



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Manejo conservador con radioterapia e inmunoquimioterapia en el linfoma difuso de células B grandes primario de cuello uterino: Diagnóstico y tratamiento de una entidad rara



J.F. Robles Díaz^{a,b}

^a Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro, Concepción, Perú

^b Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú

Recibido el 26 de diciembre de 2022; aceptado el 17 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Cérvix;
Linfoma extranodal;
Linfoma de células B;
Primario;
Radiación;
Inmunoquimioterapia

Resumen

Introducción: El linfoma maligno primario de cuello uterino es una enfermedad muy rara, que representa solo el 0,008% de todos los tumores de cérvix y el 2% de todos los linfomas extraganglionares femeninos.

Principales síntomas o hallazgos clínicos: Se presenta el caso de una mujer de 66 años, de los Andes peruanos, con tiempo de enfermedad de 4 meses caracterizado por ginecorragia, con evidencia de cérvix tumoral de 5 cm. Se realizó inmunohistoquímica a la biopsia de cérvix para diferencia linfoma del carcinoma epidermoide.

Diagnóstico principal: Linfoma difuso de células B grandes primario de cuello uterino con estadiación Ann Arbor IE IPI de bajo riesgo.

Intervenciones terapéuticas y resultados: Fue manejada con inmunoquimioterapia (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), seguida de radioterapia externa consolidativa a dosis de 3.000 cGy en 15 sesiones con técnica especial IMRT. El control de la enfermedad resultó satisfactorio y no presentó complicaciones por la irradiación.

Conclusión: El linfoma difuso de células B grandes primario de cuello uterino es muy raro, por lo que, en un caso de lesión primaria del estroma del cérvix, debe tenerse en cuenta la sospecha de linfoma.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: bayern014@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2023.100857>

0210-573X/© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cervix;
Extranodal
lymphoma;
B-cell lymphoma;
Primary;
Radiation;
Immunotherapy

Conservative management with radiotherapy and immunochemotherapy in primary diffuse large B-cell lymphoma of the cervix: Diagnosis and treatment of a rare entity

Abstract

Introduction: Primary malignant cervical lymphoma is a very rare disease, which represents only 0.008% of all cervical tumors and 2% of all female extranodal lymphomas.

Main symptoms and/or clinical findings: The case of a 66-year-old woman from the Peruvian Andes is presented, with a disease period of 4 months characterized by gynaecorrhagia, with evidence of a 5 cm tumor cervix. Immunohistochemistry was performed on the biopsy of cervix to differentiate lymphoma from squamous cell carcinoma.

Primary diagnosis: Primary diffuse large B-cell lymphoma of the cervix with Ann Arbor IE IPI low-risk staging.

Therapeutic interventions and results: She being managed with immunochemotherapy (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone), followed by consolidative external radiotherapy at a dose of 3,000 cGy in 15 sessions with a special IMRT technique. Resulting in satisfactory disease control and no complications from irradiation.

Conclusion: Primary diffuse large B-cell lymphoma of the cervix is very rare, therefore, in a case of primary stromal lesion of the cervix, suspicion of lymphoma should be taken into account.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tasa de incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) es aproximadamente de 20 por cada 100.000 personas, con su mayor afectación a ganglios linfáticos¹. Sin embargo, en un tercio de los pacientes afecta regiones extranodales, con compromiso del tracto femenino del 0,5 al 1,5%². La afectación del sistema genital femenino se puede presentar como lesión primaria o como afectación secundaria del linfoma sistémico. Esta última es la más común.

El linfoma maligno primario de cuello uterino es una enfermedad muy rara, que representa solo el 0,008% de todos los tumores de cervix y el 2% de todos los linfomas extraganglionares femeninos, definidos como linfomas localizados en el cervix sin afectación del miometrio y sin evidencia de leucemia en el momento del diagnóstico³.

Información del paciente

Se trata de una paciente mujer de 66 años, de los Andes peruanos. Como antecedentes ginecológicos presentaba menarquia a los 13 años, 2 gestaciones, con último parto hace 37 años y menopausia desde hace 13 años.

Hallazgos clínicos

A la evaluación clínica presentaba ECOG 0 y se evidenciaba un cervix tumoral de 5 cm, con compromiso de vagina hasta el tercio superior en su cara anterior.

