczną oraz postacią związaną z niedoborem odporności spotyka się lokalizację pozawęzłową nowotworu z zajęciem narządów jamy brzusznej, w tym jajników i przewodu pokarmowego [1, 2, 5, 6, 7].

Opisano też inne umiejscowienie pozawęzłowe chłoniaka, w tym w gruczołach piersiowych [2, 4]. Gdy nowotwór rozwija się w jajnikach i/lub jajowodach, stwierdza się zmiany guzowate w miednicy mniejszej i bóle, a obraz kliniczny może sugerować raka jajnika [6, 8, 9, 10].

U tych chorych wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych z reguły nie wskazują na chorobę układu chłonnego, a nowotwór rozpoznawany jest wtedy podczas laparotomii wykonanej z powodu guza jajnika [7, 8, 9, 10, 11]. Taką właśnie, bardzo rzadką sytuację kliniczną ilustruje opisany poniżej przypadek.

Cel pracy

Celem pracy była analiza przypadku 27-letniej chorej leczonej z powodu brzusznej postaci chłoniaka Burkitta z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych, u której przedoperacyjny obraz kliniczny wskazywał na pierwotnego raka jajnika.

Opis przypadku

27-letnia chora, nieródka, została przyjęta do Kliniki Ginekologii Onkologicznej w lipcu 2004 r. z powodu obustronnych zmian guzowatych w jajnikach z towarzyszącym wodobrzuszem. Dotychczas nie była operowana, regularnie miesiączkowała, nie rozpoznawano u niej innych przewlekłych chorób. Zgłaszała powiększanie się obwodu brzucha od 6 tygodni i nasilające się bóle w podbrzuszu oraz w odcinku krzyżowym kręgosłupa. Nie zaobserwowała utraty masy ciała. Nie rozpoznawano dotychczas chorób nowotworowych u chorej i u jej krewnych pierwszego i drugiego stopnia.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miernie nasilone wodobrzusze. W dwuręcznym badaniu ginekologicznym rozpoznano obustronne guzy jajników, bez innych nieprawidłowości. W badaniu ultrasonograficznym zobrazowano macicę prawidłowego kształtu i wielkości oraz lite, obustronne guzy przydatków. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono cech przerzutów nowotworu do płuc.

W badaniach laboratoryjnych w surowicy krwi występowały podwyższone stężenia CA 125 (920,9IU/ml) i CA 15.3 (82,1IU/ml). Stężenia CEA (0,337ng/ml), AFP (1,04IU/ml), PRL (271μIU/ml) i testosteronu (0,14ng/ml) były w granicach norm laboratoryjnych. W morfologii krwi stwierdzono między innymi: Hb 12,0g/dl, RBC 4,09x10⁶/μl, Hct 34,7%, MCV 84,8fl, MCHC 34,6g/dl, WBC 10,69x10³/μl, PLT 407x10³/μl; CRP 29,1mg/l, stężenie bilirubiny całkowitej 0,2mg/ml.

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika.

Chorą zakwalifikowano do laparotomii. Podczas operacji stwierdzono 300ml wolnego płynu w jamie otrzewnej, lity guz lewego jajnika o średnicy 9cm, lity guz prawego jajnika o średnicy 6cm, guzy o średnicy 2cm na powierzchni trzonu macicy i załamka pęcherzowo-macicznego. W krezce jelita cienkiego występowały liczne zmiany guzowate o średnicy do 5cm, w okolicy zastawki krętniczno-kątnicznej – guz o średnicy 10cm, na jelicie cienkim i grubym oraz w przyczepkach sieciowych - guzki o średnicy do 2-3cm. Na otrzewnej ściennej, sieci większej oraz na powierzchni wątroby bardzo liczne drobne guzki. Węzły chłonne okołoaortalne były palpacyjnie wyczuwalne.

Wynik śródoperacyjnego badania histopatologicznego był wątpliwy - zmiana złośliwa, nie można wykluczyć chłoniaka. Usunięto obustronnie zmienione nowotworowo przydatki i dokonano resekcji sieci większej. W celu prewencji niedrożności przewodu pokarmowego wycięto guz okolicy zastawki krętniczno-kątnicznej. W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chłoniaka linii B o wysokim stopniu złośliwości. (Fotografia 1).

