

Olivia Jakubowicz¹, Dominika Hempel², Marek Z. Wojtukiewicz², Ewa Sierko²

¹Studenckie Towarzystwo Naukowe przy Klinice Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białostockie Centrum Onkologii

Rzadki przypadek chłoniaka macicy z komórek B

A case of B-cell lymphoma of the uterus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jakubowicz O, Hempel D, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. A case of B-cell lymphoma of the uterus. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 164–166. DOI: 10.5603/OCP.2018.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok

e-mail: ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Pierwotny chłoniak macicy występuje rzadko. W pracy przedstawiono przypadek 64-letniej chorej, u której rozpoznano niesklasyfikowanego chłoniaka z komórek B z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i chłoniakiem Burkitta, rozwijającego się w trzonie macicy. Leczenie obejmowało 3 cykle chemioterapii według schematu R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon w skojarzeniu z rytuksymabem), radioterapię na okolicę miednicy oraz rozszerzoną histerektomię. Od 3 lat chora pozostaje pod obserwacją. W badaniu przedmiotowym i w badaniach obrazowych nie stwierdza się cech choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: chłoniak macicy, chłoniak z komórek B, chłoniak Burkitta, niesklasyfikowany chłoniak z komórek B, macica, pierwotny chłoniak

ABSTRACT

Primary malignant lymphoma occurs rarely in the female reproductive tract. A case of a 64-year-old female patient diagnosed with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma (B-UCL) of the uterus is presented. The patient underwent three cycles of chemotherapy based on R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with rituximab), radiation therapy to the pelvis, and extended hysterectomy. The follow-up has been conducted for three years. No sign of disease recurrence has been observed in physical examination and on images.

Key words: uterus, B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, unclassifiable B-cell lymphoma, primary malignant lymphoma

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

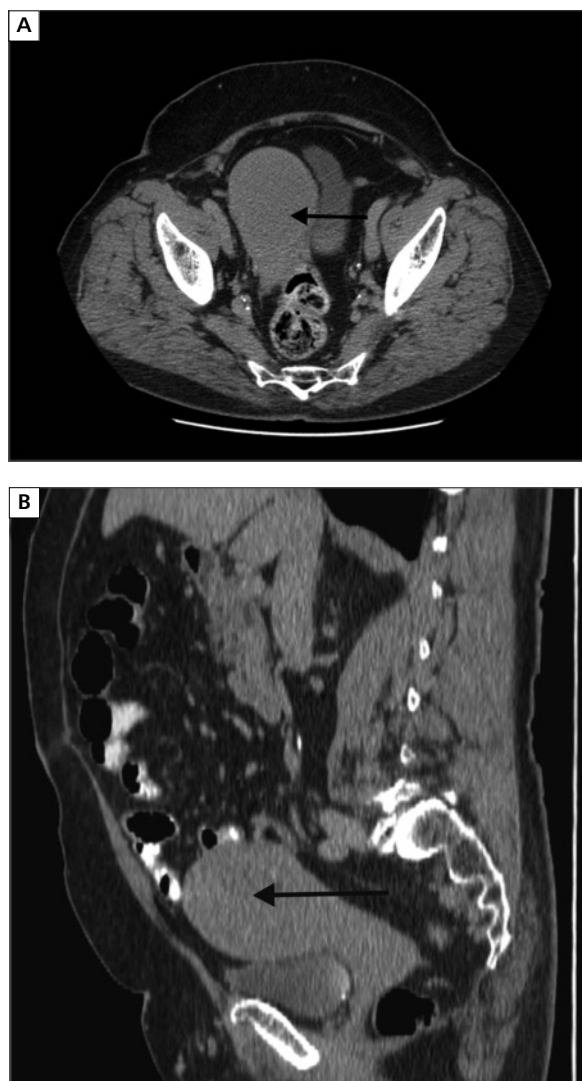
Najczęstsze lokalizacje pozawęzłowe chłoniaków obejmują przewód pokarmowy i skórę [1]. Około 0,5% chłoniaków może rozwijać się w macicy, a najczęściej dotyczy to chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [1–3]. Najczęstsze objawy kliniczne chłoniaka zlokalizowanego w macicy to nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych oraz ból brzucha [4]. Dotychczas nie ustalono odrębnego schematu leczenia chłoniaka macicy [4]. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek niesklasyfikowanego chłoniaka z komórek B (B-UCL, *B-cell lymphoma, unclassifiable*) rozwijającego się w trzonie macicy. W do-

tychczas opublikowanym piśmiennictwie nie opisano przypadku B-UCL w żeńskich narządach rodnych.