Línea temporal

La paciente acudió al instituto y refirió un tiempo de enfermedad de 4 meses caracterizado solamente por ginecorrhagia de poca cantidad, que se fue incrementando de intensidad

hasta usar 3 toallas higiénicas al día, por lo que acude al instituto.

Evaluación diagnóstica

En la biopsia de lesión tumoral se obtuvo como resultado de la inmunohistoquímica: positivo para antígeno común leucocitario, antígeno CD20 y oncogén del mieloma múltiple (MUM1); negativo para panqueratina, glicoproteína CD3, linfoma de células B (Bcl-2), neprilisina (CD10), BCL6, protooncogén proteína Myc (c-MYC), ciclina D1, con un índice de proliferación Ki-67 del 80%, todo ello compatible con linfoma difuso de células B grande (DLBCL) del tipo no centro germinal.

En las tomografías no se evidenció metástasis visceral ni ganglionar. En la resonancia magnética (RMN) de pelvis se evidenció una lesión ovalada de bordes definidos, localizada en el borde izquierdo de la unión vagina-cervix (fig. 1). Los estudios hematológicos, bioquímicos y de lisis tumoral, así como el aspirado de médula ósea, resultaron dentro de los valores normales.

Con estos resultados se concluyó que era un DLBCL primario de cervix, con estadificación Ann Arbor IE IPI (índice de pronóstico internacional) de bajo de riesgo.

Intervención terapéutica

Se inició a la brevedad tratamiento con quimioterapia a base de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) cada 3 semanas por 6 ciclos. Se reevaluó con RMN de pelvis, en la que no se evidenció tumoración (fig. 1). Recibió radioterapia externa a dosis de 3.000 cGy en 15 sesiones, en campos involucrados (IFRT) a cervix, útero, parametrios y vagina, mediante la modalidad de radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

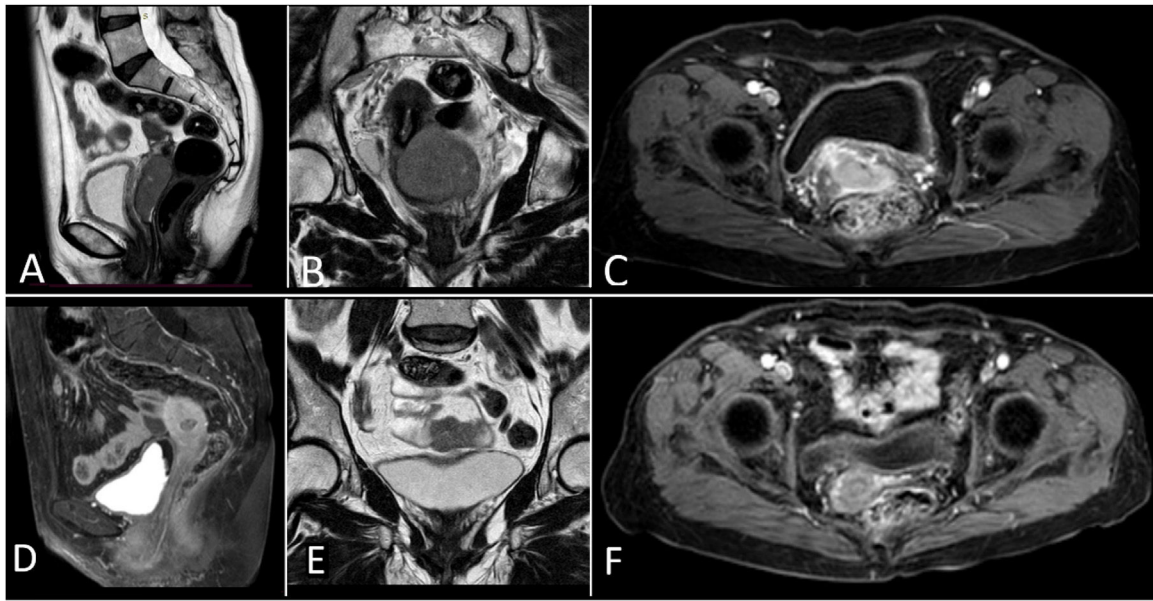


Figura 1 RMN de pelvis: antes de la inmunoterapia, útero lateralizado hacia la derecha, de contornos lobulados, con múltiples miomas subserosos, intramurales y submucosos. Lesión ovalada de bordes definidos de 58×23 mm localizada en el borde izquierdo de la unión vagina-cérvix, con adecuada interfase con la vejiga y el recto, de señal intermedia en T1 (A) y baja en T2 (B), capta el contraste periféricamente (C). Sin adenopatías en la cadenas ilíacas. Tras la inmunoterapia, útero de aspecto hipotrófico con presencia de hasta 8 lesiones sólidas hipointensas de bordes bien delimitados con escaso realce a la administración de contraste, el mayor de ellos de 16 mm en la pared anterior, compatible con miomas. El endometrio, cervix y endocervix muestran caracteres morfológicos y de señal conservados, tanto en T1 con contraste (D y F) como en T2 (E). Sin adenopatías en cadenas ilíacas.

