

## گزارش یک مورد لنفوم نان هوچکین اولیه تخمدان

دکتر مرجانه فرازستانیان<sup>۱</sup>، دکتر ملیحه رخشانی فر<sup>۲</sup>، دکتر زهره یوسفی<sup>۳</sup>، دکتر ملیحه حسن زاده<sup>۳</sup>، دکتر فاطمه همایی<sup>۴</sup>، دکتر امیر حسین جعفریان<sup>۵</sup>، دکتر بهروز دواچی<sup>۶</sup>، دکتر هلنا عظیمی<sup>۷</sup>، دکتر ساره حسینی<sup>۸</sup>، دکتر مریم نخعی<sup>۹</sup>، علیرضا قدسی<sup>۱۰</sup>، بهرام حمیدی<sup>۱۱</sup>، دکتر سمیه معین درباری<sup>۱۲\*</sup>

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ انکولوژی زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، فلوشیپ انکولوژی زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه رادیوتراپی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. دانشیار گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۸. استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۹. فلوشیپ انکولوژی زنان، گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۱۰. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۱۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۱۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۱۰

### خلاصه

**مقدمه:** لنفوم نان هوچکین در سیستم ژنیتال ناشایع است و تخمدان، از شایع‌ترین محل‌های درگیری آن است. درگیری تخمدان در لنفوم نان هوچکین، اغلب ثانویه است و جزئی از درگیری سیستمیک است. درگیری اولیه و موضعی تخمدان ناشایع است و در کمتر از ۱۰٪ موارد اتفاق می‌افتد. در این مطالعه، یک مورد نادر لنفوم نان هوچکین اولیه تخمدان معرفی می‌گردد.

**معرفی بیمار:** بیمار خانم ۶۴ ساله‌ای بود که با سابقه هیستریکتومی و خونریزی بعد از یائسگی به بیمارستان آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کرد. در سونوگرافی و سی تی اسکن، کانون سالیید کیستیک در حد فاصل مثانه و رکتوم، منطبق بر محل سرویکس و رحم مشاهده شد. در بررسی‌های بعدی، با تأیید بافت‌شناسی و ایمنوهایستوشیمی، لنفوم نان هوچکین تخمدان تشخیص داده شد.

**نتیجه‌گیری:** لنفوم تخمدان یکی از تشخیص‌های افتراقی است که در توده‌های لگنی باید مدنظر قرار گرفته شود.

**کلمات کلیدی:** توده لگنی، خونریزی رحمی، لنفوم نان هوچکین، هیستریکتومی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سمیه معین درباری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک: moeins@mums.ac.ir

## مقدمه

لنفوم نان هوچکین، پنجمین سرطان شایع در دنیا و عامل ۳/۴٪ مرگ‌های مرتبط با سرطان در آمریکا می‌باشد. شیوع این سرطان در مردان ۵۰٪ بیشتر از زنان و با افزایش سن افزایش می‌یابد. همچنین میزان بقای پنج ساله در زنان کمی بیشتر از مردان است (۱). (لنفوم سلول B بزرگ منتشر)<sup>۱</sup>، مهاجم‌ترین نوع لنفوم نان هوچکین و ۴۰-۳۰٪ کل لنفوم‌ها در کشورهای غربی است و لنفوم فولیکولر ۳۰-۲۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد (۲).

لنفوم نان هوچکین در سیستم ژنیتال ناشایع است و تخمدان از شایع‌ترین محل‌های درگیری آن است. درگیری تخمدان در لنفوم نان هوچکین، اغلب ثانویه است و جزئی از درگیری سیستمیک است. درگیری اولیه و موضعی تخمدان ناشایع است و در کمتر از ۱۰٪ موارد اتفاق می‌افتد (۳، ۴). تجمع لنفوسیت‌های التهابی در تخمدان در مواردی چون: بیماری‌های التهابی لگن، اندومتریوز، ضایعات خوش‌خیم و بدخیم تخمدان نظیر تراتوم و کیست‌های انکلوژیونی به‌ندرت می‌توانند موجب لنفوم اولیه تخمدان شوند (۵، ۶). درگیری تخمدان‌ها در لنفوم، اغلب یک‌طرفه است و DLBL<sup>۲</sup> (لنفوم سلول B بزرگ منتشر) شایع‌ترین نوع آن است. ارتشاح به لوله فالوپ و لیگامان پهن در لنفوم شایع‌تر از سایر تومورهای تخمدان است (۷، ۸).

