



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i9.5722>

Linfoma no Hodgkin primario de ovario: reporte de caso y revisión de la bibliografía

Primary ovarian non-Hodgkin lymphoma: case report and review of literature.

Andrés Ricardo Latorre-Rodríguez,¹ María Angélica Rodríguez-Chavarría,² Bernarda Jinneth Acosta-Forero,³ Orlando Ricaurte-Guerrero⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de neoplasias hematolinfoides, de manifestación principal ganglionar; un pequeño porcentaje tiene un origen extra-ganglionar. Se han descrito algunos casos de linfomas no Hodgkin primarios de ovario y, en general, del conducto genitourinario femenino. Debido a su poca frecuencia suponen un reto diagnóstico, clínico y patológico. Se informa el caso de una paciente con linfoma no Hodgkin primario de ovario, a quien se le practicó citorreducción quirúrgica primaria y tratamiento coadyuvante con quimioterapia sistémica. Se revisa la bibliografía en torno a los criterios diagnósticos y el pronóstico de la enfermedad.

CASO CLÍNICO: Paciente de 65 años, que acudió a consulta debido a un síndrome constitucional y síntomas irritativos urinarios; al ingreso tuvo signos vitales dentro de los parámetros de referencia y en el examen físico se encontraron: edema grado 2, bilateral, en los miembros inferiores y marcada palidez mucocutánea. Los estudios complementarios evidenciaron anemia microcítica hipocrómica heterogénea y trombocitosis. La resonancia magnética reportó la existencia de una masa anexial derecha, compleja, por lo que se practicó la citorreducción quirúrgica primaria. El estudio anatomopatológico reveló que se trataba de un linfoma no Hodgkin B primario de ovario. El tratamiento consistió en quimioterapia, con esquema R-CHOP. Diez meses después se estableció la curación de la enfermedad mediante estudios de imagen y pruebas de laboratorio.

CONCLUSIONES: El linfoma no Hodgkin primario de ovario es una causa poco frecuente de afectación extraganglionar y se trata de un diagnóstico de exclusión, que requiere confirmación histopatológica. El pronóstico sugiere que la enfermedad confinada al ovario muestra una tasa de supervivencia global de 79% a 10 años. Se requieren estudios adicionales, que caractericen el pronóstico y el procedimiento diagnóstico de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; linfoma de células B; pronóstico; quimioterapia; ovario; anemia, trombocitosis; tasa de supervivencia.

Abstract

INTRODUCTION: Non-Hodgkin's lymphomas are a heterogeneous group of neoplasms hematolymphoid, with main lymph node manifestation; a small percentage have an extra-nodal origin. Some cases of non-Hodgkin's lymphomas have been described. Primaries of the ovary and, in general, of the female genitourinary duct. Because of his they infrequently pose a diagnostic, clinical and pathological challenge. We report the case of a patient with primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma, who underwent primary surgical cytoreduction and adjuvant treatment with systemic chemotherapy. The bibliography around the criteria is reviewed diagnosis and prognosis of the disease.

¹ Médico cirujano.

² Residente, Departamento de Ginecología y Obstetricia.

³ Patóloga, profesora asociada, Departamento de Patología.

⁴ Patólogo, profesor titular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-3401-8623>

Recibido: mayo 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Andrés Ricardo Latorre Rodríguez
arlatorrer@unal.edu.co

Este artículo debe citarse como: Latorre-Rodríguez AR, Rodríguez-Chavarría MA, Acosta-Forero BJ, Ricaurte-Guerrero O. Linfoma no Hodgkin primario de ovario: reporte de caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (9): 794-802.



CLINICAL CASE: A 65-years-old patient who presented constitutional syndrome and urinary irritative symptoms, her vital signs at the admission were normal, at the physical examination bilateral grade 2 edema in lower limbs and mucocutaneous paleness was observed, heterogeneous hypochromic microcytic anemia, thrombocytosis and also a right complex ovarian mass were documented during the hospitalization, for this reason was treated with primary surgical reduction, the histopathological result was Ovarian Primary Non Hodgkin B-cell Lymphoma, for that reason systemic adjuvant chemotherapy with R-CHOP scheme was initiated, at the ten month follow-up radiological and nuclear examinations were performed confirming the remission of the disease.

