

خطای تشخیصی سودوتومور التهابی خوش خیم یا لنفوم اولیه سرویکس: گزارش موردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۸/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

زمینه و هدف: لنفوم اولیه سرویکس تشخیص نادری به‌شمار می‌آید که بنا بر تعداد محدود موارد گزارش شده آن در سطح جهان، درمان استاندارد، برنامه ارجح پیگیری بیماران، همچنین پیش‌آگهی دقیق آن بررسی نگردیده است.

معرفی بیمار: زن ۵۱ ساله، گراوید ۲، پارا ۲، با شکایت غیراختصاصی خونریزی و ترشح غیرطبیعی واژینال در دی‌ماه ۱۳۹۶ به بیمارستان قائم (عج)، مرکز انکولوژی زنان مشهد ارجاع گردید. با وجود مراجعات مکرر بیمار به پزشک و انجام پاپ‌اسمیر، حتی نمونه‌برداری سرویکس و تصویربرداری، تشخیص درست صورت نگرفته بود. پس از انجام بررسی‌های دقیق‌تر، تشخیص نهایی لنفوم نان‌هوچکین اولیه نوع Diffuse large B-cell سرویکس، برای ایشان نهایی و شیمی‌درمانی آغاز گردید.

نتیجه‌گیری: در صورت معاینه بالینی واژینال مشکوک به سرطان، یکی از تشخیص‌های افتراقی لنفوم سرویکس است. وجود شک بالای پزشک، ارتباط خوب میان پزشک و پاتولوژیست منجر به تشخیص به موقع و پیش‌آگهی مناسب خواهد شد.

کلمات کلیدی: لنفوم B-cell، گزارشات موردی، سرویکس، لنفوم نان‌هوچکین، لنفوم اکسترانودال، معاینات لگنی.

ملیحه حسن‌زاده^۱، امیرحسین جعفریان^۲،
فاطمه همایی^۳، لیدا جدی^۴، پرنیان ملکوتی^۵،
لیلا موسوی سرشت^{۶*}

۱- گروه ژنیکولوژی انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- گروه انکوردیورتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۵- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران.

۶- گروه ژنیکولوژی انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه زنان و مامایی.
تلفن: ۰۳۱-۳۲۳۶۷۰۰۲
E-mail: lmousavi.lm@gmail.com

مقدمه

مورد) گزارش شده است، فقدان سطح زخمی سرویکس به همراه رشد لنفوماتوسی ساب‌اپیتلیالی می‌تواند توجه‌کننده این مسئله باشد.^{۱،۲} گرچه یافته تصویربرداری اختصاصی در تشخیص این بیماری وجود ندارد، تصویربرداری در تایید یافته‌های به‌دست آمده از طریق معاینه لگنی کمک‌کننده است. همچنین در بررسی وسعت بیماری، می‌توان از سی‌تی‌اسکن در بررسی گسترش موضعی بیماری و از PET scan برای رد متاستاز دوردست استفاده نمود.^۳ در هر حال تایید تشخیص بدخیمی سرویکس براساس نمونه‌برداری است. در اکثریت مطالعات بر احتمال خطای تشخیصی در نمونه‌هایی که به‌صورت سطحی گرفته شده تاکید شده است، به این منظور دقت در

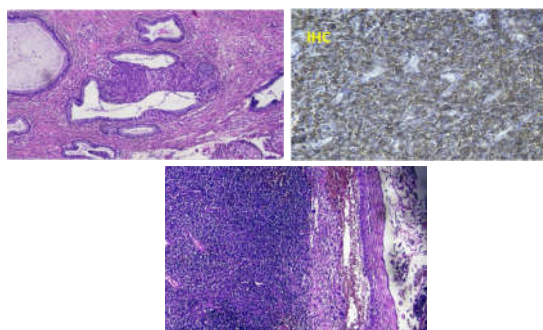
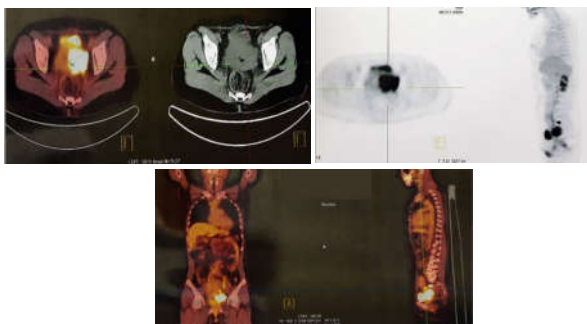
لنفوم سرویکس بیماری ناشیایی است. در رابطه با میزان شیوع آن، احتمال ابتلای یک فرد به بیماری لنفوم در کل جمعیت، احتمال لنفوم به‌صورت خارج غده‌ای (اکسترانودال) و به‌دنبال آن احتمال درگیری اولیه احشای تناسلی و سرویکس به این بیماری به‌ترتیب ۰/۰۰۰۰۶، ۰/۲۵، ۰/۲-۱/۱٪ و ۰/۶ گزارش شده است.^{۳-۱} شایعترین شکایت بیماران در زمان مراجعه خونریزی و ترشح غیرطبیعی واژینال است. قدرت تشخیصی پاپ‌اسمیر برای این بیماری برخلاف بدخیمی‌های سلول سنگفرشی سرویکس پایین (شش از میان ۱۰

