



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i11.7494>

Linfoma no Hodgkin primario de vagina o cuello uterino. Un diagnóstico en ocasiones incierto: a propósito de un caso

Primary non-Hodgkin's lymphoma of vagina or cervix. A diagnosis sometimes uncertain: about a case.

Marta Isabel Giménez-Campos,¹ Mariano Laguna-Olmos,² Ana Cristina Ruiz-Peña,² Beatriz Domínguez-Eguizábal,² Edurne Álvarez-Suberviola,² Lucía Vilas-Saura¹

Resumen

ANTECEDENTES: La afectación primaria del aparato genital femenino por un linfoma no Hodgkin es excepcional, se reporta en 0.2 a 1.1% de los casos. Los órganos afectados con más frecuencia son los ovarios, seguidos del cuello uterino; el endometrio y la vagina son los menos aquejados. Debido a su baja frecuencia aún no se llega a un consenso del tratamiento más adecuado de estos linfomas; hasta ahora, por lo general, se ha individualizado para cada caso en concreto.

CASO CLÍNICO: Paciente de 29 años que consultó por sangrado genital anómalo e incapacidad para la inserción de tampones vaginales. En la exploración se encontró una masa pélvica, palpable a través de la vagina, que impresionaba al infiltrar toda la luz vaginal y la parte media e izquierda de la vulva. En los estudios de imagen se objetivó una gran masa pélvica de hasta 10 centímetros que parecía depender del cuello del útero y que se extendía e infiltraba el canal vaginal, la vulva y el tercio inferior de la vejiga. El reporte anatomopatológico de la biopsia fue: infiltración de pared vaginal por un linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes. Se le indicaron seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona con los que se consiguió la remisión metabólica completa.

CONCLUSIÓN: El diagnóstico del linfoma genital primario puede resultar complejo por la posibilidad de simular una neoplasia ginecológica. En casos de enfermedad avanzada, la manifestación clínica más frecuente es el sangrado genital anómalo. El esquema de tratamiento más aceptado en la actualidad es con rituximab-ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona seguido de radioterapia de consolidación.

PALABRAS CLAVE: Mujer; ovarios; cuello uterino; linfoma extraganglionar primario; linfoma no Hodgkin de células B; biopsia; endometrio; vulva.

Abstract

BACKGROUND: Primary involvement of the female genital tract by non-Hodgkin's lymphoma is exceptional, reported in 0.2 to 1.1% of cases. The most frequently affected organs are the ovaries, followed by the cervix; the endometrium and vagina are the least affected. Due to their low frequency, there is still no consensus on the most appropriate treatment of these lymphomas; until now, it has generally been individualized for each specific case.

CLINICAL CASE: A 29-year-old female patient consulted for abnormal genital bleeding and inability to insert vaginal tampons. On examination a pelvic mass was found, palpable through the vagina, which impressed by infiltrating the entire vaginal lumen and the middle and left side of the vulva. Imaging studies showed a large pelvic mass of up to 10 centimeters that appeared to be dependent on the cervix and that extended

¹ Residente de Obstetricia y Ginecología.

² Facultativo especialista de Área en Obstetricia y Ginecología. Hospital San Pedro Logroño, La Rioja, España.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Marta Isabel Giménez Campos
martagimc@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Giménez-Campos MI, Laguna-Olmos M, Ruiz-Peña AC, Domínguez-Eguizábal B, Álvarez-Suberviola E, Vilas-Saura L. Linfoma no Hodgkin primario de vagina o cuello uterino. Un diagnóstico en ocasiones incierto: a propósito de un caso. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (11): 916-923.



and infiltrated the vaginal canal, the vulva and the lower third of the bladder. The anatomopathological report of the biopsy was: infiltration of the vaginal wall by diffuse large cell non-Hodgkin's B lymphoma. She was prescribed six cycles of chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and prednisone with which complete metabolic remission was achieved.

