

Primer Genital Lenfoma:

Olgu Sunumu

Dr. Semin Ayhan *, Dr. Ali Rıza Kandiloğlu *, Dr. Saliha Soydan **, Dr. Aydın İşisağ *,
Dr. Ümit Sungurtekin ***

ÖZET

Kadın genital sistemi, lenfoproliferatif hastalıkların primer yerleşimi açısından alışkın olmadığımız bir bölgedir. Bu bildiride serviks ve bilateral over yerleşimli bir non-Hodgkin lenfoma olgusu sunulmaktadır. Bu tanı mikroskopik incelemeye eşlik eden immünohistokimyasal çalışma ile de desteklenmiştir. Tüm vücut taraması yapılan ve başka bir lokalizasyonda lenfoma saptanmayan, periferik kan ve kemik iliği olağan bulunan olgu, primer genital lenfoma olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda lenfomanın ender görülen bu primer yerleşimi literatür verileri ve olgunun serviks biopsisi eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, serviks, over.

GİRİŞ

Lenfoma ve lösemili hastalarda ileri evrede, korpus ve serviks gibi kadın genital sistemine ait organların tutulumu sıklıkla görülmesine karşın, bu organların primer başlangıç yeri olması nadiren görülür. İlk kez 1974'te Chorlton ve arkadaşları, serviks, korpus ve vajen tutulumu olan 17 olgu bildirmişlerdir (1). İki yıl sonra Delgado ve daha sonra da Fox tarafından yeni olgular yayınlanmış olmasına karşın, bildirilmiş olguların sayısı oldukça azdır (2,3). Primer yerleşimi serviks yada korpus olan lenfoma olguları tüm ektranodal lenfomaların % 0,1-0,4'ünü oluşturur (4). Primer over yerleşimi ise yayımlanmış üç büyük seride % 1'den az olarak saptanmıştır (5-7).

Sunulan genital lenfoma olgusu primer olarak serviks, korpus ve bilateral over tutulumu ile ender görülen bir örnektir. Ayrıca primer genital lenfoma tanı kriterlerini gözden geçirmek ve olgunun biopsi örneklerini tartışmak için bir fırsat oluşturmaktadır.

OLGU SUNUMU

Düzenli siklusları olan 47 yaşındaki kadın hasta, son 10 gündür menoraji şeklinde vajinal kanaması olması nedeni ile hastaneye başvurdu. En son yapılan üç yıl önceki jinekolojik bakısı olağan olarak bildirilmekteydi. Özgeçmişinde erkek kardeşinde seminom histolojisinde bir testis tümörü olduğu belirtildi. Sistematik bakıda hipertansiyon bulgusu dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Herhangi bir lenfadenopati veya organomegali de bulunmadı. Laboratuvar bulguları

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

*** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

SUMMARY

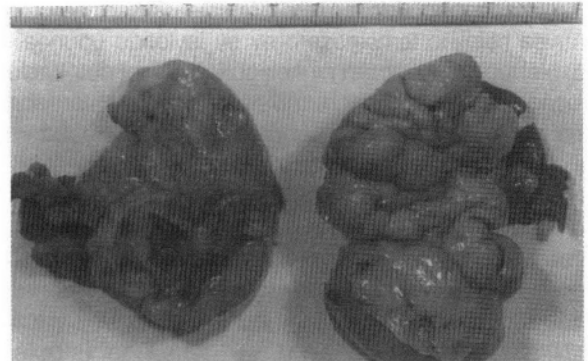
Primary Genital Lymphoma: A case report

Female genital tract is an unusual location for primary lymphoproliferative diseases. In this paper a case of non-Hodgkin lymphoma involving cervix and ovaries is presented. The diagnosis is established by conventional microscopic findings supported with immunohistochemical stains. The case is deemed as primary genital lymphoma in view of the fact that there was no other secondary deposit using various imaging techniques. In addition, peripheral blood and bone marrow analysis proved to be normal. Lymphomas involving female genital tract which is a rare location for this entity, is discussed in view of the literature.