بیمار به متخصص انکولوژی زنان ارجاع گردید. برای اولین مرتبه برای بیمار معاینه لگنی توسط انکولوژیست به عمل آمد. سرویکس حجیم و به‌طور کامل چسبیده به قسمت فوقانی و خلفی واژن در معاینه، با درگیری پارامترها و جداره‌های لگن، شک بالینی قوی برای بدخیمی به‌وجود آورد. بنابراین برای بیمار کولپوسکوپی به‌همراه نمونه‌برداری، همچنین انجام سونوگرافی پیشنهاد گردید. با وجود مشاهده نشدن ضایعه مشخص در کولپوسکوپی، نمونه‌برداری راندام سرویکس به‌وسیله پانچ بیوپسی و کورتاژ انجام گردید. در بررسی سونوگرافی ابدومینوواژینال یک توده کیستیک با اکوی اینترنال و مولتی‌لوبوله در قسمت پروگزیمال واژن به سایز ۵/۵×۵ cm با درگیری سرویکس گزارش گردید. با وجود شک بالینی به بدخیمی، گزارش آسیب‌شناسی اولیه برای تمامی نمونه‌ها، تغییرات التهابی به نفع سودوتومور التهابی و عفونت اکتینومیوزیس بود. با توجه به وجود شک قوی، نمونه‌برداری تکرار شد، گزارش نهایی پاتولوژیست لنفوم نان‌هوچکین B-cell diffuse بود که با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی و بازخوانی مجدد توسط پاتولوژیست دوم تایید می‌گردد (شکل ۲). برای بیمار آزمایشات اولیه و هیپاتیت درخواست شد و PET/CT scan برای بررسی گسترش بیماری پیشنهاد گردید. در آزمایشات ایشان شواهدی از تغییرات سلول‌های خونی مشهود نبوده و HBS antigen و HCV antibody منفی گزارش گردید. با توجه به محدود بودن توده در لگن در معاینه و تصویربرداری (شکل ۲) مرحله IE لنفوم قطعی و

زمان نمونه‌برداری از سرویکس حایز اهمیت است.^۹ بنابراین توصیه می‌شود نمونه‌برداری متعدد و عمقی حتی اکسیژینال تحت بیهوشی در اتاق عمل انجام گیرد. از سوی دیگر توسط چند پاتولوژیست متبحر مورد بررسی و بازخوانی قرار گیرد تا تشخیص افتراقی "انفیلتراسیون لنفویدی" خوش‌خیم از سایر تشخیص‌های افتراقی چون کارسینوما، کارسینوسارکوما و اندومتريال استرومال سارکوما، ملانوما و تومور نورواکتودرمال بدخیم افتراق داده شود.^۶

معرفی بیمار

زن ۵۱ ساله، گراوید ۲، پارا ۲، با شکایت خونریزی پس از نزدیکی به پزشک مراجعه می‌نماید. در شرح حال ترشح واژینال غیرطبیعی و خونریزی نامرتب در طی شش ماه اخیر وجود داشت. بیمار به غیر از سابقه استفاده مکرر از چشمه‌های آب سرد کوهستانی، نکته دیگری در شرح حال طبی نداشت. با توجه به همراه داشتن پاپ‌اسمیر نرمال شش ماه پیش از مراجعه اخیر، برای بیمار تنها درمان طبی عفونت آغاز شد. به‌علت ادامه شکایت بیمار توسط پزشک دیگری، Co-test انجام شد که ویروس پاپیلوما‌ی انسانی منفی، در کنار عفونت شدید تریکومونیا‌ی و واژینوز باکتریال را گزارش می‌نماید. از این‌رو آنتی‌بیوتیک‌ها تغییر یافته و درمان ادامه می‌یابد، ولی به‌دلیل عدم پاسخ بالینی باوجود سه تا چهار ماه درمان دارویی،



