



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Linfoma difuso de células B grandes primario de cérvix. A propósito de un caso



B. Pando Ruiz^{a,*}, I. Gonzalo García^a y L.M. Fernández Abad^b

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

Recibido el 29 de diciembre de 2022; aceptado el 13 de abril de 2023

Disponibile en Internet el 13 de mayo de 2023

PALABRAS CLAVE

Linfoma;
Cérvix;
Linfoma difuso de
células B;
Linfoma no Hodgkin

Resumen

Introducción: La afectación primaria del tracto genital femenino por linfoma no Hodgkin es muy poco frecuente, por lo que no existe un consenso sobre el tratamiento, y por ello presentamos este caso clínico y el tratamiento realizado, así como el pronóstico de nuestra paciente.

Hallazgos clínicos: La paciente presentada es una mujer de 72 años que consulta por hemorragia vaginal.

Diagnóstico: Se diagnostica de linfoma no Hodgkin extranodal primario de cérvix de inmunofenotipo B de alto grado citológico y elevado índice proliferativo.

Intervenciones terapéuticas y resultados: El tratamiento de elección fue únicamente quimioterápico. Esta paciente ha presentado una supervivencia libre de enfermedad de 5 años. Actualmente se encuentra en seguimiento mediante la realización de controles analíticos anuales.

Conclusión: Los síntomas de este tipo de tumor son altamente inespecíficos y la citología es frecuentemente negativa, por lo que es necesario recurrir a la biopsia. La inmunohistoquímica resulta fundamental tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. Existen múltiples técnicas de imagen empleadas tanto para estudio de extensión como para seguimiento, destacando el papel del FDG-PET.

Actualmente parece que el tratamiento más recomendable es la pauta quimioterápica R-CHOP seguida de radioterapia.

El pronóstico en general es bueno, con hasta un 80% de supervivencia a los 5 años.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatrizpando9@gmail.com (B. Pando Ruiz).

KEYWORDS

Lymphoma;
Cervix;
Diffuse B-cell
lymphoma;
Non-Hodgkin
lymphoma

Primary diffuse large B cell lymphoma of the cervix: Clinical case**Abstract**

Introduction: Primary involvement of the female genital tract by non-Hodgkin lymphoma is very rare, so there is no consensus on treatment, and for this reason we present this clinical case and the treatment performed, as well as the prognosis of our patient.

Clinical findings: The patient presented is a 72-year-old woman who consulted for vaginal bleeding.

Diagnosis: Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the cervix with immunophenotype B of high cytological grade and high proliferative index was diagnosed.

Therapeutic interventions and results: The treatment of choice was chemotherapy only. This patient has presented a disease-free survival of 5 years. It is currently being monitored by carrying out annual analytical controls.

Conclusion: The symptoms of this type of tumor are highly non-specific, as well as cytology is frequently negative, which is why it is necessary to resort to biopsy. Immunohistochemistry is essential for both diagnosis and prognosis. There are multiple imaging techniques used for both extension study and follow-up, highlighting the role of FDG-PET.

It currently seems that the most recommendable treatment is the R-CHOP chemotherapy regimen followed by radiotherapy.

The prognosis is generally good, with up to 80% survival at 5 years.

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

Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) es uno de los cánceres más frecuentes diagnosticados en adultos en países desarrollados. Este tipo de linfoma engloba un grupo heterogéneo que se puede originar de linfocitos B o de linfocitos T¹. El subtipo histológico más frecuente en linfomas del tracto genital femenino es el linfoma difuso de células B grandes². La localización extranodal del linfoma difuso de células B es del 40% de los casos. Los casos extranodales se localizan más frecuentemente en el tracto gastrointestinal, en el sistema óseo y en el sistema nervioso central³.

La afectación genital puede producirse o bien como origen primario del linfoma o bien como afectación secundaria de un linfoma sistémico, lo cual es la forma más común. La localización primaria de un LNH en el tracto genital femenino es extremadamente rara (0,5%)⁴.

