

PREOPERATİF TANI GÜÇLÜĞÜ YARATAN UTERİN KİTLE: PRİMER UTERİN LENFOMA

Aysen Telce BOZA¹, Evrim BOSTANCI¹, Nermin KOÇ², Semih TUĞRUL³, Selçuk AYAS¹

¹ Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Jinekoloji Kliniği, İstanbul

² Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

³ Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Giriş: Kadın genital sisteminin primer lenfoması oldukça nadirdir. Primer uterin lenfoma, genital sistemin diğer hastalıklarıyla benzer bulgular (vajinal kanama, pelvik ağrı vs) vermesi, doku örneklemeleri ve görüntüleme tetkiklerinde de spesifik bulgular vermemesi ayırıcı tanıda yer alamamasına ve tanıda gecikmelere, ayrıca lüzumsuz cerrahi yaklaşımlara neden olabilmektedir.

Olgu: 62 yaşındaki hasta postmenopozal vajinal kanama şikayetiyle başvurdu. Uygulanan laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinde [transvajinal ultrasonografi (USG), Doppler USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] uterus boyutunda artış ve uterin duvar kaynaklı kitle dışında bulgu tespit edilemedi. Uygulanan endoservikal küretaj ve endometrial örneklemenin histopatolojik inceleme sonucunun postmenopozal kanama ve uterin kitleyi açıklayıcı olmaması nedeni ile hastaya total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi (BSO), batın yıkama sıvısı alınması uygulandı, operasyon sırasında frozen sonucunun malign olarak bildirilmesi üzerine operasyona bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (BPPLND) ve omentektomi eklendi.

Nihai patolojinin diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak raporlanması üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış, sonucu da lenfoma infiltrasyonu saptanmayan normoselüler kemik iliği olarak raporlanmıştır. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) 'sinde tüm vücutta lenfoma lehine herhangi bir tutulum saptanmaması üzerine primer uterin lenfoma tanısı konulan hasta hematoloji takibinde rituximab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin ve prednison (R-CHOP) kemoterapisi almıştır. Kemoterapi sonrası 6 aylık takibinde tam bir klinik ve radyolojik cevap saptandı.

Sonuç: Preoperatif dönemde tanısı konulamayan uterin kanamaların veya kitlelerin ayırıcı tanısında primer genital lenfomalar akılda tutulmalıdır. Uterus kaynaklı lenfomada kitle uterin duvar içinde yerleşimli ise preoperatif histolojik tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir.

Anahtar kelimeler: diffüz büyük B hücreli lenfoma, primer malign lenfoma, uterus

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Cilt: 11, Sayı: 1, Sayfa: 59-63

THE DIAGNOSTIC CHALLENGE OF AN UTERINE MASS: UTERINE LYMPHOMA

SUMMARY

Background: Lymphoma of primary genital tract is uncommon. The similarity of its symptoms (vaginal bleeding, pelvic pain, etc..) with other genital system diseases, presence of nonspecific symptoms on histologic and imaging examinations may make the diagnosis delayed and may cause overtreatment.

Case report: A-62 years old woman presented with postmenopausal bleeding. All the imaging studies [transvaginal ultrasonography (USG), Doppler USG, magnetic resonance imaging (MRI)] showed only enlarged uterus with a mass lesion originated from uterine wall. The histopathologic analysis of fractionated cervical and uterine curettage were not diagnostic for postmenopausal bleeding and uterine mass lesion. To clarify the diagnosis, total abdominal hysterectomy (TAH), bilateral salpingooferectiony (BSO), peritoneal cytology sampling and frozen were carried out. While the frozen was reported in favour of malign pathology, the operation was continued with bilateral pelvic and paraaortic lymph node dissection (BPPLND) and omentectomy.

Routine pathology demonstrated diffuse large B cell lymphoma infiltrating myometrial wall. Bone marrow examination was normal. Flourodeoxyglucose positron emission tomography / computered tomography (FDG-PET/CT) showed no FDG-avid area in favour of lymphoma on whole body scan. She was considered as primary uterine lymphoma and received rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine ve prednisolone (R-CHOP) chemotherapy by hematology clinical follow up. She remains in complete clinical and radiological remission 6 months after the treatment.

