

Ovariumtumor formájában jelentkező Burkitt-lymphoma

Dudnyikova Anna¹, Tóth Erika², Deák Beáta³, Pete Imre¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Nőgyógyászati Osztály, ²Sebészi és Molekuláris Patológiai Osztály, ³A” Belgyógyászati Onkológiai Osztály

A Burkitt-lymphoma agresszív lefolyású, ugyanakkor az esetek 60-80%-ában gyógyítható daganat. Ovarialis lokalizációja az endémiás és sporadikus Burkitt-tumrok között az ileocaecalis lokalizáció után a második leggyakoribb előfordulási hely. Így fiatal nők esetében az ovarium típusos lokalizációja a Burkitt-lymphomának, gyakran kétoldali érintettség is előfordul. Jelen esetünk ismertetésével egy exploratív laparotomia során felfedezett primer ovarialis kiindulású Burkitt-lymphoma okozta diagnosztikus illetve terápiás nehézségekre szeretnénk felhívni a figyelmet. Magyar Onkológia 56:282-286, 2012

Kulcsszavak: Burkitt-lymphoma, petefészekdaganat

Burkitt's lymphoma is a rapidly progressing tumor, which could be cured in 60-80% of cases. Its infiltration of the ileo-cecal region often spreads to the ovaries, though primary ovarian manifestation is also common. By presenting our case of a 27-year-old nulliparous patient with primary ovarian Burkitt's lymphoma, we would like to draw attention to its diagnostic and therapeutic difficulties.

Dudnyikova A, Tóth E, Deák B, Pete I. Burkitt's lymphoma presenting as ovarian tumor. Case report. Hungarian Oncology 56:282-286, 2012

Keywords: Burkitt's lymphoma, ovarian tumor

BEVEZETÉS

A Burkitt-lymphoma agresszív lefolyású, ugyanakkor stádiumtól függően az esetek 60–80%-ában gyógyítható, érett B-sejtes daganat. A daganatra jellemző a magas, közel 100%-os proliferációs ráta, és az extranodalis érintettség. Általában nagyméretű, ún. bulky tumor képében jelentkezik, gyakori a csontvelő- és a központi idegrendszeri érintettség.

A daganatra a 8-as kromoszómán elhelyezkedő c-myc onkogén és az immunglobulin nehézláncát kódoló 14-es kromoszóma vagy könnyűláncait kódoló kromoszóma (kappa-lánc esetén a 2-es, lambda-lánc esetén a 22-es) reciprok transzlokációja jellemző. A t(8;14) a leggyakoribb,

a könnyűlánc-génekkal való transzlokáció t(2;8), t(8;22) a ritkább megjelenési forma (1, 6).

A Burkitt-lymphomának három klinikai megjelenési formája van, amelyek hasonló morfológiai és immunhisztokémiai sajátságokat mutatnak. Eltérés a földrajzi előfordulásukban, a szervi érintettségben és az Epstein-Barr-vírus (EBV) fertőzéssel való összefüggésükben van. Klinikai szempontból az alábbi három típus különíthető el: 1.) az Egyenlítő környékén fellépő ún. endémiás-, 2.) a sporadikus-, illetve 3.) az immundeficiens állapotokhoz – elsősorban HIV-fertőzéshez – társuló Burkitt-lymphoma.

Az afrikai (endémiás) formára az esetek több mint 50%-ában az arckoponyacsontok, illetve az állkapocs érintettsége

Levelezési cím: Dr. Dudnyikova Anna, Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
Telefon: (06-1) 224-8600/1272, E-mail: dudnyik@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2012. június 19. • Elfogadva: 2012. július 26.

jellemző, és szinte 100%-ban kimutatható EBV-genom. A sporadikus forma általában fiatal felnőttekben fordul elő, és nagy hasi daganat formájában jelentkezik. Érintett lehet az iliocaecalis régió, a belső női genitáliák, a vesék, az emlők, miközben a nagy mediastinalis megjelenés, illetve jelentős perifériás lymphadenomegalia kevésbé jellemző. Az esetek csak kb. 20–40%-ában lehet EBV-t kimutatni. Az immundeficiens állapotokhoz társuló Burkitt-lymphoma szintén gyakran EBV-asszociált, azonban inkább nyirokcsomó- és csontvelő-érintettséget mutat (1, 6).

