

گزارش یک مورد لنفوم اولیه تخمدان در مرکز آموزشی و درمانی فیروزگر

چکیده

در این مقاله یک مورد لنفوم اولیه تخمدان در خانمی ۲۲ ساله که ۱ سال پس از برداشتن تخمدانها و شیمی درمانی کاملاً عاری از بیماری بود، معرفی می‌شود. اگرچه لنفوم تخمدان را معمولاً با پیش آگهی بد همراه می‌دانند اما باید به این نکته توجه کرد که اغلب مواردی که به عنوان لنفوم تخمدان تشخیص داده می‌شوند در واقع درگیری ثانویه تخمدان در جریان لنفوم منتشر هستند و لنفوم اولیه تخمدان (POL= Primary Ovarian Lymphoma) بسیار نادر می‌باشد. باتوجه به موارد اندک POL که تاکنون گزارش شده‌اند، خصوصیات بالینی و آسیب‌شناسی این بیماری بطور دقیق شناخته نشده است اما با در نظر گرفتن گزارشهای قبلی و موردی که در اینجا معرفی می‌گردد می‌توان گفت که پیش‌آگهی POL خوب است و نیاز به جراحی رادیکال ندارد.

*دکتر محمدحسین بدخش I

دکتر فروغ هاشمی II

دکتر سیدمحسن رضوی III

کلیدواژه‌ها: ۱- لنفوم بدخیم ۲- تومور تخمدان ۳- سرطان

مقدمه

تخمدان از جمله ارگانهایی است که ممکن است در جریان یک لنفوم بدخیم منتشر درگیر شود. حتی گاهی ظهور اولیه لنفوم بدخیم منتشر می‌تواند از تخمدان باشد. درگیری تخمدان در جریان یک بدخیمی لنفاوی (آشکار یا پنهان) بطور شایع دیده می‌شود بطور مثال، روزنبرگ در سال ۱۹۶۱ با مروری بر ۱۲۶۹ مورد لنفوم بدخیم، درگیری تخمدان را در ۶٪ از کالبد شکافی‌ها گزارش نمود (۱). لنفوم تخمدان از تومورهای مهم این ارگان در سنین کودکی و نوجوانی نیز محسوب می‌شود. به عنوان مثال ۱/۷۵٪ از کل تومورهای تخمدانی که در فاصله سالهای ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۷ در بیمارستان ژنیکولوژی کودکان و نوجوانان دانشگاه آتن تحت درمان قرار گرفته بودند، لنفوم بود (۲). با اینکه درگیری تخمدان در جریان لنفوم منتشر امر شایعی است اما لنفوم اولیه تخمدان (POL) بیماری نادری می‌باشد که تاکنون موارد اندکی از آن گزارش شده است و این موارد برای شناخت خصوصیات بالینی و آسیب‌شناسی آن

کافی نیستند (۶-۳). نخستین بار در سال ۱۹۷۶ فاکس و لانگری معیارهای زیر را برای تشخیص POL مطرح نمودند (۷). این معیارها عبارتند از: ۱- هنگام تشخیص لنفوم فقط تخمدان درگیر است و شواهد لنفوم در سایر مناطق بدن وجود ندارد. البته اگر لنفوم علاوه بر تخمدان فقط به لنف نودها یا ساختمانهای مجاور ارتشاح یافته باشد باز هم می‌تواند لنفوم اولیه تخمدان باشد. ۲- در خون محیطی و مغز استخوان هیچ‌گونه سلول غیر طبیعی وجود ندارد. ۳- چنانچه بعد از برداشتن تخمدان ضایعات لنفوماتوز در محل آن ظاهر شوند باید حداقل چندین ماه بین ظهور لنفوم در تخمدان با ظهور ضایعات خارج تخمدانی فاصله وجود داشته باشد. بطوری‌که ملاحظه می‌شود اگر این معیارها بطور دقیق رعایت شوند لنفوم اولیه تخمدان بسیار نادر خواهد بود. در سال ۱۹۹۴ شود "راس" طی مقاله‌ای مروری تعداد ۱۵ مورد لنفوم اولیه تخمدان را که با معیارهای فوق مطابقت داشتند گزارش کرد (۸). در سال ۱۹۹۳ مونتروسو