CONCLUSIONS: Primary ovarian non-Hodgkin lymphoma is an unusual extra-nodular hematolymphoid neoplasm that requires a histopathological confirmation. The prognosis according to the literature review for the disease limited to the ovary has an overall survival rate of 79% to 10 years after diagnosis. More studies are required to characterize the prognosis and diagnostic approach of this entity.

KEYWORDS: Lymphoma; Non-Hodgkin; Ovary; B-cell lymphoma; Prognosis; Adjuvant chemotherapy; Anemia; Thrombocytosis; Survival rate.

ANTECEDENTES

Los linfomas no Hodgkin corresponden a un grupo heterogéneo de neoplasias hematolinfoides malignas, originadas en clonas tumorales de células B, T o T/NK (*natural killers*) en diversos estadios de maduración.¹ La incidencia estimada en todo el mundo de linfomas no Hodgkin es de 7 casos por cada 100,000 habitantes, con una mortalidad de 33 por cada millón de casos.¹ No existe preferencia por el género y la edad a la manifestación, que es bimodal, con un primer pico en la infancia y la adolescencia, y otro en la población mayor de 65 años.¹ El 66 a 75% de los linfomas no Hodgkin se originan en los ganglios linfáticos y solo una pequeña proporción tiene un origen extraganglionar.¹

El origen extraganglionar de los linfomas no Hodgkin es poco frecuente, al igual que el origen primario en el ovario o el cuello uterino, localización que corresponde al 0.2% de todas las afectaciones extraganglionares de la enfermedad.^{2,3,4} Si bien la diferenciación entre el origen

primario y la afectación metastásica suponen un reto diagnóstico, la bibliografía sugiere la aplicación de los criterios de Fox y Langley, propuestos en 1976, que consideran entre otros aspectos: la afectación predominante del ovario y la trompa, con extensión exclusiva a los ganglios de drenaje linfático inmediato; la ausencia de neoplasia en la sangre y la médula ósea y, finalmente, en caso de un nuevo foco neoplásico, éste aparecerá, al menos, en un par de meses entre la lesión ovárica y la extraovárica.⁵

Por lo que respecta al tratamiento, es similar al de otros linfomas no Hodgkin extraganglionares, en los que se indica citorreducción quirúrgica y quimioterapia sistémica coadyuvante con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).^{5,6} Si bien se dispone de diferentes alternativas para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin y, en términos globales, en los últimos años la mortalidad ha disminuido y mejorado la supervivencia libre de enfermedad, poco se conoce en torno al pronóstico de la neoplasia en mujeres con daño

primario extraganglionar y, específicamente, cuando se localiza en el ovario. De igual forma, debido a su rareza, supone un reto el diagnóstico clínico, radiológico y patológico.

Con base en lo expuesto y a la luz del vacío del conocimiento, el objetivo de este estudio fue: reportar el caso de una paciente con linfoma no Hodgkin primario de ovario a quien se le practicó citorreducción quirúrgica y se prescribió quimioterapia sistémica. Además, se revisó la bibliografía referente a los criterios diagnósticos y el pronóstico de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 65 años, con antecedentes gineco-obstétricos de tres embarazos: dos partos, una cesárea, un aborto y dos nacidos vivos, que fue ingresada al servicio de Hematología del Hospital Universitario Nacional de Colombia (institución privada de alta complejidad) debido a un cuadro clínico de seis meses de evolución, con síntomas irritativos urinarios, acompañados de pérdida de peso no cuantificada, astenia y adinamia. Al ingreso se documentaron: presión arterial de 109-60 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 20 rpm, temperatura corporal de 36.4 °C y saturación de oxígeno de 92%. En el examen físico se evidenció palidez mucocutánea, dolor a la palpación abdominal profunda en el hipogastrio, sin percepción de masas y edema simétrico grado II en los miembros inferiores. La biometría hemática reportó: anemia microcítica hipocrómica heterogénea y trombocitosis asociada (hemoglobina: 8.2 g/dL, volumen corpuscular medio: 77.2 fL, hemoglobina corpuscular media: 22.5 pg y plaquetas: 813.000 por microlitro, correspondiente a anemia ferropénica) que ameritó hospitalización para tratamiento de soporte y definir las enfermedades predisponentes.