Az ovarium a Burkitt-lymphoma fontos és gyakori primer extranodalis kiindulási helye. Előfordul azonban az ovarium secundaer infiltrációja is ileocaecalis lokalizáció esetén kiterjedt kismedencei folyamatnál. Jelen esetünk ismertetésével egy exploratív laparotomia során felfedezett primer ovarialis kiindulású Burkitt-lymphoma okozta diagnosztikus illetve terápiás nehézségekre szeretnénk felhívni a figyelmet.

ESETISMERTETÉS

A 27 éves nőbeteg alhasi fájdalom és hirtelen haskörfogatnövekedés miatt fordult orvoshoz. Az anamnézisében obesitas és hypertonia szerepelt. A beteg a felvétele előtt 4 hónapig amenorrhoeás volt. A kivizsgálás során nagy kiterjedésű hasúri terimét találtunk. A CT a hasüregben az uterustól el nem különíthetően, egymással érintkező két inhomogén elváltozást írt le: a jobb oldali 17x11 cm, a középvonali 14x10 cm átmérőjű volt. Ezen kívül retroperitonealis lymphadenomegaliát, mesenterialis beszűrődést, kóros intrahepaticus képletet, valamint kóros hasi- és kevés pleuralis folyadékot véleményezett az intézetten kívül készült CT-lelet. A CA-125-érték 550 U/ml-re emelkedett.

A bimanuális vizsgálat során a portio mögött, a bal oldalon a kismedencében egy egyenetlen felszínű tömött rezisztenciát találtunk. A hasfalon keresztül a köldök mellett és felette jobb oldalon egy másik tömött, emberfejnyi rezisztencia volt tapintható. Tekintettel a CT-leletre, az emelkedett CA-125-re, illetve a bimanuális vizsgálatnál észlelt elváltozásra, a folyamatot petefészekből kiinduló malignus elváltozásnak véleményeztük, és exploratív laparotomia mellett döntöttünk.

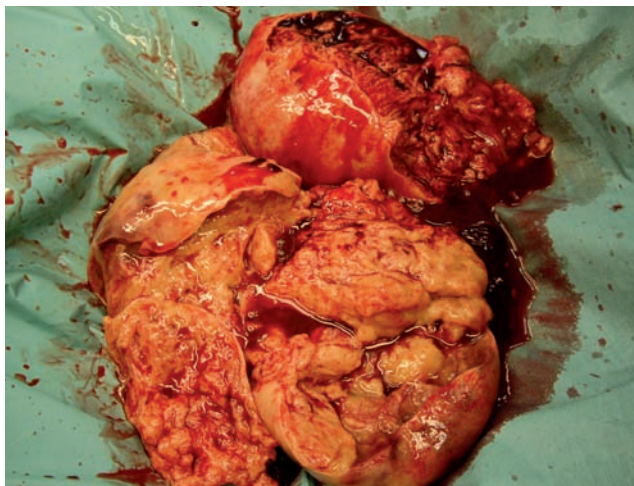
Műtét során a köldök fölé vezetett median laparotomiából megnyitottuk a hasat, és láttuk, hogy a hasüreg friss vérrel volt tele (1. ábra). A has felső részében egy emberfejnyi, sima felszínű tumor helyezkedett el, a kismedencében pedig egy csecsemőfejnyi, szétcsöbön lévő vérző tumort találtuk. Mindkét daganat a petefészekből indult ki. Tekintve, hogy a betegnek korábban akut hasi tünetei nem voltak, és a műtét előtti általános állapota sem utalt vérvesztésre, a hasban talált vér valószínűleg a beteg moz-

