

Linfoma no Hogdkin primario de ovario y su respuesta a la terapia monoclonal: reporte de un caso en el Hospital “Carlos Andrade Marín”

JENNY DEL CARMEN VELA-CHULDE^{1*}, MAGALY JANETH PAUCAR-GONZÁLEZ² Y RICARDO ERNESTO TIXI-RAMÍREZ³

¹Posgrado de Oncología Clínica, Universidad San Francisco de Quito; ²Unidad de Patología, Hospital Carlos Andrade Marín; ³Servicio de Oncología Clínica Hospital de la Policía Nacional. Quito, Ecuador

RESUMEN

Introducción: Entre las patologías del ovario, los linfomas representan el 1.5% y, de todas las histologías, el linfoma no Hodgkin (LNH) inmunofenotipo B corresponde al 0.5%. **Caso clínico:** Presentamos un caso de una paciente asintomática en la que en un chequeo ginecológico incidentalmente se documentó una masa anexial, fue sometida a una laparotomía, con toma de muestra que fue informada por el Servicio de Histopatología como un linfoma. Se complementaron estudios para definir si se trataba de un linfoma primario en ovario o secundario y descartar enfermedades inmunosupresoras. Recibió quimioterapia con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La respuesta al tratamiento fue satisfactoria y se planificaron controles. En el diagnóstico diferencial de una masa en ovario de crecimiento rápido se debe sospechar una entidad linfoproliferativa, ya que el pronóstico mejora en etapas tempranas, además estos son quimiosensibles y con la utilización de anticuerpos monoclonales la supervivencia ha mejorado.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin. Anticuerpos monoclonales.

ABSTRACT

Introduction: Among ovarian pathologies, lymphomas represent 1.5%, and all histologies immunophenotype B non Hodgkin lymphoma corresponds 0.5%. **Clinical case:** We present a case in which the

Correspondencia a:

*Jenny del Carmen Vela-Chulde
Honorato Vásquez 1362 y Ramón Egas
El Dorado, Quito, Pichincha
EC 170103, Ecuador
E-mail: janey1520@hotmail.com

Recibido para su publicación: 15-04-2016
Aceptado para su publicación: 05-05-2017

patient had no symptoms; incidentally, in a gynecological control, clinical detected adnexal mass, and the patient was submitted to a laparotomy. Pathology Department performed immunohistochemistry test and reported lymphoma. Studies were supplemented to define whether it was a primary or a secondary ovarian lymphoma and to discard immunosuppressive diseases. The patient received chemotherapy R-CHOP protocol (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone). The answer was satisfactory and controls was planned. Conclusions: In the differential diagnosis of ovarian mass, rapid growth should be suspected in a lymphoproliferative entity, because in early stages the prognosis is better; besides, lymphomas are chemosensitive and the use of monoclonal antibodies has improved survival. (J CANCEROL. 2017;4:36-40)

Corresponding author: Jenny del Carmen Vela-Chulde, janey1520@hotmail.com

Key words: Non Hodgkin lymphoma. Chemotherapy. Monoclonal antibodies.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son tumores poco frecuentes en el ovario y constituyen el 1.5% como primario; en procesos linfoproliferativos diseminados secundariamente al ovario corresponden al 7%¹. De entre todas las patologías que afectan al ovario, los linfomas no Hodgkin corresponden al 0.5%². El linfoma de células B grandes (LBDCG) es un LNH de fenotipo B de gran agresividad. Representa el 80% de los linfomas agresivos y el 30-35% de todos los LNH en el adulto³. En un tercio de los pacientes se presenta en estadios localizados (I-II), en forma de una masa ganglionar o extraganglionar con crecimiento rápido, acompañada o no de síntomas B. El 66% restante se presenta en estadios diseminados (III-IV)^{4,5}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años de edad, sin antecedentes clínicos de importancia, sometida a histerectomía simple por miomatosis uterina un año antes. Acudió asintomática a control ginecológico, en el cual ecográficamente se detectó una lesión tumoral en anexo derecho; al examen físico había dolor discreto a la palpación profunda en fosa ilíaca derecha, se palpó una masa pélvica derecha móvil blanda. En el examen ginecológico, genitales ex-

