

Linfoma primario de ovario con afectación a sistema nervioso central

Alejandro Rosas-Cabral,* Sara Alatríste-Martínez,** Luis Muñoz-Fernández,**
Carolina Bernal-López,& Guillermo Dávila-de la Llave,& Constantino Vela-Rivera&

Resumen

Introducción: El 20 % de los linfomas no Hodgkin se presenta como enfermedad extraganglionar y menos de 1 % se encuentra de forma primaria en el ovario. El linfoma primario de ovario tiene una presentación clínica insidiosa y poco específica.

Caso clínico: Mujer de 22 años con dolor y distensión abdominal de tres meses de evolución. El ultrasonido y la tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis revelaron lesión sólida dependiente de anexo derecho. Se llevó a cabo laparotomía exploradora con salpingooforectomía derecha, sin hallazgos de linfadenopatía retroperitoneal ni afectación a otros órganos. La inmunohistoquímica indicó linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B de grado intermedio en ovario derecho. La paciente recibió seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona. Se confirmó remisión completa posterior al tratamiento. Cuatro meses después presentó vértigo y nistagmus a la izquierda, y se documentó infiltración a sistema nervioso central en tomografía de cráneo. Recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia intratecal e intravenosa de rescate. Después de 24 meses de seguimiento, se mantenía en remisión completa de la enfermedad.

Conclusiones: La afectación por linfoma a ovario ha sido descrita en aproximadamente 70 casos en la literatura, no obstante, en solo uno se ha descrito afectación secundaria a sistema nervioso central. La revisión de ese caso revela que en realidad se trataba de un linfoma diseminado con afectación a ovario y sistema nervioso central simultáneamente. Informamos el primer caso de linfoma primario de ovario con afectación secundaria a sistema nervioso central.

Palabras clave: Linfoma primario de ovario, sistema nervioso central, metástasis.

Summary

Background: Twenty percent of the cases of non-Hodgkin's lymphoma present as extranodal disease, with <1% beginning primarily in the ovary. Symptoms of primary ovarian lymphoma are rarely present and for the most part are nonspecific.

Clinical case: We present the case of a 22-year-old female with increased abdominal girth and pain persisting for 3 months. Abdominal and pelvic ultrasound examination and computed tomography showed a right adnexal mass with high suspicion of malignancy. Laparotomy and right salpingo-oophorectomy were performed, and there was no evidence that the tumor had spread beyond the right ovary. Immunohistochemical study reported an intermediate-grade, diffuse large B-cell lymphoma affecting the right ovary. The patient received six cycles of chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) scheme. Complete remission was confirmed after treatment. Three months later the patient presented dizziness and left nystagmus. Central nervous system (CNS) infiltration was documented. She received radiotherapy and intrathecal chemotherapy. After a 24-month follow-up, there was no evidence of tumor.

Conclusions: Primary ovarian lymphoma has been described in ~70 cases in the literature. None corresponded to secondary infiltration to the CNS. Our case reports the first case of primary ovarian lymphoma with central nervous system infiltration.

Key words: Primary ovarian lymphoma, central nervous system, metastasis.

* Profesor investigador titular B, Departamento de Medicina, Centro de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

** Unidad de Oncología y Radioterapia, Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, México.

*** Servicio de Patología, Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, México.

& Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, México.

Solicitud de sobretiros:

Alejandro Rosas-Cabral, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Biomédicas, Departamento de Medicina, Av. Universidad 940, Ciudad Universitaria, 20100 Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Tel.: (449) 910 8440. E-mail: roal3micasa@aol.com

Recibido para publicación: 26-10-2006

Aceptado para publicación: 07-06-2007

Introducción

El linfoma no Hodgkin puede llegar a invadir el aparato genital femenino, siendo el ovario el sitio más frecuentemente afectado; en estudios de patología se reporta que 25 % de las mujeres que mueren por causa de un linfoma tuvo infiltración a ovario.¹ Sin embargo, solo en 20 % de los casos, el linfoma no Hodgkin se manifiesta como enfermedad extraganglionar y menos de 1 % comienza de forma primaria en el ovario,² siendo ésta una enfermedad poco común, con aproximadamente 70 casos descritos en la literatura.³