1. ábra. Vérrel telt hasüreg a műtét elején

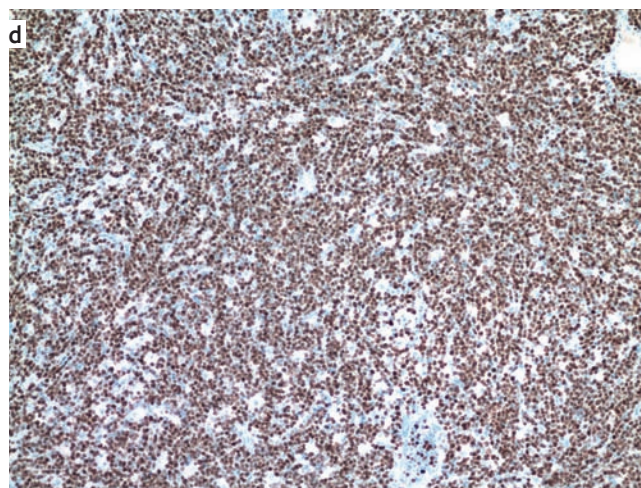
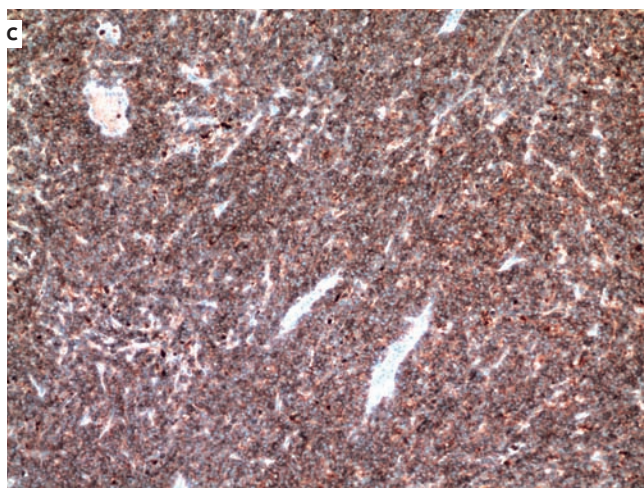
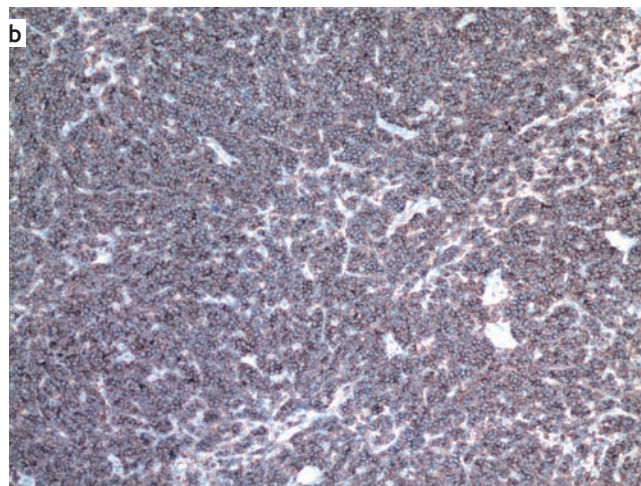
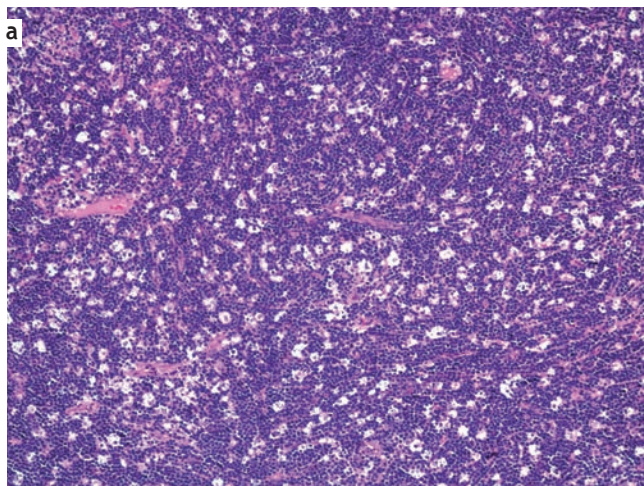


gatása közben (műtőasztalra helyezés) a kismedencei petefészek-képlet spontán repedése miatt keletkezhetett, és a talált vérmennyiség a beteg műtetre való előkészítése (intubálás, lemosás, izolálás) során halmozódott fel a hasüregben. A vérző tumort előemeltük, hogy eltávolítsuk, a daganat azonban „lemállott” a tubáról, és az operátor kezében maradt, darabokra szétesve. A másik oldali petefészek előemelése, illetve eltávolítása során hasonló jelenséget észleltünk. Az eltávolított petefészek-daganat képe a 2. ábrán látható. A visszamaradt petevezetők hüvelykujnyi vastagságúak voltak, a méhet is kórosan megnagyobbodottnak, és a falát megvastagodottnak találtuk, szerkezete pedig az eltávolított petefészekkére hasonlított. A feltárás során a méhtestből eredő vérzéseket leöltésekkel próbáltuk ellátni, azonban a lekötések ismételen bevágtak

2. ábra. Az eltávolított kétoldali petefészek-daganat



3. ábra. a) A haematoxylin-eosinnal festett petefészek-daganat képe, amely jellegzetes csillagos égbolt mintázatot mutat. A daganatsejtek monoton megjelenésű, kis blastos morfológiájú sejtek multiplex kis basophil nucleolusokkal a magokban (40x). b) A daganatsejtek intenzív CD20-pozitivitást mutatnak (10x). c) Diffúz intenzív CD10-expresszió látható a sejtekben (10x). d) A Ki-67 reakció közel 100%-os proliferációs aktivitást mutat (10x)



az igen laza szövetekbe, és végül a vérzést csak a méh és a petevezetők eltávolításával sikerült megállítani.