Seguimiento y resultados

Durante 3 semanas (fig. 2) continuó con seguimiento de imágenes y biopsia a los 12 meses, sin evidencia de recurrencia y sin presentar toxicidad ginecológica, urológica ni rectal.

Discusión

El LNH primario de cervix es extremadamente raro; su afectación es, con más frecuencia, de carácter secundario. En la serie publicada más amplia, de un total de 697 casos de linfomas primarios del tracto genital femenino, solo 149 (21,4%) tenían origen en el cervix⁴. Desafortunadamente, el diagnóstico del DLBCL del cervix es difícil y, a menudo, se retrasa debido a la rareza de la enfermedad y a la ausencia de síntomas clínicos específicos³.

La mayoría de los casos se presenta en posmenopáusicas, en un estadio temprano de la enfermedad^{5,6}, y el síntoma predominante, en el 60% de los casos, es la ginecorragia⁷. Así mismo, los síntomas B, como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, rara vez están presentes⁸, como sucedió en nuestra paciente.

El linfoma del útero puede presentar diversas apariencias en la RMN, aunque el tumor tiende a ser homogéneo, hipointenso en las imágenes ponderadas en T1, relativamente hiperintenso en las imágenes ponderadas en T2 y, al igual que todos los linfomas, muestra restricción de la difusión de agua⁹. Los hallazgos se asemejan al carcinoma de cuello uterino; sin embargo, el epitelio cervical conservado en presencia de una afectación extensa del estroma cervical puede ayudar para el diagnóstico de linfoma maligno³.

Dado que la tumoración del cervix es accesible, fue necesario realizar la biopsia y no solo una citología para el diagnóstico, ya que el origen del tumor está en el estroma cervical y el epitelio escamoso que lo recubre generalmente no se ve afectado, con lo que las citologías cervicales resultan negativas^{3,10}. Incluso suele ser necesario repetir las biopsias, si es que se tiene una alta sospecha³.

Desde el punto de vista histológico, el LNH primario del cervix debe distinguirse de los procesos inflamatorios crónicos³. Por lo general, la inmunohistoquímica puede distinguir eficazmente el linfoma de otras lesiones. En nuestro caso, por la duda de las imágenes, se esperó el resultado definitivo de la biopsia con el patrón de inmunohistoquímica compatible con DLBCL del tipo no centro germinal.

Los criterios de diagnóstico para el linfoma uterino primario son los siguientes: 1) en el momento del diagnóstico inicial, el proceso de la enfermedad está clínicamente confinado al útero; 2) la investigación completa no revela evidencia de enfermedad en otras partes del cuerpo; 3) el hemograma no muestra evidencia de leucemia y 4) si se producen más depósitos linfomatosos en sitios extraídos del tracto genital, entonces debería haber transcurrido un intervalo de tiempo de al menos varios meses entre la aparición del tumor primario y secundario^{4,5}.

Teniendo la valoración clínica (ECOG 0, >60 años), la analítica sérica normal, el resultado patológico y los estudios de extensión local y a distancia, se catalogó el estado de la paciente como DLBCL primario de cervix estadio Ann Arbor IE IPI 1 (de bajo riesgo). Se inició tratamiento con R-CHOP y se continuó con radioterapia externa.