La infiltración a ovario por parte del linfoma maligno puede llevarse a cabo de diferentes maneras: como linfoma primario, como presentación clínica inicial de una enfermedad extraovárica oculta, y como manifestación de una enfermedad ampliamente diseminada. En algunas ocasiones resulta difícil afirmar con certeza si el linfoma de ovario es primario o secundario.⁴

El linfoma primario de ovario tiene una presentación clínica insidiosa y sus síntomas son poco específicos,⁵ por lo que en la mayoría de los casos, la detección de esta enfermedad es incidental y su diferenciación de otras masas sólidas ováricas y de leiomiomas uterinos intraligamentosos pediculados tiene importantes implicaciones clínicas y terapéuticas.⁶

La infiltración a sistema nervioso central constituye una complicación común en los pacientes con cáncer, a consecuencia del aumento en la frecuencia de ciertos tipos de cáncer neurotrópicos, así como también debido al incremento de la supervivencia de los pacientes con neoplasia maligna. Se estima que 20 a 40 % de los pacientes con cáncer desarrollará infiltración a sistema nervioso central en algún momento de su padecimiento. El linfoma predomina entre las enfermedades linfoproliferativas causantes de infiltración a sistema nervioso central.⁷

Hasta el momento, la infiltración a sistema nervioso central secundaria a linfoma primario de ovario solo ha sido descrita por Trenhaile y colaboradores, no obstante, dicho caso demuestra que en realidad se trataba de un linfoma no Hodgkin en etapa avanzada, en el cual no se descarta afección simultánea al sistema nervioso central en la etapa inicial del diagnóstico y que desarrolla afección a meninges durante el tratamiento, por lo que es factible considerar afección simultánea a ovario y sistema nervioso central.⁸

Reseñamos los aspectos clínico-patológicos de un caso de linfoma primario de ovario con posterior infiltración a sistema nervioso central.

Caso clínico

Mujer de 22 años en quien se inició padecimiento con dolor pélvico de tres meses de evolución acompañado de rigidez y crecimiento abdominal, así como astenia y adinamia. A la exploración física, el abdomen se encontraba distendido y se identificó una masa unilateral derecha de gran volumen. El estudio ultrasonográfico reve-

ló lesión sólida dependiente de anexo derecho, con dimensiones de 20 × 10 cm, de aspecto heterogéneo e hipoeoico, multiseptada, con hipervascularidad a la aplicación de Doppler color; el ovario izquierdo no mostró alteraciones. En una primera tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis se encontró tumoración localizada en hueco pélvico, probablemente dependiente de útero, con dimensiones máximas de 13 × 12 cm, con densidad heterogénea en fase simple, con pequeñas zonas de hipodensidad y el resto isodenso a los músculos adyacentes; la fase contrastada mostró reforzamiento heterogéneo y se observaron mejor las zonas de hipodensidad. Se concluyó que podía tratarse de una tumoración derecha relacionada a mioma subseroso, o bien, de una tumoración dependiente de anexo derecho asociada a fibrotecoma. No se encontraron evidencias de enfermedad sistémica (figura 1).

Posterior a estos estudios, la paciente fue referida para tratamiento por probable cáncer ovárico. Se llevó a cabo laparotomía exploratoria que descartó lesión en útero, pero fue necesario realizar salpingooforectomía derecha con extirpación de tumoración gigante de 17 × 19 × 10 cm, así como biopsia en cuña de ovario izquierdo. El resultado histopatológico transoperatorio del ovario derecho reveló posible tumor de células de la granulosa o disgerminoma; la biopsia de ovario izquierdo no demostró alteraciones.

Los estudios de inmunohistoquímica indicaron los siguientes resultados: anticuerpos anticitoqueratinas negativos, antian-tígeno común leucocitario positivo, antivimentina negativa, anti-CD20 positivo, anti-CD 43 positivo, con lo cual se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo B de grado intermedio en ovario derecho. La citología de líquido de lavado peritoneal no mostró células malignas. Se practicó biopsia y aspirado de médula ósea con resultados negativos para malignidad. El estudio para virus de inmunodeficiencia adquirido fue negativo. Con estos resultados se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin extrano-



Figura 1. Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis donde se observa masa de densidad heterogénea (intensificada con el medio de contraste), dependiente al parecer de útero o anexo derecho, con dimensiones de 13 x 12 cm.

dal en ovario derecho en etapa clínica IEA por el sistema Ann Arbor modificado. La paciente recibió seis ciclos de quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona) como tratamiento complementario a la cirugía.

