

HUGO FONTAN KÖHLER<sup>1</sup>

PABLO ROBERTO NOVAK<sup>1</sup>

ANTÔNIO HUGO JOSÉ FRÓES MARQUES CAMPOS<sup>2</sup>

# Linfoma do colo uterino: relato de dois casos e revisão da literatura

*Lymphoma of the uterine cervix:  
report of two cases and review of the literature*

## Relato de caso

### Palavras-chave

Linfoma de células B/diagnóstico  
Linfoma de células B/quimioterapia  
Linfoma de células B/cintilografia  
Neoplasias do colo do útero/diagnóstico  
Neoplasias do colo do útero/quimioterapia  
Neoplasias do colo do útero/cintilografia  
Biopsia  
Imagem por ressonância magnética

### Keywords

Lymphoma, B-cell/diagnosis  
Lymphoma, B-cell/drug therapy  
Lymphoma, B-cell/radionuclide imaging  
Uterine cervical neoplasms/diagnosis  
Uterine cervical neoplasms/drug therapy  
Uterine cervical neoplasms/radionuclide imaging  
Biopsy  
Magnetic resonance imaging

### Resumo

A ocorrência de linfomas primários do trato genital feminino é rara. O diagnóstico normalmente não é possível pelo exame citológico, sendo necessária a biópsia do colo. Neste artigo, descrevemos duas pacientes encaminhadas ao nosso serviço por linfoma de colo uterino. Em uma delas, é claramente demonstrada a dificuldade diagnóstica que pode ocorrer nessa patologia. As duas pacientes foram tratadas com quimioterapia, apresentando evolução pós-operatória satisfatória. Não há um tratamento padrão para os linfomas de colo uterino. O tratamento local exclusivo é advogado por alguns estudos na literatura em estágio clínico IE, enquanto outros serviços optam pelo tratamento sistêmico em todos os estádios.

### Abstract

The occurrence of primary lymphomas of the female genital tract is rare. The diagnosis is usually not possible by the cytological examination; a tissue biopsy is necessary. The present paper reports two patients referred to our service with a diagnosis of cervical lymphoma. In one of them, the diagnostic difficulties are demonstrated. Both patients were submitted to chemotherapy with satisfactory post-operative period. There is no standard treatment for uterine lymphomas. Exclusive local treatment is supported by some reports in the literature in clinical stage IE, while others prefer systemic treatment irrespective of clinical stage.

### Correspondência:

Hugo Fontan Köhler  
Rua Walter de Filippo, 480, casa 13  
CEP 18130-000 – São Roque/SP  
Fone: (11) 9917-0230  
Fax: (11) 4784-4413  
E-mail: hkohler75@uol.com.br

### Recebido

27/8/07

### Aceito com modificações

2/12/08

<sup>1</sup> Mestre, Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital do Câncer AC Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutor, Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer AC Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

Este estudo não recebeu suporte financeiro; não há conflito de interesse.

## Introdução

Os linfomas correspondem a 3,5% das neoplasias malignas em mulheres e, aproximadamente, 25% destes iniciam-se em tecidos extranodais. Destes, entre 1 e 1,5% iniciam-se no trato genital feminino<sup>1</sup>. Os sítios mais comumente acometidos são os ovários (49%), o útero (29%) e as tubas uterinas (11%). Linfomas primários do colo uterino são ainda mais raros, não havendo um consenso sobre o seu tratamento. Eles são definidos como linfomas originários e localizados no colo uterino sem envolvimento do miométrio e leucemia no momento do diagnóstico<sup>2,3</sup>. Os linfomas do colo uterino ocorrem principalmente na quinta década de vida, mas são relatados casos com idades entre 20 e 80 anos. O sintoma clínico mais comum é o sangramento vaginal anormal, podendo ocorrer outros sintomas ginecológicos como dor pós-coital, dispareunia, dor pélvica ou leucorréia fétida, enquanto a ocorrência de sintomas B (fadiga, perda de peso e febre noturna) é rara<sup>4</sup>.

Neste artigo, apresentamos dois casos de linfoma primário do colo uterino, com ênfase em seu diagnóstico e tratamento, apresentando também uma discussão da literatura pertinente ao tema.