La ecografía pélvica transvaginal evidenció una masa de contornos lobulados y ecogenicidad

heterogénea de 134 x 76 x 105 mm, sólida, con vascularización interna, sugerente de leiomioma uterino derecho. La resonancia magnética contrastada demostró la existencia de una masa anexial compleja, derecha, de 133 x 103 x 89 mm, que desplazaba el útero y la vejiga en sentido inferior. Se interpretó una posible metástasis, sin identificar la afectación de los ganglios regionales (**Figura 1**). Debido a la sospecha de neoplasia maligna de ovario, la determinación de marcadores tumorales reportó: antígeno carcinoembrionario (CEA) de 7.27 ng/mL, β -hCG 0.34 mUI/mL, alfa-feto proteína 1 ng/mL, CA-125 44.30 UI/mL y CA 19-9 en 2.46 UI/mL.

Se descartó una posible neoplasia gastrointestinal primaria mediante endoscopia de vías digestivas altas, con reporte de gastritis atrófica multifocal leve. Se programó a la paciente para salpingooforectomía bilateral, histerectomía abdominal ampliada, omentectomía y linfadenectomía abdominopélvica. El estudio macroscópico del espécimen quirúrgico demostró una masa multilobulada marrón-violácea e indurada de 728 g, de 13 x 9.5 x 7 cm que reemplazaba el ovario derecho. La superficie de corte era friable, rosada, firme, con focos de hemorragia (**Figura 2**). En el examen microscópico se observó una proliferación difusa de células grandes, núcleos vesiculosos redondos, de tamaño intermedio y en menor proporción hendidos, algunos con nucléolos prominentes y citoplasma eosinófilo amplio, junto con células voluminosas dispersas de núcleos pleomórficos, con aspecto similar al de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg.¹ No se identificó tejido ovárico residual. **Figura 3**

El estudio de inmunohistoquímica mostró reactividad difusa e intensa para CD20, Bcl-2 y MUM-1, moderada para Bcl-6 y menor del 40% para c-MYC, y negativa para LMP1, CD30, CD10 en las células tumorales, CD3 reportó escasos linfocitos T maduros dispersos, el índice de proliferación celular determinado con Ki-67 fue de 100% (**Figura 4**), hallazgos interpretados