CONCLUSION: The diagnosis of primary genital lymphoma can be complex because of the possibility of simulating a gynecologic neoplasm. In cases of advanced disease, the most frequent clinical manifestation is abnormal genital bleeding. The most accepted treatment scheme at present is rituximab-cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisone followed by consolidation radiotherapy.

KEYWORDS: Female; Ovaries; Cervix; Primary extranodal lymphoma; B-cell non-Hodgkin's lymphoma; Biopsy; Endometrium; Vulva.

ANTECEDENTES

Los linfomas son un conjunto de enfermedades neoplásicas que se originan en el sistema linfático, sobre todo en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides: bazo, tejido linfoide asociado con el intestino y la médula ósea. Se distinguen dos tipos de linfomas: linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin, que se clasifican a su vez en B o T, según su extirpe celular.¹

Los linfomas no Hodgkin suponen el 90% de todos los linfomas y el 4% de todos los cánceres diagnosticados.² Por lo general, los linfomas no Hodgkin se originan en los ganglios linfáticos y afectan a otros órganos cuando la enfermedad está avanzada, como es el caso del aparato genital femenino.³

Se asume que los linfomas no Hodgkin extraganglionares constituyen un 15% del total, el aparato gastrointestinal es la localización más frecuente.³ Solo del 0.5 al 1% de todos los linfomas no Hodgkin tienen su origen primario en el aparato genital femenino.⁴

La forma histológica más frecuente de los linfomas primarios del aparato genital femenino es el linfoma difuso de células B grandes, que representa alrededor del 70% de los casos.^{5,6} Estos tumores se localizan más frecuentemente en el ovario; el cuello del útero y la vagina son localizaciones excepcionales.⁷ En una serie de 9500 mujeres con diagnóstico de linfoma, solo seis tuvieron un origen primario en el cuello del útero y cuatro en la vagina.⁸

Un linfoma primario pélvico puede iniciarse con síntomas ginecológicos: sangrado genital, dolor pélvico o masa pélvica fija, por lo que puede simular una neoplasia ginecológica. A pesar de su baja prevalencia es importante tener en cuenta esa posibilidad para no retrasar su diagnóstico.^{2,3,4,7}

Enseguida se expone el caso de una paciente de 29 años con una masa palpable a través de la vagina, que histológicamente correspondió a un linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, sin relaciones sexuales, que acudió a consulta de Ginecología por sangrado genital anómalo de 20 días de evolución e incapacidad para la inserción de tampones vaginales en las últimas semanas, sin otros síntomas acompañantes. *Antecedentes de interés*: síndrome de Noonan con estenosis pulmonar y displasia de la válvula pulmonar congénitas. No refería otros antecedentes personales ni familiares de interés.

A la exploración, el himen se objetivó íntegro y permeable. Al tacto vaginal se palparon: una tumoración en el tercio inferior de la vagina, de consistencia dura que impresionaba infiltrar la parte media izquierda de la vulva, friable y que sangraba al contacto. No se alcanzó a tocar el cuello del útero. La especuloscopia fue difícil, objetivándose una tumoración excrecente que infiltraba toda la luz vaginal y los labios menor y mayor de la parte izquierda y media de la vulva que impedía la visualización del cuello uterino.

En la ecografía abdominal los ovarios y el cuerpo uterino se apreciaron de características normales, con el endometrio en fase proliferativa. No se visualizaron el cuello uterino ni el canal endocervical porque estaban ocupados por una masa sólida de 70.6 x 80.2 milímetros que se extendía hasta la vagina sin plano de clivaje. La masa tenía una vascularización periférica. No se objetivó líquido libre en la pelvis menor, ni ascitis.

Ante la sospecha de una neoplasia genital dependiente del tercio inferior del útero se solicitó una resonancia nuclear magnética y una histeroscopia diagnóstica para la toma de biopsias dirigidas.