## Descrição dos Casos

### Caso 1

Paciente de 30 anos, nulípara, assintomática e sem antecedentes ginecológicos dignos de nota ou alterações do esfregaço cervical, apresentou, ao exame físico, pólipos uterinos com extrusão pelo óstio cervical. O pólipo era altamente vascularizado e possuía uma ulceração em sua ponta (Figura 1). A paciente foi, então, enviada ao nosso serviço e uma biópsia da lesão foi realizada.

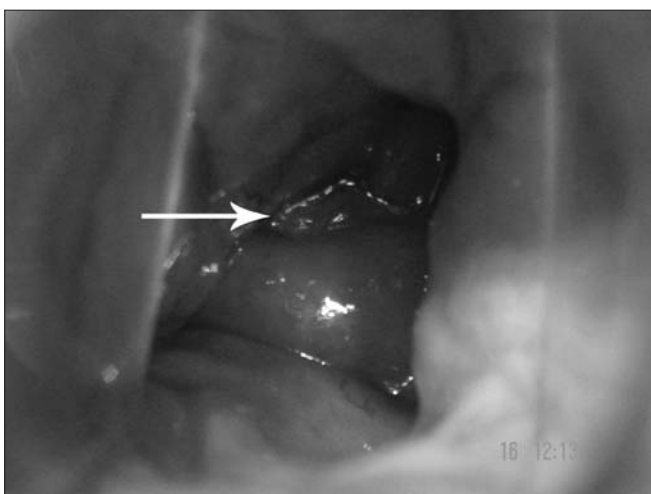


Figura 1 - Aspecto clínico do colo uterino da paciente relatada no caso 1. A seta indica a lesão polipóide, da qual foi retirado material para biópsia

O exame anatomopatológico revelou infiltração do colo por células linfóides malignas crescendo em um padrão difuso. O perfil imunistoquímico revelou positividade para CD20 em células neoplásicas. Foram negativos os marcadores CD3, CD15, CD30 e EMA. Tal resultado permitiu o diagnóstico de linfoma de grandes células B.

Para estadiamento da doença, foram realizadas tomografia computadorizada (TC) abdominal e pélvica, cintilografia de corpo inteiro com gálio e biópsia de medula óssea. As TC demonstraram um colo uterino com 50 mm de diâmetro, mas não evidenciaram quaisquer outras anormalidades. A biópsia da medula óssea descartou infiltração tumoral local e a cintilografia com gálio evidenciou captação apenas na topografia do colo uterino.

O diagnóstico final foi de linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B, estágio IE, segundo a classificação de Ann Arbor para linfoma (Tabela 1).

A paciente recebeu como tratamento quatro ciclos de CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, oncovin e prednisona) e radioterapia pélvica, com dose total de 4.500 cGy. A paciente está viva e sem evidência de doença 30 meses após o término do tratamento.

### Caso 2

Uma paciente de 57 anos, G2P2A0, foi encaminhada ao nosso serviço por queixa de corrimento vaginal fétido por um ano, tratado por diversas vezes ao longo desse período, sem sucesso. Ela possuía três citologias oncológicas cervicais do período. As duas primeiras foram classificadas como classe II de Papanicolaou, sem comentários quanto à celularidade, enquanto a terceira também foi diagnosticada como classe II, mas foi especificado que havia uma grande quantidade de linfócitos na amostra. Ao exame físico, o colo uterino estava aumentado de tamanho, com 60 mm de diâmetro, mas não havia lesões visíveis ao exame colposcópico. Palpavam-se linfonodos inguinais com até 30 mm de diâmetro, bilateralmente. Ela negava a ocorrência de sintomas B. Uma TC de abdômen revelava múltiplos nódulos retroperitoneais aumentados de volume, o maior com cerca de 30 mm de diâmetro. Uma ressonância nuclear magnética da pélvis demonstrava um colo uterino de 65 mm de diâmetro e múltiplos linfonodos em cadeias pélvicas, bilateralmente (Figura 2).

Tabela 1 - Classificação de Ann Arbor para o estadiamento de linfomas extranodais

Estádio	Descrição
IE	Acometimento de um único sítio ou órgão extranodal.
IIIE	Envolvimento localizado de sítio ou órgão extranodal e de uma ou mais cadeias nodais em um mesmo lado do diafragma.
IIIE	Envolvimento localizado de sítio ou órgão extranodal e de uma ou mais cadeias nodais de ambos os lados do diafragma.
IVE	Envolvimento difuso ou diferenciado de um ou mais órgãos ou sítios extranodais, com ou sem associação ao acometimento linfonodal.

