

Linfoma primario de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Rivas-Verá S,* Aguilar-Cortázar L,** Mendoza-Galindo L,*** Alvarado-Miranda A,**** Arce-Salinas C****

RESUMEN

El linfoma primario de mama es una rara entidad clínica que representa el 0.05% de todos los tumores mamarios. Fenotípicamente, la mayor parte de estas neoplasias corresponden a linfomas grandes difusos de células B y se asocian con un pronóstico más deletéreo. El caso clínico de este trabajo corresponde a una mujer de 69 años de edad, que se presentó en la institución por una masa mamaria. La biopsia confirmó el diagnóstico de linfoma primario de mama, por lo que fue tratada con cuatro ciclos de CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) y radioterapia externa. Cuatro años después se mantiene libre de la enfermedad.

Palabras clave: Linfoma primario de mama, diagnóstico, tratamiento, quimioterapia, radioterapia.

ABSTRACT

Primary breast lymphoma is an uncommon clinical entity that represents 0.05% of all breast tumors. Phenotypically, most of these neoplasias correspond to diffuse large B cells lymphomas and are associated with a poor prognostic. This paper presents a clinical case about a 69 years old woman that came to our Institution with a breast mass. Biopsy confirms the diagnosis of primary breast lymphoma; she was treated with 4 cycles of CHOP (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone) and external radiotherapy. She has had a 4-year disease-free survival.

Key words: Primary breast lymphoma, diagnosis, treatment, chemotherapy, radiotherapy.

CASO CLÍNICO

Se trató a una mujer de 69 años de edad, nuligesta y sin otros antecedentes de importancia. En 2009 ella se autodetectó un tumor en la mama izquierda, negó la presencia de cambios cutáneos, secreciones a través del pezón u otro síntoma asociado. En la exploración física se le encontró un tumor retroareolar en la mama izquierda con un tamaño de 4.8 x 4.5 cm, el cual no estaba adherido a los planos profundos: era irregular y mal definido, con edema y eritema de la piel adyacente; no se detectaron adenopatías axilares.

La mastografía reportó la presencia de un patrón mamográfico tipo mixto. A nivel retroareolar, se observó una masa, heterogénea, irregular, con bordes perdidos en más del 50% y sin calcios en su interior.

Las regiones retroareolares, el espacio retromamario y la cola de la mama se encontraron con características normales, mientras que los ganglios axilares tuvieron aspecto indeterminado. En el ultrasonido se corroboró una masa retroareolar en la mama izquierda de 5 cm de diámetro, irregular y mal definida: hipoecoica, heterogénea, con vascularidad central y periférica aumentada demostrada en la ecografía Doppler (*Figuras 1a-1e*).

La biopsia confirmó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes de estirpe B, no centro-germinal, siendo positivo para CD20 y también para Bcl-6 y MUM1 en las células linfoides neoplásicas. Del mismo modo se reportó positivo para Bcl-2 y CD3 en linfocitos reactivos.

Además, a la paciente se le realizaron estudios de extensión que incluyeron una centellografía ósea,

* Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología.