En la resonancia magnética nuclear (**Figura 1**) se objetivó un gran engrosamiento concéntrico del cuello del útero en toda su longitud que despla-

zaba cranealmente el *fundus* uterino y que se extendía, caudalmente, al canal vaginal y partes blandas del piso pélvico, que infiltraba el tejido celular subcutáneo perivulvar. Además, se extendía medial y posteriormente, infiltrando la pared posterior del cuello uterino, donde condicionaba un engrosamiento de la línea de unión con el cuerpo uterino. Medía, al menos, 10 centímetros y su eje transversal era de al menos 5 centímetros. En el margen vulvar derecho se observó otra lesión de alrededor de 55 x 30 milímetros. La vejiga se encontraba ampliamente desplazada hacia la parte anterior y no se descartó la infiltración de su tercio inferior. Se advirtieron claramente signos de infiltración a los parametrios.

En la histeroscopia diagnóstica de consultorio se objetivaron las paredes vaginales hipervascularizadas, con sangrado abundante que limitó la exploración. Tenían una consistencia dura que dificultó la toma de biopsias, que fueron insuficientes para el diagnóstico anatomopatológico. El canal cervical no fue valorable por el sangrado pues tenía una estenosis intensa a partir del tercio medio que impedía el paso del histeroscopio a la cavidad.

Ante la dificultad para la obtención de muestras se decidió hacer la toma de las biopsias en el quirófano, con anestesia general. Se tomaron dos biopsias de aproximadamente 2 centímetros, con bisturí frío y una con pistola de aguja gruesa, con penetración de 2.5 centímetros.

El estudio anatomopatológico de las biopsias reportó: infiltración a la pared vaginal de un linfoma difuso de células grandes B, con inmunofenotipo sugerente de ser centrogerminal (DLBCL-GBC). El reporte del estudio inmunohistoquímico fue: CD 45+, Bcl-6 +, CD 79a +, PAX5 +, CK 20 +, CD 30 + focal 8%, Ki 67 75%.

Ante esos hallazgos se procedió a la tomografía por emisión de positrones y tomografía com-

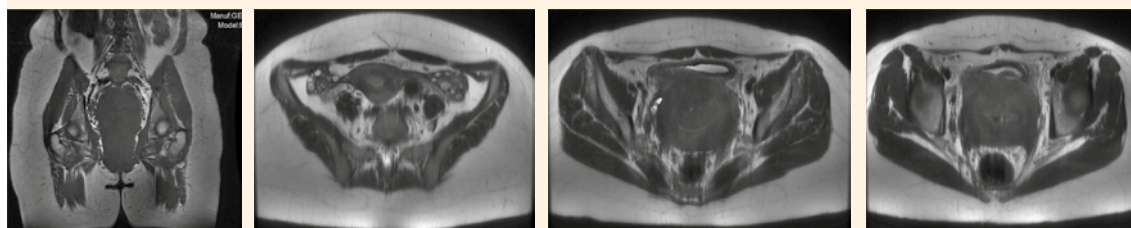


Figura 1. Resonancia magnética nuclear; se advierte un gran engrosamiento concéntrico del cuello del útero que se extiende caudalmente al canal vaginal y partes blandas del piso pélvico.

putada (PET-TC) donde la vagina y el útero se apreciaron aumentados de tamaño (90 x 72 x 110 milímetros), con marcado hipermetabolismo difuso e irregular en su interior, compatible con el síndrome linfoproliferativo conocido. Entre el útero y la vejiga se observó un aumento de partes blandas ligeramente nodular de unos 2 x 3 centímetros con captación patológica de FDG. Esta lesión de partes blandas estaba en íntimo contacto con la pared posterior de la vejiga, donde se observó un engrosamiento mural en su segmento más inferior lateral derecho de la pared vesical, sugerente de extensión por contigüidad, con infiltración directa. También se apreció aumento de la densidad, tamaño y grado metabólico en los labios menores (SUVmax 8,1), también sugerente de malignidad.

