

Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B szyjki macicy – opis przypadku

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterine cervix – case report

Zbigniew J. Kojs¹, Maciej Niemiec², Barbara Papuga-Fujak¹, Ewelina Kojs-Pasińska³,
Włodzimierz Sawicki⁴

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Polska

² Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, Polska

³ Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

⁴ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Streszczenie

Celem pracy była analiza przypadku 54-letniej pacjentki leczonej z powodu pierwotnego chłoniaka B-komórkowego szyjki macicy w stopniu IIAE. Leczenie rozpoczęto od chemioterapii według schematu CHOP. Po potwierdzeniu rozpoznania chłoniaka rozlanego z dużych komórek B CD20+ do leczenia dołączono rytuxymab. Łącznie, w ramach leczenia systemowego, chora otrzymała dwie serie chemioterapii według schematu CHOP oraz sześć serii chemioimmunoterapii według schematu R-CHOP. Efektem leczenia była całkowita remisja zmian nowotworowych. W dwadzieścia cztery miesiące po zakończeniu leczenia nie stwierdza się cech nawrotu choroby.

Słowa kluczowe: **chemioterapia / chłoniak rozlany z dużych komórek B / szyjka macicy /**

Abstract

We present a case of a 54-year-old woman treated for stage IIAE primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the uterine cervix. The CHOP chemotherapy regimen was started. After the diagnosis of lymphoma of DLBCL CD20+ type was confirmed, rituximab was added to the therapy. Within systemic therapy, the patient received two cycles of CHOP and six cycles of R-CHOP altogether. After treatment completion, total remission of the lesions was observed on computed tomography. Twenty-four months after therapy completion, the patient is disease-free with no signs of recurrence.

Key words: **chemotherapy / diffuse large B-cell lymphoma / uterine cervix /**

Adres do korespondencji:

Maciej Niemiec
Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Polska, 31-115 Kraków, ul. Garncarska 11
tel: 12-63-48-475
e-mail: macieknemiec@poczta.onet.pl

Otrzymano: 07.01.2016
Zaakceptowano do druku: 23.03.2016

Zbigniew J. Kojs et al. *Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B szyjki macicy – opis przypadku.*

Wstęp

Nowotwory złośliwe pochodzenia nienabłonkowego szyjki macicy są bardzo rzadkie i stanowią zaledwie 1% przypadków. Wśród nich najczęściej spotykamy mięśniakomięsaka, guza mieszanego złośliwego oraz chłoniaki niezziarnicze.

Nieziarnicze chłoniaki szyjki macicy stanowią ok. 1,5% wszystkich ich pozawęzłowych postaci i mniej niż 0,5% nowotworów żeńskich narządów płciowych. Wśród pierwotnych chłoniaków szyjki macicy znaczny odsetek stanowią chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) [1-3].

Cel pracy

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

Opis przypadku

54-letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza w rejonie z powodu utrzymujących się upławów i świądu pochwy. Leczona zachowawczo, bez poprawy. Pacjentka pięciokrotnie rodziła drogami i siłami natury, nie roiła. Pierwsza miesiączka w 14 roku życia, ostatnia miesiączka w listopadzie 2012r. Nie rozpoznano u niej chorób przewlekłych. Wywiad rodzinny: ojciec chorował na raka trzustki. Wykonano badanie cytologiczne uzyskując nieprawidłowy wynik: L-SIL. Pacjentka została skierowana do oddziału ginekologiczno-położniczego w rejonie celem weryfikacji nieprawidłowego wyniku cytologii. Zakwalifikowana do diagnostycznego zabiegu wyłyżeczkowania kanału szyjki i jamy macicy oraz wycinków z tarczy części pochwowej szyjki macicy. W uzyskanym wyniku badania histopatologicznego wstępnie rozpoznano naciek nowotworu złośliwego o typie chłoniaka.

W styczniu 2013 roku pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii w Krakowie celem dalszej diagnostyki i leczenia. W badaniu ginekologicznym zestawionym stwierdzono: ściany pochwy gładkie, trzon macicy nieznacznie powiększony, ruchomy, niebolesny. Przydatki bez zmian. Przymacicza wolne. Makroskopowo widoczne niewielkie zaczerwienienie w okolicy ujścia zewnętrznego szyjki macicy na wardze przedniej. Wykonano laboratoryjne oraz obrazowe badania diagnostyczne: tomografię komputerową głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy mniejszej oraz biopsję szpiku kostnego. W wykonanych badaniach uwidoczniono następujące nieprawidłowości: szyjka macicy powiększona, o pogrubiałej do 28 mm ścianie. Widoczne dość liczne węzły chłonne przyaortalne obustronnie poniżej odejścia tętnic nerkowych do 13mm, węzły chłonne biodrowe zewnętrzne obustronnie do 18mm, węzły chłonne biodrowe wewnętrzne obustronnie do 13mm. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowy poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH), nieznacznie podwyższony poziom GGT i ALT.