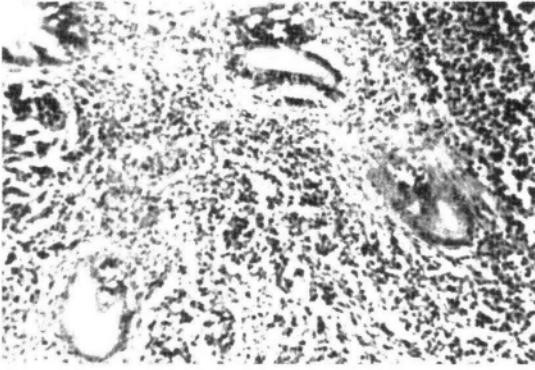
Key words: Non-Hodgkin lymphoma, cervix, ovary.

anemi dışında normal olup, EKG ve göğüs radyografisi olağan sınırlardaydı. Jinekolojik bakıda serviks normalin beş katı büyüklüğünde, uterus ise altı haftalık gebelik boyutlarındaydı. Adneksler hastanın şişman olması nedeni ile yeterince değerlendirilemedi. Vajinal ultrasonografide serviks çok büyük olarak izlendi.

Olguya operasyon önceki yapılan servikal ve endometrial küretajın histopatolojik incelemesi kronik servisit ve yoğun kronik yangısal hücre infiltrasyonu olarak değerlendirildi. "Servikal myom" ön tanısı ile operasyona alınan olguda laparotomi sırasında, serviks büyüklüğü yanı sıra bilateral ovarial kitle saptaması üzerine frozen istendi. Over dokusunda çalışılan frozen sonucu kuşkulu olarak bildirildi. Total histerektomi şeklinde planlanan operasyon özellikle paraservikal böl-



Resim 1: Overlerin dış yüzeyinin ve kesit yüzeyinin makroskopik görünümü.



Resim 2: Endometrial bezler arasında uniform görünümlü hücrelerin oluşturduğu tümöral infiltrasyon (HE, x100).

genin çok kanamalı olması nedeni ile subtotal histerektomi ile sonlandırıldı.

Makroskopik Özellikler

İncelenen materyal, subtotal histerektomi ve ayrı olarak gönderilmiş sağ ve sol adnekslerden oluşmaktaydı. Boyutları 10x7x5,5 cm olan uterusun, alt segmentlerde bütünlüğü bozulmuş olarak izlendi. Uterus açıldığında alt segment duvarını tutmuş, yaklaşık 5x5x4 cm boyutlarında renk ve görünüm olarak farklılık gösteren bir alan dikkati çekti. Bu alanın kesit yüzeyi çoğu alanda solid homojen, balık eti kıvam ve görünümündeydi, sınırları tam olarak seçilememekteydi. Operasyondaki güçlükler nedeni ile bu bölge parçalanmış olduğundan endometrium yüzeyi ile ilişkisi tam olarak izlenemedi. Bunun dışında uterus fundusundaki iki adet intramural yerleşimli myom nodülü dikkati çekti. Sağ yan duvardan alındığı bildirilen doku örneklerinde de benzer özellikte alanlar görüldü.

Sağ over 7,5x5x4 cm, sol over ise 8x4,5x3 cm boyutlarındaydı (resim 1). Her iki over üzerinde olağan görünümlü tubalar izlendi. Overlerin dış yüzeyi düzgün parlak pürüzsüz ve lobüler konturluydu. Kesit yapıldığında solid balık eti görünümünde gri-sarı renkli bir dokunun normal görünümdeki over dokusu ile iç içe geçtiği sınırlarının seçilemediği dikkati çekti.

Mikroskopik Özellikler

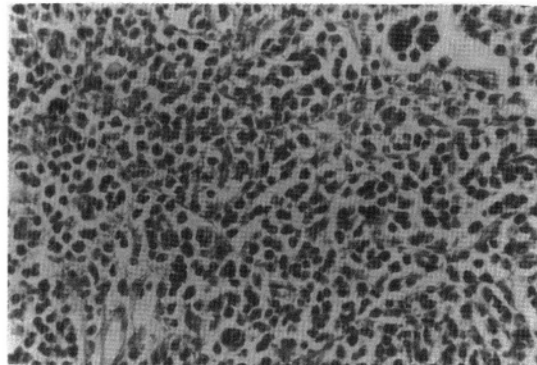
Uterus alt segmentleri sağ yan duvar ve overdeki tümöral dokudan alınan örneklerde yer yer dokuyu tümüyle ortadan kaldıran bazı alanlarda ise, olağan yapıyı bozmadan infiltratif gelişim örneği gösteren tümör izlendi (resim 2). Diffüz görünümlü bu infiltrasyonu oluşturan hücreler görece üniform, şekil ve boyut olarak küçük çentikli hücre ile büyük hücre arasında yer alan lenfoid seriye ait hücrelerdi. Dar sitoplazmalı nükleer konturları düzensiz, kaba kromatin dağılımı olan hücrelerden bir kısmında belirgin büyük bir nükleolus dikkati çekti. Tümör hücrelerinde çok sayıda mitoz ve