En el músculo coccígeo derecho también se apreció un hipermetabolismo, los obturadores internos y ambos músculos gráciles sugerían que se trataba de una infiltración tumoral. En el lado derecho se identificaron adenopatías ilíacas, también en la cadena ilíaca, así como en ambas regiones inguinales. Los hallazgos descritos correspondieron a un estadio IV, según la clasificación de Lugano.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 10.2 g/dL, plaquetas 290,000, leucocitos 8800, creatinina 0.70, LDH 148, B₁₂ y folatos normales. Serologías negativas.

El diagnóstico y estadiaje final fue de: linfoma no Hodgkin difuso de células grandes tipo B centrogerminal, estadio IV, Índice Pronóstico Internacional (IPI) alto.

Enseguida del diagnóstico se inició el tratamiento de quimioterapia con seis ciclos R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona). Hubo buena tolerancia y remisión metabólica completa luego de su administración. En la PET-TAC postratamiento (**Figura 2**) se objetivó la masa pélvica con tejido desvitalizado residual (Deauville 1) que sugirió una respuesta metabólica completa. En el seguimiento hasta el momento mediante PET-TAC ha persistido una respuesta metabólica completa.

DISCUSIÓN

La localización primaria extraganglionar de un linfoma sucede en un 15% de los casos. Sin embargo, la afectación primaria del aparato genital femenino por un linfoma no Hodgkin es realmente excepcional (entre el 0.2 y el 1.1%).⁴ Una de las mayores series de casos descrita fue de 18 afectaciones primarias de útero y cuello entre 2733 casos de linfoma no Hodgkin de afectación extranodal.⁹

La incidencia de los linfomas extraganglionares primarios ha aumentado en las últimas décadas. Se cree que este incremento se relaciona con

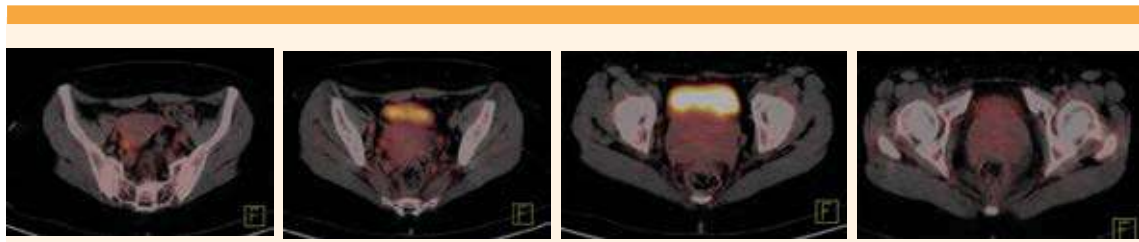


Figura 2. PET-TAC postratamiento con quimioterapia. Respuesta metabólica completa.

el aumento de la indicación de terapias inmunosupresoras, de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de las toxinas medioambientales y por la mejora de las técnicas de diagnóstico.²

Las localizaciones más frecuentes de los linfomas ginecológicos son el ovario y el cuello uterino, seguidas del endometrio y la vagina. Los de la vulva y trompas de Falopio son los más raros.¹⁰ El subtipo histológico más frecuente de estos linfomas, primario y secundario, es el linfoma difuso de células grandes tipo B.^{1,2,3}

Los criterios para el diagnóstico de un linfoma primario de útero los definieron Fox y More en 1965:¹¹

1. En el momento del diagnóstico inicial el proceso de la enfermedad está clínicamente confinado al útero.
2. El estudio completo no revela evidencia de enfermedad en otra parte del cuerpo.
3. El hemograma no muestra hallazgos compatibles con leucemia.
4. Si se observan otras afectaciones fuera del aparato genital entonces debió transcurrir un lapso de al menos varios meses entre la aparición del tumor primario y secundario.

En la paciente del caso, además de objetivarse una gran masa en torno del aparato genital in-

terno, las imágenes demostraron la afectación de los ganglios retroperitoneales y las estructuras del piso pélvico. Pese a estos hallazgos, consideramos el origen cervicovaginal como el primario del tumor porque se encontraba en un estadio avanzado al diagnóstico y la localización de las adenopatías estaba íntimamente relacionada con el drenaje linfático del aparato genital.