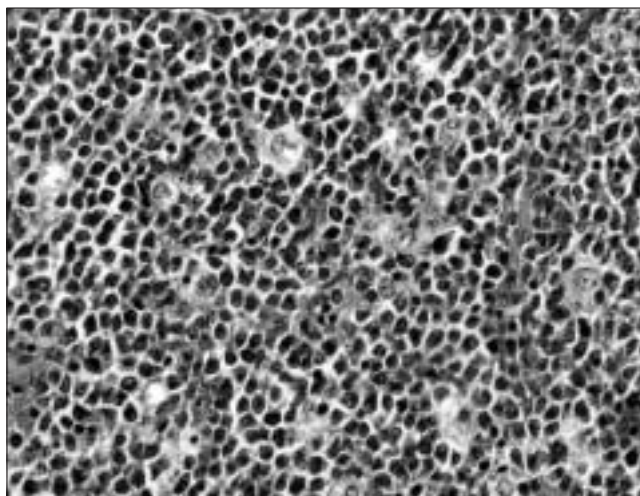
Obraz morfologiczny i immunohistochemiczny odpowiadał chłoniakowi Burkitta z ekspresją CD20, CD79a, CD10, *c-myc*, *bcl6*, *bcl2* (w części komórek chłoniaka) oraz wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki67 (>90%), brakiem ekspresji CD3 i Tdt. (Fotografia 2, 3).

Po operacji wykluczono infekcję HIV. Wykonano punkcję szpiku kostnego uzyskując liczne grudki szpiku, które w obrazie mikroskopowym cechował bogatokomórkowy obraz, z cechami niewielkiego stłuszczenia. Stwierdzono przesunięcie proporcji pomiędzy właściwymi układami krwiotwórczymi na korzyść układu granulocytarnego, z niewielkim odmłodzeniem tego układu, jednak bez istotnych cech dysplastycznych i nieprawidłowości erytropoezy. Megakariocyty i ich prekursorzy były bardzo liczne, w części z cechami makrocytozy, w większości z prawidłową funkcją płytkotwórczą.

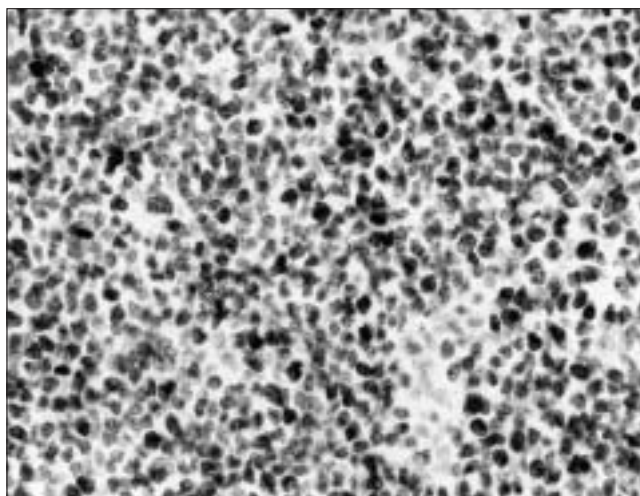
Przebieg pooperacyjny powikłany był obecnością ropni międzypętlowych, potwierdzonych badaniem tomografii komputerowej. Założono drenaż przezskórny ropni pod kontrolą ultrasonograficzną i ewakuowano treść ropną uzyskując poprawę stanu ogólnego chorej. W 11 dobie po operacji rozpoznano przetokę jelitową, którą leczono zachowawczo z dobrym końcowym efektem. Ze względu na przedstawione wyżej powikłania odstąpiono początkowo od intensywnej chemioterapii wg schematu dla chłoniaka Burkitta i podano 2 cykle COP (cyclofosfamid, winkrystyna, predmison). Od września do grudnia 2004 r. (2-5 miesięcy po operacji) kontynuowano chemioterapię wg programu CODOX-M+IVAC. Mimo znacznego zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania uzyskano ponad 36-miesięczną remisję nowotworu, trwającą do chwili obecnej. Początkowo znacznie podwyższone stężenie CA 125 uległo normalizacji (10,22IU/ml). Chora przyjmuje niskodawkową terapię hormonalną celem prewencji objawów wypadowych, żyje bez cech wznowy i znajduje się pod stałą kontrolą ośrodka onkologicznego.

