

Gynecological lymphomas

Linfomas ginecológicos

Evelin Pinto*, Sandra Batista**, Cátia Lourenço*, João Gonçalves***, Graça Ramalho****
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

Abstract

Female genital tract lymphomas are rare and, therefore, clinically difficult to recognize. The majority represents secondary involvement from systemic disease, but they may also be primary cancers mimicking other gynecological malignancies. The authors, hereby, present three cases of gynecological lymphoid neoplasms. Surgery is important for establishing the diagnosis through biopsies. The prognosis depends on histology and extent of disease and treatment should be individualized.

Keywords: Lymphomas; Ovaries; Uterus; Gynecological neoplasms.

INTRODUÇÃO

Os linfomas são tumores malignos com origem nas células do sistema imunitário, os linfócitos. Constituem um grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas distintas, tendo-se desenvolvido, ao longo dos anos, múltiplos sistemas de classificação. Os sistemas de classificação mais antigos basearam-se na arquitectura e aparência citológica das células neoplásicas. Morfológicamente, os linfomas foram, assim, divididos em duas categorias: Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas não-Hodgkin (LNH)¹. No entanto, o desenvolvimento de outras técnicas de diagnóstico permitiram reconhecer que estas entidades não podem ser distinguidas entre si só pela morfologia. O sistema de classificação actualmente usado é o da Organização Mundial de Saúde de 2008, integra características imunofenotípicas, genéticas e clínicas, e agrupa as neoplasias linfóides conforme a sua origem em células precursoras de linfócitos ou em linfócitos maduros B ou T².

Os linfomas do aparelho genital feminino são muito raros e, por isso, de reconhecimento clínico difícil³⁻⁸. Os autores apresentam três casos clínicos de neoplasias ginecológicas linfóides, todos LNH, com origem em linfócitos B, que mimetizaram a apresentação clínica de outras neoplasias ginecológicas.

CASOS CLÍNICOS

Caso I: Doente de 51 anos de idade, em menopausa, com tumefacção anexial bilateral de dimensões crescentes, assintomática. Ao exame ginecológico apresentava útero pouco móvel e lesão endurecida no fundo de saco vaginal posterior. Na ecografia ginecológica e TC pélvica identificava-se útero com 92x46x30mm, com fibromioma subseroso de 16mm; formação cística complexa anexial direita, medindo 77mm; imagem cística complexa anexial esquerda com 36mm. Tinha CA 125 normal e citologia cervico-vaginal negativa para malignidade. Na laparotomia exploradora constatou-se presença de útero aumentado de tamanho, deformado por vários nódulos, o maior subseroso, liso e nacarado, com cerca de 7cm, adjacente à trompa esquerda; ovário direito com 4cm de diâmetro, de superfície lisa, nacarada e amolecida; ovário esquerdo aparentemente normal. Procedeu-se a colheita de lavado peritoneal para exame citológico, que foi negativo, e histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral. O diagnóstico definitivo foi de LNH folicular, B, envolvendo o corpo uterino e, por continuidade, a trompa esquerda e o ovário direito, com imunoreactividade para CD20. Os exames complementares de diagnóstico revelaram volumosos conglomerados a nível abdominal, atingimento pulmonar e da medula óssea – estágio clínico IVA de Ann Arbor, FLIPI, 3 (Follicular Lymphoma International Prognosis Index). Instituiu-se regime de quimioimunoterapia combinada, R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e rituxi-

*Interna Complementar de Obstetrícia e Ginecologia

**Assistente de Obstetrícia e Ginecologia

***Assistente Graduado de Obstetrícia e Ginecologia

****Chefe de Serviço de Obstetrícia e Ginecologia

mab), 8 ciclos; subsequentemente, para consolidação, radioterapia e transplante autólogo de células hematopoiéticas. Actualmente, no quinto ano de seguimento apresenta remissão completa da doença.