A petefészeket fagyasztásos szövettani vizsgálatra küldtük. A patológus rosszul differenciált petefészek-daganat, illetve high-grade lymphoma lehetőségét vette fel, egyértelműen azonban egyik irányban sem tudott állást foglalni. Az eltávolított méhet és petevezetőket is fagyasztásos szövettani vizsgálatra küldtük, azok fagyasztott szövettani eredménye a petefészekdaganattal azonosnak bizonyult. Tekintettel arra, hogy a csepleszt is tumorosnak találtuk, infragastricus omentectomiát és kismencedei paraaialialis lymphadenectomiát végeztünk, ennek során azonban megnagyobbodott nyirokcsomókat nem találtuk. A has revíziója során sem a mesenteriumban, sem a paraaorticus régióban,

sem a has egyéb területén nem találtunk maradék tumort, megnagyobbodott nyirokcsomót, vagy tumoros infiltrációt. A beteget eseménytelen posztoperatív szak után, a 8. napon primeren gyógyult műtéti heggel otthonába bocsátottuk.

A patológiai vizsgálat során makroszkóposan a petefészek felszíne sima, fénylő volt. Metszetlapokon velős, szürkésfehér, helyenként cysticusan fellazult idegenszövet volt megfigyelhető. A haematoxylin-eosinnal festett metszetekben diffúz jellegű, monoton megjelenésű, blastos karakterű lymphoid sejtproliferációt láttunk, mely teljes egészében beszűrte a vizsgálatra érkezett szövetmintákat. A tumorsejtek középnagy, kerek maggal, finoman rögös kromatinnal, néhány apró nucleolussal, és basophil cytoplasmával rendelkeztek. Nagyszámú osztódó forma volt megfigyelhető,

a háttérben pedig elszórta macrophagok voltak láthatóak, amelyek a „csillagos égboltra” emlékeztető megjelenést kölcsönöztek a daganatnak.

Az immunhisztokémiai reakciók során a tumorsejtek a CD20 és CD10 elleni antitestekkel pozitív reakciót adtak, illetve a Ki67-reakcióval csaknem 100%-os pozitív magreakció volt látható. A tumor bcl-2-, CD23-, TDT-, illetve CD3-negatív volt (3. ábra).

A végleges szövettani lelet a morfológiai kép és az immunhisztokémiai reakciók eredménye alapján Burkitt-lymphoma lett, ami mindkét oldali petefészket, mindkét oldali petevezetőt, a méhet illetve a cseplest is infiltrálta. A c-myc onkogén vizsgálata FISH (fluoreszcens in situ hibridizáció) módszerrel t(8;2)-t igazolt (4. ábra). A diagnózis ismeretében további kemoterápiás kezelés céljából a beteget Intézetünk belgyógyászati osztályára irányítottuk.

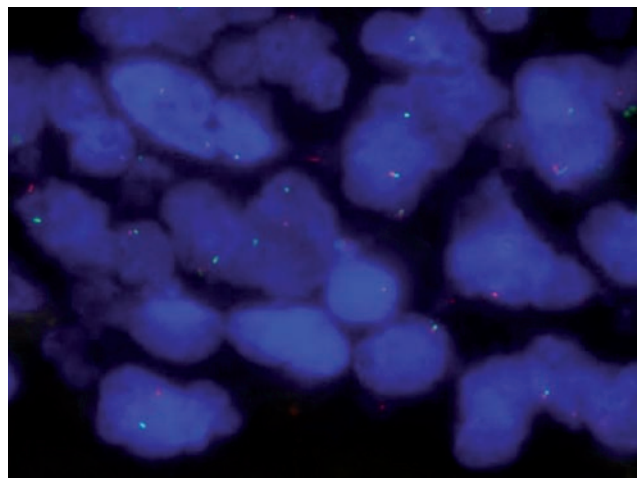
A kemoterápia előtti stádiummeghatározás (staging) keretében nyak-, mellkas-, hasi CT-, labor-, liquor- és csontvelővizsgálatot végeztünk. A CT-n kétoldali veseérintettség, részleges epeúti kompressziót okozó májmanifestáció igazolódott, a kismedencében és parailiacalisan kontrasztanyagot halmozó 3–4 cm-es lágyrészgócok látszottak az „in toto” resectio után egy hónappal. A beteg laborleleteiből a kóros LDH- ill. béta-2-mikroglobulin-szint emelkedő ki, vérképeltérése azonban nem volt, és sem a csontvelő, sem a liquor nem bizonyult daganatos érintettségnek. Fix centralis vénakanül („Hickman-kanül”) beültetését követően intenzív polikemoterápiát (ún. „Hölzer-protokoll”) kezdtünk, szisztémás és intrathecalis központi idegrendszeri profilaxissal, fehérvérsejt-növekedési faktor (filgrastim) supportatióval. Két széria kemoterápiát követően a CT-n jelentékeny regresszió látszott, a harmadik kemoterápiás ciklus után sikeres autológ őssejtgyűjtés történt. Három ciklus után restaging PET/CT-vizsgálat készült, ami komplett metabolikus remissziót mutatott.