Por lo general, el linfoma no Hodgkin primario de la vagina o cuello del útero afecta a mujeres con una media de edad de 50 años, la mayoría de ellas posmenopáusicas.^{4,10} Sin embargo, el caso que se reporta es el de una mujer premenopáusica de 29 años.

A diferencia del linfoma no Hodgkin ganglionar, que casi siempre se manifiesta con síntomas prodrómicos, síntomas B (pérdida de peso, sudoración nocturna y fiebre), los linfomas genitales rara vez se manifiestan con estos síntomas, como sucedió en la paciente del caso. En estadios iniciales, el linfoma del aparato genital femenino suele ser asintomático, pero cuando avanza la forma más frecuente de manifestación es el sangrado genital anómalo, aunque puede expresarse con otros síntomas: molestias abdominales o perineales, sensación de presión abdominal, malestar general o flujo vaginal persistente.^{2,10}

En la exploración se encuentra una masa pélvica que puede invadir estructuras contiguas y extenderse a los ganglios linfáticos regionales.^{4,10} La paciente del caso consultó por sangrado



genital anómalo y síntomas derivados de la tumoración pélvica de gran tamaño encontrada al momento de la exploración. En coincidencia con otros casos descritos en la bibliografía, las manifestaciones clínicas se iniciaron cuando la enfermedad ya estaba en un estadio avanzado.

El diagnóstico diferencial para la afectación cervicovaginal de los linfomas no Hodgkin incluye desde otras lesiones hematológicas (sarcoma granulocítico, histiocitosis de células de Langerhans) hasta otros tumores: carcinomas, tumor mülleriano mixto maligno, leiomiomas, sarcoma epiteloide, tumor de estroma endometrial, melanoma y sarcoma de Edwing extraóseo-tumor neuroectodérmico primitivo.^{4,10} La confirmación diagnóstica puede resultar difícil y, en ocasiones, requiere más de una biopsia porque las muestras pequeñas y superficiales pueden resultar no concluyentes. Por este motivo, muchos linfomas inicialmente se tratan como si fueran otras neoplasias ginecológicas, al no tener acceso a la masa para la obtención de una biopsia válida.⁴

En la paciente del caso, a pesar de que la masa afectaba a las estructuras pélvicas *a priori* accesibles (vagina, mitad izquierda de la vulva), fue necesario tomar las biopsias en el quirófano en virtud de las características de la masa que impedían hacerlo en el consultorio y mediante histeroscopia diagnóstica.

Luego de la confirmación diagnóstica debe practicarse una PET-TC para el estadiaje y el seguimiento del tratamiento y de las recurrencias, y una biopsia de médula ósea.⁴ En la paciente del caso no se tomó la biopsia de médula ósea porque en la PET-TAC se confirmó la diseminación a distancia de la enfermedad.

Para la estadificación de los linfomas no Hodgkin extraganglionares se utiliza la clasificación de Ann Arbor modificada por Harris y Scully (**Cuadro 1**).³ Cada estadio clínico debe clasificarse

en A y B dependiendo de la ausencia (A) o existencia (B) de los síntomas B definidos: pérdida de peso inexplicada superior al 10% del peso corporal habitual, fiebre inexplicada con una temperatura superior a 38 °C de duración mayor a dos semanas y sudoración nocturna profusa, en los últimos seis meses.