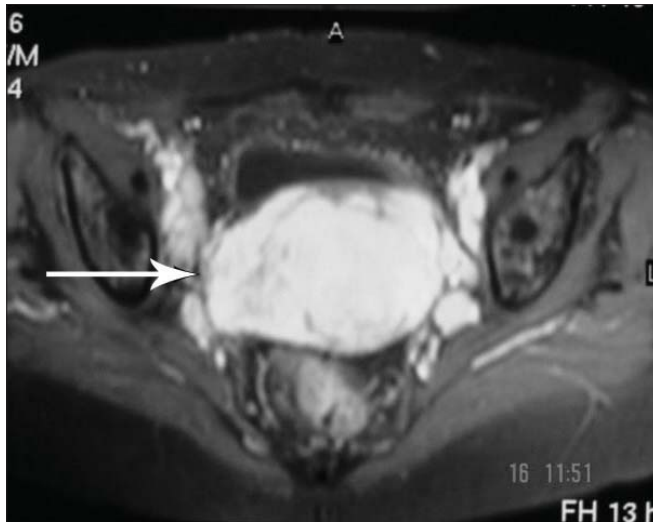


Figura 2 - Ressonância nuclear magnética do caso 2 demonstrando acometimento do colo uterino e linfonodos aumentados na região pélvica

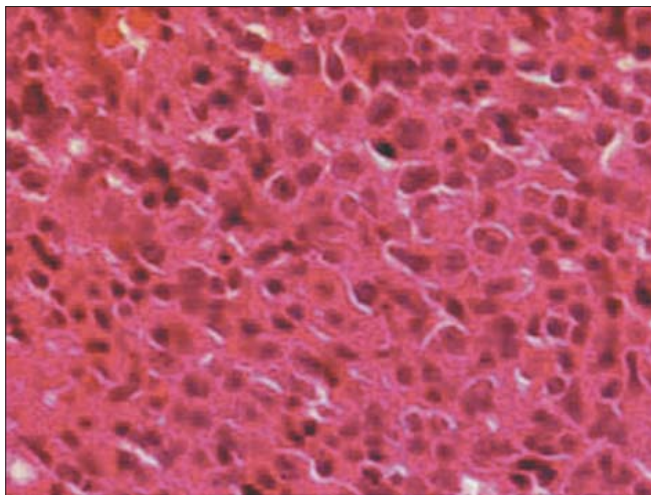


Figura 3 - Aspecto do exame anatomopatológico da paciente 2, corado pela hematoxilina-eosina. Neste corte histológico, é possível observar células neoplásicas infiltrando o estroma cervical

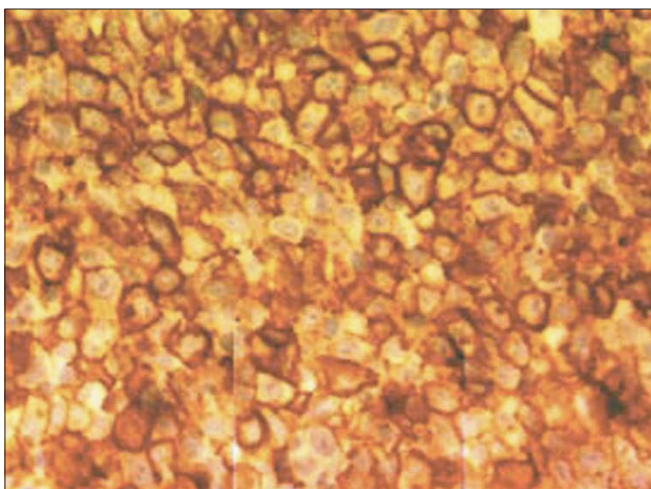


Figura 4 - Aspecto da biópsia da paciente 2 após uso do marcador imunohistoquímico CD20, ao qual as células neoplásicas são positivas, permitindo assim a confirmação do diagnóstico

O exame anatomopatológico revelou infiltração do colo por células linfóides malignas crescendo em um padrão difuso (Figura 3). O perfil imunohistoquímico revelou positividade para CD20 em células neoplásicas (Figura 4). Foram negativos os marcadores CD3, CD15 e CD30. Tal resultado permitiu o diagnóstico de linfoma de grandes células B.

O diagnóstico final foi de LNH de células B, estágio clínico IIE, segundo a classificação de Ann Arbor (Tabela 1).