Concluida la quimioterapia se efectuó gammagrama con galio 67, reportándose rastreo negativo (figura 2). La tomografía axial computarizada abdominopélvica, biopsia y aspirado de médula ósea mostraron remisión completa de la enfermedad, por lo que la paciente fue enviada a vigilancia.

Transcurridos cuatro meses, la paciente presentó vértigo y nistagmus a la izquierda, por lo que fue valorada por el Servicio de Otorrinolaringología donde se descartó padecimiento de origen vestibular. Se procedió a tomografía axial computarizada de cráneo, la cual reveló zona de mayor densidad en fosa posterior, proyectada sobre la región del vérmix y parte de los hemisferios cerebelosos, regularmente delimitada; la protuberancia estaba respetada. Sobre el parénquima cerebral se observó imagen periventricular de mayor densidad sobre las astas anteriores, con núcleos basales de aspecto normal. A la aplicación de medio de contraste, las áreas referidas mostraron reforzamiento importante en forma generalizada, evidenciando otra lesión sobre el lóbulo frontal izquierdo y presencia de lesiones múltiples tanto en cerebelo como en parénquima cerebral en relación con proceso secundario a linfoma (figura 3). El estudio de líquido cefalorraquídeo fue negativo para malignidad. Se inició tratamiento con quimioterapia intratecal con triple droga (metotrexate, citarabina y dexametasona) con cinco aplicaciones. Posteriormente la paciente recibió radioterapia craneoespinal con cobalto 60, 2400 cGy en diez fracciones. Se realizó rastreo con galio 67 y se estableció negatividad para actividad tumoral. Se continuó tratamiento de rescate con quimioterapia posterior a radioterapia, durante seis ciclos, con esquema Hiper-CVAD y quimioterapia intratecal

con triple droga cada cuatro semanas por un año. Después de 24 meses de seguimiento no se encontró evidencia de enfermedad.

Discusión

El linfoma maligno que afecta las gónadas puede ser una enfermedad primaria extranodal, una manifestación inicial de una enfermedad nodal oculta, o una complicación tardía de diseminación nodal de un linfoma. El linfoma primario de ovario es una enfermedad poco frecuente, su existencia como entidad clínica ha sido cuestionada por algunos autores, debido a que anteriormente se consideraba que el ovario normal no poseía tejido linfoide.⁹ Estudios recientes han encontrado cúmulos linfoides benignos y linfocitos dispersos entre el estroma y los folículos ováricos en más de la mitad de los ovarios normales, siendo hipotéticamente posible que en ciertas ocasiones estos cúmulos linfoides puedan tener transformación maligna dando origen a los linfomas primarios de ovario.^{10,11}

El linfoma primario de ovario ha sido tema de controversia debido a sus variadas definiciones. Una de las más aceptadas en años recientes declara que es un linfoma primario de ovario aquel tratado exitosamente con escisión quirúrgica, quimioterapia y radioterapia opcional, sin evidencia de diseminación sistémica o recaídas subsecuentes a una evolución clínica prolongada, aunque no se ha definido con certeza cuál es la duración de esta evolución clínica prolongada.¹²

Fox y Langley, en 1976, propusieron tres criterios para el diagnóstico de linfoma primario de ovario:¹³

1. En el momento del diagnóstico el linfoma debe estar clínicamente confinado al ovario y no existir evidencia de enfermedad sistémica.



Figura 2. Rastreo corporal con galio 67 posterior a seis ciclos de quimioterapia en el que se demuestra ausencia de enfermedad sistémica en la paciente.