Dyskusja

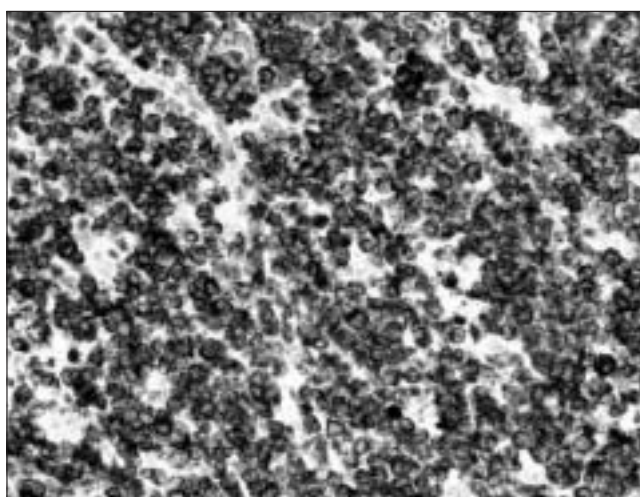
Pierwotny chłoniak jajników jest nowotworem występującym rzadko, stanowiąc 0,5% wszystkich lokalizacji chłoniaków niezajczniczych i 1,5% nowotworów złośliwych jajnika



Fot. 1. Jajnik prawy z naciekiem chłoniaka Burkitta. HE. Powiększenie 200X.



Fot. 2. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem przeciwko Ki67 w chłoniaku Burkitta (DAKO, klon MIB-1). Powiększenie 200X.



Fot. 3. Odczyn immunohistochemiczny z przeciwciałem przeciwko CD79a w chłoniaku Burkitta (DAKO, JCB117). Powiększenie 200X.

Gottwald L, et al.

[10, 12]. Według Fox i Langley dla zróżnicowania pierwotnego chłoniaka jajnika od częściej występującego chłoniaka jajnika o charakterze przerzutowym konieczne jest, aby nowotwór uznany za pierwotny był w momencie rozpoznania ograniczony wyłącznie do jajników z ewentualnym szerzeniem się nowotworu na otaczające tkanki i węzły chłonne, ale bez obecności komórek nowotworowych we krwi obwodowej i w szpiku kostnym oraz by od momentu rozpoznania nowotworu do ewentualnego zdiagnozowania innych, pozajajnikowych ognisk choroby upłynęło co najmniej kilka miesięcy.

U pozostałych chorych, podobnie jak to miało miejsce w opisanym przypadku, nie można z całkowitą pewnością stwierdzić, czy ma się do czynienia z pierwotnym czy z przerzutowym chłoniakiem nieziarnicznym jajnika [13].

Ustalenie, czy chłoniak Burkitta jajnika ma charakter pierwotny, czy przerzutowy jest istotne dla określenia rokowania u chorych. W przypadku zmian pierwotnych 5-letnie przeżycie szacuje się na 35-46% [13, 14, 15]. Zajęcie przez nowotwór licznych narządów jamy brzusznej znacznie pogarsza rokowanie [10].

Uważa się, że przedoperacyjne rozpoznanie chłoniaka jajników jest bardzo trudne, co potwierdza przedstawiony przypadek [5, 7, 8, 9, 10, 14]. Wpływa na to wiele czynników, w tym opisywane w piśmiennictwie niecharakterystyczne objawy kliniczne, jak ból w podbrzuszu, nudności, wymioty, zaparcia, czy też krwawienia z przewodu pokarmowego [1, 5, 8, 9, 10]. Znalazło to potwierdzenie w prezentowanym przypadku. Podwyższone stężenie CA 125 w surowicy, chociaż opisywane jako towarzyszące chłoniakowi Burkitta, wskazuje raczej na nieporównywalnie częściej występującego raka jajnika [10, 12]. Także wyniki badań obrazowych mogą sugerować raka jajnika, lub lity guz germinalny [5, 6, 9, 10]. Taka właśnie sytuacja miała miejsce w opisanym przypadku.