Conclusion: Lymphoma of genital tract should be kept in mind in the case of difficulty to clarify the differential diagnosis of uterine bleeding or mass. Especially if uterine lymphoma infiltrated to the uterine wall deeply, preoperative histological analysis could not reveal the real pathology

Key words: diffuse large B cell lymphoma, primary malign lymphoma, uterus

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Vol: 11, Issue: 1, Pages: 59-63

GİRİŞ

Malign lenfomaların ortalama 1/4'ü ektranodal organlardan köken alır, ektranodal bölgelerden en sık gastrointestinal sistem ve deridir^(1,2). Kadın genital sistemi ektranodal lenfoma yerleşim yerleri arasında oldukça nadir görülür, yaygın hastalığa sekonder tutulum bile daha sıktır. Primer genital sistem lenfomaları ektranodal lenfomaların ortalama %1.5'ni oluşturur⁽¹⁾. En sık görülen primer genital sistem lenfoması diffüz büyük B hücreli non-hodgkin lenfomadır (NHL)^(4,5). Literatürdeki serilerde olguların tanı anında ortalama yaşı 55'tir (dağılım 35-67 yaş)^(6,7). Serviks ve vagen yerleşimli olanlarda en sık semptom vaginal kanamadır; ancak oluşturduğu kitleye bağlı bası etkisi semptomları da (pelvik ağrı, üriner obstrüksiyon vb) görülebilir^(6,8).

Biz de preoperatif tanısı mümkün olmamış, uterin intramural yerleşimli kitle öntanlı olgumuzu literatür ışığında tartışıp, primer genital lenfomaların tanı aşamasındaki bulguları üzerinde durmak istiyoruz.

OLGU

62 yaşında postmenopozal dönemdeki hasta 1 aydır devam eden postmenopozal vajinal kanama şikayetiyle hastanemize başvurmuştur. Son adet tarihinin 10 yıl önce olduğunu ifade eden hastanın yapılan bimanuel muayenesi; serviks doğal görünümde, uterus boyutları 12 haftalık cesamette ve bilateral adneksial alanda ele gelen kitle tespit edilmemiştir, şeklinde kayıt edilmiştir.

Transvaginal Doppler USG' de, uterus 127 x 87 x 56 mm boyutunda, korpusta en büyüğü 64 x 50mm olan hipokojen, merkezi hipervasküler solid multiple kitle saptanmıştır, mevcut yapıların histopatolojik korelasyonu önerilmiştir. Ayrıca endometrial kalınlık 5,7 mm ve uterin kavite içinde ovoid ekojenik 13 mm boyutunda polipoid görümlü lezyon tespit edilmiş, bilateral overler doğal olarak kaydedilmiştir. Tümör belirteçleri; CA-125 (cancer antigen-125): 12 U/ml, CEA (carcinoembryonic antigen): 1,5ng/ml, CA 19-9 (cancer antigen 19-9): 21U/ml, CA 15-3 (cancer antigen 15-3): 6U/ml olup değerler referans aralıklarında

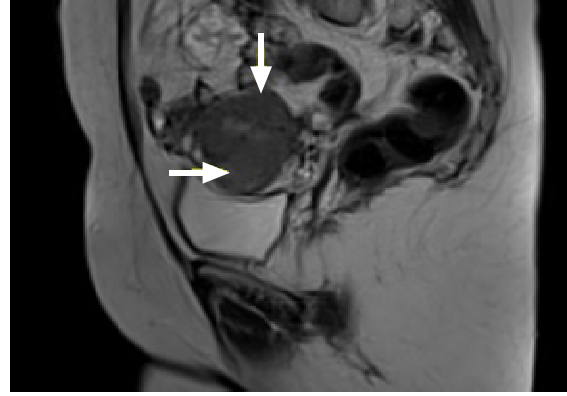
bulunmuştur. MRG' de myometrial tabaka katmansal sinyal intensite ayrımının kaybolduğu, myometrium konturlarının en geniş yerde 66 x 48mm olan lobulasyonlar sergilediği izlenmiş, ayırıcı tanıda sarkom veya lenfoma olabileceği rapor edilmiştir (Şekil 1).