Ze względu na niepełne rozpoznanie histologiczne zlecono konsultację preparatów histopatologicznych.

Na podstawie dostępnych badań ustalono stopień zaawansowania jako IIAE wg Ann Arbor (aaIPI: niskie) oraz z uwagi na znaczną progresję guza rozpoczęto chemioterapię schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) przed uzyskaniem wyniku konsultacji histopatologicznej.

Po uściśleniu diagnozy, tj. rozpoznaniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) o profilu immunohistoche-

micznym CD 20 (+), Bcl 6 (+), CD 3 (-), CD 5 (-), CD 10 (-), MUM1 (-), aktywność proliferacyjna Ki67 w ok. 90% komórek nowotworowych, zmodyfikowano leczenie pacjentki dołączając rytuxymab do schematu CHOP i kontynuowano taki schemat leczenia do VIII serii. Od czwartej serii, ze względu na pojawienie się objawów neurotoksyczności (G2), zredukowano dawkę winkrystyny.

W badaniach obrazowych wykonanych po czterech seriach chemioterapii (dwie serie CHOP oraz dwie serie R-CHOP) uwidoczniono całkowitą regresję zmian. Zadecydowano wówczas o podaniu dodatkowych czterech serii leczenia wg schematu R-CHOP. W lipcu 2013 r. pacjentka zakończyła leczenie systemowe. Łącznie podano osiem serii chemioterapii: dwa cykle wg schematu CHOP oraz sześć cykli wg schematu R-CHOP z dobrą tolerancją ogólną.

Po zakończonym leczeniu wykonano badania obrazowe, w których stwierdzono całkowitą remisję zmian.

Pacjentka pozostaje pod kontrolą Poradni Ginekologii Onkologicznej w Centrum Onkologii w Krakowie. Dwadzieścia cztery miesiące po zakończonym leczeniu bez cech wznowy.

Dyskusja

Pierwotna pozawęzłowa lokalizacja chłoniaków często stanowi przyczynę trudności diagnostycznych i jest jednym z powodów opóźnienia leczenia. Nieziarnicze chłoniaki żeńskiego narządu płciowego występują bardzo rzadko, a ich objawy są niecharakterystyczne. Nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, dyskomfort w okolicy krocza czy uporczywe upławy występują również w innych, znacznie częstszych chorobach żeńskiego narządu płciowego [4].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków o agresywnym przebiegu. Przeżycie chorych pozostawionych bez leczenia waha się od kilku do kilkunastu miesięcy. Początkowo choroba obejmuje pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy. W przypadku pierwotnej lokalizacji pozawęzłowej chłoniak ten może przyjmować maskę innych nowotworów odpowiednich narządów. Nieleczony szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do innych węzłów chłonnych i narządów co prowadzi do wystąpienia objawów wtórnych: uciskowych, systemowych lub też uszkodzeń narządowych. Proces ten trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy. Dynamika rozwoju chłoniaków rozlanych z dużych komórek B oraz ich chemiowrażliwość wymagają, aby ich leczenie wdrożone było jak najwcześniej po postawieniu rozpoznania.

Rozpoznanie powinno zostać ustalone na podstawie biopsji chirurgicznej węzła chłonnego lub zajętego narządu zapewniającej odpowiednią ilość tkanki do oceny histopatologicznej rozszerzonej o ocenę immunofenotypu. Równocześnie należy ocenić stopień zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor oraz czynniki rokownicze wchodzące w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ang. *International Prognostic Index* – IPI). Jest to niezbędne do wyboru optymalnego sposobu leczenia. IPI uwzględnia następujące parametry: wiek, stan sprawności, zaawansowanie kliniczne, liczbę lokalizacji pozawęzłowych oraz aktywność LDH. U chorych leczonych chemioterapią wg schematu CHOP wymienione parametry wyróżniają cztery grupy ryzyka różniące się 5-letnim przeżyciem od 26% do 73%. Dodanie rytuxymabu do CHOP nie zmienia wartości progностycznej IPI.

Zbigniew J. Kojs et al. *Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B szyjki macicy – opis przypadku.*

U większości chorych celem leczenia jest uzyskanie całkowitej remisji i w rezultacie wyleczenia. Standardem jest zastosowanie chemioimmunoterapii wg schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni. Przed rokiem 1970 większość chorych na DLBCL w stopniu zaawansowania I/II była leczona wyłącznie napromienianiem. Ogólnie odsetek wyleczeń po radioterapii kształtował się na poziomie 40–50%. Podejście takie jest obecnie nieodpowiednie ze względu na wykazaną aktywność chemioimmunoterapii [2]. Odpowiedź terapeutyczna po chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem sięga 80%, a w 50–60% jest to odpowiedź całkowita. W zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz IPI aktualnie stosuje się od 2 do 6 serii chemioterapii ewentualnie skojarzonej z radioterapią [5-8].