Caso II: Doente de 55 anos de idade, em menopausa, com células atípicas de significado incerto na citologia cervico-vaginal (ASC-US). Ao exame ginecológico apresentava colo uterino volumoso, deformado por uma neoformação de superfície regular, mas consistência endurecida e pouco móvel, prolongando-se para o corpo uterino. Efectuou-se biopsia do endocolo que foi insuficiente para diagnóstico. Em ecografia ginecológica o útero, com 117x87x98mm, tinha endométrio fino e dois miomas subserosos, um do colo/istmo uterino com 65x59mm e outro localizado na parede posterior com 27x22mm. Aguardando a realização de exames subsidiários, a doente desenvolveu um quadro de insuficiência renal aguda obstrutiva, por compressão extrínseca da porção distal dos ureteres, tendo sido colocados cateteres duplo J. Suspeitando-se de patologia miomatosa foi proposta laparotomia exploradora. Intraoperatoriamente constatou-se útero aumentado de tamanho, de superfície lisa e consistência dura, com neoformação envolvendo o terço inferior do corpo, istmo e colo uterinos, de consistência pétrea e com atingimento dos paramétrios; bexiga aderente ao útero com área irregular dura na serosa vesical; adenopatia com cerca de 4cm no trajecto dos vasos pélvicos esquerdos. Procedeu-se a biopsia excisional de lesão do peritoneu vesical e da adenopatia. O diagnóstico histológico foi de LNH difuso de grandes células, B, CD20+, correspondente a um estágio IIE na classificação de Ann Arbor, IPI, 1 (International Prognosis Index). Instituiu-se regime de quimioimunoterapia combinada, R-CHOP, 6 ciclos. Ao quarto ano de seguimento, persiste uma massa uterina postero-lateral direita, medindo 37x34x15mm, condicionando ureterohidronefrose, marcada redução do parênquima renal ipsilateral e exclusão funcional do mesmo, mas os restantes exames, incluindo PET, são compatíveis com remissão completa da doença.

Caso III: Doente de 19 anos de idade, nuligesta. Recorreu ao Serviço de Urgência por dor na fossa ilíaca esquerda associada a um maior número de dejeções, não diarreicas, hipersudorese de predomínio nocturno, dispneia, astenia e anorexia com duas semanas de evolução. Na palpação abdominal e exame ginecológico destacava-se massa pélvica de consistência dura, ocupando o hipogastro e fossas ilíacas até cerca de 5cm acima da sínfise púbica. Os exames imagiológicos re-

velaram volumosas massas peritoneais, sugestivas de implantes peritoneais, indissociáveis dos ovários, e volumosas adenopatias retroperitoneais e da cadeia aórtica. Apresentava derrame pleural bilateral que foi punccionado (1200mL). Em ecografia ginecológica observava-se útero com 10,1x2,7x3,8mm, com cavidade uterina virtual e cavidade abdomino-pélvica ocupada por volumosa massa sólida multinodular. Sendo difícil individualizar com segurança os ovários, não pareciam existir alterações dos mesmos. Apresentava CA125 3614U/mL e LDH 1752U/L. Atendendo, assim, ao aspecto incaracterístico das massas nodulares, foi decidido realizar laparoscopia diagnóstica. A cavidade abdominal encontrava-se recoberta por epíplon difusamente espessado. Existia um nódulo com 1,5cm na parede anterior do peritoneu parietal; na área anexial esquerda, uma neoformação de aspecto nacarado. Foram efectuadas biopsias múltiplas. O exame histológico revelou tratar-se de Linfoma de Burkitt. A avaliação pré-tratamento permitiu excluir envolvimento do SNC e da medula óssea e a doente foi tratada com quimioterapia, BFM 95 (Berlin-Frankfurt-Munster), 5 ciclos, com remissão completa e sem evidência de recorrência aos 7 anos de seguimento.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica dos LNH é muito variável, dependendo do tipo de linfoma e das áreas acometidas. Até 40% dos doentes com LNH, sobretudo com histologias agressivas ou altamente agressivas, envolvimento hepático e extra-ganglionar, apresentam sintomatologia sistémica, sintomas B (febre, perda de peso, suores nocturnos)⁹.

O acometimento do aparelho genital feminino por linfomas pode ocorrer sob três formas. A forma mais comum corresponde ao envolvimento incidental no contexto de um linfoma generalizado (cerca de 20% das doentes com linfoma). A outra forma pode ser a apresentação de um linfoma disseminado até então desconhecido (0,3%). A maioria destes doentes tem envolvimento ganglionar oculto cuja tradução clínica ocorre num curto espaço de tempo após a sua descoberta. A terceira apresentação é a de linfoma primário dos órgãos genitais femininos, portanto, de localização extraganglionar, constituindo 0,1 a 0,2% dos linfomas. Uma excepção ocorre em áreas onde o linfoma de Burkitt é endémico, sendo responsável por mais de metade dos tumores ováricos em doentes jovens. Nesta ter-

QUADRO I. LINFOMAS: SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE ANN ARBOR¹¹

Estádio I	Atingimento de uma única cadeia ganglionar (I) ou atingimento localizado de um único órgão/localização extralinfática (I _E)
Estádio II	Atingimento de duas ou mais cadeias ganglionares do mesmo lado do diafragma (II) ou com atingimento localizado de um único órgão/localização extralinfática contígua do mesmo lado do diafragma (II _E)
Estádio III	Atingimento de cadeias ganglionares dos dois lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo atingimento localizado de um órgão/ localização extralinfática relacionada (III _E) ou atingimento do baço (IIIS) ou de ambos (III _{E,S}).
Estádio IV	Atingimento difuso (multifocal) de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem atingimento ganglionar associado, ou atingimento isolado de um órgão extralinfático com atingimento ganglionar à distância (não regional).

