

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Linfoma primario de cérvix: gestación tras tratamiento conservador



Cristina del Valle-Rubido*, Ana Cano-Cuetos, Irene Heras-Sedano,
Victoria Marcos-González, Mónica Alonso-Blázquez y Álvaro Zapico-Goñi

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Cérvix;
Linfoma no Hodgkin;
Preservación fertilidad;
Tratamiento conservador;
Quimioterapia;
Linfoma B difuso de células grandes

KEYWORDS

Cervix;
Non-Hodgkin lymphoma;
Fertility preservation;
Conservative treatment;
Chemotherapy;
Diffuse large B cell lymphoma

Resumen El cérvix representa una rara localización de linfomas, con una incidencia del 0,41-0,6% de linfomas extranodales. El síntoma de inicio suele ser el sangrado vaginal, siendo diagnosticado en biopsia. No existe tratamiento estándar debido a su baja incidencia. La cirugía supone la pérdida irreversible de capacidad reproductiva.

Este caso apoya la posibilidad de un manejo conservador de linfoma primario de cérvix con quimioterapia y RT si la enfermedad está localizada y se desea preservar el potencial genésico de la paciente. Sin embargo, las técnicas de criopreservación de ovocitos, embriones o transposición de tejido ovárico deberían ser planteadas previo al tratamiento, debido al mal pronóstico de este sobre la fertilidad en pacientes jóvenes.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary lymphoma of the cervix: Pregnancy after conservative treatment

Abstract The cervix is a rare localization of lymphomas, with an incidence of 0.41- 0.6% of extranodal lymphomas. The initial symptom is usually vaginal bleeding. Diagnosis is made by biopsy. There is no standard treatment due to the low incidence of this tumor. Surgery causes irreversible loss of reproductive capacity.

We report a case that illustrates the possibility of conservative treatment of primary cervical lymphoma with chemotherapy and radiotherapy in local disease if the patient wishes to preserve her reproductive ability. However, the techniques of ovocyte preservation or embryo or ovarian tissue transposition should be considered before treatment, due to its negative effects on fertility in young women.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los linfomas primarios son una neoplasia de cérvix extremadamente rara. Aproximadamente un 25% de los linfomas malignos aparecen en órganos extranodales, siendo únicamente un 1,5% de aparición en el tracto genital femenino¹.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cristinadelvallelubido@hotmail.com
(C. del Valle-Rubido).

Supone el 0,008% de los tumores cervicales². Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, no tiene un manejo protocolizado. Inicialmente, la cirugía unida a quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) parecía el tratamiento con más éxito, pero cada vez hay más evidencia de que un tratamiento conservador, como en el caso de nuestra paciente, es una opción segura que además permite preservar la fertilidad, especialmente en los casos en que los deseos genésicos de la paciente no se han cumplido.

Caso clínico

Una mujer de 28 años, nuligesta y con antecedentes de tabaquismo, consultó por historia de dispareunia y flujo sanguinolento de 5-6 meses de evolución.

En la exploración ginecológica presentó genitales externos normales, con fondo vaginal izquierdo retraído, cérvix hipertrófico y pétreo, y parametrio izquierdo retraído y nodular, que no llegaba a la pared pélvica. El útero era normal y los anejos no palpables. No presentó síndrome constitucional, otras masas, adenopatías ni hepatoesplenomegalia.

Los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Citología: benigna.
- Colposcopia: vascularización irregular.
- Biopsia de labio anterior y posterior de cérvix: malacoplaquia cervical.
- Serología: negativa para virus de hepatitis B, C, virus de inmunodeficiencia humana y virus de Epstein-Barr.
- Urocultivo: crecimiento de *Proteus* miebris.
- Exudado vaginal: se aisló *Streptococcus*.
- Test de embarazo: negativo.
- Tomografía computarizada (TC) abdominopélvica: cérvix hipertrófico de 9 cm sin otros hallazgos (fig. 1).