W literaturze opisano niewiele przypadków pierwotnych DLBCL szyjki macicy. Z uwagi na ich ekstremalną rzadkość brakuje wytycznych postępowania u pacjentów z takim rozpoznaniem [9]. Istnieją dane świadczące generalnie o gorszym rokowaniu pacjentów z pierwotną lokalizacją pozawązłową, aczkolwiek nie uwzględniają one szyjki macicy [10, 11]. W terapii dotychczas opisywanych chorych stosowano różne kombinacje dostępnych metod leczenia onkologicznego, tj. leczenia systemowego, napromieniania i chirurgii. Z powodu braku odrębnych wytycznych postępowania dla chłoniaków w tej specyficznej lokalizacji racjonalnym wydaje się stosowanie metod dostosowanych do odpowiedniego stopnia zaawansowania i indeksu prognostycznego [3].

U leczonej przez nas pacjentki niezwłocznie po rozpoznaniu nowotworu złośliwego o typie chłoniaka wdrożono chemioterapię wg schematu CHOP. Z uwagi na to iż, pierwszy wycinek oceniano histopatologicznie poza naszym ośrodkiem warunkiem niezbędnym do sprecyzowania rozpoznania było przeprowadzenie jego pełnej oceny w Zakładzie Patologii naszego szpitala. Równocześnie z prowadzeniem chemioterapii poszerzono diagnostykę ustalając jednoznacznie stopień zaawansowania choroby. Po uściśleniu, iż mamy do czynienia z chłoniakiem typu DLBCL CD20+ do leczenia dodano rytuksymab. Aktualny stan prawny w Polsce jest taki, iż warunkiem refundacji rytuksymabu jest jednoznaczne potwierdzenie histologiczne chłoniaka niezmierniczego rozlanego z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. W toku leczenia systemowego pacjentka otrzymała łącznie sześć serii chemioimmunoterapii schematem R-CHOP zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO i NCCN leczenia chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Udowodniono, że ten schemat leczenia powoduje zmiernie większą częstość całkowitych remisji oraz dłuższy czas wolny od progresji lub nawrotu choroby w porównaniu z grupą chorych leczonych standardowym schematem CHOP.

Istnieją doniesienia o braku korzyści z zastosowania radioterapii (ang. *Involved Field Radiotherapy* – IF-RT) po zakończeniu leczenia systemowego w zlokalizowanych postaciach agresywnych chłoniaków niezmiernicznych [12].

W przypadku chorych, u których uzyskuje się remisję choroby, obowiązują systematyczne kontrole w ośrodku onkologicznym w celu wczesnego uchwycenia wznowy choroby nowotworowej.

Oświadczenie autorów:

1. Zbigniew Kojs – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Maciej Niemiec – zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający manuskrypt.
3. Barbara Papuga-Fujak – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
4. Ewelina Kojs-Pasińska – współautor tekstu pracy, korekta i aktualizacja literatury.
5. Włodzimierz Sawicki – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Anagnostopoulos A, Mouzakti N, Ruthven S, [et al.]. Primary cervical and uterine corpus lymphoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2013, 6, 4, 298-306.
2. 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, 559-562.
3. Dursun P, Gultekin M, Bozdag G, [et al.]. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005, 98, 623-630.
4. Cohn DE, Resnick KE, Eaton LA, [et al.]. Non-Hodgkin's lymphoma mimicking gynecological malignancies of the vagina and cervix: a report of four cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2007, 17, 274-279.
5. Parnis J, Camillieri DJ, Babic D, [et al.]. Lymphoma of the cervix. *Case Rep Hematol.* 2012, article ID 326127.
6. Bajjal G, Vadiraja BM, Fernandes DJ, [et al.]. Diffuse large B-cell lymphoma of the uterine cervix: a rare case managed novelly. *J Can Res Ther.* 2009, 5, 140-142.
7. Bull L, Knowles A, Ogden S, [et al.]. Primary cervical lymphoma: a rare presentation to a genitourinary medicine clinic. *Int J STD AIDS.* 2013, 24, 7, 587-589.
8. Signorelli M, Maneo A, Cammarota S, [et al.]. Conservative management in primary genital lymphomas: The role of chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007, 104, 416-421.
9. Hanprasertpong J, Hanprasertpong T, Thammavichit T, [et al.]. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008, 9, 363-366.
10. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Result database. *Am J Hematol.* 2014, 83, 3, 310-314.
11. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, [et al.]. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer.* 2012, 118, 4166-4172.
12. dos Santos LV, Lima JP, Lima CS, [et al.]. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin Lymphoma? *BMC Cancer.* 2012, 12, 288.