U leczonej przez nas chorej, podobnie jak w innych podobnych przypadkach opisywanych w piśmiennictwie [6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17], leczenie rozpoczęto od zabiegu operacyjnego, nie podejrzewając choroby nowotworowej układu chłonnego. Wobec śródoperacyjnego potwierdzenia złośliwego charakteru guzów jajników, podobnie jak w przypadkach opisanych przez innych autorów, usunięto obustronnie zmienione przydatki [10, 11, 12, 16, 17].

Według Weingertner i wsp. celem zabiegu operacyjnego, od którego ze względu na mało charakterystyczny obraz kliniczny rozpoczyna się leczenie, jest potwierdzenie rozpoznania chłoniaka na podstawie biopsji z guza bez konieczności usuwania przydatków [10]. Takie postępowanie daje jednocześnie szansę pewnej części tych kobiet na zachowanie płodności. Radykalne leczenie operacyjne tych chorych nie wpływa na rokowanie [10, 17].

Dodatkowym argumentem na rzecz próby zachowania jajników u chorych przed planowaną chemioterapią są wyniki prac nad zastosowaniem leków umożliwiających zachowanie czynności jajników mimo stosowanej chemioterapii [18]. Przegląd piśmiennictwa pokazuje jednak niezbiecie, że w zdecydowanej większości przypadków chłoniaka Burkitta jajników, gdy rozpoznano nowotwór złośliwy jajników bez precyzyjnego określenia jego typu, postępowano tak jak w odpowiednim zaawansowaniu raka jajnika [10, 11, 12, 14].

Poglądy badaczy są zgodne, że rola metody chirurgicznej w leczeniu chorych z chłoniakami nieziarnicznymi jajnika jest niepodważalna w sytuacjach wystąpienia ostrych wskazań chirurgicznych, jak krwawienie do jamy otrzewnowej, czy też niedrożność przewodu pokarmowego [14, 17].

Leczeniem z wyboru we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego chłoniaka Burkitta jest systemowa chemioterapia [2, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 16]. Ma ona na celu uzyskanie całkowitej remisji. Tylko ta odpowiedź daje szansę wyleczenia, lub długotrwałego przeżycia [10, 14, 15]. Chemioterapia jest oparta na schematach CODOX-M+IVAC (wysokie dawki metotreksatu wraz z cyklofosfamidem i doksorubicyna naprzemiennie z wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny z ifosfamidem i etopozydem). U części chorych stosuje się także schematy CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i CHOP-B (dodatkowo bleomycyna) [1, 2, 10, 12, 15, 16]. Obiecujące wydaje się także zastosowanie immunoterapii (rituximab, Campath) [2, 12, 15]. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń 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 [2, 14].

Z tego względu do standardu leczenia chłoniaka Burkitta należy profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym [4]. Szanse na wyleczenie wzrastają w miarę intensywności chemioterapii [15]. W opisywanym przypadku, po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego, zastosowano adjuwantową chemioterapię. W efekcie osiągnięto długotrwałą remisję choroby. W przypadku, gdyby miał miejsce brak reakcji na pierwotną chemioterapię lub wznowa nowotworu przed upływem 12 miesięcy, należałoby rozważyć chemioterapię wysokich dawek z następowym przeszczepem szpiku [15].

Podstawowym czynnikiem rokowniczym w przypadkach chłoniaka Burkitta, jest stopień zaawansowania choroby nowotworowej w momencie jej rozpoznania [2, 10, 14, 17].