aralarında çok sayıda fagositik aktivite gösteren makrofaj görüldü (resim 3). Kesitlere uygulanan immunohistokimyasal belirleyicilerden LCA ve L26 pozitif, UCHL1, CD30, CD 3 ve CD43 ise negatif olarak izlendi (resim 4). Olgu bu histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri ile diffüz non-Hodgkin lenfoma, non-Burkitt (B hücreli tip) olarak değerlendirildi.

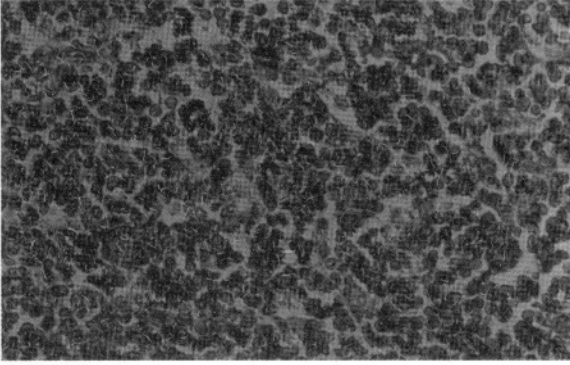
Bu bulgulara dayanarak diffüz non -Hodgkin lenfoma tanısı alan olgu, hastalığının sistemik tutulumu yönünden araştırılmış, abdomino-pelvik MR, göğüs BT ve kemik iliği biopsisi yapılmış, periferik yaymaları yeniden değerlendirilmiştir. Başka hiçbir primer odak bulunamayan olgu primer genital lenfoma olarak kabul edilmiştir. Ann Arbor sınıflamasına göre Evre IV olarak değerlendirilerek kemoterapi başlanmıştır. Olgu operasyon sonrası altıncı ayında nüks olmaksızın izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kadın genital sisteminde malign lenfoma üç farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilmektedir; 1-nodal lenfomanın sekonder bir tutulumu şeklinde, 2-klinik olarak okült bir nodal tutulumun başlangıç bulgusu şeklinde, 3-primer ektranodal lenfoma şeklinde (8). Primer ektranodal lenfoma genital sistemde lokalize sınırlı bir lezyon olarak ortaya çıkabileceği gibi yaygın bir tutulum biçiminde de olabilir (9-13). Ancak genital sistemde, ister lokalize bir organ tutulumu şeklinde (over lenfoması, serviks lenfoması gibi), isterse yaygın bir tutulum şeklinde (korpus, serviks ve vajen tutulumu gibi) olsun, primer lenfoma tanısını koyabilmek için olgunun belirli kriterleri karşılaması gerekmektedir: 1) Tanı sırasında lenfoma yalnızca o bölgede sınırlı olmalıdır. Tüm vücut taraması yapılmalı ve başka bir odak saptanmamış olmalıdır. 2) Periferik kan ve kemik iliğinde herhangi bir atipik hücre olmamalıdır. 3) Genital sistemde saptanan lenfomadan sonra ortaya çıkan sekonder odaklar arasında en azından birkaç ay olmalıdır (12,14). sunulan olguda, fizik bakı, radyolojik görüntüleme yön-



Resim 3: İnfiltrasyonu oluşturan lenfoid seriye ait hücreler ve aralarındaki fagositik aktivite gösteren makrofajlar (HE, x400).