Se le realizó conización diagnóstica con asa de diatermia, biopsia endometrial y biopsia de nódulo vaginal. El estudio anatomopatológico mostró, en la pieza de conización, infiltración de todo el corion cervical, desestructurado por una

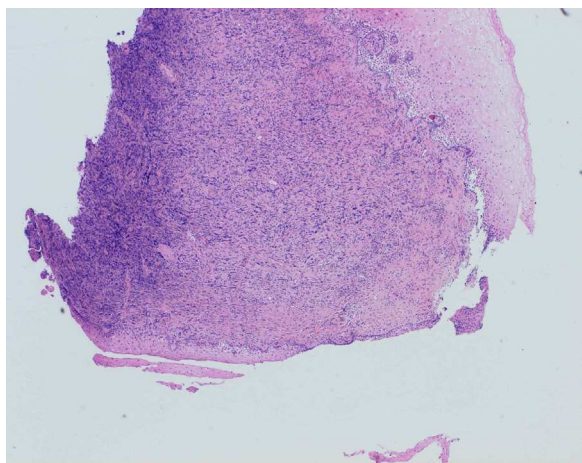


Figura 1 Tumoración pélvica heterogénea en cérvix de 7,5 x 5 cm, sin signos de afectación ganglionar.

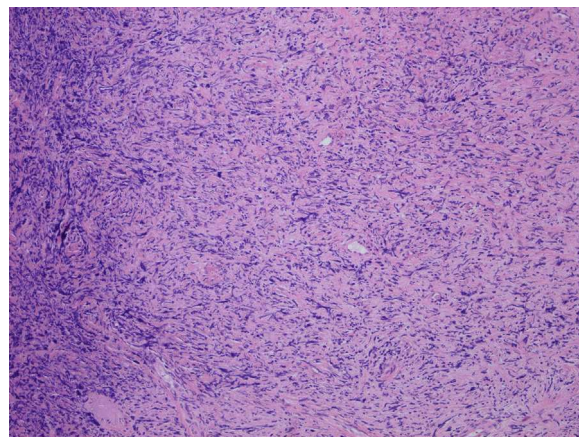


Figura 2 Infiltración de corion cervical, desestructurado por una proliferación neoplásica densamente celular y con alto índice mitótico y atipia citológica intensa.



Figura 3 Proliferación neoplásica con intensa atipia citológica, de límites citoplasmáticos mal definidos.

proliferación neoplásica densamente celular y con alto índice mitótico y atipia citológica intensa, de límites citoplasmáticos mal definidos (figs. 2 y 3), y en otras zonas histiocitos de amplio citoplasma eosinófilo con y gránulos PAS-positivos y núcleo central, compatibles con malacoplaquia (fig. 4). El

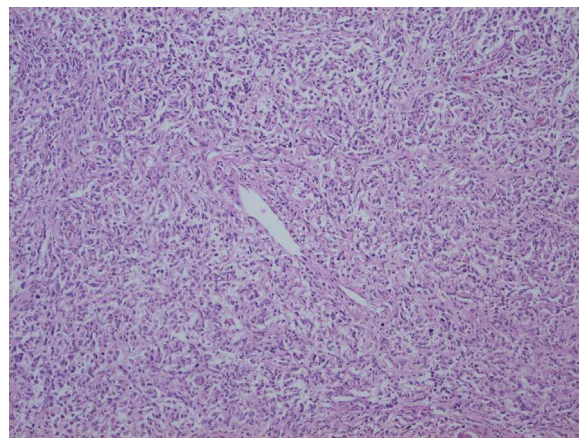


Figura 4 Histiocitos de amplio citoplasma eosinófilo con gránulos PAS-positivos y núcleo central, compatibles con malacoplaquia.

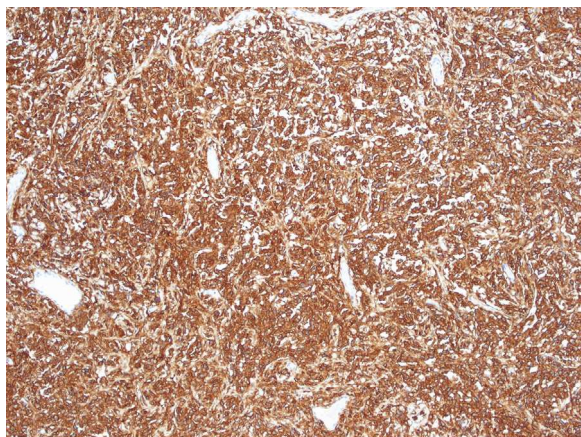


Figura 5 Tejido intensamente positivo a tinción inmunohistoquímica para CD20, mostrando un linfoma B difuso de célula grande.

estudio inmunohistoquímico fue positivo para CD20 (fig. 5), CD45 y CD79a, mostrando un linfoma B difuso de célula grande.

Fue diagnosticada de infiltración por linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes (LBDCG), que se extendía al endometrio y la vagina, y malacoplaquia.