شکل ۲: FDG PET/CT scan انجام شده برای تمامی بدن. یک ناحیه هیپرمتابولیک به نفع درگیری تومورال در سرویکس به‌همراه لنفادنوپاتی متاستاتیک در ایلیاک داخلی همان سمت بدون درگیری ارگان دیگری نشان داد و بنابراین مرحله بالینی IE را برای بیمار قطعی نمود.

شکل ۱: انفیلتراسیون سلول‌های لنفویدی آتیپیک و مونومورف، با هسته‌های بازوفیلیک کوچک همراه با نکروز در نمونه H&E. مویذ لنفوم نان‌هوچکین سرویکس. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) انجام گرفته با پروفایل-Kap-CD(3,10,23)-، CD20+، KI67+(60%)، LCA+، تشخیص Diffuse high-grade non-Hodgkin B-cell lymphoma را قطعی نمود.

هنگام مراجعه، بزرگی شکم، نفخ، توده لگنی و خونریزی و ترشح واژینال می‌تواند باشد.^{۱۰،۱۱} اساس تشخیص شرح حال گیری دقیق، انجام معاینه بالینی درست و داشتن یک شک بالینی قوی است. در شرح حال این بیماران به‌طور معمول نکته خاصی دیده نمی‌شود، ولی گزارشات از همراهی این بیماری با عفونت‌هایی چون هپاتیت، پاپیلوما ویروس و ایشیتین بار وجود دارد.^{۹،۱۰} در معاینه سرویکس کمابیش یک سرویکس حجیم و سفت با احتمال درگیری پارامتر که شک بالینی به وجود بدخیمی را ایجاد می‌کند، در بیش از ۵۰٪ بیماران جلب توجه می‌نماید.^{۱۲} این تشخیص به سادگی بدون توجه به معاینه لگن و اعتماد تنها به انجام تست پاپ اسمیر همانند بیمار معرفی شده مساوی با تاخیر در تشخیص بیماری است.^{۱۳} مواردی از گزارشات انجام شده پیش از این در جدول ۱ آورده شده است.

درمان شیمی‌درمانی با رژیم R-CHOP هر سه هفته یک‌بار، آغاز گردید و با رادیوتراپی داخلی برای سه جلسه پایان گرفت. هم‌اکنون پس از گذشت ۱۴ ماه از پایان درمان در معاینه لگنی به‌روشنی حجم سرویکس بیمار کاهش یافته و پارامترها آزاد گشته است.

بحث

لنفوم نان‌هوچکین اولیه تشخیص نادری برای تومورهای احشا تناسلی به‌ویژه سرویکس و رحم محسوب می‌گردد و در اکثریت موارد لنفوم‌های این ناحیه ثانویه به درگیری سایر احشا مانند دستگاه گوارش و یا دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌گردند.^{۱۴} سن متوسط بروز لنفوم سرویکس ۴۰ تا ۶۰ سال است و غلایم اولیه بیماران به

جدول ۱: بررسی مقایسه‌ای از موارد لنفوم سرویکس اولیه گزارش شده در مراحل اولیه، خصوصیات بیماران، درمان، پیش‌آگهی

