

CAS CLINIQUE

LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B PRIMAIRE DU TRACTUS GYNECOLOGIQUE : UN DEFI DIAGNOSTIQUE

Primary diffuse large B-cell lymphoma of the gynecological tract: A diagnostic challenge

Bertrand Delvoie^{a*}, Katty Delbecque^b, Denis Danthine^a

^a *Service de radiodiagnostic, CHU de Liège, avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique*

^b *Service d'anatomopathologie, CHU de Liège, avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique*

KEYWORDS: Tractus gynécologique ; Lymphome non hodgkinien ; Errance diagnostique ; Imagerie ; Gynaecological tract; Non-Hodgkin's lymphoma; Delayed diagnosis; Imaging

ABSTRACT

L'atteinte lymphomateuse du tractus gynécologique est rare et peut être primaire ou secondaire. Dans la majorité des cas, il s'agit de lymphomes non hodgkiniens de type lymphomes diffus à grandes cellules B. La faible incidence de cette pathologie ainsi que ses présentations clinique et radiologique peu spécifiques mènent le plus souvent à une errance diagnostique. Certains éléments radiologiques sont utiles à connaître afin d'évoquer la possibilité d'un lymphome gynécologique, permettant ainsi d'éviter une chirurgie inutile et la morbi-mortalité qui y est associée. Par l'intermédiaire d'un cas clinique, nous exposons la complexité du diagnostic et l'importance de l'imagerie.

Summary Lymphomatous disease of the gynecological tract is rare and may be primary or secondary. Most of the time, these are non-Hodgkin's lymphomas of the diffuse large B-cell lymphoma type. The low incidence of this type of disease and its non-specific clinical and radiological presentation often lead to delayed diagnosis. Some radiological features are useful to know in order to evoke the possibility of gynecological lymphoma, thereby avoiding unnecessary surgery and the associated morbidity and mortality. Using a case report, we show the complexity of the diagnosis and the importance of imaging.

* Auteur correspondant Bertrand Delvoie

Observation clinique

Une femme âgée de 44 ans a été hospitalisée dans un centre hospitalier régional pour pyrexie, altération de l'état général et syndrome inflammatoire évoluant depuis un mois. L'anamnèse a retrouvé comme antécédents une sclérose en plaques diagnostiquée deux ans auparavant et traitée par immunomodulateur, une césarienne et une conisation. L'examen clinique s'est révélé normal. La biologie a montré un syndrome inflammatoire avec une concentration sérique de protéine C réactive (CRP) atteignant 400 mg/L et une anémie inflammatoire. Les analyses sérologiques et immunologiques ainsi que les multiples hémocultures prélevées n'ont démontré aucune particularité. Une tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie (TEP-TDM) utilisant un traceur au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) a mis en évidence un hypermétabolisme intense et hétérogène du corps utérin et des annexes (Fig. 1). L'examen gynécologique réalisé dans le décours, comprenant un examen clinique, une échographie par voie endovaginale et des prélèvements bactériologiques, s'est révélé normal. Deux biopsies de moelle osseuse hématopoïétique réalisées à 6 semaines d'intervalle n'ont montré aucune anomalie. Dans ces circonstances, un traitement d'épreuve par antibiotique à large spectre et une corticothérapie empirique ont été mis en place pour une durée de sept jours, sans amélioration du syndrome inflammatoire.

En raison de l'errance diagnostique, la patiente a été transférée au sein de notre institution universitaire pour la suite de la prise en charge. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne a été réalisée 10 jours après l'arrêt des corticoïdes. Les séquences pondérées en T2 (BLADE, 4 mm, trois plans) ont montré un myomètre épaissi de signal intermédiaire anormal (Fig. 2a). Ces séquences ont également mis en évidence des ovaires de taille normale mais de signal T2 intermédiaire anormal (Fig. 2b). La séquence de diffusion à B1600 a objectivé un hypersignal myométrial et ovarien avec une chute du coefficient apparent de diffusion (ADC) mesuré à $0,76 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Fig. 3). La séquence tridimensionnelle T1 Dixon n'a apporté aucun élément discriminant. Aucun contingent graisseux ou hémorragique n'a été retrouvé. La séquence dynamique n'a pas été réalisée. La séquence tridimensionnelle T1 Dixon après injection intraveineuse de produit de contraste a démontré un rehaussement myométrial hétérogène avec plusieurs plages hyporehaussées correspondant aux différentes zones de restriction de la diffusion (Fig. 4). Les ovaires ont, quant à eux, présenté un rehaussement homogène. Un ganglion iliaque externe droit de 9 mm de petit axe était objectivé. Aucune adénomégalie rétropéritonéale n'a été retrouvée. Dans ce contexte, une seconde TEP-TDM au FDG, réalisée à environ 6 semaines du

premier, a mis en évidence une progression de l'hypermétabolisme hétérogène du corps utérin et des annexes avec apparition de ganglions hypermétaboliques abdominopelviques (Fig. 5).