MEGBESZÉLÉS

A nyugati országokban (Európa, USA) leginkább a Burkitt-lymphoma sporadikus altípusával találkozunk. A betegség minden életkorban előfordulhat, de a leggyakoribb a gyermek-, illetve fiatal felnőttkorban. Ritka betegség, incidenciája Afrikában 5–10/1 millió, Nyugat-Európában 1/1 millió gyermek. A gyermekkori lymphomák 30–50%-a, a felnőttkori hematológiai malignitások 1–2%-a Burkitt-lymphoma, enyhe férfidominanciával (1, 6).

A petefészket érintő Burkitt-lymphomákról beszámoló néhány irodalmi áttekintésben az esetek többségében a betegek 20–30 évesek voltak, bár egy-egy esetben a betegséget 13, illetve 47 éves korban fedezték fel. Az amenorrhoea, illetve vérzési rendellenesség az ovarialis eredetű lymphomák

4. ábra. Fluoreszcens in situ hibridizáció úgynevezett hasadó próbával. A próbát a 8-as kromoszómán lévő c-myc gén töréspontjára tervezték. A különálló piros és zöld jel megjelenése utal a transzlokáció jelenlétére. A partner gént ezzel a próbával nem lehet meghatározni, egyaránt lehet az immunoglobulin nehézláncát kódoló 14-es kromoszóma, illetve ritkábban a könnyűláncokat kódoló 2-es vagy 22-es kromoszóma



esetében csaknem minden esetben megfigyelhető volt. A CA-125 daganatjelző és az LDH-érték az esetek többségében nagyfokú emelkedést mutatott (2–5, 8).

A szövettani képet általában a monomorf, közepesen nagy, kerek magvú lymphocyták uralják, finoman rögzös kromatinszerkezettel, erősen basophil cytoplasmával, gyakran intracellularis vacuolumokkal. A proliferációs és az apoptotikus ráta egyaránt magas. Típusosnak mondható az ún. „csillagos égbolt jelenség” (starry sky): a monomorf, basophil sejtek (ég) között megjelenő, az apoptotikus sejteket bekebelező szöveti macrophagok (csillagok) (6, 7).

A Burkitt-lymphoma mindhárom altípusára jellemző a központi idegrendszeri és a csontvelői érintettség, a leukémiás vérkép. Rossz prognosztikus faktor az előrehaladott betegség, a jelentősen emelkedett LDH-szint, a csontvelői vagy központi idegrendszeri érintettség (1).

A betegség agresszív volta ellenére potenciálisan gyógyítható az akut leukémiák indukciós kezelésében használatos, több gyógyszer kombinációjából álló, intenzív kemoterápiával. Központi idegrendszeri prophylaxis – intrathecalisan adott citosztatikumok – szükséges, a sugárkezelés csak különleges esetekben (csontérintettség, myelonkompresszió) jön szóba. Az utóbbi években a terápiás fegyvertárba került anti-CD20 monoklonális antitest (rituximab) tovább javította a betegek gyógyulási esélyeit.

Petefészekdaganat képében jelentkező Burkitt-lymphomák esetében – figyelembe véve, hogy általában fiatal betegekről van szó, akik még szeretnének gyermeket, és hogy

a betegség potenciálisan gyógyítható – konzervatív megoldásra kell törekedni. Miután a kemoterápiától végleges gyógyulás várható, a műtét során, amennyiben a Burkitt-lymphoma lehetősége felmerül, elegendő a mintavétel a diagnózis megerősítése céljából, majd a betegnél a kemoterápiát mihamarabb célszerű elkezdeni (2–5).