Estos linfomas, sean primarios o secundarios, pueden afectar tanto a órganos genitales externos como internos, siendo la localización más común en el ovario. En una serie de 147 casos, el 59% estaban localizados en el ovario, el 16% en el cuerpo uterino, el 12% en el cérvix, el 7% eran vulvares y el 6%, vaginales⁵.

Los linfomas primarios de cérvix son aquellos localizados en el cérvix sin afectación miometrial y sin evidencia de enfermedad extragenital al diagnóstico⁵.

Respecto a la epidemiología, la media de edad al diagnóstico es de 40 años (desde los 20 a los 80 años)⁶. Las pacientes consultan por síntomas inespecíficos, como hemorragia vaginal, dispareunia, leucorrea o dolor pélvico y perineal.

A la inspección, el cérvix habitualmente se encuentra agrandado, presentándose el tumor como una masa

endofítica, y suelen ser tumores de gran tamaño⁶, con una media de más de 4 cm de diámetro. Pueden dar lugar a invasión local de espacios paracervicales, extendiéndose a zonas adyacentes: parametrios, pared pélvica, vagina y ganglios linfáticos regionales.

La citología es solo positiva entre el 10 y el 50% de los casos, por tratarse de una afectación del estroma y permanecer el epitelio sin alteraciones mientras que no exista ulceración; por ello es recomendable la biopsia para establecer el diagnóstico definitivo de linfoma. Además de la histología convencional, para establecer el tipo exacto de células que constituyen la proliferación neoplásica se emplean la inmunohistoquímica y la genética molecular.

El manejo óptimo de los linfomas del tracto genital femenino y del linfoma difuso de células B grandes en particular no está claramente establecido debido a la rareza de la enfermedad, los diversos subtipos histológicos y la ausencia de ensayos clínicos. De acuerdo con las series publicadas, el tratamiento es multidisciplinar, incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia⁷.

Información de la paciente

Acudió a consulta de Ginecología una mujer de 72 años, con antecedentes personales de fibrilación auricular paroxística en tratamiento con atenolol y con antecedentes quirúrgicos de colecistectomía. Como antecedentes obstétricos, tuvo 4 partos eutócicos y dos abortos de primer trimestre, con menopausia a los 52 años.

No presenta alergias medicamentosas conocidas.

No existen antecedentes familiares de interés.

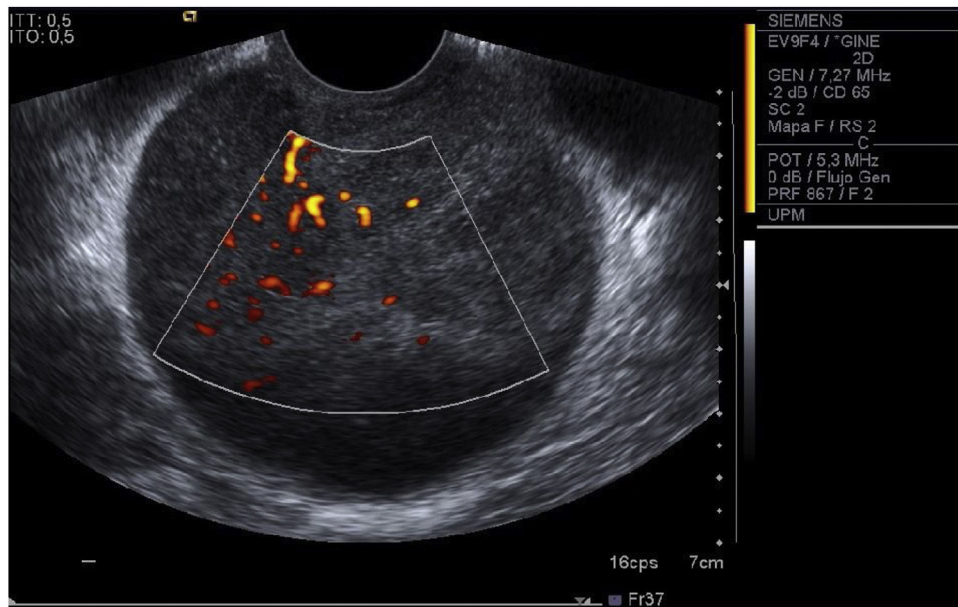


Figura 1 Ecografía transvaginal que muestra la vascularización central de la tumoración en cérvix.