Une indication opératoire a été posée en l'absence de diagnostic formel. L'intervention s'est déroulée par laparoscopie et a consisté en une hystérectomie totale, une annexectomie droite et salpingectomie gauche.

L'analyse anatomopathologique macroscopique a retrouvé trois lésions nodulaires charnues intramyométriales et une lésion nodulaire ovarienne droite (Fig. 6). L'examen microscopique a révélé une infiltration diffuse du corps utérin et des annexes par une population tumorale de nature lymphomateuse intra- et extravasculaire, formant par endroit des amas tumoraux notamment intramyométriaux, paratubaires gauches et ovariens droits (Fig. 7). L'analyse immunohistochimique a montré une positivité pour les marqueurs CD20 et MUM1 et une négativité pour les marqueurs CD10, BCL6 et EBV. L'étude du marqueur Ki67 a montré un index de prolifération à 90 %. Ces analyses ont finalement permis d'établir le diagnostic définitif d'un lymphome diffus à grandes cellules B de type « non-germinal center », extranodal, gynécologique (utérin et annexiel).

Après concertation oncologique multidisciplinaire, le traitement proposé a été une corticothérapie d'une semaine suivie d'une chimiothérapie associant le cyclophosphamide, la vincristine et la prednisone.

La patiente a développé un choc septique réfractaire dans les semaines suivantes et en est décédée.

L'autopsie n'a démontré aucune atteinte lymphomateuse sur les différents prélèvements ganglionnaires, spléniques et thymiques, confortant l'hypothèse d'un lymphome primaire du tractus gynécologique.

Discussion

L'atteinte lymphomateuse du tractus gynécologique est rare et est essentiellement constituée par des lymphomes non hodgkiniens. Le lymphome non hodgkinien prend le plus souvent son origine dans les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes. Cependant, 20 à 34 % des lymphomes non hodgkiniens se développent initialement à partir d'organes non lymphoïdes, dits extranodaux. Le lymphome primaire de la filière génitale féminine est extrêmement rare et ne représente que 0,2 à 1,1 % de tous les cas de lymphomes extranodaux. L'atteinte secondaire des organes gynécologiques, et en particulier des ovaires, est, quant à elle, plus fréquente et se rencontre dans environ 7 à 30 % des lymphomes disséminés [1]. La distinction entre l'atteinte lymphomateuse

primaire et secondaire, bien que souvent complexe et controversée, est importante car elle a un impact sur le traitement et le pronostic.

Figure 1. Tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie au ^{18}F -fluorodésoxyglucose chez une patiente atteinte d'un lymphomes diffus à grandes cellules B, montrant un hypermétabolisme hétérogène du corps utérin et des annexes. a : coupe frontale avec post-traitement « maximum intensity projection » (MIP) ; b : coupe axiale.

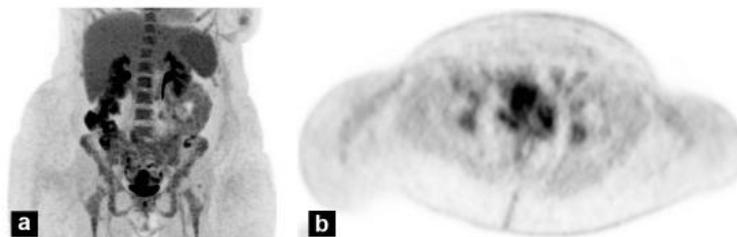


Figure 2. IRM pelvienne en pondération T2 BLADE chez une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B. a : coupe sagittale montrant un épaissement diffus et homogène du myomètre qui apparaît en signal T2 intermédiaire ; b : coupe axiale montrant l'ovaire droit (1) et l'ovaire gauche (2) de taille normale mais de signal T2 intermédiaire.