Postmenopozal kanama nedeniyle yapılan endometrial örneklemenin patolojik incelenmesi hiperplastik endometrial polip olarak gelmiş, endoservikal örnekleme ise endoservikal epitelyum fragmanları olarak nitelenmiştir. Konvansiyonel Pap smear Bethesda sistemine göre intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾.

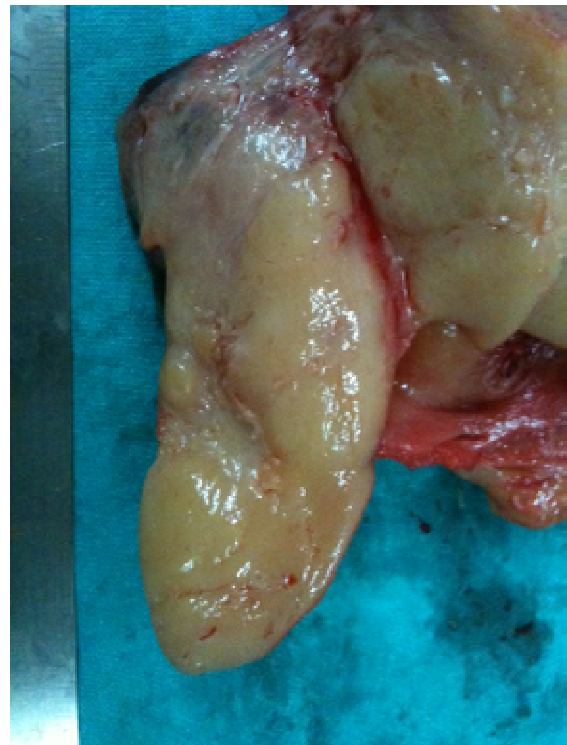
Hastaya bu bulgular ışığında tanısız laparotomi planlanarak TAH+BSO ve sitolojik inceleme için batın sıvısı örnekleme yapılmıştır. Operasyon sırasında frozen sonucunun malign gelmesinin üzerine BPPLND ve omentektomi operasyona eklenmiştir.

Yapılan makroskopik patoloji incelemesinde servikte cerrahi sınır düzenli, serviks ve myometrium kesitlerinde tek tek duran yer yer birleşen kirli sarı renkli nodüller izlenmiştir (Şekil 2a). Sarı renkli tümöral nodüllerden yapılan kesitlerde endometrium ve serviks yüzey epiteli düzenli, asıl kitlesini myometrium ve serviks duvarında yapmış, myometriumu tam kat tutmuş, ancak cerrahi sınırı aşmamış ve yer yer endometrium stromasını infiltre eden diffüz atipik lenfoid hücre proliferasyonu izlenmiştir (Şekil 2b). İmmünohistokimyasal çalışma ile bu hücrelerde CD45 ile sitoplazmik boyanma ve CD20, bcl-2, bcl-6, Ki-67 ile pozitif boyanma ve CD3 ile negatif boyanma gösterilmiştir. Histopatolojik ve immünohistokimyasal boyamalar ile tanının Real/WHO 2008 sınıflamasına göre NHL' nin diffüz büyük B hücreli tipi olduğu düşünülmüştür⁽¹⁰⁾. Bilateral over ve tubalar ile omentum düzenli yapıda, çıkartılan toplam 32 adet lenf nodunun sol pelvik bölgedeki 4 tanesinde lenfoma infiltrasyonu izlenmiş, batın sıvısında atipik hücre izlenmemiştir.