(I) استادیار بیماریهای زنان و زایمان، بیمارستان فیروزگر، خیابان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

(II) استادیار گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

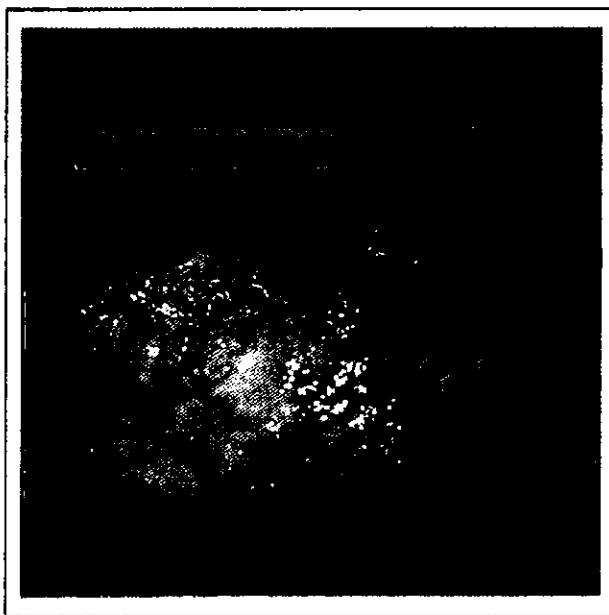
(III) استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

تعداد ۳۹ مورد لنفوم تخمدان گزارش کرد که باتوجه به معیارهای فوق ۴ مورد از آنها لنفوم اولیه تخمدان بودند (۹). همچنین در سال ۱۹۹۸ یک مورد لنفوم اولیه تخمدان در زن ۲۰ ساله حامله (۱۰)، در سال ۲۰۰۰ یک مورد در شیر خوار ۱۱ ماهه (۱۱) و در سال ۲۰۰۱ در یک زن یائسه ۵۰ ساله (۱۲) گزارش گردید لذا تاکنون فقط گزارش ۲۲ مورد از این بیماری را در دست داریم. در این مقاله یک مورد لنفوم اولیه تخمدان که در خرداد ماه سال ۱۳۸۰ در مرکز آموزشی درمانی فیروزگر بستری شده و بطور موفقیت آمیزی تحت درمان قرار گرفته بود معرفی می‌شود.

معرفی بیمار

بیمار ن. گ. خانم ۲۲ ساله و مجردی (دوشیزه) بود که به علت درد زیر دل که از ۲ تا ۳ ماه قبل شروع شده بود در خرداد ماه سال ۸۰ در مرکز آموزشی درمانی فیروزگر پذیرش گردید. درد بیمار به پهلوها و کمر انتشار داشت و بتدریج بیشتر شده بود. بیمار در چند ماهه اخیر دچار بی‌اشتهایی شده و وزنش حدود ۴ کیلوگرم کاهش یافته بود. اولین روز آخرین قاعدگی تاریخ ۸۰/۲/۸ بود و در قاعدگی آخر دیسمنوره شدید داشت. بیمار از سوزش ادرار و تکرر ادرار در چند هفته اخیر نیز شکایت داشت. در سابقه پزشکی بیمار نکته خاصی وجود نداشت. در معاینه شکم توده‌ای با قوام سفت در سمت چپ و راست تحتانی شکم که بطور کامل محدوده زیر ناف را پر کرده بود لمس گردید. معاینه ژنیکولوژی روتین با توجه به دوشیزه بودن بیمار انجام نشد. در آزمایش‌های معمول فقط آنمی هیپوکروم، میکروسیت (Hb = ۹/۵) وجود داشت و سایر آزمایش‌ها و تومورمارکرها طبیعی بودند. از بیمار ۲ نوبت سونوگرافی در تاریخهای ۸۰/۳/۲ و ۸۰/۳/۵ به عمل آمد که کلیه‌ها، مجاری ادرار و مثانه طبیعی بودند و رحم به اندازه ۸۱×۴۱ میلی‌متر با میومتر هموژن و ضخامت آندومتر ۸ میلی‌متر گزارش گردید. یک توده جامد و هیپواکو به اندازه ۱۸×۹۰ میلی‌متر با حدود لوپوله در طرف راست لگن که باعث انحراف مختصر رحم به طرف چپ شده بود و همچنین