Resim 4: Tümör hücrelerinde LCA pozitifliği (x400).

temleriyle (MR ve BT) inceleme sonucu başka bir odakta lenfoma saptanmamış kemik iliğinde atipik hücre görülmemiş ve klinik izlemi süresinde ikinci bir odak ortaya çıkmamıştır. Bu özellikleri ile olgu primer genital lenfoma olarak kabul edilmiştir.

Literatürdeki serilerde olguların yaş ortalaması 38-44 arasında değişmektedir (1,4,5). Primer genital lenfomada klinik bulgular da nonspesifiktir ve bu, klinisyenin doğru tanı koymasını olanaksız hale getirmektedir. Primer over lenfomasında, pelvik kitle en yaygın bulgu (% 80) olup bunu, abdominal ağrı (% 60) ve vajinal kanama (% 20) yakınmaları izlemektedir (5). Serviks ve vagen yerleşimli lenfomalarda ise vaginal kanama (% 60) yakınması ön planda yer alırken perineal ağrı (% 40) ve vajinal akıntı (% 20) yakınmaları daha az görülmektedir (1). Vajinal kanama yakınmasıyla başvuran olgunun şişman olması ve overlerin çok büyük boyutlara ulaşmamış olması nedeni ile pelvik kitle yönünden tam olarak değerlendirilememiştir.

Makroskobik olarak uterus yada serviks yerleşimli lenfomalarda tümörün ortalama çapı 2-6 cm arasında değişirken, over lenfomasında 2-25 cm arasında değişen boyutlar bildirilmiştir (4,10,12). Over lenfomalarında incelenen olguların yaklaşık % 40-50'si bilateral (5,10,12). Serviks yada uterus yerleşimli olgularda, tümör sessil yada polipoid, over yerleşimli olanlarda ise lobüler ve kapsüllü olarak izlenmektedir. Tümörlerin kesit yüzeyi ise her lenfomada görülebilen özellikleri taşımaktadır (1,4,5). Sunulan olgu makroskopik bulguları ile genel olarak bildirilen özelliklere uymakta olup, over tutulumu bilateralidir. Tubaların her ikisinin de tümörsüz oluşu dikkat çekicidir. Serviksteki tümörün büyük boyutlara ulaşmış olması ve serviks yan duvarlarının da infiltre olması olguda primer yerleşim yerinin serviks olduğu izlenimini vermektedir. Uterus fundusu ve tubalardan alınan örneklerde tümörün olmayışı; öncelikle parasevikal dokunun infiltre olduğunu ve buradan komşuluk yoluyla overlerin tutulduğunu düşündürmektedir. Ancak bu görüş olguda, hastalığın bu aşamasında herhangi bir kesin kanıt bulunamayacağı için bir öngöründen öteye

geçememektedir.

Kadın genital sistem lenfomalarının büyük çoğunluğu non-Hodgkin lenfoma histolojisindedir. Tüm literatürde 1993 yılına kadar toplam sekiz Hodgkin lenfoma olgusu yayımlanmıştır (7). Bunların dışında bildirilen olguların tümü non-Hodgkin lenfoma histolojisinde ve genellikle diffüz tiptedir (8). Ancak tartışmaların odak noktası lenfomanın histolojik tipi değil, malign lenfoma tanısının konmasıdır. Genital lenfomanın over dışı yerleşimlerinde en büyük sorun yangısal olaylardır. Özellikle servikste servisit ile uyumlu yangısal infiltrasyon her zaman beklenen bir bulgudur. Bu olguda da operasyon öncesi biopsi örnekleri kronik servisit ve yoğun yangısal hücre infiltrasyonu olarak değerlendirilmiştir. Ancak histerektomi sonrası bu örnekler yeniden bu bakış açısıyla incelendiğinde infiltrasyonun tümöral karakteri tanınabilmiştir. Serviks biopsilerinde, yangısal hücre infiltrasyonu olarak değerlendirilen alanlarda, plasma hücrelerinin olmaması ve yüzey epitelinin altından derin dokulara doğru uzanan bir infiltrasyonun bulunması daima uyarıcı olmalıdır. Bu yönde yapılan bir çalışmada, farklı bir patoloğa konsülte ettirilen 27 lenfoma olgusunun yalnızca 15'ine doğru tanı konabilmiştir (13). Yanlış tanıdaki en büyük etken, lenfoma için beklenmeyen bir yerleşim yeri olması ve bu nedenle lenfoma olasılığının akla getirilmemesidir. Bu tür infiltrasyonun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer tümörler; küçük hücreli karsinom indiferan karsinom, metastatik karsinom, overlerde granüloza hücreli tümör ve disgerminomdur. Bu tümörlerde, hücrelerin sitolojik özellikleri ve dizilimleri, tanı için yeterli olmadığında, immunohistokimyasal incelemeler yardımcı olmaktadır. Bu olguda bu yönde yapılan boyamalarda, LCA ve L26 pozitifliği saptanmıştır. Buna dayanarak olgu, B hücre kökenli bir lenfoma olarak kabul edilmiştir. Bu, literatür bilgileri ile uyumlu bir bulgudur ve yapılan bir araştırmada over lenfomalarının % 96'sının B hücre kökenli olduğu saptanmıştır (7).