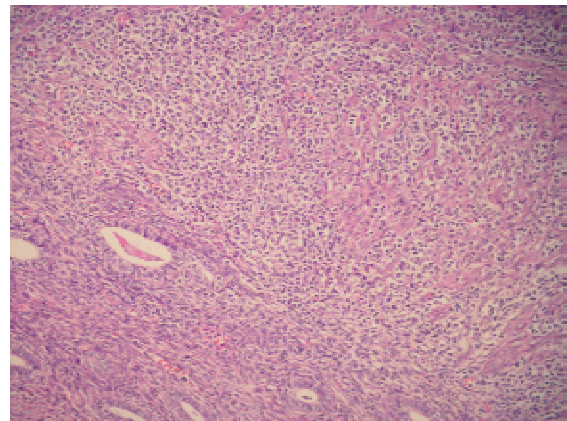
Hastada nodal/ekstranodal lenfoma ayrımı yapabilmek için yapılan FDG-PET/BT tüm vücut taramasında FDG affiniteli lenfoma ile uyumlu olabilecek lezyon saptanmamış, pelviste operasyon lojunda 120 x 92mm' lik bir alanda, mesaneyi superior ve laterale deplase eden lenfosal ile uyumlu olabilecek metabolik aktivite göstermeyen sıvı koleksiyonu izlenmiştir. Kemik iliği biopsisi lenfoma infiltrasyonu izlenmeyen normoselüler kemik iliği olarak rapor edilmiştir.



Şekil 1: Myometriumdaki lobulasyonlar oklarla belirtilmiştir.



Şekil 2a: Endometrium ve myometrium kalınlığının tamamını tutmuş diffüz sarı renkli tümöral nodüller.



Şekil 2b: (HE, X200) Endometrium dokusu ve stromayı invaze eden atipik lenfoid hücre infiltrasyonu.

Eldeki bu verilerle hastaya, tek ekstralenfatik organ tutulumu olması ve lenfomaların % 40 kadarında görülen B semptomlarını (gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) taşımaması nedeniyle Ann-Arbor evrelemesine göre evre 1E primer uterin lenfoma olarak değerlendirilip hematoloji kliniğinin kontrolünde 3 kür rituximab, siklofosamid, adriamisin, vinkristin ve prednison (R-CHOP) kemoterapisi uygulanmıştır^(11,12). Hastanın kemoterapi sonrası 6 aylık takibinde tam bir klinik ve radyolojik cevap saptandı.

Bu olgu sunumu yayımlanmadan önce hastadan yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Literatürde primer uterin lenfoma olarak bildirilen olgu sunumlarının büyük çoğunluğu vaginal kanama ile bulgu vermektedir. Tanı her ne kadar biopsi ile konulsa da, örneklenen küçük parçalar lezyonu tanımlamak için yeterli olmayabilir⁽¹³⁾. Servikal tutulumu olan uterin lenfomalarda punch biopsi, endoservikal örnekleme veya konizasyon ile lenfoma tanısı konulabilmektedir⁽¹⁴⁾.

Bu olgumuzda da başvuru yakınması vajinal kanama idi. Ancak yapılan preoperatif örneklemelemlerde tanı konulamamıştır. Bunun nedeninin kitlenin myometrial duvar içinde yer alması olarak düşünülmüştür⁽¹³⁾.

Literatürde 4 olgunun MRG görüntüleri incelenerek uterin lenfomaların ortak özelliklerinin homojen sinyal intensitesi olan büyük tümörler olduğu ve multinodüler büyüme gösterdiği kanısına varılmıştır⁽¹⁵⁾. Bizim olgumuzda MRG'de myometrium endometrium ayrımının kaybolmasına neden olan ve lobulasyon gösteren kitleler izlenmiş, radyolojik açıdan ön tanı olarak sarkom düşünülmüştür. Belki de bizim olgumuz ve benzer olgularda (intramural yerleşimli kitlelerde) nihai tanı için ipucu veren en güçlü preoperatif tetkik MRG'deki bulgular olabilir.