Hallazgos clínicos

Consultó por sangrado vaginal en cantidad menor que una regla de dos meses de duración. A la exploración se objetivó cérvix hipertrófico con tumoración cervical. En la ecografía transvaginal se visualizó además una tumoración retrocervical y esférica de 79×65 mm con vascularización central, como se puede observar en la figura 1.

Línea temporal

La resonancia magnética nuclear (RMN) describió una tumoración sólida con necrosis que ocupa completamente el cérvix de $8 \times 7,3 \times 7$ cm, con invasión del istmo y del cuerpo uterino con infiltración superficial de la grasa parametrial bilateral, sin infiltración de vagina. No se aprecian adenopatías en rango patológico.

Se realizó además una citología, en cuyo estudio PCR HPV el resultado fue negativo. El estudio citológico cervicovaginal fue positivo para células tumorales malignas, compatibles con linfoma de inmunofenotipo B.

Evaluación diagnóstica

Se realizó después una biopsia de la tumoración cervical, en cuya tinción con hematoxilina-eosina (fig. 2) se reconoce una neoproliferación de estirpe linfóide, con patrón de crecimiento difuso de células de aspecto centroblastico. Se entremezclan haces de colágeno densos, con focos de esclerosis y un aumento de la actividad mitótica. Esta fue informada como linfoma B difuso de células grandes con fenotipo de centro germinal y elevado índice proliferativo Ki-67: 95%.

En el estudio inmunohistoquímico se constataron los siguientes resultados:

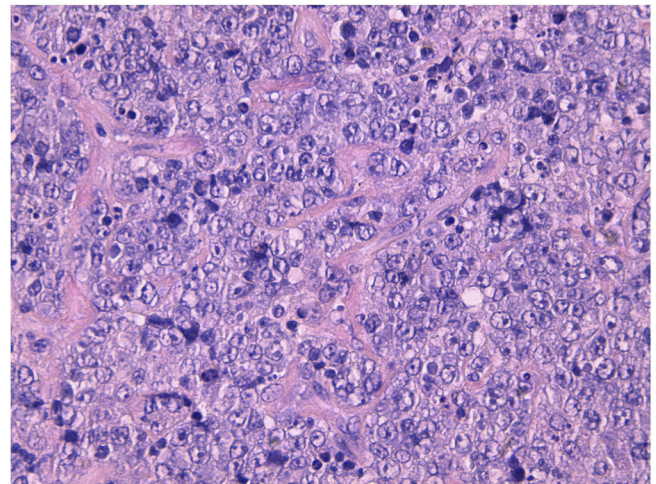


Figura 2 Tinción con hematoxilina-eosina.

- Marcadores positivos: CD20 (como se observa en la fig. 3), BCL2, BCL6, CD10, c-Myc. MUM-1 positivo focal.
- Marcadores negativos: CD5, EBER, CCND1, CD43, CD56, CD3.
- Otros marcadores negativos: panqueratinas (AE1/AE3, CAM 5.2), CK7, CK20, CK5/6, receptores de estrógenos y progesterona, marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina y CD56) y P16.

En la analítica sanguínea, tanto el hemograma como la bioquímica y la coagulación se encontraron dentro de los parámetros normales. A destacar beta2-microglobulina de $2.940 \mu\text{g/l}$ y LDH de 274 UI/l .

Se realizó TAC de tórax y abdomen como estudio de extensión, siendo el resultado negativo.