El estudio de extensión no objetivó enfermedad a distancia. Los estudios inmunológicos y hormonales, la serología, hemograma y la bioquímica (incluida LDH) fueron normales. La resonancia magnética (RM) mostró una tumoración pélvica heterogénea en cérvix de 7,5 × 5 cm, sin signos de afectación ganglionar. No se encontró infiltración por linfoma en la biopsia ni aspirado de médula ósea.

Inició tratamiento a cargo del Servicio de Hematología con QT (etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona [EPOCH]) y rituximab y RT. Además, se realizó trasposición de ovarios vía laparoscópica para preservar su fertilidad.

Desde entonces, lleva 10 años libre de enfermedad, con reglas normales. Intentó gestación durante 18 meses, tras lo cual se determinó una baja reserva ovárica. Mediante FIV con ovodonación consiguió embarazo, que resultó ser una gestación ectópica con rotura de trompa, por lo que precisó salpingectomía izquierda.

Discusión

El linfoma primario de cérvix (LPC) es una entidad extremadamente rara. Únicamente el 0,12% de los linfomas no Hodgkin (LNH) se originan en el cérvix³ y solo suponen el 0,08% de los tumores cervicales². El cuello uterino es la localización primaria más frecuente del tracto genital, mientras que el ovario es la localización más típica de metástasis⁴.

La edad media de presentación es 52 años. Se han encontrado pacientes de hasta 89 años⁵, por lo que nuestra paciente es una excepción, con 28 años.

Los síntomas de inicio son sangrado uterino acíclico, descarga vaginal de flujo alterado, dolor abdominal o pélvico, dispareunia e incluso dolor lumbar. Estos síntomas son inespecíficos y pueden simular otras enfermedades, como carcinoma cervical o endometrial, miomas uterinos, adenomiosis o endometriosis⁶. Los síntomas B (fiebre de origen

desconocido, sudoración nocturna o pérdida de peso mayor o igual a un 10% en 6 meses), típicos de LNH, son muy infrecuentes⁵.

Habitualmente, la exploración ginecológica muestra una masa cervical de rápido crecimiento, con comportamiento exofítico, por lo que es necesario evaluar si existe afectación locorregional: de vagina, vejiga urinaria, recto y ganglios linfáticos adyacentes⁶. Así fue el caso de nuestra paciente, que presentó invasión de endometrio y vagina por linfoma.

A pesar de ser una lesión macroscópica de gran tamaño, se origina en el estroma cervical y habitualmente respeta la superficie del cérvix, sin ulcerarla, por lo que la citología (Papanicolaou) no es una prueba fiable para el diagnóstico⁷, siendo positiva únicamente en 40% de los casos⁸. Por esta razón, la biopsia cervical, junto a estudios inmunohistoquímicos, es indispensable para el diagnóstico.

Los linfomas de células B constituyen la mayoría de los linfomas uterinos, siendo el subtipo más frecuente el difuso de células grandes (56%), seguido por el linfoma folicular (15%)⁵.

Las técnicas de inmunohistoquímica son de gran importancia para filiar el origen de la neoplasia⁹, siendo los marcadores fenotípicos de células B: CD20, LCA, L26 y BCL6. Los marcadores de células T (CD3, CD4, CD45RO, CD30, y BCL2) en estos casos serán negativos. El índice de proliferación Ki67 suele ser elevado¹⁰.

El estudio por imágenes es indispensable en el LPC. La RM es la técnica de imagen más efectiva para la evaluación del cérvix. La apariencia del linfoma cervical es de masa voluminosa con origen en el cérvix. Al contrario del carcinoma cervical, la mucosa suele estar intacta y la masa tiene baja intensidad de señal en T1⁶.

La tomografía axial computarizada (TC) es la técnica de elección para el estudio de extensión. Permite diseñar un régimen terapéutico y realizar seguimiento de la respuesta al tratamiento. Dada la naturaleza exofítica del tumor, permite valorar la afectación de la vagina, la vejiga, el recto y los ganglios linfáticos⁶.

La técnica más novedosa para valorar LPC es tomografía de emisión de positrones marcada por fluorodeoxiglucosa-18 (PET-FDG), que detecta células tumorales viables. El trazador se concentra en tejido neoplásico, lo que permite su identificación. Esta técnica se está evaluando para la estadiación, la monitorización del tratamiento y la detección de recurrencias de la enfermedad⁶. Su sensibilidad es comparable con la TC, aunque la PET-FDG parece superior en la monitorización de tratamiento¹¹.