توده جامد دیگری به اندازه ۱۶۰×۸۰ میلی‌متر مشابه ضایعه قبلی در طرف چپ لگن در سونوگرافی مشاهده شد و کلدوساک محتوی مقدار کمی مایع بود. در تاریخ ۸۰/۳/۹ برای بیمار اسکن کامپیوتری انجام شد که وجود مقدار کمی مایع در حفره جنب طرف راست همراه با مقدار کمی مایع آسیت گزارش گردید. همچنین دو توده تومورال به اندازه ۱۰ و ۱۴ سانتیمتری در دو طرف تحتانی شکم و حفره لگنی (منطبق بر تخمدانها) وجود داشت که دارای مرکز نکروتیک و وریدهای متسع بودند. رحم، کلیه‌ها، مثانه، طحال، کبد و مجاری صفراوی، پانکراس و روده‌ها طبیعی گزارش شدند. در تاریخ ۸۰/۳/۱۰ بیمار IVP شد که نکته غیر طبیعی را نشان نداد. رادیوگرافی روده‌ها به روش تنقیه با باریوم نیز در تاریخ ۸۰/۳/۱۰ به عمل آمد که اثر فشاری در سمت راست سیگموئید به طرف جلو و چپ (به نفع وجود ضایعه فضاگیر در لگن) مشاهده شد. قطر و مخاط روده‌ها کاملاً طبیعی بود. بیمار در تاریخ ۸۰/۳/۱۲ بستری و روز بعد جراحی شد. در جراحی، حفره شکم محتوی حدود ۱۵۰ سانتیمتر مکعب مایع آسیت بود که در بررسی سیتولوژی هیچ‌گونه سلول غیر طبیعی در نمونه وجود نداشت. ابتدا توده تخمدان راست به ابعاد ۱۴×۱۲ سانتیمتر با قوام جامد و سطح لوپوله در حالی که چسبندگی به ارگانهای مجاور نداشت (فقط رباط پهن را در قسمت مجاور لوله درگیر کرده بود) همراه با قسمتی از لوله تخمدان راست برداشته شد. سپس توده تخمدان چپ به ابعاد ۱۴×۱۱ سانتیمتر با همان شکل و درگیری رباط پهن همراه با بخشی از لوله تخمدان چپ برداشته شد. چادرینه درگیری نداشت و رحم طبیعی بود. کبد، کیسه صفرا، کلیه راست، کولون صعودی و کولون عرضی از طریق ناودان مجاور کولون سمت راست و کولون نزولی، رکتوسیگموئید و کلیه چپ از ناودان مجاور کولون سمت چپ بررسی شدند که سطح همه آنها صاف و بدون درگیری بود. پارائورت و پارا ایلیاک‌های دوطرف لمس شد که هیچ‌گونه لنف نود یا درگیری در خلف صفاق مشاهده نگردید. از ناودانهای پاراکولیک راست و چپ، سرور مثانه و کلدوساک