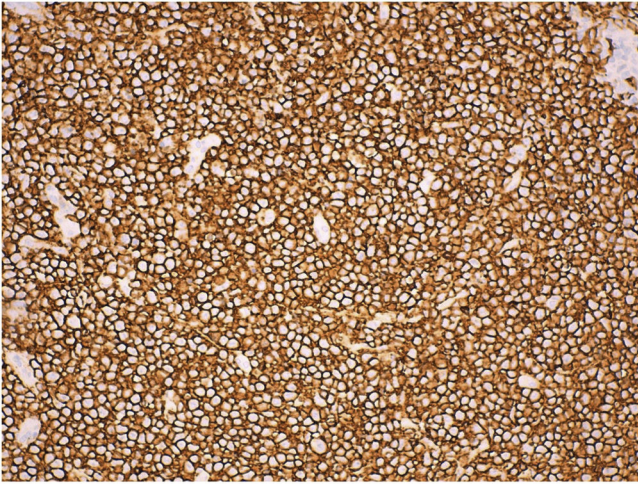


Figura 3 Inmunohistoquímica con positividad muy marcada para CD20.

Intervención terapéutica

Conjuntamente con Hematología, se decidió tratamiento quimioterápico con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) durante 6 ciclos.

Seguimiento y resultados

Tras la finalización del tratamiento se solicitó PET-TC con 8,4 mCi de ^{18}F -FDG en las regiones cervical, torácica, abdominal y pélvica y en las extremidades. Se observó captación de FDG en cuerpo y cérvix uterino, con $\text{SUV}_{\text{max}} = 2,9$ y distribución difusa, que pudo deberse a origen funcional/fisiológico. Presenta puntuación de 3, según la escala de Deauville (SUV_{max} mediastínico y hepático de 2,2 y 3,0, respectivamente), lo que sugiere respuesta metabólica completa. No se constataron otras alteraciones metabólicas en el resto de estructuras anatómicas estudiadas.

En la RMN solicitada también tras tratamiento se visualizó una imagen nodular situada junto al margen derecho del cérvix uterino y por encima del fórnix vaginal derecho, de unos $9 \times 8 \times 5$ mm, en relación con una lesión fibrótica residual al tratamiento. No se identifican otros datos de recidiva o progresión tumoral. Sin alteraciones en el resto del estudio de la región pélvica. No se identificaron otras lesiones en el útero, en el cérvix ni en los espacios parametriales.

En el control clínico dos años después, la paciente se encuentra asintomática y no se identifican otros datos de recidiva o progresión tumoral. Sin alteraciones en la RMN de estudio de región pélvica y sin cambios con respecto a las exploraciones previas.

En el último control, realizado 5 años tras el tratamiento, la paciente se encuentra asintomática. Se le realizan controles analíticos anuales, que son normales.

Discusión

Los síntomas clínicos de este tumor son inespecíficos, y pueden imitar la sintomatología que aparece en otras entidades, como el cáncer de cérvix o el cáncer de endometrio, los

fibromas uterinos, la adenomiosis y la endometriosis. Dentro de estos síntomas, el sangrado vaginal como causa de consulta de nuestra paciente es el más frecuente.

La citología cervical es típicamente negativa o no específica, aunque en nuestro caso ya presentó células tumorales compatibles con linfoma.

El diagnóstico requiere invariablemente una biopsia, que ya diagnostica el linfoma con el subtipo histológico y que además permite la realización del estudio inmunohistoquímico. Es frecuente que se precise más de una biopsia, ya que las muestras superficiales y/o pequeñas pueden ser no representativas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la hiperplasia linfóide asociada a cervicitis crónica, la infiltración leucémica por neoplasia mieloide, el sarcoma granulocítico o el sarcoma mieloide, con las neoplasias de células plasmáticas extramedulares y con los tumores de estirpe epitelial, como el carcinoma epidermoide u otros más infrecuentes, como el melanoma.

El estudio de extensión puede incluir biopsia de médula ósea, TAC de tórax, abdomen y pelvis. La última técnica para evaluar el linfoma es la tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa-18 (FDG-PET), que permite la detección de células tumorales viables, con independencia de su morfología⁸. Esta técnica parece superior en la monitorización del tratamiento, particularmente para distinguir entre tumor residual viable y fibrosis.