Cada estágio deve ser dividido em A e B, de acordo com a ausência ou presença de sintomas gerais (febre, suores nocturnos, perda de peso >10% nos seis meses que precederam o diagnóstico), respectivamente

ceira forma de apresentação dos linfomas, o colo do útero é, habitualmente, a localização mais frequente. A clínica é inespecífica, podendo revelar-se por hemorragia vaginal anómala ou sintomas condicionados por efeito de massa. Portanto, os linfomas ginecológicos podem mimetizar a apresentação clínica de outras neoplasias ginecológicas e são de reconhecimento clínico difícil. Apesar de aparentemente localizados, primários do útero e/ou ovários, sugere-se que devem ser sempre tratados como uma manifestação local de uma doença sistémica³⁻⁸.

A faixa etária afectada tem a ver com o tipo histológico do linfoma. Os linfomas que mais frequentemente envolvem os órgãos genitais femininos são, nos países ocidentais, o linfoma difuso de grandes células B (mais frequentemente na faixa etária dos 35-45 anos de idade) e o linfoma folicular, numa idade mais tardia. O linfoma de Burkitt endémico tipicamente afecta crianças dos cinco aos dez anos de idade. A variante esporádica ocorre geralmente em adultos jovens. Representa 30% dos linfomas pediátricos e <1% dos LNH

QUADRO II. ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL – LNH FOLICULAR (FLIPI)¹²

- Idade >60 anos
- DHL com níveis acima do normal
- Hemoglobina <12g/dL
- Estádio III ou IV Ann Arbor
- Número de áreas ganglionares envolvidas >4

É atribuído 1 ponto por cada uma das características acima mencionadas aos doentes com LNH Folicular (total: 0 – 5 pontos)

Pontuação	Grupo	Sobrevivência, 5anos	Sobrevivência, 10anos
0-1	Baixo risco	91%	71%
2	Risco intermédio	78%	51%
3-5	Alto risco	52%	36%

do adulto³.

O papel da cirurgia limita-se ao diagnóstico através da realização de biopsias, não devendo ser efectuados procedimentos cirúrgicos radicais, e a cirurgia laparoscópica pode ser usada como um procedimento minimamente invasivo para o seu diagnóstico. O diagnóstico final exige biopsia de tecidos com aplicação de técnicas de diagnóstico molecular, citometria de fluxo e imunohistoquímica. O tipo histológico, a extensão da doença (sistema de estadiamento de Ann Arbor – Quadro I) e a medida dos sintomas da doente e dos achados são determinantes para o tratamento (Quadros II-III)¹⁰⁻¹³.

Do ponto de vista clínico, o LNH folicular é considerado uma neoplasia indolente (sem tratamento, a sobrevivência é avaliada em anos). No entanto, o curso da doença é variável podendo alguns doentes apresentar doença estável por vários anos e outros doença rapidamente progressiva, inclusivamente para uma variante agressiva de linfoma (3% ao ano). Doentes com estágio I são candidatos a tratamento com radioterapia, curativa numa alta percentagem dos casos. O tratamento dos estádios avançados, III e IV, não é curativo, mas considera-se que situações seleccionadas, alívio de sintomas ou rápida progressão da doença, beneficiam de terapêutica combinada de quimioimunoterapia, com ou sem radioterapia. O benefício da imunoterapia com rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) foi demonstrado por vários estudos prospectivos, em

QUADRO III. ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL – LNH (IPI)¹³

- Idade >60 anos
- DHL com níveis acima do normal
- ECOG Performance Status ≥ 2
- Estádio III ou IV Ann Arbor
- Número de áreas extraganglionares envolvidas >1

É atribuído 1 ponto por cada uma das características acima mencionadas aos doentes com LNH (total: 0 – 5 pontos)

Pontuação	Sobrevivência, 3anos – Tratamento com R-CHOP
0-1	91%
2	81%
3	65%
4-5	59%

termos de superioridade de resposta, intervalo livre de doença e sobrevivência global. A transplantação de células hematopoiéticas, como forma de consolidação do tratamento, pode aumentar o intervalo livre de doença, mas não melhora a sobrevivência global^{10,14,15}.

O linfoma difuso de grandes células B é classificado como um linfoma agressivo (sem tratamento, a sobrevivência é avaliada em meses) e faz diagnóstico diferencial com a mononucleose infecciosa, carcinomas pouco diferenciados e melanomas. Globalmente, para doença limitada, estádios I e II, as opções terapêuticas consistem de quimioterapia (3 ciclos) com anticorpo monoclonal anti-CD20 e radioterapia ou quimioterapia (6-8 ciclos) com rituximab. Na doença avançada, estádios III-IV, o tratamento consiste de quimioimunoterapia¹⁰.