USG ve MRG değerlendirmeleri myometriumda kitlenin olması, doku örneklemelemlerinde malignitenin olması, laparatomide frozen sonucunun malign gelmesi nedeniyle olguya primer uterin maligniteye gibi yaklaşım ve evreleme cerrahisi uygulanmıştır. Bu olguda da görüldüğü üzere endometriumla ilişkisiz, servikal tutulum göstermeyen lenfomalar biopside bulgu vermeyebilir, bu tip olgularda yapılan evrele-

menin sağkalıma katkısı olmadığı gibi morbiditeyi arttırarak hayat kalitesini düşürebilmektedir.

Sınırlı sayıdaki literatürün primer uterin lenfomalara yaklaşım konusundaki önerisi TAH+ BSO, kemoterapi, radyoterapi veya ikisinin kombinasyonu şeklindedir⁽⁴⁾. Literatürdeki yayınlar primer uterin lenfoma tanısı için ağırlıklı olarak 3 kriter üzerinde durmaktadır; 1) klinik olarak tümörün uterusu sınırlı olması 2) periferik kan ve kemik iliğinde herhangi bir atipik hücre olmaması, 3) genital sistemde saptanan lenfomadan sonra ortaya çıkan sekonder odaklar arasında en az birkaç ay olmasıdır^(16,17). Bu kriterler çerçevesinde bakıldığında gerek görüntüleme tetkiklerinde tümörün uterusu sınırlı olması, gerek kemik iliği biopsisinde bulgu olmaması, gerekse kemoterapi sonrası 6 aylık takibinde sekonder odak saptanmamış olması olgunun primer uterin lenfoma tanısını desteklemektedir.

Bizim olgumuzda uygulanan radikal yaklaşım sonucu, jinekolojik evreleme cerrahileri sonrası % 15.4 civarında görülen lenfokist oluşumu ve operasyon nedeni yaşanan morbidite, retrospektif bakıldığında fazla radikalite nedeni olabilir⁽¹⁸⁾. Bu konuda frozen tekniklerinin gelişmesi ileride bu konuda daha konservatif olabilmemizi sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):484-9.
2. Cantu de Leon D, Perez Montiel D, Chanona Vilchis J. Primary malignant lymphoma of uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):923-7.
3. Agaoglu FY, Fayda M, Dizdar Y, Basaran M, Yazar A, Darendeliler E. Primary uterine lymphoma: case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45(1): 88-9.
4. Shen CJ, Tsai EM, Tsai KB, Wu CH, Hsu SC. Primary T-cell lymphoma of the uterine corpus. *Kaohsiung J Med Sci* March 2007;23(3):138-40.
5. Heeren JHM, Croonen AM, Pijnenborg JMA. Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the female genital tract: A case report and literature review. *Int J Gyn Pathol* 2008;27(2):243-6.
6. Russell Vang, L. Jeffrey Medeiros, Chul S. Ha, Michael Deavers. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: A

- clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 2000; 13(1):19-28.
7. Upanal N, Enjeti A. Primary lymphoma of the uterus and cervix: two case reports and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(6):559-62.
 8. Frey NV, Svoboda J, Andreadis C, Tsai DE, Schuster SJ, Elstrom R et al. Primary lymphomas of the cervix and uterus: the University of Pennsylvania's experience and a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47(9):1894-901.
 9. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262(7):931-4.
 10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
 11. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17(1):43-50.
 12. Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50(12):2699-707.
 13. Van Renterghem N, De Paepe P, Van den Broecke R, Bourgain C, Serreyn R. Primary lymphoma of the cervix uteri: a diagnostic challenge. Report of two cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(1):36-8.
 14. Binesh F, Karimi zarchi M, Vahedian H, Rajabzadeh Y. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *BMJ Case Rep* 2012 Sep 24;2012.
 15. Goto N, Oishi-Tanaka Y, Tsunoda H, Yoshikawa H, Minami M: Magnetic resonance findings of primary uterine malignant lymphoma. *Magn Reson Med Sci* 2007;6(1):7-13.
 16. Fox H, More JR: Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Pathol* 1965;18(6):723-8.
 17. Fox H, Langley FA, Govan ADT, Shirley Hill A, Bennet MH. Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumour: a clinicopathological analysis of 34 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(4):386-90.
 18. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, Bogani G, Robba C, Serati M et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):259-67.