A diagnózis felállítása és a konzervatív sebészi megoldásra való törekvés azonban nem minden esetben kivitelezhető, mint ahogy azt jelen esetünk is bizonyítja. Betegünk rohamosan növekvő hasi tumor miatt került műtetre. A daganat a legkisebb fizikai megterhelésre (beteg mozgatása) spontán megrepedt, és a műtéti előkészítés során nagy mennyiségű friss hasúri vérzést okozott. A petefészek-elváltozások konzerválására nem volt lehetőségünk, mert mindkét petefészek az adnexumok előemelése kapcsán levált a tubáról és az operátor kezében darabokra esett szét. A konzervatív megoldásra jelen esetben akkor sem lett volna lehetőségünk, ha a fagyasztásos intraoperatív vizsgálat egyértelműen lymphoma mellett szól, mert a tubát és a méhet infiltráló lymphoma azok szerkezetét olyan törékennyé tette, hogy már a méh mozgatása is olyan erős vérzést okozott, amit csak a méh eltávolításával sikerült csillapítani.

Bár a Burkitt-lymphoma ritka betegség, és ritkán jelentkezik primer petefészek-daganat képében, fiatal nők gyorsan növekvő nőgyógyászati daganata esetében érdemes gondolni rá. Ha a gyanú felmerül, biopsziából a diagnózis felállítható, és a beteg kuratív célú kemoterápiás kezelése megkezdhető. A sebészi resectióra a kiterjedt necrosis, a bulky tumor kemoterápiás kezeléséből adódó tumorlíziszindróma miatt szükség lehet. Azonban a fiatal, nem szült beteg esetén törekedni kell a fertilitást megtartó műtéti megoldásra (3). Tekintve, hogy Intézetünkben évente 2–3 Burkitt-lymphomás beteg fordul elő, illetve, hogy a Nőgyógyászati Osztály gyakorlatában az elmúlt 20 évben ez volt az első ilyen eset, a Burkitt-lymphoma primer petefészek-daganattól való elkülönítése – a megtevesztő megjele-

nés, tapintási lelet és emelkedett tumormarker-értékek alapján – nem könnyű feladat. Segíthet, ha fiatal nőbetegekben amenorrhoeával szövődött, gyors növekedést mutató petefészek-daganatok esetén gondolunk rá, illetve, ha e betegek-nél a műtét előtti rutin kivizsgálást LDH-meghatározással is kiegészítjük. A magas LDH-érték –amellett, hogy a betegség prognosztikai faktora – segítheti a differenciáldiagnosztikát, és ennek alapján esetleg célzott biopsziával a betegség dianózisa felállítható (1). A jelen esetünkben észlelt spontán ruptura felhívja a figyelmet arra, hogy az ilyen betegek akut hasi tünetei esetén intraabdominalis vérzés lehetőségére is gondolnunk kell. A betegség jól kezelhető, azonban a daganat rendkívül gyors növekedése miatt nagyon fontos a gyors diagnózis a posztoperatív kemoterápia megkezdése érdekében, amihez a nőgyógyász-onkológus, a patológus és a hematológus szoros együttműködésére van szükség.

IRODALOM

1. Armitage JO, Berg AR, Purtilo DT. Adult non-Hodgkin's lymphoma. In: Hematology: Clinical and Laboratory Practice. Ed: Bick RL. Mosby-Year Book, Inc, St. Louis 1993, pp. 875–893
2. Chishima F, Hayakawa S, Ohta Y, et al. Ovarian Burkitt's lymphoma diagnosed by a combination of clinical features, morphology, immunophenotype, and molecular findings and successfully managed with surgery and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16(Suppl 1):337–343, 2006
3. Cui T, Wang C, He H, et al. A rare case of ovarian Burkitt lymphoma associated tumor lysis syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol* 31:209–210, 2010
4. Cyriac S, Srinivas L, Mahajan V, et al. Primary Burkitt's lymphoma of the ovary. *Afr J Paediatr Surg* 7:120–121, 2010
5. Elharroudi T, Ismaili N, Errihani H, et al. Primary lymphoma of the ovary. *J Cancer Res Ther* 4:195–196, 2008
6. Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L (szerk.). Hematológiai betegségek atlasza. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2006, pp. 222–231
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds.): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. Lyon, 2008
8. Yamada T, Iwao N, Kasamatsu H, et al. A case of malignant lymphoma of the ovary manifesting like an advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 90:215–219, 2003