** Departamento de Radiología.

*** Estudiante de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

**** Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología.

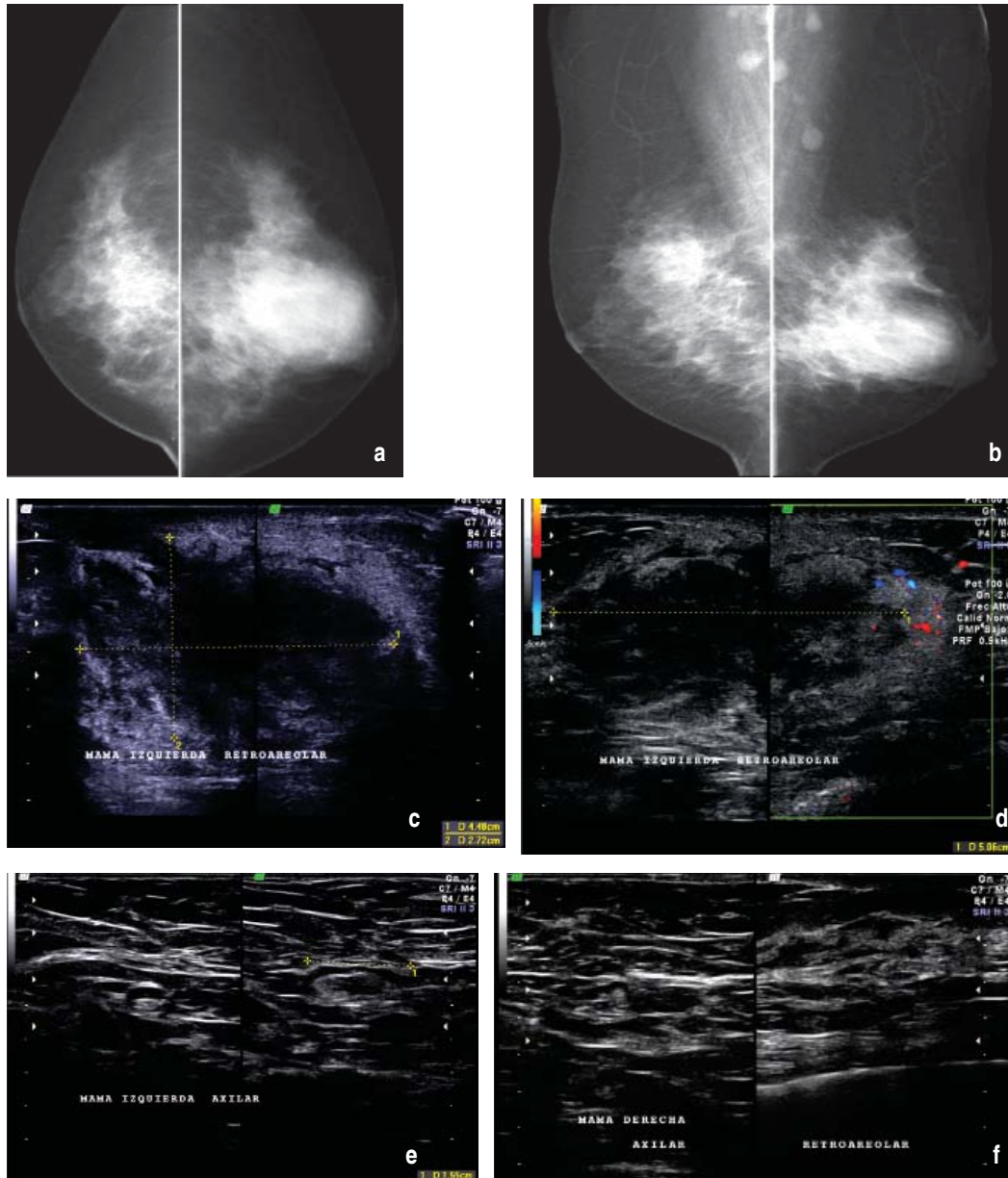


Figura 1. Mastografía y ultrasonido mamario. **1a.** Proyecciones craneocaudal (CC) de mastografía en donde se identifican a las mamas con un patrón fibroglandular heterogéneamente denso y en el que se observa además una masa ovoidea, radiopaca de borde posterior oscurecido en casi un 50% y de localización retroareolar en mama izquierda (no muestra calcios en su interior). **1b.** Proyecciones mediolateral oblicua (MLO) bilateral en donde se observa que la masa radiopaca tiene el borde posterior oscurecido con ganglios axilares bilaterales redondeados, densos de aspecto indeterminado. **1c.** En el ultrasonido se corroboró la presencia de una masa ovoidea, heterogénea de predominio hipoecoica con áreas ecogénicas en su interior; no está bien definida pero sí está asociada con la heterogeneidad de los tejidos blandos adyacentes. Mide 4.48 x 2.72 x 5 cm en sus ejes mayores. **1d.** Con el ultrasonido Doppler color hay discreto incremento de la vascularidad periférica. **1e.** Ultrasonido de axila derecha con ganglios ovoides con hilio graso y cortical delgada de aspecto benigno. **1f.** Ultrasonido de axila izquierda de características similares a la axila derecha (de aspecto benigno).

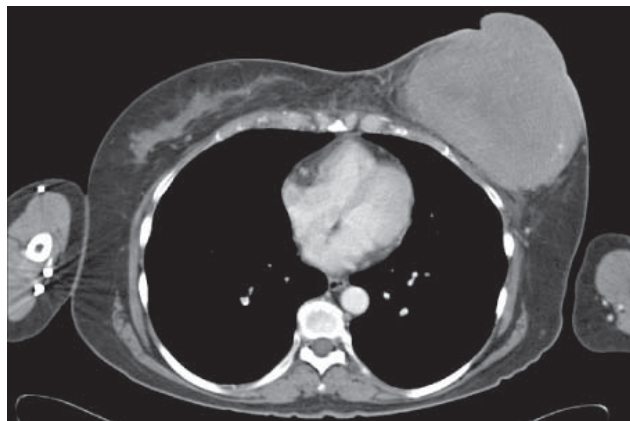


Figura 2. Tomografía de tórax. Corte tomográfico en donde se identifica una masa hiperdensa que abarca prácticamente la totalidad de la mama con áreas hipodensas centrales; la masa mide 114 mm en sentido anteroposterior y 120 mm en sentido latero-lateral, borra la interfase con el tejido graso, tiene un íntimo contacto con la piel y se acompaña de adenopatías axilares que miden 11 y 12 mm. El mediastino y parénquima pulmonar son negativos.

una radiografía de tórax y un ultrasonido hepático, así como una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, cuello, tórax y abdomen, los cuales fueron negativos para enfermedad metastásica; sólo se hizo evidente el tumor de la mama izquierda (*Figura 2*).