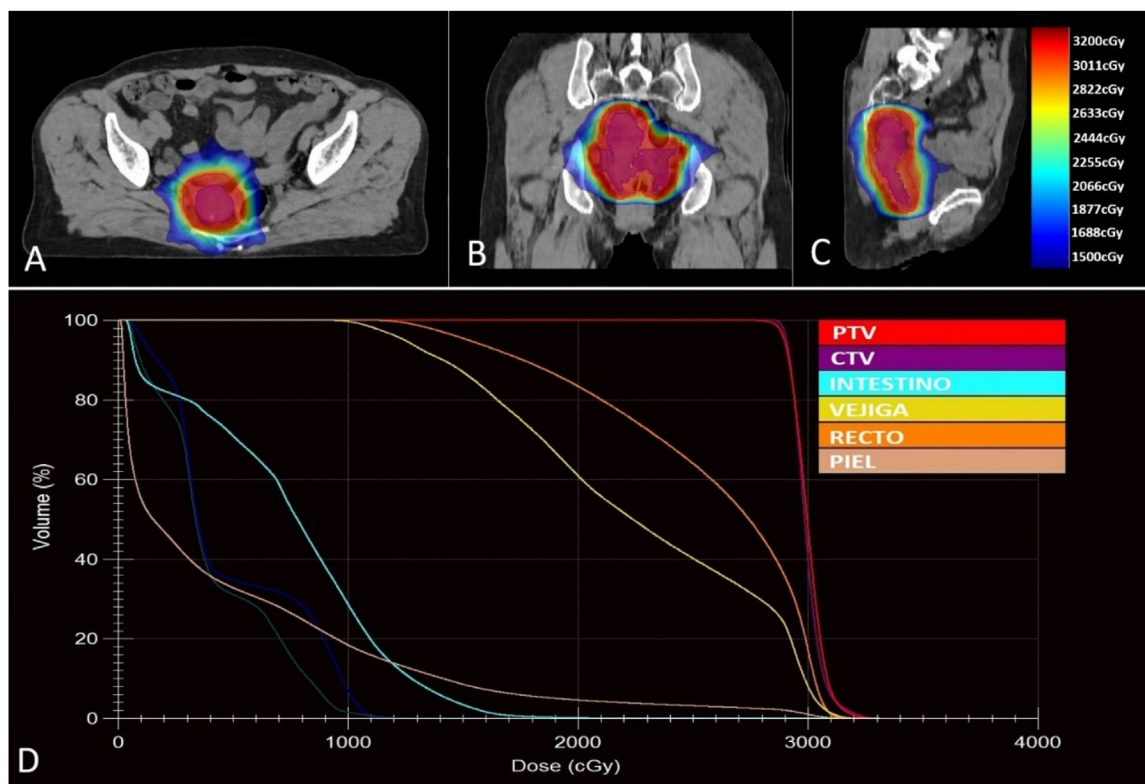


Figura 2 Dosimetría de irradiación externa: mediante el *color wash* de las dosis de radiación, se observa que la dosis del 99% cubre la totalidad del PTV (rojo); así mismo, se aprecia el decaimiento de la dosis al 50% a partir de 2 cm del PTV, lo que favorece la protección de los órganos de riesgos cercanos, como vejiga, recto e intestinos (A, B y C). En el histograma dosis-volumen, se aprecia la buena conformidad, tanto del CTV como del PTV, encontrándose por encima del 95% de conformidad; así mismo, la dosis media en recto, vejiga e intestino es de 25,6 Gy; 22,5 Gy y 7,4 Gy, respectivamente (D).

Debido a la baja incidencia de esta entidad, no existen guías de tratamiento estandarizado para estas pacientes. Sin embargo, la tasa de recurrencia específica de la enfermedad es del 19% a los 38 meses y la supervivencia global estimada a los 5 años se encuentra alrededor del 77%³⁻⁵. Con anterioridad, en la mayor parte de los reportes de casos se optaba solo por un tratamiento quirúrgico, mientras en la actualidad se decide realizar tratamiento mediante inmunoterapia con o sin radioterapia^{6,8}.

La radioterapia se utilizó como tratamiento de elección para el estadio IE hasta la década de 1990. Según los datos disponibles en la literatura, la radioterapia, sola o en combinación con cirugía e inmunoterapia, es el tratamiento más utilizado (44%) para estas mujeres^{3,5}. Si se emplea la radioterapia en pacientes jóvenes, se ha recomendado la transposición ovárica para preservar la función reproductiva y gonadal. La función de la radioterapia en el linfoma de cérvix primario para reducir la recurrencia local es incierta. Esta secuencia es una extrapolación de la terapia habitual del LNH en estadio I-II con radioterapia de campo involucrado (IFRT) posterior a la inmunoterapia. Respecto a la dosis de irradiación, se han visto reportes que varían desde los 30 Gy hasta los 45 Gy^{6,8}. Consideramos que en los pacientes tratados con inmunoterapia se debería desescalar la dosis de irradiación como en el resto de las presentaciones del DLBCL: de 30 a 36 Gy en respuestas completas y de 36 a 50 Gy en respuestas parciales⁶⁻⁸. Estas dosis

son bajas; sin embargo, se puede optimizar el daño colateral de la irradiación utilizando técnicas especiales como IMRT o radioterapia de arco volumétrico (VMAT). Se propone, como mínimo, irradiar el cuello uterino y el tejido paracervical y agregar los sitios comprometidos previamente a la inmunoterapia⁶.