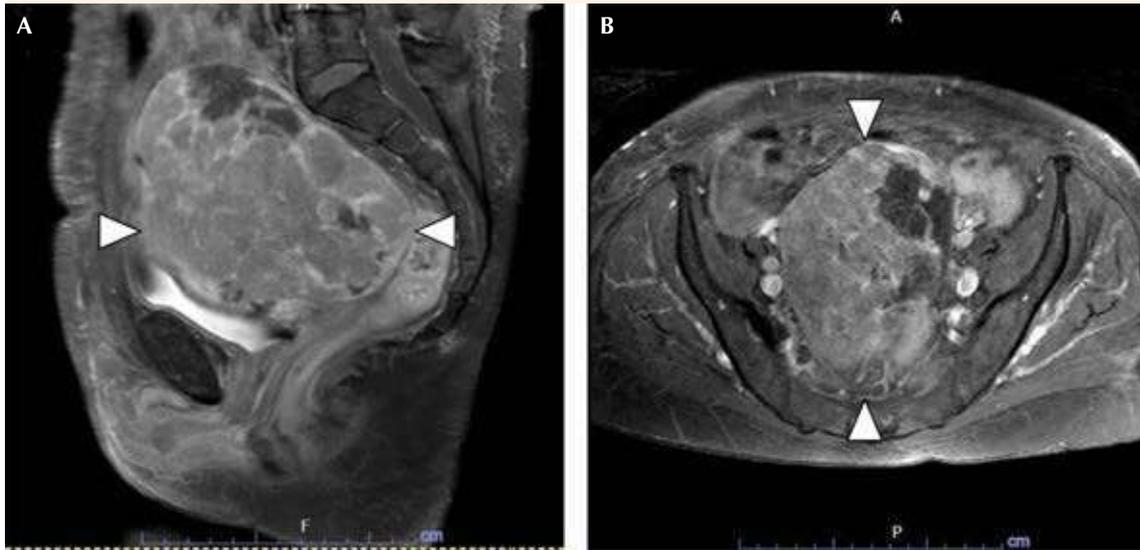


Figura 1. Resonancia magnética contrastada de pelvis que muestra una masa ovárica derecha sólida, con restricción a la difusión y realce heterogéneo con el medio de contraste, de 133 x 103 x 89 mm, que desplaza en sentido caudal el útero y la vejiga. **A)** Secuencia T1W, corte parasagital. **B)** Secuencia T2W, corte transversal.

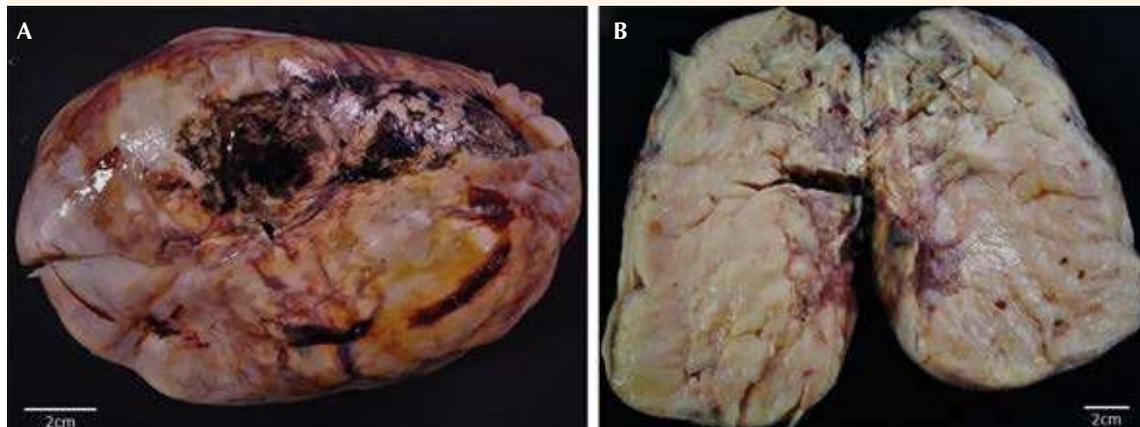


Figura 2. Hallazgos macroscópicos. **A)** Superficie externa de la masa ovárica multilobulada, con áreas amarillentas, indurada y focos de hemorragia. **B)** La superficie de corte, por el eje mayor, es sólida y blanquecina, y no se aprecia el parénquima ovárico.

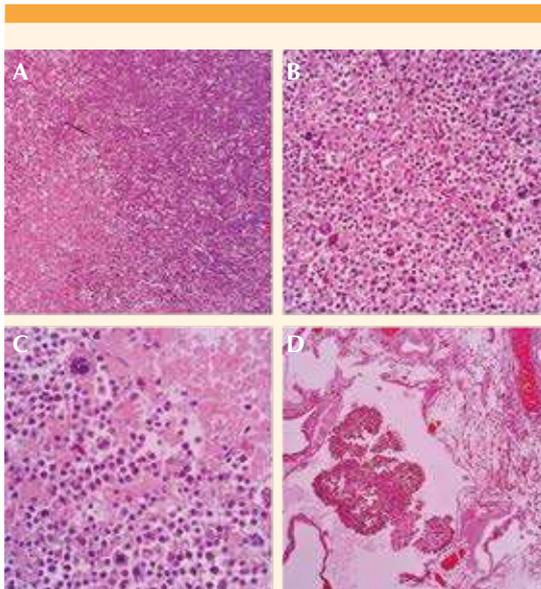


Figura 3. Estudio histopatológico. **A)** Proliferación difusa de células linfoides grandes, de tamaño intermedio, dispuestas en sábanas (H-E 4x). **B y C)** Hiperplasticidad, con células grandes, acentuada atipia nuclear y elementos pleomórficos dispersos, numerosas mitosis, áreas de necrosis y cuerpos apoptóticos (H-E 40x). **D)** Discreto daño focal tubárico ipsilateral (H-E 10x).

con linfoma no Hodgkin B de alto grado por la expresión simultánea de Bcl-2 y Bcl-6, además del pleomorfismo e inusualmente alto índice de proliferación celular. Un estudio complementario de citogenética descartó el linfoma B difuso de células grandes, de fenotipo activado.