O linfoma de Burkitt pertence ao grupo dos LNH de comportamento muito agressivo (sem tratamento, a sobrevivência é avaliada em semanas). Na variante esporádica, o diagnóstico diferencial inclui outros tumores que se apresentam como massas abdominais (nas crianças: tumor de Wilms, neuroblastoma, neoplasias hepáticas, ováricas, sarcomas de tecidos moles) e outros LNH. O tratamento ideal ainda não foi estabelecido e recomenda-se a integração do doente num ensaio clínico. A quimioterapia com R-CHOP não está recomendada. No entanto, globalmente, tem bom prognóstico quando tratado com regime de quimioterapia intensiva e profilaxia do sistema nervoso central

QUADRO IV. CRITÉRIOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DO LNH (INTERNATIONAL WORKSHOP CRITERIA)¹⁸**Remissão completa**

Sem evidência clínica de doença. Ausência de sintomas.

- LNH com intensa avides na PET¹: massa residual é possível após tratamento desde que PET negativa.
- LNH com avides variável na PET/desconhecido: gânglios normodimensionados na TC.

Baço e fígado impalpáveis ou sem massas palpáveis.

Se biopsia medular positiva pré-tratamento, deverá ser negativa após tratamento.

Remissão parcial

Redução >50% volume tumoral das áreas envolvidas.

- LNH com intensa avides na PET¹: PET positiva em pelo menos um território previamente envolvido.

Sem novos sinais/localizações de doença.

Doença estabilizada

Ausência de resposta completa ou parcial, mas também sem progressão de doença.

Recidiva ou progressão da doença

Aparecimento de uma nova lesão com >1.5cm de eixo longitudinal; se mede entre 1.1 e 1.5cm, considerar anómalo se o menor eixo >1cm.

Aumento >50% do maior eixo de uma lesão.

- LNH com intensa avides na PET¹: Lesões >1.5cm PET positivas.

Na PET, a intensificação de uma área previamente não afectada deve ser estudada por outras modalidades de diagnóstico antes do diagnóstico de recidiva ou progressão da doença.

Envolvimento de novo ou recorrente da medula óssea.

1. Linfoma difuso de grandes células, B, Linfoma folicular, Linfoma de células do Manto e Linfoma de Hodgkin.

(60-90% aos cinco anos). O benefício do anticorpo monoclonal anti-CD20 ainda está por estabelecer, por isso é controversa a sua associação^{10,16,17}.

Depois do tratamento são avaliados critérios de resposta (Quadro IV). Doentes com remissão completa ou parcial são avaliados periodicamente com controlos analíticos e tomografia computadorizada (TC). A TC é a modalidade imagiológica de eleição na avaliação de resposta ao tratamento e seguimento. A tomografia de emissão de positrões (PET) tem a vantagem de distinguir entre tumor viável e necrose em regiões de mas-

sa residual. Está indicada antes e após tratamento dos doentes com LNH agressivos, mas o seu papel ainda permanece pouco esclarecido quando realizada durante o tratamento e no seguimento após o tratamento, bem como em tumores com outros tipos histológicos^{10,18,19}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aisenberg, AC. Historical review of lymphomas. *Br J Haematol* 2000; 109: 466-76.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leucemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
3. Oliveira, CF. Tumores raros do ovário. Em: *Manual de ginecologia*, Vol I. 2009; 413-41.
4. Hanley KZ, Tadros TS, Briones AJ, et al. Hematologic Malignancies of the Female Genital Tract diagnosed on Liquid-Based Pap Test. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37:61-67.
5. Lagoo AS, Russell P, Bobboy SS. Ovarian Lymphoid and Hematopoietic Neoplasms. Em: *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. Elsevier Churchill Livingstone 2009; 779-789.
6. Grace A, O'Connell N, Byrne P, et al. Malignant lymphoma of the cervix. An unusual presentation and a rare disease. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20(1): 26-8.
7. Köhler H, Novik PR, Campos AH. Lymphoma of the uterine cervix: report of two cases and review of the literature. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2008; 626-30.
8. Cohn DE, Resnick KE, Eaton LA, et al. Non-Hodgkin's lymphoma mimicking gynecological malignancies of the vagina and cervix: a report of four cases. *Int J Gyn Cancer.* 2006; Vol 17 Issue 1; 274-279.
9. Anderseon T, Chabner BA, Young RC, et al. Malignant lymphoma. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982; 50: 2699-707.
10. Zelenetz AD, Abranson JS, Advani RH, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(3): 288-334.
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630-6.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
13. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International Prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373-80.
14. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
15. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD007678.
16. Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol* 2004; 15:1072-8.
17. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adults Burkitt Lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2013; 24(7): 1879-86.
18. Cheson BD, Pfistner B, ME Juweid, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579.
19. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:571-8.