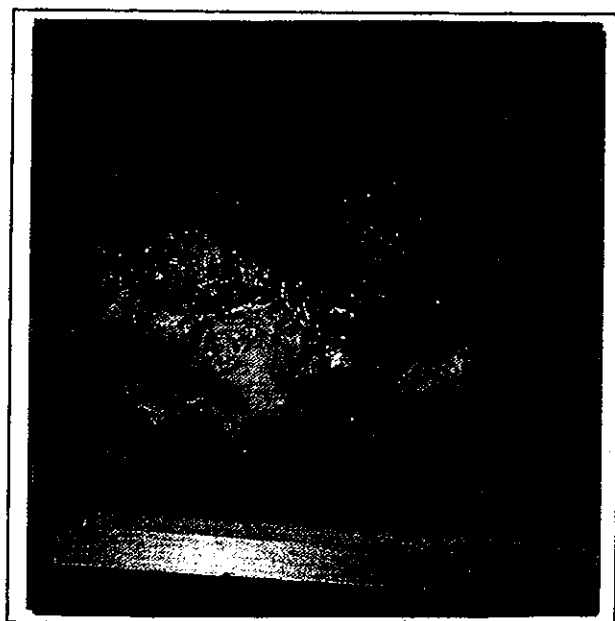


تصویر شماره ۲- توده تخمدان چپ به ابعاد $14 \times 12 \times 10$ سانتیمتر و 620 گرم وزن که ظاهراً حاشیه‌ای از تخمدان به چشم نمی‌خورد

در بررسی میکروسکوپی، استرومای تخمدان بطور کامل توسط سلولهای آتپیک و نئوپلاستیک جایگزین شده بود. بطوری که در برشهای متعدد، اثری از استروما دیده نمی‌شد. این سلولها گرد، هیپرکروم و دارای هستکهای متعدد بودند و میتوز به فراوانی در آنها مشاهده می‌شد. همچنین نواحی نکروتیک و دژنراسیون کیستیک در بخشهای مختلف تومور وجود داشت. با توجه به مشاهدات فوق تشخیص، لنفوم بدخیم سلولهای B از نوع سلول کوچک غیر شکافدار بود (شکلهای شماره ۳ و ۴). آزمایش هیستوشیمی نیز توسط سازمان انتقال خون انجام شد که مارکرهای CD_{45} (LCA) و CD_{20} (L-26) مثبت بودند. قبل از شیمی درمانی آزمایشهای معمول خون شامل فرمول شمارش خونی، قند، بیوشیمی، اوره و تستهای کبدی برای بیمار انجام شد که همگی طبیعی بودند. از بیمار بیوپسی مغز استخوان نیز به عمل آمد که هیچ گونه نکته غیر طبیعی را نشان نداد. سپس بیمار تحت ۸ نوبت شیمی درمانی با برنامه درمانی CHOP قرار گرفت که تا کنون هیچ گونه شواهدی از عود لنفوم دیده نشده است. بیمار در خرداد ماه ۸۱ یعنی ۱ سال پس از تشخیص بررسی شد که بطور کامل عاری از بیماری بود.

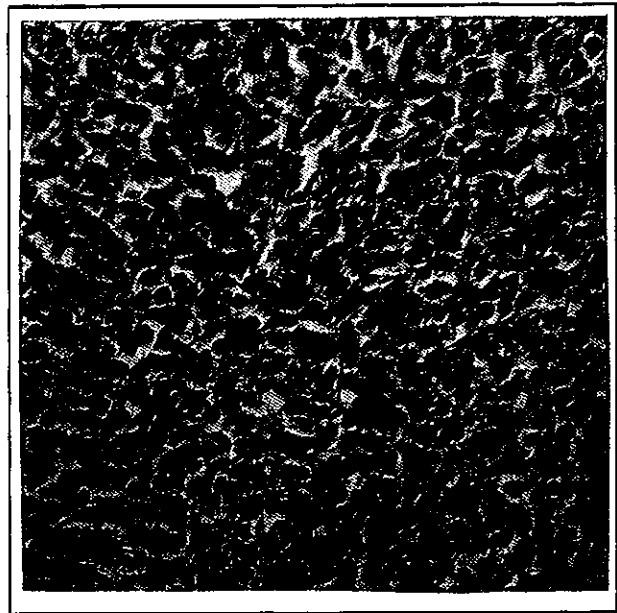
خلفی نمونه بیوپسی برداشته شد و توده‌های تخمدان به صورت برش منجمد تحت بررسی آسیب‌شناسی قرار گرفت که براساس نظر آسیب‌شناس نمای سلولی غیر طبیعی (آتپیک) در نمونه وجود داشت بطوری که وی تاکنون مشابه آن را در تخمدان مشاهده نکرده بود و امکان قضاوت در مورد خوش‌خیم یا بدخیم بودن آن وجود نداشت به همین علت رحم بیمار حفظ گردید. در بررسی ماکروسکوپی، توده‌ها دارای کپسول، لوبوله و به رنگ قهوه‌ای کرم بودند. توده تخمدان راست ابعاد $14 \times 12 \times 11$ سانتیمتر و 680 گرم وزن و توده تخمدان چپ ابعاد $14 \times 12 \times 10$ سانتیمتر و 620 گرم وزن داشت. یک سطح توده‌ها تقریباً صاف و سطح دیگر نامنظم بود. همچنین کیستهای زیر کپسولی متعددی به ابعاد ۱ تا ۳ سانتیمتر مشاهده شدند که محتوی مایع آبکی بودند.