ternos normales; al tacto vaginal se palpó una masa en anexo derecho, irregular, dolorosa, parametrios libres. Analítica sanguínea normal, con marcadores tumorales CA 125 elevado (de 87 U/ml) y lactato deshidrogenasa (LDH) normal. Posteriormente se planificó una laparotomía exploradora y se realizó una ooforectomía bilateral; en los hallazgos quirúrgicos se documentaron adherencias de epiplón a pared abdominal, una masa anexial derecha de aproximadamente 8 cm de aspecto cerebroide, dura, que en el estudio transoperatorio fue positiva para malignidad, en ovario izquierdo se encontró quiste hemorrágico de aproximadamente 2 cm y un quiste simple paraovárico. El estudio patológico del ovario derecho reportó parénquima ovárico reemplazado por una neoplasia linfoide (Figs. 1-4). Los resultados del estudio de inmunohistoquímica fueron: antígeno común leucocitario (LCA), CD19, CD20, CD79, bcl-2, positivo en células tumorales y Ki 67:80%, a favor de un LNH de células B de ovario, CD20+ (Tablas 1 y 2).

EVOLUCIÓN

Se complementaron estudios, entre ellos una tomografía axial computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, que descartó adenopatías o hepatoesplenomegalias. Se estadificó como un

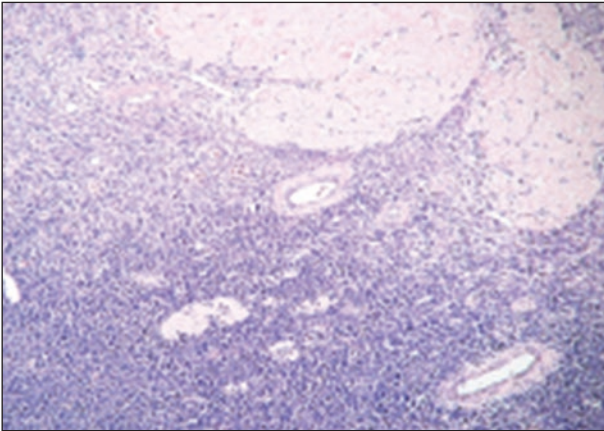


Figura 1. Coloración hematoxilina-eosina 2.5x. Parénquima ovárico con infiltración neoplásica de estirpe linfoide.

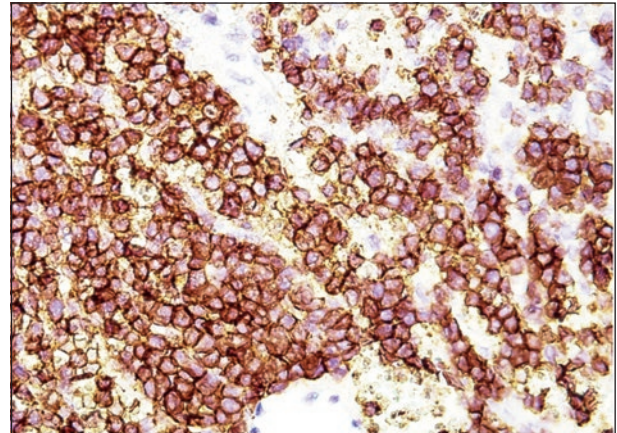


Figura 4. Inmunohistoquímica CD20. Inmunorreacción positiva.

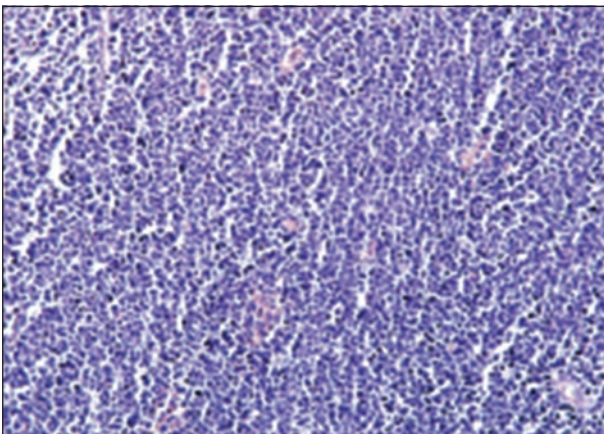


Figura 2. Coloración hematoxilina-eosina 20x. Infiltración neoplásica linfoide.