Opis przypadku

Chora w wieku 64 lat zgłosiła się do lekarza z powodu nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych oraz zawrotów głowy utrzymujących się od 3 miesięcy. W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie, cukrzycę, astmę oraz przebytą strumektomię. Chora nie zgłaszała wcześniejszych chorób ginekologicznych, urodziła 6 dzieci i przeżyła jedno poronienie. Wykonano łyżeczowanie macicy i na podstawie badania histologicznego rozpoznano pierwotnego

chłoniaka. W tomografii komputerowej (TK) z kontrastem wykazano powiększenie macicy (o wymiarach 13×7 cm), bez wyraźnych zmian ogniskowych i z niewielką heterogenicznością w okolicy dna macicy. Nie stwierdzono powiększenia regionalnych lub odległych węzłów chłonnych (ryc. 1A i B). Wykonano powtórny obrazę macicy i w badaniu histologicznym rozpoznano niesklasyfikowanego chłoniaka z komórek B z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i chłoniakiem Burkitta. Wykazano obecność CD20 na powierzchni 95% komórek, Ki67 na powierzchni 85% komórek oraz ogniskową ekspresję wimentyny i CD3. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Morfologia krwi obwodowej była prawidłowa. W wywiadzie nie stwierdzono objawów lub nieprawidłowości sugerujących zaburzenia krwotoczne. W badaniu osadu płynu mózgowo-rdzeniowego nie stwierdzono nieprawidłowych komórek. Wykonano pozytonową tomografię emisyjną z użyciem 2-[18F] fluoro-2-deoksyglukozy (FDG-PET/CT, *18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*), wykazując wzmożony metabolizm glukozy jedynie w obrębie macicy. Zaawansowanie kliniczne chłoniaka określono na IA, a międzynarodowy indeks prognostyczny (*international prognostic index*) na IPI-2 i rozpoczęto leczenie systemowe według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) podawanego co 21 dni. Pomimo profilaktyki neutropenii przy użyciu pelfigrastymu po 3. cyklu chemioterapii wystąpiły gorączka neutropeniczna, ciężka duszność, zapalenie płuc oraz doszło do pogorszenia stanu ogólnego chorej. Przerwano podawanie immunochemioterapii R-CHOP. Badanie TK jamy brzusznej i miednicy wykonane po 3. cyklu leczenia wykazało częściową regresję nowotworu. W związku z tym chorą poddano radykalnej, fotonowej, intensywnie modulowanej radioterapii megawoltowej 3D (IMRT, *intensively modulated radiation therapy*) na okolicę macicy w dawce 40 Gy podzielonej na 20 frakcji. Po 2 miesiącach od zakończenia radioterapii u chorej powstał ropień esicy, który leczono antybiotykami. W badaniu TK wykazano, że wielkość macicy jest nieco większa w porównaniu z badaniem sprzed radioterapii, jednak znacznie mniejsza niż w momencie rozpoznawania choroby nowotworowej. W badaniu ultrasonograficznym narządów rodnych stwierdzono obecność płynu o szerokości 3,5 mm oraz hipoechogenicznego obszaru na tylnej ścianie macicy o wymiarach $21,3 \times 13,9$ mm. Po 2 miesiącach chora zgłosiła się z powodu bólu brzucha. Wykonano rozszerzoną histerektomię. Badanie histologiczne materiału operacyjnego nie wykazało mikroskopijnych cech nowotworu w atroficznym endometrium. Od 3 lat u chorej nie stwierdza się cech choroby nowotworowej.