Con base en los hallazgos histopatológicos se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin B primario de ovario, con estado mínimo Lugano IIA e IPI 2, clasificación de riesgo intermedio-bajo.

El tratamiento sistémico (6 ciclos de 21 días) se inició con el esquema R-CHOP. Diez meses después del primer ciclo la paciente refirió mejores condiciones generales y en la actualidad permanece en seguimiento clínico por personal

del servicio de Hemato-oncología. Un mes después de finalizar la quimioterapia, la tomografía por emisión de positrones no evidenció recidiva de la enfermedad ni afectación extraovárica. Hoy día la paciente se encuentra libre de enfermedad.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed/Medline y LILACS con los MeSH: “Primary Ovarian Non-Hodgkin Lymphoma” y “Primary Ovarian Lymphoma”. Se incluyeron estudios de cohorte, pruebas diagnósticas, reportes o series de casos, publicados en inglés y español, sin restricción por año de publicación. La pesquisa se actualizó en julio de 2020. Se excluyeron los estudios sin información relacionada con linfoma no Hodgkin como patología primaria de ovario. Todos los autores efectuaron el cribado de las referencias recuperadas por título y resumen y verificaron los criterios de inclusión y de exclusión. Las discrepancias se definieron mediante consenso y para todo artículo relevante se procedió a extraer la siguiente información: revista científica y país de presentación, cantidad de casos reportados, proceso diagnóstico y hallazgos histopatológicos.

RESULTADOS

Se obtuvieron 153 artículos relacionados con linfoma no Hodgkin primario de ovario, de los que se excluyeron 142 por no cumplir con los criterios de inclusión; al final solo se revisaron 11 artículos relacionados con las características evaluadas deseadas y que correspondieron a siete series de casos²⁻⁸ y cuatro reportes de caso con revisión de la bibliografía.^{9,12,13,14}

DISCUSIÓN

Los linfomas no Hodgkin de ovario son excepcionales; forman parte del diagnóstico