Otras pruebas que se deben considerar dentro del estudio de extensión son: exploración física buscando adenopatías aumentadas de tamaño, radiografía de tórax, biopsia y aspirado de médula ósea.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otros tumores cervicales: carcinoma de células escamosas (especialmente de tipo «bulky» o «cérvix en tonel»), mioma cervical, sarcoma cervical y carcinoma de células pequeñas^{4,8}. Además, es importante reseñar otras 2 entidades que están íntimamente relacionadas con el linfoma de cérvix, que pueden confundirse fácilmente con él o ser sus precursoras: la malacoplaquia y las lesiones linfomatoideas (LL) primarias de cérvix.

La malacoplaquia es una rara enfermedad granulomatosa que normalmente ocurre en el tracto urinario, pero que ha sido hallada en otros órganos, incluido el tracto

gastrointestinal, el sistema nervioso central, el tracto genital femenino y la lengua. Se caracteriza por placas y nódulos de coloración amarillo-pardusca, y está formada, histológicamente, por capas de histiocitos con inclusiones ácido Schiff positivas y cuerpos de Michaelis-Gutmann (patognomónicos). La malacoplaquia del tracto genital femenino suele comenzar con sangrado vaginal. Nuestra paciente inicialmente fue diagnosticada de malacoplaquia cervical por la citología. Está documentada la coexistencia de esa entidad con otras lesiones, como carcinoma o tuberculosis, pero nunca se ha reportado la malignización de esta enfermedad¹². Sin embargo, hemos encontrado otro caso de asociación con LNH de localización en el tracto genital femenino. Considerando la extraña presencia de estas 2 entidades en la vagina, es improbable que esta asociación sea coincidencia, por lo que surge la posibilidad de que sea una reacción al linfoma o una patogénesis común a ambas entidades, como por ejemplo inflamación crónica predisponente¹³.

Por otra parte, las LL de cérvix son aquellas con histología similar al LBDCG pero que no presentan masa cervical en la exploración ginecológica ni en las técnicas de imagen y se encuentran en la superficie cervical, pudiendo ser diagnosticadas por citología. Se ha encontrado su asociación a infecciones crónicas localizadas en cérvix (como Chlamydia o virus de papiloma humano) o sistémicas (como mononucleosis). Aunque histológicamente tiene los criterios diagnósticos de LBDCG, los casos reportados en la literatura que no recibieron tratamiento tuvieron una regresión espontánea o en respuesta a antibióticos, por lo que puede ser considerada una neoplasia benigna. Por lo tanto, ante un caso de LBDCG de cérvix, en mujeres jóvenes (edad media 25 años), superficial y sin diseminación en estudio de extensión, es juicioso instaurar tratamiento expectante y seguimiento exhaustivo¹⁴⁻¹⁶. Este no es el caso de nuestra paciente, que presentó enfermedad tipo bulky y diseminación a la vagina y el endometrio.

En la actualidad, no existe tratamiento estándar establecido para los LPC, debido a que no hay grandes series publicadas, por su baja incidencia. Tradicionalmente, la cirugía se utilizó como abordaje terapéutico, asociado habitualmente a RT pélvica o QT. Sin embargo, cada vez hay más datos que apoyan el tratamiento conservador con QT con o sin RT, mientras que la cirugía debería limitarse a propósitos diagnósticos⁷. La QT puede ser suficiente para el tratamiento, especialmente en pacientes jóvenes con deseos genésicos, ya que permite preservar la fertilidad. La QT tiene el potencial de ser efectiva en estadios avanzados, en LNH de riesgo intermedio y alto, y de erradicar las micrometástasis en casos de enfermedad localizada, sin toxicidad irreversible para la función gonadal¹⁷. Se pueden obtener excelentes resultados en pacientes con enfermedad bulky con QT aislada. La cirugía clásica de histerectomía total con salpingooforectomía bilateral puede constituir un sobretratamiento de la enfermedad⁷. El uso de QT en lugar de RT permite preservar la función ovárica y prevenir y controlar micrometástasis¹⁸.

Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona (CHOP) es el régimen quimioterápico más utilizado. Nuestra paciente recibió ciclos de EPOCH y rituximab y RT pélvica. Rituximab es el primer anticuerpo anti-CD20, utilizado para linfomas de células B, y es aceptado con parte de este

régimen, ya que mejora las tasas de respuesta y la supervivencia⁵.