اغلب بیماران با شکایات لگنی از قبیل درد لگن، خونریزی واژینال یا درد شکم و یا علائم عمومی نظیر ضعف و کاهش وزن یا تنگی نفس مراجعه می‌نمایند. در برخی موارد نیز این توده به‌طور اتفاقی کشف می‌شود (۹). معاینه فیزیکی، شامل بررسی غدد لنفاوی و معاینه کبد و طحال از نظر ارگانومگالی می‌باشد. برای تشخیص ارگانومگالی از سی‌تی اسکن و تست‌های آزمایشگاهی (CBC و بیوشیمی) استفاده می‌شود (۱۰).

تشخیص لنفوم بر اساس مورفولوژی، ایمنوهیستوشیمی و فلوسیتومتری است. برای تشخیص اولیه، آسپیراسیون

با سوزن کافی نیست. برای به‌دست آوردن بافت کافی، نمونه‌برداری اکسیژنال<sup>۳</sup> یا اینسیژنال<sup>۴</sup> ارجح است (۷، ۱۰). نمونه‌برداری پیش از اقدام درمانی، از اعمال جراحی‌های رادیکال غیرضروری جلوگیری می‌کند (۱۱). نمونه‌گیری از مغز استخوان، جزئی از مرحله‌بندی استاندارد لنفوم است (۱۰).

مشاهده سلول‌های ریداشت‌نبرگ در هیستوپاتولوژی افتراق دهنده لنفوم هوچکین از نان هوچکین است (۱۰). در ایمنوهیستوشیمی، ۹۰٪ موارد لنفوم‌های نان هوچکین CD20، B-Cell مثبت است (۷، ۱۲). حضور LCA<sup>۵</sup> نشان‌دهنده لنفوم بدخیم است و CD3 برای لنفوم B cell تخمدان منفی است (۷). PET-scan، برای مرحله‌بندی بیماری قبل از درمان اهمیت ویژه ای دارد و استاندارد ارزیابی پاسخ به درمان در اغلب لنفوم‌هاست، در صورت عدم دسترسی می‌توان از سی تی اسکن استفاده کرد (۱۳، ۱۴).

تشخیص به‌موقع لنفوم نان هوچکین بسیار مهم است؛ چراکه برای اغلب زیرگروه‌ها درمان مؤثر و علاج‌بخش در دسترس است (۱۵). ارزیابی بیمار بر اساس شرح‌حال، سن، جنس، وجود یا عدم وجود تب، لرز، تعریق شبانه یا کاهش وزن توجیه نشده بالای ۱۰٪ در ۶ ماه و سابقه بدخیمی صورت می‌گیرد (۱۰). حجم توده یک عامل پیشگویی‌کننده منفی است (۱۳).

با توجه به اینکه در ایران تعداد محدودی (۳ کیس) از موارد لنفوم نان هوچکین اولیه تخمدان گزارش شده است (۱۶)، لذا در این مطالعه، یک مورد نادر لنفوم نان هوچکین اولیه تخمدان معرفی می‌گردد.

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۶۴ ساله یائسه با سابقه فشارخون بالا بود که ۱۸ سال قبل به‌دنبال خونریزی نامنظم رحمی، تحت هیستروکتومی واژینال قرار گرفته بود و از چند ماه قبل از مراجعه، دچار احتباس ادرار و احساس تخلیه ناکامل ادرار شده بود. بیمار شکایت درد پایین شکم و دیستانسیون شکم نیز داشت. وی ۵ روز بعد از