El nivel plasmático de LDH es uno de los factores pronósticos individuales que mayor información aporta, por lo que en nuestra paciente fue solicitado y ofreció un resultado levemente elevado, indicándonos un buen pronóstico. Otros marcadores son la $\beta 2$ -microglobulina, que en nuestro caso estaba significativamente elevada, y la actividad proliferativa, valorada por la expresión del anticuerpo monoclonal Ki-67 sobre el núcleo de las células en proliferación, que en nuestra paciente fue del 95%. Otros factores biológicos asociados a una peor evolución son la expresión de BCL-2 y la sobreexpresión de p53.

Actualmente no existe consenso sobre el tratamiento del LNH primario del tracto genital femenino dada su baja incidencia. La quimioterapia con CHOP, como la realizada en nuestro caso, es el tratamiento estándar de los LNH. Se le añade rituximab (R-CHOP) cada 14-21 días⁹.

En la literatura se emplea más frecuentemente la radioterapia (44%), que no fue empleada en nuestro caso, sola o en combinación con cirugía y/o quimioterapia. Existen estudios que consideran la cirugía como la terapia de elección en estadios precoces de linfomas B de células grandes que afectan al cérvix, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento⁷. En el caso de enfermedad localizada no hay evidencia de beneficio con tratamiento adyuvante.

Sin embargo, el tratamiento de elección recomendado en la mayoría de casos es 6 ciclos de R-CHOP con radioterapia adyuvante (45 Gy)¹⁰.

A pesar de la variedad de tratamientos empleados, el pronóstico en general es bueno, con una supervivencia a los 5 años del 73% descrita por Harris et al.¹¹. En la serie de Anagnostoupoloulos et al.¹² no se observó recurrencia en un período de seguimiento medio de 40,5 meses en el 85,2% de las pacientes.

En el diagnóstico de los linfomas del tracto genital femenino, dada la inespecificidad de los síntomas, es

imprescindible la biopsia, y especialmente los marcadores inmunohistoquímicos. Esto además resulta de utilidad en el pronóstico, pues este depende fundamentalmente de un diagnóstico precoz.

Dada la extraordinariamente baja incidencia de linfomas primarios del tracto genital femenino, el tratamiento se basa en reportes de casos, y parece común que el mejor tratamiento resulta de la combinación de radioterapia con el esquema quimioterápico R-CHOP.

Es necesario, por tanto, comunicar los resultados de cada paciente con los diferentes tratamientos realizados, para así poder establecer cuál es el más adecuado en función del estadio, y ofrecer un pronóstico óptimo a las pacientes.

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 y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se ha recibido apoyo financiero para la preparación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E. WHO Classification: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: A clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol*. 2000;13:19–28.
3. NCCN. Guidelines for B-cell Lymphomas V2.2018 [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: https://oncolife.com.ua/doc/nccn/B-Cell_Lymphomas.pdf
4. Korcum AF, Karadogan I, Aksu G, Aralasmak A, Erdogan G. Primary follicular lymphoma of the cervix uteri: A review. *Ann Hematol*. 2007;86:623–30.
5. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Wacker HH. Lymphomas of the female genital tract. A study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1512–20.
6. Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF Jr, Tarraza HM. Satge I primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer*. 1991;68:2023–32.
7. Hilal Z, Hartmann F, Dogan A, Cetin C, Krentel H, Schiermeier S, et al. Lymphoma of the cervix: Case report and review of the literature. *Anticancer Res*. 2016;36:4931–40, <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.11059>.
8. Vadde K, Firshman AJ. Whole body FDG-PET in the evaluation of lymphoma. *Joint Program in Nuclear Medicine 2000* (online) [consultado 15 Nov 2022]. Disponible en: www.med.harvard.edu
9. Zwick C, Murawski N, Pfreundschuh M. Rituximab in high-grade lymphoma. *Semin Hematol*. 2010;47:148–55.
10. Liu L. Treatment outcome for primary cervix large B-cell lymphoma: A clinical analysis of thirty-seven cases. *J Clin Oncol*. 2019;37:e17025.
11. Harris NL, Scully RE. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer*. 1984;53:2530–45.
12. Anagnostopoulos A, Mouzaki 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;6:298–306.