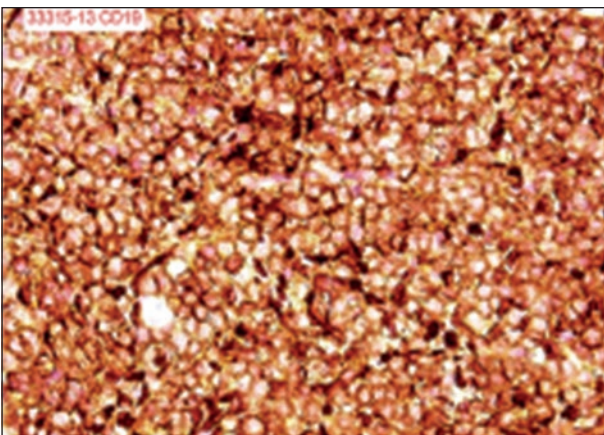


Figura 3. Inmunohistoquímica CD19. Inmunorreacción positiva.

Tabla 1. Marcadores tumorales

Marcadores tumorales	Resultado
CA 125	87 U/ml
AFP	3.1 ng/ml
B-HCG	0,05 mIU/ml
ACE	3.13 ng/ml
LDH	125 UI/L

ACE: antígeno carcinoembrionario; AFP: alfa-fetoproteína; B-HCG: gonadotropina coriónica beta-humana; LDH: lactato deshidrogenasa.

Tabla 2. Tinciones de inmunohistoquímica

Inmunohistoquímica	Resultado
LCA	Positivo
CD19	Positivo
CD20	Positivo
CD79	Positivo
Bcl-2	Positivo
Ki 67	80.00%

LCA: antígeno común leucocitario.

estadio IEA. Se planificó administración de protocolo de quimioterapia con R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab) durante ocho ciclos. No se evidenció toxicidad al tratamiento, con respuesta completa posterior al mismo. Se decidió iniciar el seguimiento con controles.

DISCUSION

El LNH de células B primario de ovario es una entidad poco frecuente que representa el 0.5% de todos los LNH y el 1% de las neoplasias de ovario¹.

En la investigación de una masa anexial cabe destacar que el diagnóstico diferencial se debe realizar entre: tumores inmaduros de células germinales, sarcomas granulocíticos que se han descartado por no haber elevado marcadores como ACE, B-HCG y AFP. En los carcinomas serosos papilares, en el estudio patológico se enfatizaría el componente sólido típico de estas neoplasias, que no se reportó en nuestra patología; al tratarse de una metástasis, el comportamiento es más bien bilateral con clínica de la lesión primaria, que representan un 6% de de los tumores ováricos frecuentemente asociados a tumores primarios gastrointestinales (tumor de Krukemberg), de mama, vía biliar, endometrio y linfomas³.

El linfoma primario de ovario ha sido una entidad cuestionada, ya que anteriormente se consideraba que el ovario normal no poseía tejido linfoide; sin embargo, se han encontrado cúmulos linfoides benignos y linfocitos dispersos entre el estroma y los folículos ováricos^{6,7}.

Los síntomas B (fiebre, sudoración profusa nocturna y pérdida peso) acontecen en un 30% de las pacientes. Se trata de una enfermedad agresiva clínicamente, pero curable con tratamiento adecuado. La recomendación es escisión quirúrgica, quimioterapia y radioterapia opcional⁸. No se ha definido con certeza cuál es la duración de esta evolución clínica prolongada⁷.

Se deberán considerar los criterios de Fox y Langley: 1) en el momento del diagnóstico el linfoma debe estar confinado al ovario y no existir evidencia de enfermedad sistémica, 2) la sangre periférica y la médula ósea no deben tener células anormales y 3) las lesiones inflamatorias diseminadas deben

presentarse meses después de la presentación en ovario⁹, criterios que se cumplían en este caso.