Genital lenfomalar evrelemesinde, lenfomalar için kullanılan Ann Arbor sınıflaması önerilmektedir (12,13). Bölgesel lenf nodlarının durumunu değerlendirmede yetersiz kalan FIGO sınıflaması ile karşılaştırıldığında, Ann Arbor Sınıflaması prognoz açısından yol göstericidir.

Hastalığın evreleri en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (13). Uterus ve vajen yerleşimli lenfomalar over yerleşimli lenfomalara göre daha iyi bir prognoz göstermektedir (1,13,15). Overlerin tek taraflı tutulumu yada fokal tutulumu, lenfomanın B hücre kökenli olması iyi prognozu gösterirken, akut başlayan yakınmalar kötü prognozu gösteren bulgulardır (12,15).

Ayrıca genel olarak ektranodal lenfomalar, aynı evredeki bir nodal lenfomaya göre daha iyi prognoza sahiptir (1). Beş yıllık sağkalım oranı, bu prognostik fak-

törlere bağlı olarak değişmekle birlikte uterus yerleşimli olanlarda % 73, over yerleşimli olanlarda % 22 olarak bildirilmektedir (4,13). Bu olgu, Ann Arbor'a göre Evre IV de olması, bilateral over tutulumu olması nedeniyle prognozu kötü olan gruba, ektranodal lenfoma olması

ve hücrelerin B fenotipi nedeniyle de prognozu iyi olan gruba yakın gözükmetedir. Operasyon sonrası kemoterapi alan olgu, altıncı ayındadır ve nüks olmaksızın izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chorlton I, Karnei RF, King FM, Norris HJ. Primary malignant reticuloendothelial disease involving the vagina, cervix and copus uteri. *Obstet Gynecol* 1974;44:735-48.
2. Delgado G, Smith JP, Declos G, Gallagher S. Reticulum cell sarcoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:691-694.
3. Fox H, More RS. Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Pathol* 1965;18:723-728.
4. Benjamin E, Isaacson PG. Lymphoproliferative disease of the ovaries and female genital tract. In: Fox H (ed). *Haines and Taylor's Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 4th ed (Vol. 2), New York, Churchill Livingstone, 1995,1015-1041.
5. Chorton I, Norris HJ, King FM. Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation. A series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. *Cancer* 1974;34:397-407.
6. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
7. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic anaysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:154-170.
8. Paladugu RR, Berarman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad. A clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45:561-571.
9. Imaizumi E, Seki K, Kikuchi Y, Nagata I, Matsukuma S, Aida S, Tamai S. Primary ovarian lymphoma. A case report. *Arch Gynecol Obstet* 1993;252:209-213.
10. Rotmensch J, Woodruff JD. Lymphoma of the ovary report of twenty new cases and update of previous series. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:870-875.
11. Carr I, Hill AS, Hancock B, Neal FE. Malignant lymphoma of the cervix uteri: Histology and ultrastructure. *J Clin Path* 1976;29:680-686.
12. 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 Ostet Gynaecol* 1988;95:386-390.
13. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1984;53:2530-2545.
14. Maeda T, Kamegai H, Mori H. Malignant lymphoma presenting as initial symptom in the uterus. Case report. *Br J Ostet Gynaecol* 1988;95:1195-1197.
15. Osborne BM, Robboy SJ. Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 47 cases. *Cancer* 1983;52:1933-1943.