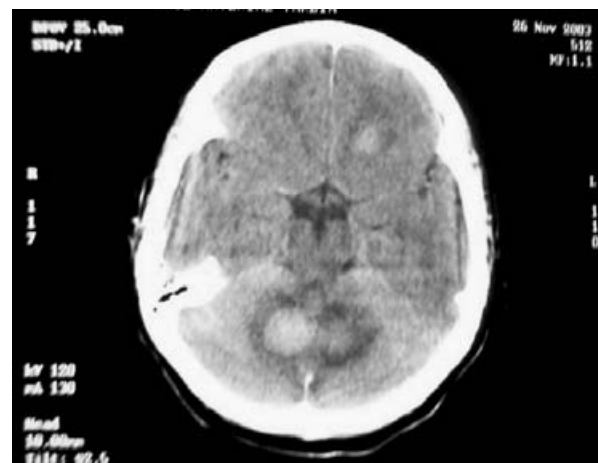


Figura 3. Tomografía axial computarizada de cráneo en la que se observan lesiones múltiples, dos localizadas en vermis y hemisferios cerebelosos, al igual que una en lóbulo frontal izquierdo.

2. La sangre periférica y la médula ósea no deben contener células anormales.
3. Las lesiones linfomatosas diseminadas deben presentarse meses después de la presentación en ovario.

Paladugu y colaboradores propusieron que un tiempo de sobrevivencia por arriba de 60 meses posterior a ooforectomía, indica que la gónada es el sitio primario del linfoma maligno.¹⁴

El caso que presentamos cumple con los criterios propuestos por Fox y Langley, por lo que se confirma como linfoma primario de ovario con posterior infiltración a sistema nervioso central.

Los linfomas que involucran al ovario son difíciles de clasificar debido a que no existe un sistema de estadificación específico, y es necesario emplear el sistema Ann Arbor o el sistema FIGO, sin embargo, el sistema Ann Arbor fue diseñado para la enfermedad de Hodgkin y presenta deficiencias para clasificar el linfoma no Hodgkin, particularmente el extranodal; así mismo, el sistema FIGO se aplica a tumores ováricos de origen epitelial.¹⁵ En nuestro caso, el linfoma primario de ovario se estadificó en el sistema Ann Arbor como etapa IEA (afectación de una sola estructura, localizada en tejidos extralinfáticos, sin síntomas B), y empleando el sistema FIGO se clasificó como linfoma etapa IA (afección de un ovario), por lo que ambos sistemas coinciden en que el linfoma correspondió inicialmente a una sola estructura.

La presentación clínica del linfoma primario de ovario es poco específica. Los hallazgos más comunes incluyen síntomas debidos a masa abdominal o pélvica (67 %), con o sin dolor, sangrado transvaginal, amenorrea, ciclos irregulares, dolores osteoarticulares y ascitis. Los síntomas B solo se informan ocasionalmente. En pocos casos el tumor es completamente asintomático.¹⁶

De todos los linfomas primarios de ovario, 96 % corresponde al tipo B; el linfoma difuso de células grandes es el tipo histológico más frecuente.^{17,18}

El diagnóstico diferencial de linfoma no Hodgkin en el ovario incluye otros tumores primarios como disgerminoma, carcinoma de células pequeñas de tipo hipercalcémico, tumor de células de la granulosa, tumor de células de Sertoli-Leyding poco diferenciadas, carcinoma de células pequeñas y tumor intraabdominal de células redondas desmoplásicas. Estas patologías pueden diferenciarse del linfoma primario de ovario considerando los aspectos clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y estructurales, los cuales en nuestro caso respaldan el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes con inmunofenotipo B de grado intermedio primario de ovario derecho.^{19,20}

El linfoma difuso de células grandes B puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o como un proceso extraganglionar; la afección a ovario predomina en la cuarta década de la vida (66 %) y dos terceras partes de las pacientes cursa sin síntomas y poco más de la mitad presenta etapa I o II al momento del diagnóstico.²¹

Los linfomas primarios de ovario deben diferenciarse de las infiltraciones metastásicas de ovario. Las metástasis a ovario re-

presentan 30 % de todos los tumores de ovario y algunas veces son diagnosticadas antes que la enfermedad primaria. Generalmente son bilaterales, de apariencia heterogénea y con componente fibroso.^{22,23}

El caso descrito no presentó hallazgos de tumor fuera del ovario derecho ni componente fibroso en su estructura, por lo que se descartó la posibilidad de metástasis y se sustentó el diagnóstico de linfoma primario de ovario.