Los linfomas primarios de ovario no tienen un sistema específico de estadificación y se ha empleado el sistema Ann Arbor o el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). El sistema Ann Arbor fue diseñado para linfoma de Hodgking y el sistema FIGO se aplica para tumores ováricos de origen epitelial^{10,11}. Este caso se estadificó según el sistema Ann Arbor como etapa IEA (afectación en una sola estructura, extralinfática, sin síntomas B) y según el sistema FIGO se clasificó como linfoma etapa IA (afección de un ovario). El linfoma de ovario es en un 96% de tipo B; el linfoma difuso de células grandes es el tipo histológico más frecuente¹². Según el índice pronóstico internacional, la paciente presentaba un factor clínico de riesgo bajo (edad menor de 60 años, LDH normal, etapa menor a II, ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group-performance status] cero y afección extranodal en un solo órgano), con probabilidad de supervivencia del 75% a lo cinco años¹³.

El uso de anticuerpos monoclonales se ha convertido en un estrategia terapéutica cuyas finalidades son: 1) la estimulación de la respuesta inmunitaria del huésped frente a células tumorales, 2) la interferencia del crecimiento y diferenciación de las células tumorales mediante bloqueo de factores de crecimiento y sus receptores y 3) la formación de inmunoconjugados con mayor actividad antitumoral mediante la unión de agentes citotóxicos, radioisótopos o toxinas¹⁴. El rituximab que ha sido el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1997, indicado para pacientes con LNH de bajo grado folicular, refractario o en recaída¹⁵. Las indicaciones actuales de su uso en LNH incluyen: pacientes con LNH folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab,

monoterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV resistentes a la quimioterapia o que están en su primera o segunda recaída, combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) en el tratamiento de los pacientes con LNH difuso de células grandes B CD20 positivas¹⁶.

En nuestro caso la paciente, después de ocho 8 ciclos de tratamiento, se encuentra en respuesta clínica.

CONCLUSIONES

Los linfomas de ovario primarios son entidades poco frecuentes y de difícil diagnóstico que responden a tratamiento citostático. Su diagnóstico debe tenerse presente ante tumoraciones ováricas de rápido crecimiento unilateral y heterogéneas. Se recomienda el tratamiento quirúrgico y posteriormente el tratamiento combinado con rituximab, lo que mejora el tiempo de supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghadyalpatil N, Chandrasekar R, Snehalatha D, et al. A case of primary ovarian lymphoma with autoimmune hemolytic anemia achieving complete response with Rituximab-based combination chemotherapy. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32(4):207-10.
2. Yildirim Y. Primary ovarian large B-cell lymphoma in patient with juvenile rheumatoid arthritis treated with low dose Methotrexate. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(1):249-52.
3. Abulhaj Martínez M, Alayón Hernández N, Sotelo Avilés R, et al. Linfoma B difuso de células grandes en ovario: presentación de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013;78(1):64-7.
4. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:S8-12.
5. DiSaia PhJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology.* 7th ed Elsevier Health Sciences, Mosby, 2007; pp 393.
6. Indumati A, Reena N. Primary ovarian lymphoma: report of cases and review of literature. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:825-7.
7. Rosas Alejandro. Linfoma primario de ovario con afectación a sistema nervioso central. *Cir Ciruj.* 2008;76(6):523-8.
8. Fernández García S, Bango Álvarez C, Corrales Canel B, et al. Linfoma primario de ovario. *Prog Obstet Ginecol* 2013;56:432-5.
9. Fox H, Langley FA. *Tumours of Ovary.* London: Heinemann; 1976. p 293.
10. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO Staging classification a clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancer. FIGO committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Aug;70(2):209-62.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds.) World Health Organization classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
12. Tang QL, Yang KZ, Liu WP, et al. A clinicopathologic analysis of primary ovarian non Hodgkin's lymphoma. *Sichuan Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006; 37:641-3.
13. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma, International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
14. Carreras M.J. et all, Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de cáncer: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/carreras.pdf>
15. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti CD20 monoclonal antibody in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90:2188-95.
16. Mabthera International Product Monography. 5 ed. Roche Pharmaceuticals. Hoffman-La Roche Ltd. Basel, Switzerland; 2004.