Rycina 1. Tomografia komputerowa miednicy. Strzałkami zaznaczono powiększoną macicę, w której rozpoznano chłoniaka B-komórkowego

Dyskusja

Pierwotny chłoniak macicy to rzadki typ chłoniaka o pozawęzłowej lokalizacji (ENL, *extranodal lymphoma*) i niecharakterystycznych objawach, co może opóźnić postawienie diagnozy [1]. Najczęstszym typem chłoniaka macicy jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). Zmiany nowotworowe o niskim stopniu zaawansowania pojawiają się często w szyjce macicy, natomiast zmiany o wyższych stopniach zaawansowania obejmują szyjkę lub trzon macicy [1, 4]. U wielu chorych badanie ultrasonograficzne, TK lub rezonans magnetyczny (MR) nie pozwalają na rozpoznanie chłoniaka narządów rodnych, dlatego duże znaczenie w diagnostyce tych przypadków ma pozytonowa tomografia emisyjna (FDG-PET/CT) [2]. Opisana chora skarżyła

się na nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych oraz ból brzucha. Badanie TK wykazało powiększenie macicy z heterogenicznością jej dna, bez wyraźnych zmian ogniskowych, natomiast na podstawie FDG-PET/CT stwierdzono obecność masy nowotworowej o podwyższonym metabolizmie glukozy. Ostatecznie rozpoznano B-UCL. W dotychczas opublikowanym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat występowania B-UCL w obrębie żeńskich narządów płciowych. Warto podkreślić, że w aktualizacji klasyfikacji chłoniaków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku wprowadzono pewne zmiany w nomenklaturze tej grupy nowotworów [5]. Agresywny chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) razem z nową kategorią chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacją MYC i BCL2 i/lub BCL6 [*high-grade B-cell lymphoma (HGBL), with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*], tak zwanych *double/triple hit lymphoma*, zastąpiły kategorię chłoniaków z komórek B, nieklasyfikowalnych, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i chłoniakiem Burkitta (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*) utworzoną w klasyfikacji z 2008 roku. Obejmuje ona obecnie chłoniaki o morfologii blastoidnej lub pośredniej między DLBCL i BL, ale bez rearanżacji MYC i BCL2 i/lub BCL6, nazywane wcześniej BCLU.

W piśmiennictwie opisano różne sposoby leczenia chłoniaków macicy: chemioterapię, radioterapię oraz histerektomię stosowaną samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi metodami [3, 6–8]. Stosowano różne schematy chemioterapii: MACOP-B (metotreksat, cytarabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon, bleomycyna), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon), CHOP-bleo (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon, bleomycyna), ASAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cispłatylna), CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizolon), BACOD (bleomycyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna) i R-CHOP [9]. Niestety, w piśmiennictwie dostępne są jedynie retrospektywne badania kliniczne z krótkim okresem obserwacji, obejmujące chorych na agresywny chłoniak B-komórkowy o różnej lokalizacji [10–13]; dużo mniej badań dotyczy chłoniaków zlokalizowanych w drogach rodnych [6–8]. W badaniu przeprowadzonym w *Department of Pathology and Microbiology* w *Nebraska Medical Center* wykazano, że średni wiek większości chorych z rozpoznaniem B-UCL przekraczał 69 lat [10]. U większości chorych rozpoznano zaawansowanego chłoniaka, z wysoką oceną według IPI (3–5), mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9 miesięcy, a 30% chorych przeżyło 5 lat. Rokowanie u chorych z niższymi ocenami według IPI (0–2) jest nieco lepsze [10].

Na podstawie badań immunohistochemicznych i genetycznych nie wskazano żadnych czynników predykcyjnych związanych z przeżyciem. W obu grupach chorych stwierdzono słabą odpowiedź na leczenie [10]. Z kolei w analizie przeprowadzonej w Argentynie wykazano, że średni wiek chorych na BCLU wyniósł 70 lat, a przeżycie chorych w grupie BCLU (średnia 6,6 miesiąca) było statystycznie istotnie krótsze niż u chorych na DLBCL (31 miesięcy) i BL (30 miesięcy) [12]. W rosyjskim badaniu odsetek 3-letniego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych na BCLU wyniósł 62%, a 3-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) — 51% [13]. Wykazano zależność rokowania u chorych na BCLU z rearanżacją MYC i BCL2 („*double-hit lymphoma*”, grupa DHL). Odsetek 3-letniego OS był jednak mniejszy w grupie DHL niż u chorych w grupach innych niż DHL (odpowiednio 43% i 75%).