La mayor parte de los informes sobre linfomas primarios de ovario refieren que el tratamiento debe ser con escisión quirúrgica y quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia; el esquema de tratamiento habitualmente utilizado es CHOP o M-BACOD (metotrexate-bleomicina-adriamicina-ciclofosfamida-vincristina-dexametasona), debido a que no es posible predecir quién desarrollara la enfermedad sistémica.^{24,25} Nuestra paciente recibió quimioterapia con esquema CHOP, y posterior a los hallazgos de infiltración secundaria recibió radioterapia craneoespinal y quimioterapia en combinación con esquema hiper-CVAD (ciclofosfamida en dosis fraccionadas, vincristina, adriamicina y dexametasona en dosis altas).

Sin embargo, actualmente la indicación para el tratamiento de los linfomas difusos de células grandes con inmunofenotipo B (como la mayoría de los que afectan al ovario) es con CHOP-rituximab. En 2003, la *Food and Drug Administration* recomendaba este esquema únicamente para linfomas de bajo grado CD20 positivos, si bien ya existían algunos informes sobre el empleo de CHOP-rituximab en linfomas agresivos con buenos resultados. Todavía no se ha esclarecido del todo el papel de rituximab en combinación con CHOP en pacientes jóvenes con linfoma difuso de células grandes con buen pronóstico (en etapas tempranas como en este caso). En un estudio multicéntrico europeo en el cual se estudiaron 824 pacientes de 18 a 60 años de edad, con uno o ningún factor de riesgo de acuerdo al IPI, se asignaron 413 individuos a tratamiento con seis ciclos de CHOP-rituximab *versus* 411 pacientes a seis ciclos de CHOP solo. Después de un seguimiento de 34 meses se registró una SG de 93 *versus* 84 %, y SLE de 79 *versus* 59 %, respectivamente. La SLE fue afectada por el grupo de tratamiento, la presencia de enfermedad voluminosa y el IPI; se identificó un subgrupo con respuesta más favorable (aquellos con un IPI = 0 o ausencia de enfermedad voluminosa *versus* IPI = 1, enfermedad voluminosa o ambos).²⁶

Las indicaciones actuales para el esquema CHOP-rituximab en Europa y Estados Unidos son pacientes sin tratamiento previo con linfoma folicular en etapa III o IV, terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular en recurrencia que hayan respondido a la reinducción con quimioterapia o con inmunoterapia, y los linfomas difusos de células grandes con inmunofenotipo B.^{27,28}

Es decir, en el momento en que se decidió el tratamiento inicial no existía evidencia para emplear CHOP-rituximab en un paciente con linfoma difuso de células grandes primario de ova-

rio en etapa temprana, y la mayor parte de las investigaciones consideraba solo cirugía, radioterapia más cirugía, CHOP posterior a cirugía o cirugía más CHOP más radioterapia a campos involucrados.¹⁸

En nuestra paciente se realizó laparotomía exploradora con salpingooforectomía debido a que la evidencia inicial por imagen (ultrasonografía y tomografía axial computarizada) previa a la cirugía, orientaba hacia una neoplasia ovárica de tipo germinal debido a la edad de la paciente o, en su defecto, un origen epitelial por frecuencia. Incluso en la tomografía axial computarizada inicial no se distinguía si la lesión afectaba al útero o el anexo izquierdo, por lo que se siguió el protocolo diagnóstico para una neoplasia ovárica mediante laparotomía, tomando en cuenta que si bien en mujeres jóvenes muchos tumores ováricos son de naturaleza funcional, está indicada la evaluación quirúrgica y patológica en toda masa mayor de 8 cm en mujer premenopáusica, razón también por la cual se tomó biopsia en cuña del ovario contralateral,²⁹ aunado a que el resultado del estudio transoperatorio no indicó linfoma y que fue hasta la inmunohistoquímica cuando se determinó la naturaleza de la enfermedad.