A paciente iniciou, então, tratamento quimioterápico com CHOP. Após esses seis ciclos, foi solicitada nova ressonância nuclear magnética, que demonstrou resposta completa da neoplasia nos sítios linfonodais e resposta parcial, com diminuição volumétrica em torno de 80% do colo uterino. A citologia cervical apresentava-se normal (classe II de Papanicolaou, sem infiltração linfocitária). A paciente está viva e sem sinais de doença em atividade 18 meses após o término do tratamento.

## Discussão

A etiologia e a patogênese dos linfomas do colo uterino não estão totalmente elucidadas. O aumento dos linfomas extranodais, nas últimas décadas, tem sido imputado às terapias imunossupressivas, à infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), a toxinas ambientais e à melhoria das técnicas diagnósticas<sup>5,6</sup>. Entretanto, apenas um caso de LNH cervical foi relatado em associação com a infecção pelo HIV<sup>7</sup>. O papel da inflamação crônica como agente etiológico de linfomas é controverso. O suporte para tal hipótese origina-se da associação entre linfomas associados à mucosa (MALT) e inflamação crônica. Os linfomas MALT originam-se da proliferação extranodal de células linfóides<sup>8</sup>. Em pelo menos uma paciente, foi possível estabelecer uma relação entre inflamação crônica e ocorrência de um linfoma do colo uterino<sup>9</sup>.

O diagnóstico de linfoma é dificultado pela falta de achados específicos ao exame citológico. Em uma revisão recente, observou-se que o diagnóstico foi possível em apenas 6,5% dos pacientes, entretanto, anormalidades foram encontradas em 44% das pacientes, algumas das quais eram assintomáticas ou com sintomas inespecíficos<sup>10</sup>. Em nossas pacientes, uma possuía um achado anormal de exame, enquanto a outra possuía uma citologia classificada como normal (classe II), mas com uma observação que alertava para o grande número de linfócitos observados. Nos dois casos, o diagnóstico definitivo só foi possível após a realização de uma biópsia do colo uterino. O estadiamento segue o protocolo para linfomas de origem extranodal e é dependente do tipo histológico<sup>11</sup>. Recentemente, foi

demonstrado que o uso da tomografia por emissão de pósitrons é de utilidade nesses casos, tanto na avaliação inicial quanto no seguimento para avaliação da resposta terapêutica<sup>12</sup>.

A literatura oferece diversas opções de tratamento para essas pacientes, não havendo consenso devido à raridade da doença, o que não permite a realização de estudos comparativos. Três artigos de revisão abordam as opções terapêuticas disponíveis. No primeiro deles, abrangendo uma população de 31 pacientes, a opção terapêutica foi de quimioterapia exclusiva em oito dos casos (26%), radioterapia em cinco (16%), quimioterapia e radioterapia em oito (26%) e nove (29%) por cirurgia associada com quimioterapia e radioterapia.

O segundo artigo cataloga 24 pacientes. Dessas, metade foi submetida à radioterapia (12/24), enquanto quatro (17%) foram submetidas à cirurgia exclusiva. A sobrevida média é favorável ao grupo tratado com cirurgia; entretanto, a disparidade de estádios clínicos e o número de pacientes entre os grupos tornam esta comparação de valor limitado<sup>13</sup>. Em uma terceira revisão publicada, o tratamento mais comum foi a associação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Nesse estudo, apenas pacientes com doença limitada ao colo (estádio IE) foram tratados com cirurgia exclusiva, enquanto os demais foram submetidos a tratamento envolvendo duas ou mais modalidades<sup>14</sup>. Em um relato recente, o papel da cirurgia foi limitado ao tratamento dos linfomas do corpo uterino, sendo aqueles primários

do colo submetidos à associação de radioterapia e quimioterapia<sup>15</sup>.

O uso de quimioterapia neo-adjuvante ao tratamento cirúrgico também foi descrito. A vantagem da quimioterapia neo-adjuvante seria avaliar *in vivo* a resposta tumoral ao tratamento<sup>3,16</sup>. A quimioterapia neo-adjuvante também pode ser associada ao tratamento radioterápico, com boa resposta terapêutica<sup>17</sup>.