<sup>3</sup> excisional

<sup>4</sup> incisional

<sup>5</sup> Leukocyte Common Antigen

<sup>1</sup> diffuse large Bcell lymphoma

<sup>2</sup> diffuse large Bcell lymphoma

نمونه‌گیری از مغز استخوان active bone marrow و فقدان سلول‌های آتیپیک را گزارش کرد. سی‌تی اسکن قفسه سینه نرمال بود. اکوکاردیوگرافی پیش از شروع درمان نیز EF=۶۲٪ را نشان داد. بیمار بر اساس یافته‌ها در مرحله ۲ قرار گرفته و کاندید تعبیه PCN<sup>۱</sup> (نفروستومی از طریق پوست) و ۴ دوره شیمی‌درمانی همراه ریتوکسی ماب (R-CHOP) و سپس پرتودرمانی لگن با دوز کلی ۵۰۰۰ سانتی‌گری شد. یک ماه پس از اتمام درمان، PCN بیمار خارج شد. سونوگرافی ۲ ماه بعد از پایان پرتودرمانی، هیدرونفروز خفیف کلیه چپ و نامنظمی و افزایش ضخامت جدار مثانه را نشان داد. بیمار تحت سیستم‌سکوپی قرار گرفت که گزارش نمونه‌برداری، صرفاً نکروز تومور بود. ۱۲ ماه پس از اتمام درمان، بیمار فاقد علائم بوده و بررسی‌ها نرمال می‌باشد. بیمار کماکان تحت پیگیری است. این نتایج با کسب رضایت آگاهانه از بیمار گزارش شده است.

آنژیوگرافی به علت علائم ایسکمیک قلب، با شکایت خونریزی واژینال به بیمارستان آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کرد. در معاینه، یک توده سالیید و غیرمتحرک در لگن لمس شد.

در سونوگرافی، هیدرونفروز شدید سیستم پیلوکالیس کلیه چپ و اتساع حالب چپ و دو سنگ ۱۴ و ۹ میلی‌متری در قسمت میانی حالب چپ و سنگ‌های متعدد ۶ و ۱۲ و ۹ و ۴ میلی‌متری در کالیس تحتانی کلیه چپ مشاهده شد. توده هتروژن لوبوله با اکوی کمپلکس دارای نواحی سالیید و کیستیک به ابعاد ۱۱۰\*۱۰۸\*۱۲۲ میلی‌متر در خلف مثانه با گسترش به سمت راست لگن مشاهده شد که به داخل کاف واژن برجسته شده بود که باعث درگیری دیواره خلفی تحتانی مثانه شده بود. این توده در کالر داپلر دارای فلوی عروقی متوسط بود.

در سی‌تی اسکن، کانون سالیید کیستیک با ابعاد ۸۵\*۹۴\*۱۳۰ میلی‌متر در حد فاصل مثانه و رکتوم، منطبق بر محل سرویکس و رحم با اینهنسمنت هتروژن در اجزای سالیید مشاهده شد که ضایعات نفوپلاستیک برای بیمار مطرح شد (شکل ۱). کلیه راست با چرخش و چند سنگ به بزرگ‌ترین دیامتر ۷ میلی‌متر در کالیس پل تحتانی کلیه چپ رؤیت شد. لنفادنوپاتی ناحیه اینگوینال با حداکثر اندازه محور کوتاه (SAD) ۱۷ میلی‌متر نیز گزارش شد. تومور مارکر برای بیمار درخواست شده بود که به شرح زیر بود:

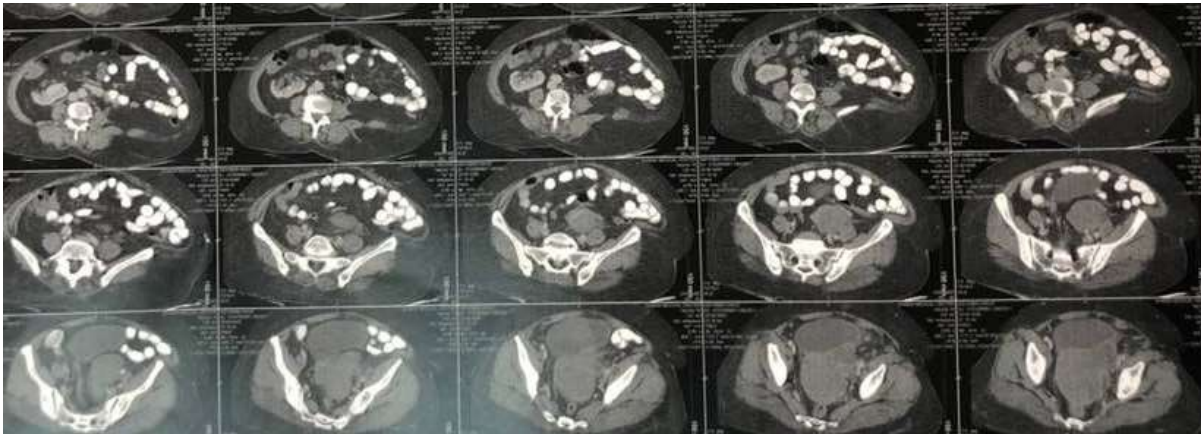
CEA: ۲/۳۰ ng/ml, CA125: ۱۵/۷۴ u/ml

که در محدوده نرمال قرار داشت.

برای بیمار از طریق واژن نمونه‌برداری انجام شد که تشخیص (لنفوم غیر هوچکین درجه بالا، سلول B)<sup>۱</sup> داده شد. در بررسی ایمونوهیستوشیمی برای تأیید تشخیص، LCA و CD20 مثبت و CD3 و vimentin منفی و ki67، ۸۰٪ گزارش شد. به دلیل مشکلات مالی، بیمار PET-scan را نپذیرفت، لذا جهت مرحله‌بندی، سی‌تی اسکن قفسه سینه، شکم، لگن و بررسی مغز استخوان برای وی انجام گرفت.

<sup>2</sup> percutaneous nephrostomy

<sup>1</sup> high grade non Hodgkin lymphoma, B cell



شکل ۱- در سی تی اسکن، کانون سالیید کیستیک با ابعاد  $۸۵*۹۴*۱۳۰$  میلی‌متر در حد فاصل مثانه و رکتوم، منطبق بر محل سرویکس و رحم با اینهنسمنت هتروژن در اجزای سالیید مشاهده شد.

## بحث

۴۷ سال بود. در همه موارد درگیری یک‌طرفه بود. نیمی از بیماران به‌صورت اتفاقی تشخیص داده شده بودند و در نیمی دیگر بیمار با شکایات لگنی مراجعه نموده بود. اندازه تومور، اغلب بیشتر از ۸ سانتی‌متر بود. ۶ مورد از نوع B-cell بود و فقط یک مورد جراحی نشده بود (۳).

سنول و همکاران (۲۰۱۴) نیز ۵ بیمار مبتلا به لنفوم اولیه تخمدان را معرفی نمودند که ۶۳-۵۲ ساله بودند. تمام موارد، با علائم عمومی نظیر کاهش وزن و بزرگی شکم مراجعه نموده بودند. درگیری، فقط در یک مورد دوطرفه بود. یکی از بیماران قبل از شروع درمان و یک بیمار دیگر در حین درمان به‌علت پنومونی فوت کرده بود. همه موارد B-cell بودند. اندازه تومورها بالای ۱۰ سانتی‌متر و اغلب در مرحله ۱ تشخیص داده شده بودند (۴).

## نتیجه‌گیری

لنفوم به‌طور ناشایع می‌تواند به‌صورت اولیه سیستم ژنیتال و تخمدان را درگیر کند و با علائم درد و خونریزی واژینال تظاهر پیدا کند. لنفوم تخمدان یکی از تشخیص‌های افتراقی است که در توده‌های لگنی باید مدنظر قرار گرفته شود.