در برش توده‌ها حاشیه نامنظم و ضخیمی به قطر ۳ سانتیمتر از بافت هموزن کرم در محیط وجود داشت و قسمت مرکزی خاکستری رنگ و محتوی کیستهای متعدد به اندازه‌های مختلف بود. قسمتی از لوله‌های تخمدان که متصل به توده‌های تخمدان بودند ظاهر طبیعی داشتند (شکلهای شماره ۱ و ۲).

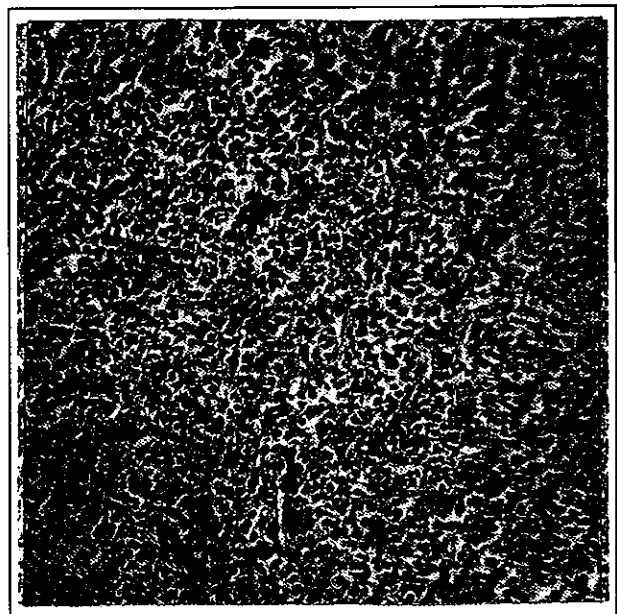


تصویر شماره ۱- توده تخمدان راست به ابعاد $14 \times 12 \times 11$ سانتیمتر و 680 گرم وزن که تقریباً تمام بافت تخمدان گرفتار بود