O tratamento dos LNH depende do estágio e grau da doença. Entretanto, o papel da cirurgia tem-se limitado cada vez mais ao diagnóstico pela realização de biópsias do que a remoção do tumor *in situ*. A introdução de quimioterapia combinada (CHOP) leva a taxas de cura em torno de 60 e 70%, com o número de ciclos variando entre três e seis. Em uma série de três pacientes, foi demonstrada boa resposta à quimioterapia com antracíclicos mesmo em pacientes com doença pélvica de grande volume "bulky", levando a sugerir que essa deve ser a única modalidade terapêutica em pacientes jovens<sup>18</sup>. Recentemente, a adição de rituximab ao arsenal terapêutico aumentou ainda mais o potencial de cura de tais neoplasias<sup>19</sup>. Em um relato de caso, essa droga foi utilizada de forma isolada após recidiva cervical de um LNH primário do colo uterino<sup>20</sup>.

Em nosso serviço, a opção foi iniciar o tratamento de forma sistêmica, considerando o protocolo institucional para tratamento de linfomas não-Hodgkin. O tratamento local, na forma de radioterapia, é reservado para lesões de grande volume quando não é obtida a remissão completa com tratamento sistêmico.

## Referências

1. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Database report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1997;80(12):2311-20.
2. Olde Scholtenhuis MA, Bakker RW, Blaauwgeers JL. Non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract. A five case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;104(1):49-51.
3. Kuo HC, Chou CY, Chang CH, Liu MT, Tzeng CC, Huang KE. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix shows favorable response to neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 1994;52(3):408-10.
4. Grace A, O'Connell N, Byrne P, Prendiville W, O'Donnell R, Royston D, et al. Malignant lymphoma of the cervix. An unusual presentation and a rare disease. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(1):26-8.
5. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H. Proceedings: Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*. 1975;83(4):323-41.
6. Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 1):717-20.
7. Pham DC, Guthrie TH, Ndubisi B. HIV-associated primary cervical non-Hodgkin's lymphoma and two other cases of primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Gynecol Oncol*. 2003;90(1):204-6.
8. Aozasa K, Matsumoto M, Tsujimoto M, Duijvestijn AM. Immunohistochemical detection of high endothelial venules in extranodal B-cell lymphomas. *Jpn J Clin Oncol*. 1991;21(2):82-6.
9. Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelingam JD. T-cell-rich B-cell lymphoma and Epstein-Barr virus infection of the uterus in a postmenopausal patient with an intrauterine contraceptive device in place for over 20 years. *Gynecol Oncol*. 1998;68(3):288-92.
10. Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G, Usulutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98(3):484-9.
11. Zelenetz AD, Advani RH, Bociek RG, Abramson JS, Advani RH, Byrd JC, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's lymphoma [document on the Internet]. *Version 3*, 2007 [cited 2007 Dec 12]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf)

12. Bural GG, Shriaknhan S, Houseni M, Alavi A. FDG-PET is useful in staging and follow-up of primary uterine cervical lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2007;32(9):748-50.
13. Komaki R, Cox JD, Hansen RM, Gunn WG, Greenberg M. Malignant lymphoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1984;54(8):1699-704.
14. Perren T, Farrant M, McCarthy K, Harper P, Wiltshaw E. Lymphomas of the cervix and upper vagina: a report of five cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1992;44(1):87-95.
15. el Omari-Alaoui H, Kebdani T, Benjaafar N, el Ghazi E, Erriahni H, el Gueddari BK. Non-Hodgkin's lymphoma of the uterus: apropos of 4 cases and review of the literature. *Cancer Radiother*. 2002;6(1):39-45.
16. Szantho A, Balega JJ, Csapo Z, Sreter LL, Matolcsy A, Papp Z. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix sucessfully treated by neoadjuvant chemotherapy: case report. *Gynecol Oncol*. 2003;89(1):171-4.
17. Heredia F, Bravo M, Pierotic M, Majlis A, Carmona L. Neoadjuvant combined chemotherapy followed by external whole pelvic irradiation in two cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):285-7.
18. Garavaglia E, Taccagni G, Montoli S, Panacci N, Ponzoni M, Frigeric L, et al. Primary stage I-IIe non-Hodgkin's lymphoma of the uterine cervix and upper vagina: evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):214-8.
19. Coiffier B. New treatment strategies in lymphomas: aggressive lymphomas. *Ann Hematol*. 2004;83 Suppl 1:S73-4.
20. Korcum AF, Karadogan I, Aksu G, Aralasmak A, Erdogan G. Primary follicular lymphoma of the cervix uteri: a review. *Ann Hematol*. 2007;86(9):623-30.