Pacjenci z wczesną postacią choroby, lepiej, niż osoby z rozsiewem nowotworu w jamie brzusznej odpowiadają na chemioterapię [9, 15]. Do innych czynników decydujących o rokowaniu u chorych zalicza się ich wiek, obecność ognisk pozawęzłowych nowotworu oraz stan ogólny. Za źle rokujące uważa się wiek powyżej 60 lat, więcej niż jedno ognisko pozawęzłowe i zły stan ogólny [2, 15].

W opisanym przypadku, 27-letnia chora w dobrym stanie ogólnym posiadała liczne ogniska pozawęzłowe, a więc rozpoczynając leczenie trudno było określić u niej rokowanie. W tej sytuacji uzyskanie długotrwałej remisji należy więc uznać za niewątpliwą sukces.

Podsumowując należy podkreślić, że brzuszna postać chłoniaka Burkitta mogą charakteryzować objawy kliniczne i laboratoryjne sugerujące raka jajnika, co powoduje, że pierwszym etapem leczenia jest u tych chorych zabieg operacyjny. Podstawową metodą leczenia chorych na chłoniaka Burkitta pozostaje jednak chemioterapia. Nawet w zaawansowanej klinicznie brzusznej postaci choroby celowana chemioterapia daje szansę na wyleczenie, lub przynajmniej uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Blum K, Lozanski G, Byrd J. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004, 104, 3009-3020.
2. Ferry J. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006, 11, 375-383.
3. Cuneo A, Castoldi G. Burkitt's lymphoma (BL). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2001, 5, 281-284.
URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Anomalies/BurkittID2077.html>
4. Sokołowska B, Stanisławek A, Dmoszyńska A, [i wsp.]. Nieziarniczy chłoniak Burkitta z zajęciem obu piersi u ciężarnej kobiety – opis przypadku. *Onkol Pol*. 1999, 2, 175-177.
5. Neary B, Young S, Reuter K, [et al.]. Ovarian Burkitt lymphoma: pelvic pain in a woman with AIDS. *Obstet Gynecol*. 1996, 88, 706-708.
6. Magri K, Riethmuller D, Maillot R. Pelvic Burkitt lymphoma mimicking an ovarian tumor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006, 35, 280-282.
7. Horger M, Muller-Schimpfle M, Yirkin I, [et al.]. Extensive peritoneal and omental lymphomatosis with raised CA 125 mimicking carcinomatosis: CT and intraoperative findings. *Br J Radiol*. 2004, 77, 71-73.
8. Mielcarek P, Emerich J, Pikiel J, [i wsp.]. Lokalizacja guzów chłoniaka Burkitta w jajnikach. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 553-556.
9. Vang R, Medeiros L, Warnke R, [et al.]. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol*. 2001, 14, 1093-1099.
10. Weingertner A, Hamid D, Roedlich M, [et al.]. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2004, 95, 750-754.
11. Eren S, Kantarci M, Erdogan F. Ovarian Burkitt's lymphoma as a cause of „omental cake” sign on computerized tomography. *J Obstet Gynaecol*. 2004, 24, 463-465.
12. Chishima F, Hayakawa S, Ohta Y, [et al.]. Ovarian Burkitt's lymphoma diagnosed by a combination of clinical features, morphology, immunophenotype, and molecular findings and successfully managed with surgery and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006, 16, suppl. 1, 337-343.
13. Fox H, Langley F. Tumors of the ovary. London: *Heinemann*, 1976, 293-299.
14. Dimopoulos A, Daliani D, Pugh W, [et al.]. Primary non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 1997, 64, 446-450.
15. Jabłońska E. *Czynniki rokownicze u chorych dorosłych na chłoniaki nieziarnicze*. Rozprawa doktorska. Kraków: Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2000.
16. Ng S, Leong C, Nurismah M, [et al.]. Primary Burkitt lymphoma of the ovary. *Med J Malaysia*. 2006, 61, 363-365.
17. Yamada T, Iwao N, Kasamatsu H, [et al.]. A case of malignant lymphoma of the ovary manifesting like an advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2003, 90, 215-219.
18. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol*. 2007, 32, 23-34.