درگیری سیستم ژنیتال در نان هوچکین لنفوما ناشایع است. تخمدان یکی از محل‌های شایع آناتومیک آن است. اغلب مطالعات نشان می‌دهد که درگیری تخمدان اغلب ثانویه است. کمتر از ۱۰٪ موارد، اولیه گزارش شده است و همچنین کمتر از ۱/۵٪ کل نئوپلاسم‌های تخمدان را شامل می‌شود و شایع‌ترین نوع آن، DLBCL است (۷). لنفوم‌ها از حساس‌ترین بدخیمی‌ها نسبت به پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هستند (۱۷). درمان استاندارد لنفوم نان هوچکین مهاجم رژیم شیمی‌درمانی حاوی سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین و پردنیزون (CHOP) است (۱۸).

تشخیص بر اساس ویژگی‌های ایمنوهیستوشیمی و بیولوژیکی است. LCA افتراق‌دهنده لنفوم بدخیم از غیرلنفوئیدی است (۷). در مورد بیمار ما، LCA و CD20 مثبت بود. افتراق بین لنفوم اولیه و ثانویه برای تعیین پیش‌آگهی مهم است؛ چراکه نوع اولیه پیش‌آگهی بهتری دارد (۵). بهترین درمان، شیمی‌درمانی است که بر اساس هیستولوژی، نوع و مرحله‌بندی بالینی انتخاب می‌شود. در مورد بیمار ما، بیماری محدود به زیر دیافراگم بوده و مرحله بیماری ۲ و از نوع B-cell بود.

مدریوس و همکاران (۲۰۰۱) ۸۸ بیمار مبتلا به لنفوم اولیه تخمدان را معرفی نمودند که میانگین سنی آنها

1. Bradshaw G, Sutherland HG, Haupt LM, Griffiths LR. Dysregulated MicroRNA Expression Profiles and Potential Cellular, Circulating and Polymorphic Biomarkers in Non-Hodgkin Lymphoma. *Genes (Basel)* 2016; 7(12):130.
2. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica* 2016; 101(10):1244-1250.
3. Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, Sarris AH, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001; 8(4):200-17.
4. Vang R, Medeiros LJ, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001; 14(11):1093-9.
5. Taskin MI, Gokgozoglul, Kandemir B. Primary ovarian large B-cell lymphoma. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2013; 2013.
6. Senol T, Doger E, Kahramanoglu I, Geduk A, Kole E, Yucesoy I, et al. Five cases of non-hodgkin B-cell lymphoma of the ovary. *Case reports in obstetrics and gynecology* 2014; 2014.
7. Bhartiya R, Kumari N, Mallik M, Singh RV. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Ovary - A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(5):ED10-1.
8. Yadav R, Sharma MC, Karak AK, Agarwal N, Kumar R, Kumar L. Natural history of primary precursor B lymphoblastic lymphoma of the ovary: report of a rare case. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(2):611-6.
9. Mandato VD, Palermo R, Falbo A, Capodanno I, Capodanno F, Gelli MC, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: case report and review. *Anticancer Res* 2014; 34(8):4377-90.
10. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(6):368-76.
11. Weingertner AS, Hamid D, Roedlich MN, Baldauf JJ. Non-Hodgkin malignant lymphoma revealed by an ovarian tumor case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3):750-4.
12. Krasniqi A, D'Huyvetter M, Xavier C, Van der Jeught K, Muyltermans S, Van Der Heyden J, et al. Theranostic Radiolabeled Anti-CD20 sdAb for Targeted Radionuclide Therapy of Non-Hodgkin Lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(12):2828-2839.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059-68.
14. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232(3):823-9.
15. Onea AS, Jazirehi AR. CD19 chimeric antigen receptor (CD19 CAR)-redirected adoptive T-cell immunotherapy for the treatment of relapsed or refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphomas. *Am J Cancer Res* 2016; 6(2):403-24.
16. Homae Shandiz F, Emadi Torghabeh A, Yousefi Z, Sharifi N, Jafarian AH, Dehghan P, et al. Primary non-Hodgkin ovarian lymphoma: a case report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(112):15-9.
17. Nasioudis D, Kampaktsis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: an analysis of 697 cases. *Gynecologic Oncology* 2017; 145(2):305-9.
18. Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I, Ben Shahar M, Haim N, Rowe JM, et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod* 2005; 20(8):2247-9.