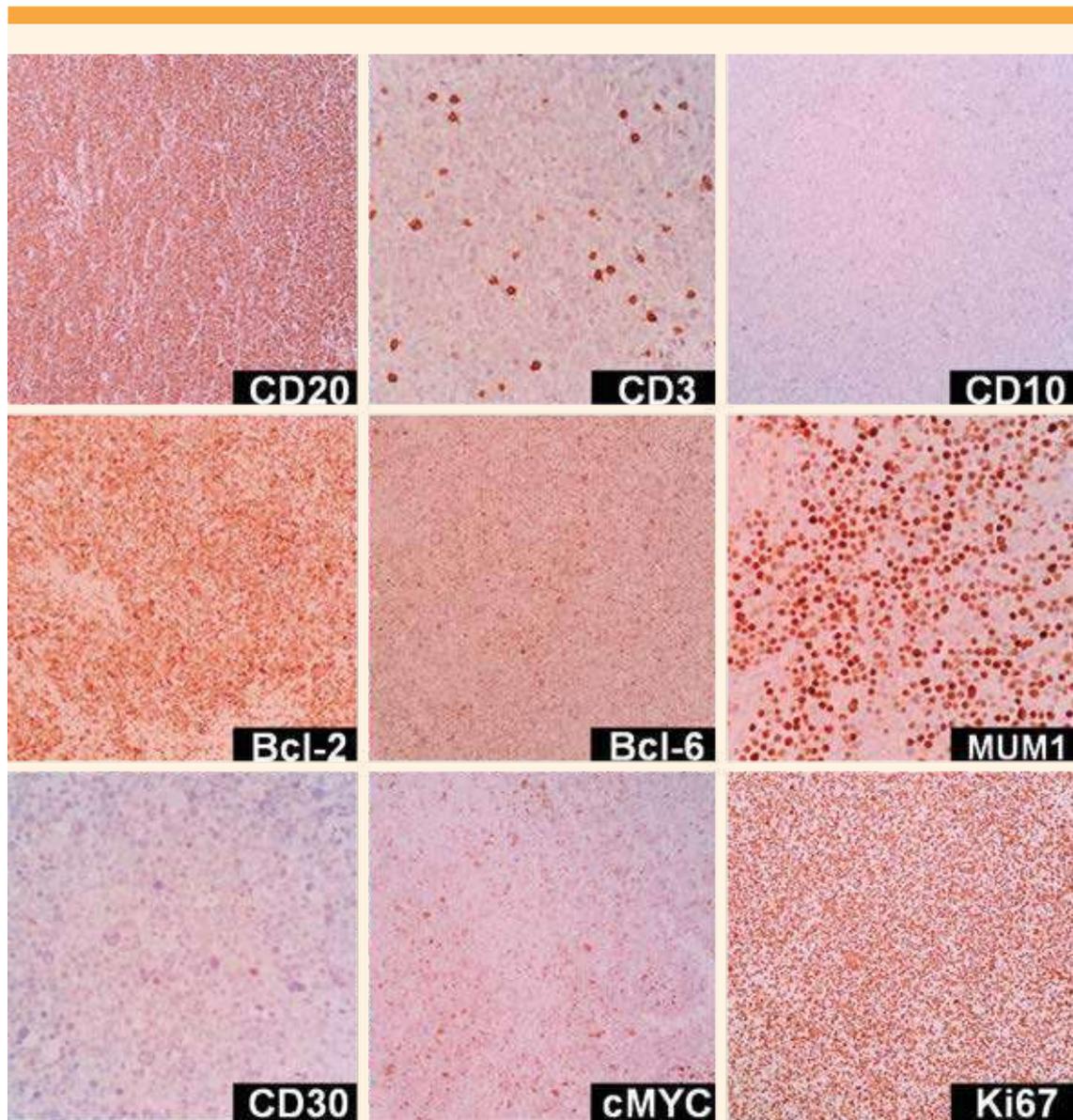


Figura 4. Inmunofenotipo tumoral. Reactividad difusa e intensa para CD20, Bcl-2 y MUM-1, moderada para Bcl-6 y menor del 40% para c-MYC, y negativa para LMP1, CD30, CD10 en las células tumorales; CD3 con escasos linfocitos T maduros dispersos, el índice de proliferación celular determinado con Ki-67 fue de 100%.

diferencial de las masas anexiales complejas de difícil caracterización clínica, radiológica y patológica. Las manifestaciones clínicas comunes son: dolor abdominal, síndrome cons-

titucional y masa pélvica unilateral palpable. El diagnóstico suele ser fortuito, establecido con base en el estudio patológico, como ocurrió en la paciente del caso.^{2,3}

La mayor parte de las series de casos de linfoma no Hodgkin primario de ovario informados en una sola institución incluyen de 4 a 8 casos.^{2,3,7} Sin embargo, la principal información disponible en la bibliografía proviene del estudio de Nasioudis y colaboradores, a partir de 18 registros estatales de cáncer en Estados Unidos, donde analizaron 697 pacientes con linfoma no Hodgkin primario del conducto genital femenino, y a pesar de su poca frecuencia, el ovario es la localización anatómica más afectada, lo que se correlaciona con el caso informado, con 212 casos descritos en esta serie (37%), seguida del cuello uterino (21.4%), útero (16.5%), vagina (11.8%) y otros órganos (13.4%).⁴