Dotychczas nie opracowano odrębnego schematu leczenia chorych na B-UCL/agresywny chłoniak z dużych komórek B, NOS zlokalizowane w macicy, jednak wydaje się uzasadnione zastosowanie w tych przypadkach zaleceń *International Lymphoma Radiation Oncology Group* dotyczących leczenia chorych na chłoniaki o lokalizacji pozawęzłowej [14]. Zgodnie z wytycznymi u chorych na agresywny chłoniak w niskich stadiach zaawansowania (I, II) można zastosować samą chemioterapię (ok. 6 cykli) lub radiochemioterapię (ok. 3 cykle). Ta druga metoda obejmuje podanie kilku cykli chemio- lub immunochemioterapii, a po nich radioterapię na miejsce pierwotnej lokalizacji nowotworu (ISRT, *involved site radiotherapy*). Napromieniany obszar powinien obejmować cały narząd z 1 cm marginesu tkanek otaczających. Stosowane dawki mieszczą się w zakresie 30–40 Gy, w zależności od odpowiedzi metabolicznej po chemioterapii. Opisana chora odpowiedziała na leczenie R-CHOP, uzyskano odpowiedź częściową w macicy, jednak z uwagi na słabą tolerancję leczenia systemowego (wystąpienie gorączki neutropenicznej) po 3 cyklach immunochemioterapii rozpoczęto napromienianie. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego z wykonanej kilka miesięcy później histerektomii potwierdzono całkowitą odpowiedź chłoniaka na radiochemioterapię. Z uwagi na brak opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących rzadkich typów chłoniaków B-komórkowych, nieklasyfikowalnych, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i chłoniakiem Burkitta (B-UCL)/agresywnych chłoniaków z dużych komórek B, NOS u każdego chorego należy indywidualizować leczenie, opierając się na decyzjach wielodyscyplinarnego zespołu.

Piśmiennictwo

1. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, et al. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol.* 2000; 13(1): 19–28, doi: [10.1038/modpathol.3880005](https://doi.org/10.1038/modpathol.3880005), indexed in Pubmed: 10658906.

2. Okuda T, Ijichil S, Yamashita S, et al. Diagnostic usefulness of FDG-PET/CT in advanced malignant lymphoma of the uterus: report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36(6): 737–741, indexed in Pubmed: [26775364](#).
3. Mandato VD, Palermo R, Falbo A, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: case report and review. *Anticancer Res*. 2014; 34(8): 4377–4390, indexed in Pubmed: [25075075](#).
4. Samama M, van Poelgeest M. Primary malignant lymphoma of the uterus: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol*. 2011; 4(3): 560–563, doi: [10.1159/000334852](#), indexed in Pubmed: [22220150](#).
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](#), indexed in Pubmed: [26980727](#).
6. Stroh EL, Besa PC, Cox JD, et al. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 1995; 75 (9): 2392–2399, doi: [10.1002/1097-0142](#), indexed in Pubmed: [7712450](#).
7. 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. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(19): e6846, doi: [10.1097/MD.0000000000006846](#), indexed in Pubmed: [28489772](#).
8. Hashimoto A, Fujimi A, Kanisawa Y, et al. [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterine cervix successfully treated with rituximab-plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy—a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013; 40(13): 2589–2592, indexed in Pubmed: [24335377](#).
9. Sharma V, Dora T, Patel M, et al. Case Report of Diffuse Large B Cell Lymphoma of Uterine Cervix Treated at a Semiurban Cancer Centre in North India. *Case Rep Hematol*. 2016; 2016: 3042531, doi: [10.1155/2016/3042531](#), indexed in Pubmed: [27597906](#).
10. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol*. 2013; 162(1): 40–49, doi: [10.1111/bjh.12343](#), indexed in Pubmed: [23600716](#).
11. Zhao L, Ma Q, Wang Q, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma arising from a leiomyoma of the uterine corpus. *Diagn Pathol*. 2016; 11: 9, doi: [10.1186/s13000-016-0464-8](#), indexed in Pubmed: [26791260](#).
12. Bürgesser MV, Gualco G, Diller A, et al. Clinicopathological features of aggressive B-cell lymphomas including B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and Burkitt lymphomas: a study of 44 patients from Argentina. *Ann Diagn Pathol*. 2013; 17(3): 250–255, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2012.11.001](#), indexed in Pubmed: [23246412](#).
13. Baryakh EA, Misyurina AE, Kovrigina AM, et al. Diagnosis and treatment in patients with B-cell lymphoma unclassified that is intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Ter Arkh*. 2015; 87(8): 77–85, doi: [10.17116/terarkh20158777-85](#), indexed in Pubmed: [26824820](#).
14. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 11–31, doi: [10.1016/j.ijrobp.2015.01.009](#), indexed in Pubmed: [25863750](#).