Así mismo, es importante considerar que los linfomas que involucran al ovario son poco comunes y pueden ocasionar confusión en el clínico, debido a que su presentación puede semejar otros tumores más frecuentes. Las células linfoides malignas pueden estar presentes en el tejido ovárico, ya sea como tumor primario o manifestación secundaria de una enfermedad diseminada conocida o que está oculta en ese momento. Los signos más frecuentes de la afección por linfoma a los ovarios son dolor abdominal o masa abdominal, es decir, datos totalmente inespecíficos y que indican llevar a cabo una conducta como la seguida en este caso.³⁰

El pronóstico del linfoma primario de ovario es variable y depende de múltiples factores. El estadio avanzado, las lesiones bilaterales, el origen linfoide no B y la presencia de síntomas sistémicos o agudos están asociados con mal pronóstico.^{11,14}

Según el índice pronóstico internacional, la paciente presentaba un factor clínico de riesgo bajo (edad menor de 60 años, DHL normal, etapa menor a II, ECOG cero y afección extranodal a un solo órgano) con posibilidades de supervivencia de 75 % a cinco años.³¹

Los linfomas secundarios del sistema nervioso central suelen aparecer casi siempre asociados a una enfermedad sistémica progresiva, afectando generalmente a adultos con linfomas o leucemias de células B, en los que el tumor involucra hueso, médula ósea, testículos o senos craneales. Los linfomas secundarios del sistema nervioso central se diagnostican por tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética con gadolinio y mediante análisis del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con quimioterapia intravenosa, intratecal y radioterapia suele erradicar la enfermedad, aunque el pronóstico global es determinado por el curso del linfoma en general.^{32,33}

La profilaxis a sistema nervioso central está ampliamente aceptada en los linfomas de alto grado, no obstante, en los linfomas de

grado intermedio o agresivos solamente es aceptada en algunos tumores primarios extraganglionares de sitios específicos.

Los linfomas difusos de células grandes con inmunofenotipo B tienen 5 % de riesgo global de recaída a sistema nervioso central, pero es factible identificar un subgrupo en alto riesgo de infiltración a sistema nervioso central, sobre la base de la afección a más de un sitio extranodal, incremento en el valor de DHL y el involucro a testículo o mama.³⁴

La profilaxis a sistema nervioso central en pacientes con linfomas difusos de células grandes con inmunofenotipo B puede estar justificada en casos seleccionados por el riesgo elevado, pero sus beneficios aún no han sido comprobados. En general se ha establecido que el metotrexate intravenoso mayor o igual a 3 g por m² de superficie corporal, puede alcanzar niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo y parénquima cerebral, lo que aunado a quimioterapia intratecal puede ser una opción razonable para profilaxis a sistema nervioso central,³⁵ o bien radioterapia craneoespinal.³⁶

La metodología aceptada para considerar infiltración a sistema nervioso central es el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo, mediante la demostración de células malignas en el mismo. Últimamente se ha empleado citometría de flujo para detectar la infiltración al líquido cefalorraquídeo por linfomas, así mismo se han utilizado marcadores como la beta dos microglobulina tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, DHL y ferritina.^{37,38}

Así mismo, reportes recientes refieren que el PET/CT (tomografía con emisión de positrones) incrementa la etapa de los pacientes con diagnóstico de linfoma hasta en 23 % y tiene un rango de sensibilidad más elevado que la tomografía axial computarizada. Este recurso está tomando un lugar preponderante como método para la etapificación y quizás en el futuro cercano será parte de los estudios obligados a realizar para etapificar los linfomas.^{39,40}

Conclusiones

El linfoma primario de ovario ha sido descrito en aproximadamente 70 casos en la literatura, y en ninguno se ha comprobado infiltración secundaria a sistema nervioso central, con excepción de los casos con enfermedad diseminada concomitante al momento del diagnóstico. Nuestro caso representa el primero de un linfoma primario de ovario sin infiltración sincrónica al sistema nervioso central y que posteriormente desarrolló la misma.

Referencias

1. Ferri JA, Young RH. Malignant lymphoma, pseudolymphoma and hematopoietic disorders of the female genital tract. *Pathol Annu* 1991;26:227-263.
2. Jung CK, Park JS, Lee EJ, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, et al. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* 2004;19:294-296.