En esta serie multicéntrica los tipos histológicos más frecuentes de linfoma no Hodgkin informados en el conducto genital femenino fueron: linfomas B difusos de células grandes (59.8%), linfoma folicular (11.9%) y linfoma de Burkitt (5.6%); los linfomas no Hodgkin de tejido linfoide asociado con mucosas (tipo MALT) representaron el 4.6%.^{1,4,5} En el ovario la distribución fue similar: 70.3% de los casos correspondieron a linfomas B difusos de células grandes, 13.2% a linfoma folicular y 13.2% a linfomas de Burkitt.⁴ En la paciente de este estudio la caracterización morfológica fue compleja; sin embargo, debido a las características expuestas y la evaluación de la expresión de diversos marcadores de inmunohistoquímica podría tratarse de un linfoma B difuso de células grandes o linfoma de alto grado. La edad media de manifestación de los casos fue 54 años, significativamente superior a la de quienes suelen tener afectación ovárica, que corresponde a 33 años.^{4,6} Los linfomas no Hodgkin primarios de ovario se caracterizaron por afectación unilateral derecha y gran tamaño al momento del diagnóstico, la mayor parte de 8-20 cm; la manifestación bilateral es excepcional y obliga a considerar la afectación secundaria.^{4,7}

El inmunofenotipo de los linfomas B difuso de células grandes, registrado en las diferentes series de casos, se caracterizó por la expresión de CD20 y Bcl-2, ausencia de expresión de CD3, CD5, CD10 y CD30 en las células tumorales e índice de proliferación celular determinado con Ki-67 superior de 40%, que corresponde a una neoplasia de linfocitos B maduros con alta proliferación celular; sin embargo, no se hace referencia a la proporción de fenotipos moleculares de linfomas B difusos de células grandes; es decir, los originados en el centro germinal o los que corresponden al fenotipo activado. Tampoco figura información de estudios de inmunohistoquímica ni citogenética para definir el diagnóstico diferencial con linfomas de alto grado. En algunos estudios se evaluó la expresión de receptores hormonales para estrógenos (progesterona), que resultó negativa.^{7,8,9}

Los linfomas B difusos de células grandes plantean un diagnóstico diferencial con linfomas no Hodgkin de células B de alto grado cuando se expresa el índice de proliferación celular de 100% y expresión simultánea de Bcl-2, Bcl-6 y c-MYC, arreglos cromosómicos "doble o triple hit"; para estos debe efectuarse el estudio de citogenética, limitación diagnóstica reportada en el caso informado, puesto que se asocian con mayor agresividad y suelen determinar estadios clínicos más avanzados al momento del diagnóstico.^{10,11}

Se carece de informes de casos de linfomas no Hodgkin de células B de alto grado, primarios de ovario. Esto, quizá, debido a su descripción más reciente en la bibliografía, que surgió del replanteamiento de la clasificación de los linfomas B difusos de célula grande, basado en los hallazgos de estudios moleculares relacionados con su comportamiento biológico y pronóstico desde la clasificación de la OMS de 2008. La revisión de Aukema y colaboradores en 2011 planteó sus criterios de diagnóstico según la heterogeneidad



inmunofenotípica y genética. Su frecuencia es de 5 a 10% entre todos los casos de linfomas B difusos de célula grande.^{10,11}

El tratamiento de pacientes con linfomas no Hodgkin primario de ovario, al igual que el de otros linfomas extraganglionares, implica la intención curativa, como se propuso desde el inicio en la paciente del caso, todo ello sin que exista un esquema específico para las neoplasias en esta localización. En general, el diagnóstico se establece con el estudio patológico del espécimen, que se practica mediante citorreducción y, posteriormente, con seis ciclos de quimioterapia, con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Después de completar el tratamiento se practican estudios de imagen y de medicina nuclear en búsqueda de enfermedad residual o recidiva, para determinar nuevas conductas clínicas de ser necesario.

En algunos casos se ha informado que la quimioterapia no precedida por citorreducción quirúrgica, en casos diagnosticados mediante biopsia por punción con aguja gruesa, no ha demostrado diferencia significativa en la supervivencia.^{4,6,7}

Existen dos factores pronóstico fundamentales en pacientes con linfomas no Hodgkin primario del conducto genital y de ovario: el tipo histológico y el estado clínico.^{4,6} En general, el pronóstico de la enfermedad confinada al ovario es bueno en comparación con otras neoplasias malignas primarias, con tasas de supervivencia global del 91% a 1 año, 86% a 5 años, y 79% a 10 años.⁶ Además de estos factores pronóstico inherentes a la neoplasia, la edad mayor de 54 años es un factor desfavorable.⁴ En la paciente del caso, el factor pronóstico de mayor relevancia fue el estado clínico, independientemente del tipo histológico o de su edad, por lo que se esperó un pronóstico relativamente favorable.