سونوگرافی روتین بطور اتفاقی کشف می‌شود (۱۳). باید به این نکته توجه کرد که اغلب مواردی که ابتدا به عنوان لنفوم اولیه تخمدان تلقی شده بودند در مراحل بعد مشخص شد که در حقیقت ظهور اولیه لنفوم منتشر از منشا تخمدان بوده‌اند (۳، ۴ و ۵). از سوی دیگر اگر چه درگیری تخمدان در جریان بیماری هوچکین نادر است اما مواردی از شروع لنفوم از محل تخمدان در جریان بیماری هوچکین نیز گزارش شده است (۱۴). علاوه بر این در کشورهایی که لنفوم بورکیت آندمیک است ظهور اولیه این بیماری از تخمدان به فراوانی دیده می‌شود (۱۴). از آنجائیکه پیش آگهی درگیری تخمدان در تمام این موارد بد است و بیماران بقای پایینی دارند (۳، ۴ و ۵) لذا باید با دقت کافی این موارد را از لنفوم اولیه تخمدان افتراق داد. در مورد نحوه ایجاد pol نظریات مختلفی ارائه شده‌اند اما به نظر می‌رسد که تجمع سلولهای التهابی مزمن در تخمدان در جریان بیماریهای التهابی لگن، آندومتریوز و دیگر ضایعات تخمدانی می‌تواند منشا احتمالی لنفوم اولیه تخمدان باشد (۱۵). این تجمعات لنفوئیدی می‌توانند در اثر عوامل ناشناخته تبدیل به بدخیمی شوند. به عنوان مثال ترانسلوکاسیون بین کروموزومهای ۱۴ و ۱۸ در یک مورد لنفوم اولیه مرکز فولیکولی تخمدان، بطور واضح مشاهده شد (۱۶). از نظر توزیع سنی اگر چه لنفوم اولیه تخمدان در تمام سنین از شیرخوار یازده ماهه تا خانم ۶۲ ساله مشاهده شده است اما متوسط سن ۲۲ بیماری که تاکنون گزارش شده‌اند، ۳۶/۵ سال بود (۱۲-۸) و موردی هم که در این مقاله معرفی گردید ۲۲ ساله بوده است. لذا می‌توان Pol را یک بیماری سنین جوانی و میانسالی به حساب آورد. از نظر آسیب شناسی اگر چه موردی که در این مقاله گزارش گردید مبتلا به لنفوم سلول B کوچک غیر شیکافدار بود اما در بین مواردی که تا کنون گزارش شده‌اند شایعترین شکل بافتی این بیماری سلول B بزرگ منتشر یا سلول B مخلوط بزرگ و کوچک منتشر بوده است. بطوری که ۱۴ بیمار از ۲۲ بیماری که تا کنون گزارش شده‌اند دچار این شکل بافتی از بیماری بوده‌اند (۱۲-۸). بررسی روند بهبودی و پیش آگهی ۲۲ بیماری



تصویر شماره ۴- لنفوسیت‌های آتیپیک کوچک بدون شیار که کاما همراه با میتوزهای آتیپیک در نمای میکروسکوپی دیده می‌شود. درشت‌نمایی ۴۰۰=۱۰×۴۰



تصویر شماره ۴- ارتشاح استرومای تخمدان توسط لنفوسیت‌های بحث آتیپیک و نئوپلاستیک بزرگنمایی ۲۰۰=۱۰×۲۰

لنفوم اولیه تخمدان بیماری نادری است که اطلاعات در مورد تشخیص و درمان و بهبودی آن اندک می‌باشد. در اغلب موارد بیمار به علت توده شکمی، لگنی یا خونریزی غیر معمول واژینال مراجعه می‌کند و گاهی هم بیمار به کلی فاقد علامت می‌باشد و توده تخمدانی در معاینه یا

6- Fox H., Langley Fa., Govan ADT., et al., Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumor: A clinicopathological analysis of 34 cases, *British Journal of obs and Gyn*, 1988, 95: 386-390.

7- Fox H., Langley FA., Tumors of the ovary, 1st ed, London, Heinemann, 1976, PP: 293.

8- Shodras G., Field V., Kragel PJ., Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary: A case report with literature review of 14 primary lymphomas, *Arch pathol lab Med*, 1994, 118: 647-650.

9- Monterosso V., Jaffe ES., Merino MJ., et al., Malignant lymphomas involving the ovary: A clinicopathological analysis of 39 cases, *American Journal of surgical pathology*, 1993, 17: 154-170.

10- Anh H., Dao-Malignant lymphoma of the ovary: Report of a case successfully Managed with surgery and chemotherapy, *Gynecologic oncology*, 1998, 70: 134-140.

11- Turken A., Ciftic AO., Akcoren Z., et al., Primry ovarian lymphoma in an infant. Report of case surgery today, 2000, 30(3): 305-7.

12- Man souri H., Sifat M., Hassouni K., Man souri A., et al., Primary malignant lymphoma of the ovary. An unusual lymphoma of the ovary. A unusaul presentation of a rare disease, *European Journal of gynecological oncology*, 2001, 21(6): 616-8.

13- Trenhaile TR., Killackey MA., Primary pelvic Non-Hodgkin's lymphoma, *Obstetrics and gynecology*, 2001, 97: 717-20.