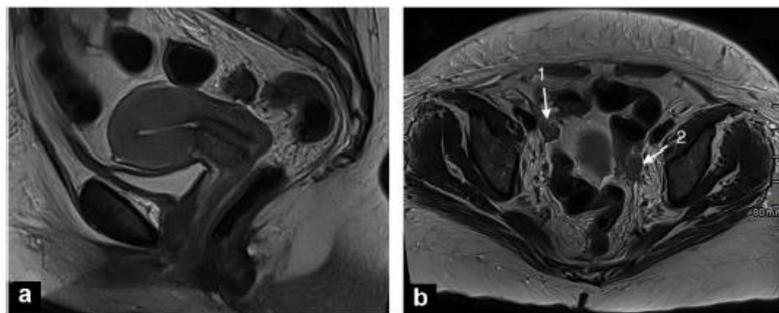


Figure 3. IRM pelvienne chez une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B, coupes axiales en séquence de diffusion passant par les ovaires et le corps utérin. a : image pondérée en diffusion (B1600) montrant un hypersignal de l'ovaire droit (1), du versant postérieur du myomètre (2) et de l'ovaire gauche (3) ; b : les hypersignaux précités sont corrélés à un hyposignal sur la cartographie du coefficient apparent de diffusion.

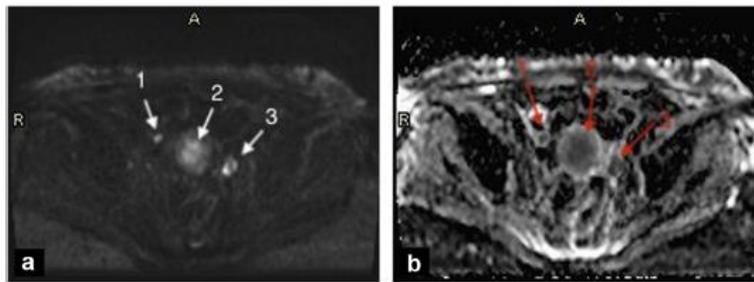


Figure 4. IRM pelvienne chez une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B, en pondération T1 après saturation de la graisse et administration intraveineuse de produit de contraste. a : coupe sagittale ; b : coupe coronale. Ces images montrent un rehaussement hétérogène du myomètre avec trois zones nodulaires hyporehaussées. L'image b montre également un ganglion iliaque externe droit de 9 mm de petit axe (flèche blanche).

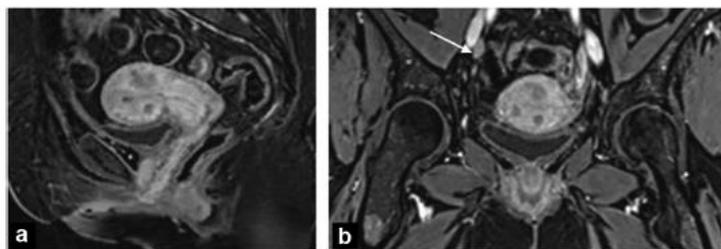


Figure 5. Tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie au ^{18}F -fluorodésoxyglucose réalisée six semaines après le premier examen (Fig. 1), chez une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B, montrant une progression de l'hypermétabolisme utérin et des annexes avec apparition de ganglions abdominopelviens hypermétaboliques. a : coupe frontale avec post-traitement « maximum intensity projection » (MIP) ; b : coupe axiale.

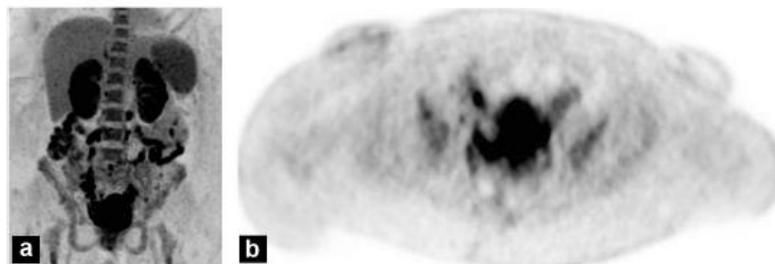
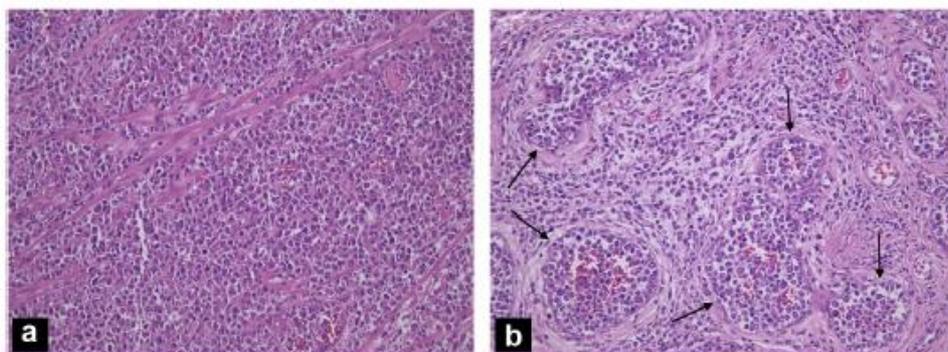


Figure 6. Analyse macroscopique des pièces opératoires d'une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B. a : coupe coronale de l'utérus montrant l'une des lésions nodulaires intramyométriales (flèche blanche) ; b : coupes transverses du corps utérin démontrant trois lésions charnues, lobulées, bien circonscrites,

de couleur rose pâle.