El sistema de Ann Arbor se diseñó para los linfomas Hodgkin por la tendencia de esta enfermedad a diseminarse a estructuras contiguas. Sin embargo, en los linfomas no Hodgkin el patrón de extensión de la enfermedad es diferente y por eso este sistema es menos preciso para establecer el pronóstico de la enfermedad. Por este motivo se creó el Índice de Pronóstico Internacional (IPI) que ayuda a establecer mejor el plan pronóstico de tratamiento. Este índice tiene en cuenta la edad de la paciente, el estadio (sistema de Ann Arbor), la cantidad de lugares extraganglionares afectados, el estado general de la paciente y las concentraciones de LDH.³

El pronóstico de la enfermedad lo define el estadiaje de Ann Arbor, el tamaño, la extensión, la edad, la puntuación IPI y el subtipo patológico. Otros factores pronóstico que deben tenerse en cuenta son la concentración plasmática de LDH y de $\beta 2$ -microglobulina, que tienen una relación

Cuadro 1. Sistema de estadificación para linfomas extranodales

Estadio	Descripción
I E	Afectación de un solo órgano o un sitio extralinfático.
II E	Afecta a un órgano o sitio extralinfático y a uno o más ganglios regionales en el mismo lado del diafragma.
III E	Afecta a un órgano o sitio extralinfático y los ganglios regionales de ambos lados del diafragma.
IV E	Afectación difusa o diseminada en uno o más tejidos extralinfáticos, con o sin afectación asociada de ganglios linfáticos.

Clasificación Ann Arbor modificada por Harris y Scully³

estrecha con la masa tumoral existente, la actividad proliferativa valorada por la expresión del anticuerpo monoclonal Ki-67 y la expresión de BCL-2 y p53.^{2,3,4}

El tratamiento óptimo del linfoma genital primario no se ha establecido con claridad, su baja incidencia explica la ausencia de estudios prospectivos que determinen el mejor enfoque terapéutico. Según la bibliografía revisada, las modalidades de tratamiento descritas incluyen: cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estos tratamientos.^{4,12,13}

Puesto que los linfomas son tumores quimio y radiosensibles, el papel de la cirugía es limitado. Hasta 2008, la mayoría de los pacientes solo se trataban con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona) sola o con radioterapia de consolidación acompañante.⁵ Sin embargo, luego de la publicación de varios estudios que reflejaban la eficacia del rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD-20) en contra del linfoma difuso de células B grandes, a partir de 2009 el régimen combinado de rituximab-CHOP seguido de radioterapia de consolidación se convirtió en el tratamiento convencional para este tipo de tumores.^{12,14,15} La supervivencia registrada a cinco años alcanza el 80%.¹⁶

En la paciente del caso el tratamiento inicial fue el combinado con rituximab-CHOP. Se le administraron seis ciclos R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) con buena tolerancia y remisión completa. Luego del acuerdo unánime entre oncólogos, hematólogos y ginecólogos se desestimó la irradiación pélvica enseguida de comprobar la respuesta de la paciente al tratamiento quimioterápico y con el objetivo de disminuir al máximo el daño a la función reproductora de la paciente.

Están apareciendo nuevas terapias, como la inmunoterapia celular CAR-T anti CD19 que

supone un avance en el tratamiento de pacientes con linfoma avanzado sin respuesta a la quimioterapia, actúa específicamente contra el linfoma y disminuye los efectos secundarios de la quimioterapia.⁴

La inmunoterapia celular adoptiva con células T anti-receptor de antígeno quimérico (CAR-T) pretende optimizar la función de las células T específicamente contra las células cancerosas mediante la manipulación genética. Además, pretende aumentar la especificidad de unión con un antígeno de superficie seleccionado en función de la célula tumoral diana y capacitar al linfocito T para activarse, proliferar y ejercer su citotoxicidad sin requerir la intermediación del complejo mayor de histocompatibilidad y el ligando coestimulador.¹⁷

En la práctica clínica el proceso de la terapia CAR-T implica, en primer lugar, la extracción de células T mediante leucoaféresis del propio paciente (autólogo) o de otro sujeto (allogénico). En segundo lugar, la manipulación genética de esos linfocitos T y, en tercer lugar, la infusión de nuevo al paciente de las células T modificadas.¹⁸

En la actualidad y con el objetivo de tratar las formas resistentes del linfoma no Hodgkin de células grandes, el antígeno utilizado de forma mayoritaria es el CD19, que solo se encuentra en las células B.^{19,20}