نویسندگان	سال انتشار	مجله و سال انتشار	شرح حال	پیش‌آگهی
Garavaglia E و همکاران ^۱	۲۰۰۵	<i>Gynecol Oncol</i>	خانم ۳۸ ساله با سرویکس حجیم ۵ cm که براساس بیوپسی تشخیص داده شد و تحت درمان با MACOP-B [#] قرار گرفت.	بدون عود تا هفت سال
Garavaglia E و همکاران ^۱	۲۰۰۵	<i>Gynecol Oncol</i>	خانم ۳۵ ساله با خونریزی واژینال و توده ۵ cm سرویکس که با بیوپسی تشخیص قطعی و تحت درمان با R-CHOP ^{**} قرار گرفت.	بدون عود تا شش سال
Chan JK و همکاران ^۲	۲۰۰۵	<i>Am J Obstet Gynecol</i>	۷۶ ساله با شکایت خونریزی واژینال و ضعف که با بیوپسی تشخیص قطعی و تحت درمان جراحی و رادیوتراپی قرار گرفت.	بدون عود تا یک سال
Heredia F و همکاران ^۳	۲۰۰۵	<i>Gynecol Oncol</i>	۳۲ ساله نولی‌گراوید با خونریزی واژینال و سرویکس حجیم ۶ cm در معاینه با درگیری قسمت فوقانی واژن و پارامتر دوطرف که تحت رادیوتراپی و شیمی‌درمانی CHOP قرار گرفت.	بدون عود تا شش سال
Heredia F و همکاران ^۳	۲۰۰۵	<i>Gynecol Oncol</i>	۳۱ ساله پارا یک با خونریزی و ترشح واژینال غیرطبیعی که بر مبنای بیوپسی تحت جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی M-CHOP قرار گرفت.	بدون عود تا ۱/۵ سال
Mouhajir N و همکاران ^۸	۲۰۱۴	<i>J Obstet Gynaecol India</i>	خانم ۴۹ ساله با شکایت خونریزی که با تشخیص به‌طریقہ بیوپسی، تحت درمان با رژیم CHOP و رادیوتراپی قرار گرفت.	بدون عود تا ۱۶ سال
Amna FA و همکاران ^{۱۱}	۲۰۰۹	<i>BMJ Case Rep</i>	۴۶ ساله مولتی‌پار با خونریزی شدید پس از مقاربت توده ۸ cm سرویکس در معاینه، با بیوپسی تشخیص قطعی و تحت درمان با رادیوتراپی و شیمی‌درمانی به روش RCV [‡] قرار می‌گیرد.	بدون عود تا یک سال
Li WS و همکاران ^{۱۲}	۲۰۱۵	<i>Clin Case Rep</i>	۴۳ ساله با خونریزی شدید واژینال و توده ۶ cm سرویکس در معاینه و سونوگرافی، برای بیمار با شک به میوم هیسترتکتومی انجام می‌شود. پاتولوژی نهایی لنفوم بوده است و بیمار تحت شیمی‌درمانی با ABVD [‡] قرار می‌گیرد.	بدون عود تا یک سال

** R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone), # MACOP-B (methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, and bleomycin), ‡ ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine), † RCV (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone).

PET/CT، یافته‌های آسیب‌شناسی و رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، نداشتن شواهدی به نفع لوکمی در آزمایشات، تشخیص لنفوم اولیه سرویکس تایید گردید.^{۱۶}

دوباره تاکید می‌گردد در صورت معاینه بالینی مشکوک به سرطان در سرویکس، از مهمترین تشخیص افتراقی‌ها لنفوم سرویکس است که می‌تواند حتی پاپ‌اسمیر و بیوپسی سطحی نرمال داشته باشد. ویژگی این بیماری آن است که در صورت ارتباط خوب بین پزشکی و پاتولوژیست و تشخیص به موقع، پیش‌آگهی مناسبی خواهد داشت.

رنگ‌آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی (IHC) می‌تواند برای تایید تشخیص و تعیین نوع سلولی لنفوم کمک‌کننده باشد. تایید تشخیص لنفوم B-cell به‌عنوان شایعترین زیرگروه از لنفوم‌های نان‌هوچکین در آسیب‌شناسی با مثبت شدن رنگ‌آمیزی مارکر ki67 (بالا بودن آن مانند بیمار حاضر به نفع تهاجمی‌تر بودن بیماری است)، CD20, PAX5, CD3, 5, 10, 23, 43 و منفی شدن مارکرهای BCL2&6, MUM1 اثبات گردد، امروزه از مطالعات ژنتیکی نیز برای تایید تشخیص در برخی مطالعات استفاده شده است.^{۱۷،۱۸} در بیمار حاضر با توجه به محدود بودن بیماری به سرویکس در معاینه و در تصویربرداری