Figure 7. Analyse histologique des pièces opératoires chez une patiente atteinte d'un lymphome diffus à grandes cellules B, ayant eu une hystérectomie totale, une annexectomie droite et salpingectomie gauche. a, b : coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HE, grossissement x 100) montrant une infiltration lymphomateuse myométriale mal limitée et diffuse par des cellules lymphoïdes de grande taille, dyscohésives, ayant peu de cytoplasme et des noyaux modérément pléomorphes, anguleux, montrant une chromatine irrégulière parfois ponctuée d'un nucléole proéminent, et associée à une importante composante intravasculaire (b, flèches noires).



Dans leur étude, Nasioudis et al. ont utilisé les critères suivants pour considérer comme primaire un lymphome de la sphère gynécologique : (1) une tumeur confinée à l'organe gynécologique en question avec ou sans propagation aux ganglions lymphatiques locaux ou aux organes directement adjacents au moment du diagnostic, (2) l'absence de cellules anormales dans le sang périphérique et la moelle osseuse hématopoïétique, et (3) l'écoulement de plusieurs mois avant l'apparition d'une nouvelle atteinte lymphomateuse extragynécologique [2]. Parmi les différents organes génitaux féminins le lymphome touche le plus souvent les ovaires, suivi du col utérin, du corps utérin et du vagin [3]. Le lymphome diffus à grandes cellules B, représentant 25 % des cas de lymphomes non hodgkiniens, est le sous-type histologique le plus fréquemment rencontré dans les lymphomes de la sphère génitale féminine [4]. L'âge médian des patientes atteintes d'un lymphome

gynécologique primaire est de 54 ans [2].

La présentation clinique est peu spécifique. Au stade précoce, la plupart des patientes sont asymptomatiques. Ensuite, celles-ci peuvent développer des symptômes abdominaux ou gynécologiques tels qu'une distension ou un inconfort abdominal, des ballonnements, des leucorrhées anormales ou des métrorragies. Les symptômes constitutionnels de type « B » généralement observés chez les patients atteints de lymphomes non hodgkiniens, tels que la fièvre, les sueurs nocturnes et la perte de poids, sont plus rarement rencontrés dans les lymphomes extranodaux [2,5].

L'imagerie a un rôle primordial dans le diagnostic différentiel des masses gynécologiques suspectes d'être lymphomateuses. Bien qu'un diagnostic prospectif de lymphome gynécologique soit complexe à établir, celui-ci évite une chirurgie inutile et permet l'instauration rapide d'une chimiothérapie [3]. L'IRM pelvienne est la modalité d'imagerie de choix pour orienter le diagnostic. En IRM, le lymphome ovarien apparaît généralement comme une masse homogène volumineuse, bilatérale dans la moitié des cas avec la possibilité d'un contact entre les deux masses ovariennes, modérément hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 et modérément hyperintense sur les séquences pondérées en T2. Après l'administration intraveineuse de produit de contraste, le rehaussement lésionnel est, le plus souvent, modéré et homogène avec parfois de zones hétérogènes discrètes en raison d'une nécrose centrale. Certains auteurs rapportent la disposition linéaire de petits follicules en périphérie de la tumeur [6–8]. Le diagnostic différentiel du lymphome ovarien primitif est généralement posé avec les carcinomes épithéliaux ovariens (plus volontiers hétérogènes avec des zones nécrotiques/kystiques et des composantes tissulaires fortement rehaussées après injection intraveineuse de produit de contraste), des sarcomes (moins fréquemment bilatéraux) et d'autres tumeurs ovariennes solides telles que les thécomes, les tumeurs à cellules de Brenner et les fibromes qui présentent une croissance plus lente [8]. L'élément clé devant faire évoquer le lymphome ovarien parmi les diagnostics différentiels est la découverte de grandes masses gynécologiques homogènes chez une patiente jeune avec de gros ovaires en contact l'un avec l'autre (« kissing ovaries ») [7]. En ce qui concerne l'atteinte lymphomateuse du corps utérin, sa présentation la plus courante en IRM est une hypertrophie symétrique et diffuse du corps utérin, modérément hypo-intense sur les séquences pondérées en T1 et modérément hyperintense et homogène sur les séquences pondérées en T2 avec respect de l'architecture utérine et sans atteinte de l'endomètre. Parfois, le lymphome utérin peut apparaître comme une masse lobulée ou comme de multiples nodules. Après l'injection intraveineuse de produit de contraste, le rehaussement est généralement homogène et uniforme, bien qu'il puisse exister des zones

nécrotiques ou des septations conduisant à un aspect nodulaire dans certains cas [3,8]. Le diagnostic différentiel inclut notamment le carcinome à petites cellules de l'utérus, les métastases et le sarcome. L'élément le plus suggestif du lymphome est l'atteinte utérine diffuse et homogène préservant l'architecture utérine et épargnant la zone jonctionnelle.