CONCLUSIONES

La afectación primaria del aparato genital femenino por un linfoma no Hodgkin es excepcional. El subtipo histológico más frecuente de estos linfomas, primario o secundario, es el difuso de células grandes tipo B. El diagnóstico de los linfomas primarios del aparato genital puede resultar complejo porque, a veces, simula una neoplasia ginecológica. Cuando el tumor no está accesible para la toma de biopsias el tratamiento



inicial puede ser erróneo. Los síntomas suelen manifestarse en pacientes con enfermedad avanzada, con sangrado genital anómalo, que es el más frecuente. El tratamiento óptimo del linfoma genital primario aún no está debidamente establecido; sin embargo, en la actualidad el esquema más aceptado es con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP) seguido de radioterapia de consolidación. La inmunoterapia celular es lo más novedoso y prometedor para el tratamiento de pacientes con linfoma avanzado sin respuesta a la quimioterapia: actúa de forma específica contra el linfoma y atenúa los efectos secundarios de la quimioterapia.

REFERENCIAS

- González-Díaz E, Argüelles S, De Cabo E, Salas S, et al. Afección vaginal de linfoma no hodgkiniano de célula grandes difuso. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2006; 33 (2): 70-2. <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-afeccion-vaginal-linfoma-no-hodgkiniano-13085722>
- Ferrando M, Marcos C, Carmona V, Nohales F. Presentación ginecológica de un linfoma no Hodgkin. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2010; 37 (2): 75-78. <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-pdf-S0210573X09001099>
- Guldrís NEM, Vázquez CMP, Carballo NE, Porto QM, et al. Linfoma no Hodgkin primario de vagina. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78 (1): 68-71. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775262013000100013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Diago Muñoz DMSNG, Martínez FMM. Linfoma genital avanzado: difícil diagnóstico y mal pronóstico. *Prog Obstet Ginecol* 2020; 63 (3): 155-59. <https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n3/03-PC-linfoma-genital.pdf>
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29 (1): 252-60.
- Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Hunter MI, et al. Clinicopathologic features of six cases of primary cervical lymphoma. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (3): 866-72. <http://www.ajog.org/article/S0002937805006034/fulltext>
- Korcum AF, Karadogan I, Aksu G, Aralasmak A, et al. Primary follicular lymphoma of the cervix uteri: A review. *Annals of Hematology* 2007; 86: 623-30.
- Höffkes HG, Schumann A, Uppenkamp M, Teschendorf C, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina. Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1995; 70 (5): 273-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7599289/>
- Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, et al. Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75 (9): 2392-9.
- Gomes H, Dias G, Igreja F, Mendinhos G, et al. When lymphoma is gynecological. *Prog Obstet Ginecol* 2020; 63: 160-64.
- Fox H, More JRS. Primary malignant lymphoma of the uterus. *J Clin Path* 1965; 18: 723. <http://jcp.bmj.com/>
- Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (28): 4587-94. <https://experts.nebraska.edu/en/publications/addition-of-rituximab-to-standard-chemotherapy-improves-the-surv>
- Garavaglia E, Taccagni G, Montoli S, Panacci N, et al. Primary stage I-II non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix and upper vagina: Evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (1): 214-8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.065>
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116 (12): 2040-45. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12 (11): 1013-22. <http://www.thelancet.com/article/S1470204511702352/fulltext>
- Homas T, Iller PM, Teve S, Ahlberg D, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1998; 339: 21. doi: 10.1056/NEJM199807023390104
- Urbano-Ispizua A. Estado actual del tratamiento con células CAR-T en la leucemia aguda linfoblástica. *An RANM* 2020; 137 (01): 8-9.
- Vergara B, Herrero B, Madero L. Anti-CD19 CAR-T cell therapy in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Experience at Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. *An RANM* 2021; 138 (2): 157-67. doi: 10.32440/ar.2021.138.02.rev07
- Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J* 2019; 9 (2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670684/>
- Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol* 2019; 94 (1): 3-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680780/>