El pronóstico de la enfermedad extraganglionar, sin afectación medular, tampoco difiere de los linfomas no Hodgkin de otras localizaciones extraganglionares, obteniéndose tasas de supervivencia a 5 años de 74.3% para pacientes con linfoma B difuso de células grandes, 88.6% para linfoma folicular, 57% para linfoma de Burkitt, 75% para linfoma no Hodgkin de células T y 100% para MALT.⁴ El estado clínico, definido con el sistema de Ann Arbor, fue favorable al momento del diagnóstico; correspondió en la mayoría de los casos con IE y IIE, que se reflejó en supervivencia promedio del 88.6 y 73.1% a cinco años, respectivamente, comparados con 57.3% en estado IVE.^{4,6}

Hasta la fecha, en Latinoamérica se han informado tres casos de linfoma no Hodgkin de células B primario de ovario.^{13,14,15}

CONCLUSIONES

El linfoma no Hodgkin primario de ovario es una neoplasia poco frecuente, de afectación primaria extraganglionar. En la bibliografía se encuentran series de casos esporádicos. Se trata de un diagnóstico de exclusión, que requiere la participación de un equipo interdisciplinario (patólogos, ginecooncólogos y oncohematólogos). En cuanto al pronóstico, la enfermedad confinada al ovario sugiere una tasa de supervivencia global del 79% a 10 años. Se requieren estudios adicionales, que caractericen el pronóstico y el proceso diagnóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. Url: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>

2. Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, Sarris AH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases. *Adv Anat Pathol* 2001; 8 (4): 200-17. <http://dx.doi.org/10.1097/00125480-200107000-00002>
3. Vang R, Medeiros LJ, Warnke RA, Higgins JP, et al. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001; 14 (11): 1093-9. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3880442>
4. Nasioudis D, Kampaktis PN, Frey M, Witkin SS, et al. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (2): 305-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.043>
5. Grigoriadis C, Tympa A, Chasiakou A, Baka S, et al. Bilateral primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma and fertility preservation: 5-year follow-up. *G Chir* 2017; 38 (2): 77-9. <http://dx.doi.org/10.11138/gchir/2017.38.2.077>
6. Ahmad AK, Hui P, Litkouhi B, Azodi M, et al. Institutional review of primary non-hodgkin lymphoma of the female genital tract: a 33-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (7): 1250-5. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000201>
7. Senol T, Doger E, Kahramanoglu I, Geduk A, et al. Five cases of non-hodgkin B-cell lymphoma of the ovary. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014: 392758. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/392758>
8. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2): 154-70. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199302000-00007>
9. Fernández-García S, Bango-Álvarez C, Corrales-Canel B, Pérez-Fernández R, et al. Linfoma primario de ovario. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2013; (56):432-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0304501313000484&r=151>
10. Medeiros LJ, O'Malley DP, Caraway NP, Vega F, et al. En: Tumors of the lymph nodes and spleen (AFIP Atlas of tumor pathology). The American Registry of Pathology. ARP Press, Washington: 2017. Url: <https://www.arppress.org/tumors-lymph-nodes-spleen-p/4f25.htm>
11. Aukema SM, Siebert R, Schuurung E, van Imhoff GW, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117 (8): 2319-31. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-09-297879>
12. Reyna-Villasmil E, Pérez-Ortiz V. Linfoma no Hodgkin primario de ovario: Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2018; 64 (1): 107-111. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000100016&lng=es
13. Abulhaj-Martínez M, Alayón-Hernández N, Sotelo-Avilés R, Arévalo-Reyes E, et al. Linfoma B difuso de células grandes en ovario: presentación de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78 (1): 64-7. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000100012
14. Vela-Chulde JC, Paucar-González MJ, Tixi-Ramírez RE. Linfoma no Hodgkin primario de ovario y su respuesta a la terapia monoclonal: reporte de un caso en el Hospital "Carlos Andrade Marín". *J Cancerol* 2017; (4): 36-40. http://www.journalofcancerology.com/pdf/jcancer_2017_02_036-040.pdf

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.jyobfe.2015.04..0015>*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).