Le diagnostic définitif de lymphome non hodgkinien de la sphère gynécologique repose sur l'analyse anatomopathologique. Étant donné la faible incidence de ce type d'atteinte ainsi que ses présentations clinique et radiologique peu spécifiques, le diagnostic tissulaire est rarement posé sur des biopsies excisionnelles et est, le plus souvent, découvert pendant ou après une procédure chirurgicale effectuée pour traiter une tumeur gynécologique maligne présumée [2,9]. Une fois le diagnostic définitif de lymphome non hodgkinien posé, le bilan complet de stadification doit inclure une tomodensitométrie et/ou un TEP-TDM du corps entier suivi d'une biopsie de moelle osseuse hématopoïétique [10].

Le traitement du lymphome non hodgkinien dépend du sous-type histologique, de l'extension de la maladie et des facteurs liés au patient. Le traitement standard des lymphomes non hodgkiniens évolués ou agressifs, comme les lymphomes diffus à grandes cellules B, consiste en une chimiothérapie associant le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (schéma « R- CHOP »), avec ou sans radiothérapie. Néanmoins, comme il a été mentionné ci-dessus, la majorité des patientes atteintes d'un lymphome gynécologique bénéficient d'une chirurgie dirigée contre le cancer (plutôt à visée diagnostique que thérapeutique). Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve d'un bénéfice en termes de mortalité pour les patientes ayant subi un traitement chirurgical en supplément de la chimiothérapie [2,5].

Le pronostic du lymphome du tractus génital féminin après un traitement standard est variable et dépend de multiples facteurs comme l'âge, le sous-type histologique, le stade selon la classification d'Ann Arbor et la présence de symptômes systémiques. La survie à cinq ans est d'environ 70 % [1,2].

Conclusion

Le lymphome du tractus gynécologique représente un défi diagnostique. Sa faible incidence ainsi que le manque de spécificité de la clinique et de l'imagerie mènent fréquemment à une errance diagnostique. Cependant, certaines caractéristiques radiologiques peuvent faire évoquer la possibilité d'un lymphome gynécologique parmi les diagnostics différentiels, permettant ainsi d'éviter une chirurgie inutile et la morbi-mortalité qui y est associée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuel(le)s activités/rerelations/liens d'intérêt.

Références

- [1] Ahmad AK, Hui P, Litkouhi B, Azodi M, Rutherford T, McCarthy S, et al. Institutional review of primary non-hodgkin lymphoma of the female genital tract: a 33-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(7):1250—5.
- [2] Nasioudis D, Kampaktsis 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.
- [3] Onyiuke I, Kirby AB, McCarthy S. Primary gynecologic lymphoma: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(4):648—55.
- [4] Vijayakumar S, Serur E, Bybordi B, Lakhi N. Primary gynecological non-Hodgkin's lymphoma: a differential diagnosis of a pelvic mass. *Gynecol Oncol Rep* 2016;18:29—31.
- [5] Wang J, Zeng L, Chen S, Wu Q, Ma L, Wu S, et al. Lymphoma of the female genital tract: a clinicopathological analysis of 25 cases. *Am J Transl Res* 2019;11(9):5800—11.
- [6] Donatello D, Battista G, Sassi C. Imaging of ovarian lymphoma. *J Ultrasound* 2023;7(10):1—9.
- [7] Slonimsky E, Korach J, Perri T, Davidson T, Apter S, Inbar Y. Gynecological lymphoma: a case series and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr* 2018;42(3):435—40.
- [8] Alves Vieira MA, Cunha TM. Primary lymphomas of the female genital tract: imaging findings. *Diagn Interv Radiol* 2014;20(2):110—5.
- [9] Cheng H, Tang X, Cheng J, Zhang B, Zhang YL, Wang WQ, et al. Pathologic character and diagnosis of female primary genital system diffuse large B cell lymphoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(7):1471—6.
- [10] Sung YW, Lin YS, Chen YT, Yeh LS. Non-Hodgkin's B-cell lymphoma of the ovary: a case report and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022;61(3):539—43.