La infertilidad es una preocupación de las pacientes con LNH, especialmente las jóvenes con expectativas genésicas incumplidas. CHOP presenta menos del 20% de riesgo de causar infertilidad permanente¹⁹. El impacto de rituximab sobre la fertilidad es incierto por el momento. Las opciones de preservación de la fertilidad deben ser discutidas con las pacientes antes del tratamiento.

La criopreservación embrionaria es la técnica estándar, con mayor tasa de éxito que la preservación de ovocitos. La criopreservación de tejido ovárico está en fase experimental. Los datos sobre supresión ovárica con análogos o antagonistas de GnRh de los que disponemos en este momento son conflictivos¹⁹.

Si queremos preservar la función gonadal, además de la reproductiva, podemos considerar la trasposición de ovarios, como se realizó a nuestra paciente. La tasa de éxito es únicamente del 50%, debido fundamentalmente a la remigración ovárica, isquemia o dispersión de la radiación¹⁹. Nuestra paciente conservó su función gonadal, con reglas normales hasta el momento actual, aunque se determinó una baja reserva ovárica, por lo que tuvo que recurrir a técnicas de reproducción asistida con óvulos de donante.

Por lo tanto, si queremos preservar la fertilidad debemos plantearnos criopreservación de embriones con QT aislada y añadir trasposición de ovarios si se va a utilizar RT, lo que puede permitir preservar también la función gonadal.

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 y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agaoglu FY, Fayda M, Dizdar Y, Basaran M, Yazar A, Darendeliler E. Primary uterine lymphoma: Case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:88–9.
2. Carr I, Hill AS, Hancock B, Neal FF. Malignant lymphoma of the cervix uteri: Histology and ultrastructure. *J Clin Pathol.* 1976;29:680–6.
3. Chorlton I, Kanei Jr RF, King FM, Norris HJ. Primary malignant reticulo-endothelial disease involving the vagina, cervix and corpus uteri. *Obstet Gynecol.* 1974;44:735–48.

4. Sandvei R, Lote K, Svendsen E, Thunold S. Successful pregnancy following treatment of primary malignant lymphoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1990;38:128–31.
5. Upanal N, Enjeti A. Primary lymphoma of the uterus and cervix: Two case reports and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51:559–62.
6. Hamid AB, Wastie ML. Primary non-Hodgkin' lymphoma presenting as a uterine cervical mass. *Singapore Med J.* 2008;49:e73–5.
7. Garavaglia E, Taccagni G, Montoli S, Panacci N, Ponzoni M, Frigerio L, et al. Primary stage I-IIIE non-Hodgkin' lymphoma of uterine cervix and upper vagina: Evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol.* 2005;97:214–8.
8. 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.
9. Dhimes P, Alberti N, de Agustin P, Tubio J. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix: Report of a case with cytologic and immunohistochemical diagnosis. *Cytopathology.* 1996;7:204–10.
10. Semczuk A, Skorma D, Korobowicz E, Balon B, Rechberger T. Primary non-Hodgkin' lymphoma of the uterine cervix mimicking leiomyoma: Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2006;202:61–4.
11. Delbeke K. Oncological applications of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999;40:591–603.
12. Yousef GM, Naghibi B. Malakoplakia outside the urinary tract. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:297–300.
13. Skinnider BF, Clement PB, MacPherson N, Gascoyne RD, Viswanatha DS. Primary non- Hodgkin lymphoma and malakoplakia of the vagina: A case report. *Hum Pathol.* 1999;30:871–4.
14. Dyer M, Ye H, Isaacson P. Primary lymphoma-like lesions of the uterine cervix; sheep in wolve' clothing. *Br J Haematol.* 2011;153:786–99.
15. Parnis J, Camillieri D, Babic D, DeGaetano J, Savona-Ventura C. Lymphoma of the cervix. *Case Report Haematol.* 2012;2012:326127.
16. Ramalingam P, Zoroquiain P, Valbuena JR, Kemp B, Medeiros J. Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of the uterine cervix. *Ann Diag Path.* 2012;16:21–8.
17. Lorusso D, Ferrandina G, Pagano L, Gagliardi ML, Scambia G. Successful pregnancy in stage IE primary non-Hodgkin' lymphoma of uterine cervix treated with neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery. *Oncology.* 2007;72:261–4.
18. Szantho A, Balega J, Csapo Z, Sreter L, Matolcsy A, Papp Z. Primary non- Hodgkin lymphoma of the uterine cervix successfully treated by neoadjuvant chemotherapy: Case report. *Gynecol Oncol.* 2003;89:171–4.
19. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of clinical recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2917–31.