14- Scully RE., Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. An Atlas of tumor pathology, 2 nd ed, AFIP PUB Fasc., 16. Washington DC., 1979, PP: 346-347.

15- Woodruff JD., Noli castilla RD., Novak ER., Lymphoma of the ovary, A study of 35 cases from the ovarian tumor Registry of the American Gynecological society, *American Journal of obs and Gyn*, 1963, 18s: 912-918.

16- Neuhausert S., Tavassoli FA., Abbondanzo SL., Folicle center lymphoma involving the female genital tract: A morphological and molecular genetic study of cases, *Annual Diagn pathology*, 2000, 4(5): 293-9.

که تاکنون گزارش شده‌اند نشان می‌دهد که با اینکه تمام این بیماران فقط با برداشتن تخمدان و شیمی‌درمانی تکمیلی درمان شده‌اند اما فقط ۲ نفر از آنها بعد از ۳ و ۴/۵ سال فوت کرده و سایر بیماران به صورت موفقیت‌آمیزی درمان شده بودند و حتی یک بیمار که حامله بود ۲ نوبت زایمان طبیعی داشته است (۱۲-۸). بنابراین اگر تشخیص لنفوم اولیه تخمدان دقیق باشد برخلاف لنفومهای دیگر تخمدان که معمولاً پیش‌آگهی بدی دارند، با پیش‌آگهی خوبی همراه است. به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت با در نظر گرفتن ۲۲ موردی که قبلاً در مقالات گزارش شده‌اند و همچنین موردی که از مرکز آموزشی درمانی فیروزگر در این مقاله معرفی شده است، لنفوم اولیه تخمدان یک بیماری سنین جوانی و میانسالی می‌باشد و بیشترین نوع بافتی آن سلول B بزرگ منتشر و سلول B مخلوط بزرگ و کوچک منتشر است. قسمت اعظم بیماران در مرحله یک Ann Arbor قرار دارند و فقط با برداشتن تخمدان و شیمی‌درمانی تکمیلی پیش‌آگهی خوبی خواهند داشت لذا در این بیماران نیازی به برداشتن رحم یا جراحی رادیکال نمی‌باشد.

منابع

1- Rosenbery SA., Diamond HD., Jaslowitz B., et al., Lymphosarcoma A review of 1269 case, *Medicine*, 1961, 40: 31-84.

2- Hassan E., Creatsas G., Deligeorolgo E., et al., Ovarian tumors During childhood and adolescence, A clinicopathological study, *European Journal of oncology*, 1999, 20(2): 124-6.

3- Chorlton I., Norris HJ., King FM., Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation. A series of 19 lymphomas and 1 granulocystic sarcoma, *Cancer*, 1974, 34: 397-407.

4- Rotmensch J., Woodruff JD., Lymphoma of the ovary: Report of twenty new cases and update of previous series, *American Journal of obs and Gyn*, 1982, 143: 870-875.

5- Osborne BM., Robboy SJ., Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors: an analysis of 42 cases, *Cancer*, 1983, 52: 1933-1943.

PRIMARY OVARIAN LYMPHOMA. REPORT OF A CASE FROM FIROOZGAR HOSPITAL

^I M.H. Badakhsh, MD ^{II} F. Hashemi, MD ^{III} S.M. Razavi, MD

ABSTRACT

On this study a case of primary ovarian lymphoma (pol) in a 23 years old girl is reported that one year after ablative surgery and adjuvant chemotherapy is alive and disease free. Ovarian lymphoma is a disease reportedly poor prognosis but most cases of ovarian lymphoma actually are involvement the ovary in diffuse lymphoma, and true pol is very rare. Little previously reported cases is not sufficient for recognition of clinicopathological features of this rare entity, however pol usually carries a foverable prognosis and radical surgery in not essential.

Key Words: 1) Malignant lymphoma 2) Ovarian tumor 3) Cancer

*I) Assistant professor of Gynecology, Firoozgar Hospital, Vali-Asr st., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author).*

II) Assistant professor of Pathology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) Assistant professor of internal medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.