3. Ivengar P, Ismil N, Doedhare S. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma of the ovaries: an immunohistochemical study and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:193-197.
4. Xiaohui Z, Laron M, Nora C. Pathologic quiz case. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:169-170.
5. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ. Malignant lymphomas involving the ovary, a clinicopathological analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:154-170.
6. Yamada T, Iwao N, Kasamatsu H, Mori H. A case of malignant lymphoma of the ovary manifesting like an advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:215-219.
7. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin North Am* 1996;7:337-344.
8. Trenhaile TR, Killackey MA. Primary pelvic non-Hodgkin's lymphoma. *Obstet Gynecol* 2001;97:717-720.
9. Woodruff JD, Noll Castilla RD, Novak ER. Lymphomas of the ovary—study of a case from the ovarian tumor registry of the American Gynecology Society. *Am J Obstet Gynecol* 1963;185:912-918.
10. Indumati A, Reena N. Primary ovarian lymphoma: report of cases and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2003;44:825-827.
11. Liang R, Chiau E, Loke SL. Non-Hodgkin lymphomas involving the female genital tract. *Hematol Oncol* 1990;8:295-299.
12. Mansouri H, Sifat H, Gaye M. Primary malignant lymphoma of the ovary: an unusual presentation of a rare disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:616-618.
13. Fox, H. Langley FA. *Tumours of the Ovary*. London: Heinemann; 1976. p. 293.
14. Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45:561-571.
15. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-262.
16. Perlman S, Ben-Arie A, Feldberg E, Hagay Z. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer—a case report and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:554-557.
17. Skodras G, Fields V, Kragel PJ. Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary: a case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1993;118:647-652.
18. Tang QL, Yang KZ, Liu WP, Peng ZL, Li JM, Li GD. A clinicopathologic analysis of primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006;37:641-643.
19. Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 8 cases. *Adv Anat Pathol* 2001;8:200-217.
20. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:3-32.
21. Ambulkar I, Nair R. Primary ovarian lymphoma: report of cases and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2003;44:825-827.
22. Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynaecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:505-511.
23. Turan T, Aykan B, Koc S, Boran N, Tulanay G, Karacay O, Erdogan Z, Kose F. Analysis of metastatic ovarian tumors from extragenital primary sites. *Tumor* 2006;92:491-495.
24. Signorelli M, Maneo A, Cammarota S, Isimbadi G, García-Parra R, Perego P, et al. Conservative management in primary genital lymphomas: the role of chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;104:416-421.
25. Kendrick JE, Staughn JM. Two cases of non-Hodgkin's lymphoma presenting as primary gynaecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;98:490-492.
26. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mab Thera International Trial (Min T) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
27. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 2007;67:5-14.
28. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1087-1097.
29. Herrera-Gómez A, Granados-García M, González-Barón M. *Manual de Oncología Procedimientos Médico-Quirúrgicos*. Tercera edición. México: McGraw-Hill; 2006. pp. 543-556.
30. Lago AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: current status. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:1-21.
31. Anon. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
32. Lam Pyp NG. The molecular genetics of central nervous system tumor. *Pathology* 1998;30:196.
33. Glass J. Neurological complications of lymphoma and leukaemia. *Semin Oncol* 2006;33:342-347.
34. Kostakoglu L, Leonard JP, Coleman M, Goldsmith SJ. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004;2:115-121.
35. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma who target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006;20:319-332.
36. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol* 2005;75:71-83.
37. Pentherodakis G, Pavlidis N. Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1115-1125.
38. Jeffery GM, Frampton CM, Legge HM, Hart DN. Cerebrospinal fluid B2-microglobulin levels in meningeal involvement by malignancy. *Pathology* 1990;22:20-23.
39. Komoto D, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasakawa Y, Toyama Y, et al. A case of non-Hodgkin's lymphoma of the ovary: usefulness of 18F-FDG PET for staging and assessment of the therapeutic response. *Ann Nucl Med* 2006;20:157-160.
40. Kumar R, Bhargava P, Bazkut MF, Zhuang H, Patuta S, Alavi A. Positron emission tomography imaging in evaluation of cancer patients. *Indian J Cancer* 2003;40:87-100.