En nuestra paciente no consideramos tratar las cadenas ganglionares, ya que no estuvieron comprometidas al inicio de la enfermedad.

Por otro lado, se ha informado que la regresión espontánea en pacientes con linfoma de bajo grado ocurre en el 5-15% de los pacientes, mientras que los casos de LNH agresivo que muestran regresión espontánea son extremadamente raros³.

Se ha descrito que el pronóstico de los linfomas genitales femeninos en general y del cérvix, en particular, es peor que el de los linfomas ganglionares. Sin embargo, al diagnosticarlo en una etapa temprana, es excelente⁶. A pesar de no existir un tratamiento estándar, su pronóstico es bueno, con tasas de supervivencia a 5 años del 73 al 86%³⁻⁶.

Una de las series más grandes fue la publicada por Anagnostopoulos et al. en su revisión de 118 casos: no observaron evidencia de recurrencia dentro de una mediana de seguimiento de 40,5 meses (rango 2-240 meses) en el 85,2% de los pacientes. La recurrencia se documenta en el 2% de los pacientes dentro de los 12 a 48 meses, mientras

que el 8,6% murió a causa de la enfermedad dentro de los 0 a 40 meses⁷.

El DLBCL del cérvix es muy raro, por lo que, en un caso de lesión primaria del estroma del cérvix, debe tenerse en cuenta la sospecha de linfoma. Las imágenes no permiten un diagnóstico diferencial definitivo, pero ayudan a conocer la extensión, si bien la confirmación histológica mediante biopsia siempre es necesaria. No existe un estándar de tratamiento, sin embargo, el manejo conservador de inmunoterapia seguido de radioterapia presenta excelentes resultados. Teniendo en cuenta que el pronóstico es completamente diferente al del carcinoma epidermoide, se debe considerar en el diagnóstico diferencial.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Consentimiento del paciente

Los autores declaran que se ha seguido el protocolo de la institución sobre la publicación de los datos de los pacientes, que se cuenta con el consentimiento escrito del paciente para su publicación.

Financiación

No presentó financiamiento.

Conflicto de intereses

No existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro su apoyo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gine.2023.100857](https://doi.org/10.1016/j.gine.2023.100857).

Bibliografía

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2008 [consultado 30 Mar 2022.] Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
2. Mandato VD, Palermo R, Falbo A, Capodanno I, Capodanno F, Gelli MC, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: Case report and review. *Anticancer Res.* 2014;34:4377-90.
3. Desana B, Balbo Mussetto A, Macera A, Mariani L, de Rosa G, Cirillo S. Rare case of uterine cervix lymphoma with spontaneous regression: Case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:807-11, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.14562>.
4. 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;145:305-9.
5. Senczuk A, Skomra D, Korobowicz E, Balon B, Rechberger T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix mimicking leiomyoma: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2006;202:61-4.
6. Goda JS, Gaikwad U, Narayan A, Kurkure D, Yadav S, Khanna N, et al. Primary diffuse large B cell lymphoma of uterine cervix: Treatment outcomes of a rare entity with literature review. *Cancer Rep (Hoboken).* 2020 Oct;3:e1264, <http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1264>.
7. Anagnostopoulos A, Mouzakiti N, Ruthven S, Herod J, Kotsyfakis M. Primary cervical and uterine corpus lymphoma; a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2013 Abr 12;6:298-306.
8. Cubo AM, Soto ZM, Cruz MÁ, Doyague MJ, Sancho V, Fraino A, et al. Linfoma primario difuso de células B grandes del cuello uterino tratado con éxito con quimioterapia combinada sola: reporte de un caso. *Medicina (Baltimore).* 2017;96:e6846, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006846>.
9. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y. MR imaging of the uterine cervix: Imaging-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2003;23:425-45.
10. Hariprasad R, Kumar L, Bhatla DM, Kukreja M, Papaiah S. Primary uterine lymphoma: Report of 2 cases and review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:308-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.04.002>.