References

1. Garavaglia E, Taccagni G, Montoli S, Panacci N, Ponzoni M, et al. Primary stage I-II non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix and upper vagina: evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):214-8.
2. Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Hunter MI, Rutgers J, DiSaia PJ, et al. Clinicopathologic features of six cases of primary cervical lymphoma. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):866-72.
3. Heredia F, Bravo M, Pierotic M, Majlis A, Carmona L. Neoadjuvant combined chemotherapy followed by external whole pelvic irradiation in two cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):285-7.
4. Ameri M, Memarian A, Behtash N, Zarchi MK. The importance of re-examination with deep biopsies in diagnosing cervical malignancies despite multiple negative pathology reports: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;14:48-9.
5. Nasioudis D, Kampaktis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol* 2017;145(2):305-9.
6. Yang G, Deisch J, Tavares M, Haixia Q, Cobb C, Raza AS. Primary B-cell lymphoma of the uterine cervix: Presentation in Pap-test slide and cervical biopsy. *Diagn Cytopathol* 2017;45(3):235-8.
7. Igwe E, Diaz J, Ferriss J. Diffuse large B cell lymphoma of the cervix with rectal involvement. *Gynecol Oncol Rep* 2014;10:1-4.
8. Mouhajir N, Diakitè A, Toulba A, Hemmich M, Saadi I, Elkacemi H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix: case report of long-term survival patient. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64(Suppl 1):145-7.
9. Intaraphet S, Farkas DK, Johannesdottir Schmidt SA, Cronin-Fenton D, Søgaard M. Human papillomavirus infection and lymphoma incidence using cervical conization as a surrogate marker: a Danish nationwide cohort study. *Hematol Oncol* 2017;35(2):172-6.
10. Pai T, Menon S, Deodhar K, Shet T. Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of cervix: A diagnostically challenging case and a brief review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015;11(4):1035.
11. Amna FA, Howell R, Raj S. Lymphoma of the cervix uteri. *BMJ Case Rep* 2009;2009:bcr05.2009.1835.
12. Li WS, Wang RC, Wang J, Chang KC. Primary nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma of uterine cervix mimicking leiomyoma. *Clin Case Rep* 2015;3(6):349-52.

Diagnostic error, benign infiltrative pseudotumor or malignant primary lymphoma of cervix: case report

Malihe Hassanzadeh M.D.¹
 Amir Hosein Jafarian M.D.²
 Fatemeh Homae M.D.³
 Lida Jeddi M.D.⁴
 Parnian Malakuti B.Sc.⁵
 Leila Mousavi Seresht M.D.^{6*}

1- Department of Gynecology and Oncology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- Department of Oncoradiotherapy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

5- Department of Biology, Ferdowsi University, Mashhad, Iran.

6- Department of Gynecology and Oncology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Daneshgah Ave., Isfahan, Iran.
 Tel: +98-31-32367002
 E-mail: lmousavi.lm@gmail.com

Abstract

Received: 06 Nov. 2019 Revised: 13 Nov. 2019 Accepted: 12 Apr. 2020 Available online: 19 Apr. 2020

Background: Although cervical malignancy rate had grown up in recent years, primary cervical lymphoma is so rare. It must be high index of suspicious for primary cervical lymphoma diagnosis in patient with malignancy-like signs and symptoms for early detection. Primary cervical lymphoma has no standard treatment or follow-up protocol; so the management still is in doubt and based on previous case reports. In the other hand, the precise prognosis of patient is undetermined. In the present study, a case of primary cervical lymphoma is presented which was misdiagnosed at first. The patient accurate diagnosis was made at last due to multidisciplinary team working.

Case presentation: A 51-year-old woman, gravida 2, para 2, presented with complaint of abnormal vaginal bleeding and discharge, with no abnormal finding in cervical cytology and sonography, so uneventfully a diagnostic error had happened in the assessment of her. After several months and multiple different treatment, the patient referred to the Oncology Department of Obstetrics and Gynecology Center, Ghaem Hospital, Mashhad, Iran in May 2017. Re-assessment was performed by biopsy and imaging, and the final pathologic diagnosis of diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas was confirmed.

Conclusion: Primary cervical lymphoma is an uncommon malignancy; the diagnosis could be missed simply by low suspicious due to low accuracy of Pap smear and imaging in this situation. So an accurate evaluation and pelvic examination, high suspicious and close communication between clinician and pathologist are needed. By timely diagnosis of patient in early stage and appropriate approach, the prognosis could be excellent most of the time.

Keywords: B-cell lymphoma, case reports, cervix uteri, non-Hodgkin's lymphoma, extra nodal lymphoma, pelvic examination.