El IPI (índice pronóstico internacional) concluyó un riesgo intermedio-bajo y la paciente fue asignada como etapa clínica IAE. Fue tratada con CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) por cuatro ciclos, teniendo una respuesta clínica y radiológica completa (evaluada por PET-CT) (*Figura 3*). Posteriormente recibió radioterapia externa a mama, una dosis de 46 Gy en 23 fracciones. Finalmente, la paciente se ha mantenido libre de enfermedad y asintomática desde que finalizó el tratamiento en agosto de 2010; la última evaluación se realizó en febrero de 2014.

DISCUSIÓN

El linfoma primario de mama (LPM) fue descrito por primera vez en 1972 por Wiseman y Liao.¹ Este linfoma se caracteriza por el involucro de la mama, la ausencia de enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, la demostración por patología del linfoma

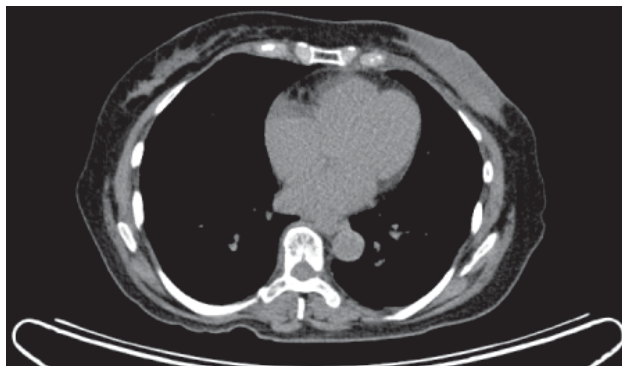


Figura 3. PET-CT. En la región retro-areolar de la mama izquierda hay una lesión sólida de aproximadamente 79 x 25 mm, SUVmax de 1.6. El resto del estudio no mostró alteraciones.

asociado con el tejido mamario y, en algunas ocasiones, puede estar presente el involucro ganglionar ipsilateral. Es importante establecer un diagnóstico diferencial con el linfoma secundario en cuyo caso, la afección a la glándula mamaria se presenta como una manifestación extranodal de la enfermedad.

La prevalencia del LPM oscila desde 0.04 hasta 0.5% de entre todas las neoplasias mamarias.^{2,3} Por el contrario, hasta el 2% de los pacientes con linfoma no Hodgkin pueden tener una afección mamaria.⁴ La rareza del linfoma primario de mama ha sido atribuida a la ausencia de tejido linfático en la mama. Los signos y síntomas pueden ser indistinguibles del cáncer de mama, lo que dificulta su diagnóstico; la mayor parte de las series reportadas de casos mencionan la ausencia de síntomas B en el diagnóstico. Por otra parte, se menciona que la presencia de una masa y tumor indoloro son la principal manifestación clínica.⁵

Los hallazgos mamográficos y ultrasonográficos suelen ser inespecíficos. En una serie de 12 pacientes, Yeon-Lyou y colaboradores⁶ reportaron que los principales hallazgos por mastografía fueron las lesiones ovaladas con 72.7% de los casos y masas de alta densidad en el 90.9%. Por ultrasonido, las principales anomalías reportadas consistieron en lesiones únicas en el 75% de los casos y circunscritas en el 37.5%; el 50% fueron lesiones ovaladas, con un patrón ecogénico hipocóico en el 87.5%, sin márgenes espiculados o calcificaciones. Estos hallazgos coinciden con los publicados por Surov y asociados,⁷ quienes analizaron 36 casos con LPM y linfoma secundario. Los autores coincidieron en que el hallazgo mastográfico más

común es el de una masa única, presente en el 82% de los casos.

La mayoría de los LPM son linfomas grandes difusos de células B (LGDCB), aunque también se han descrito la presencia de otros subtipos menos frecuentes que incluyen al linfoma del tejido linfoide asociado con las mucosas, linfoma folicular, el linfoma de Burkitt y el linfoma de células T.⁸

El LGDCB se ha dividido en subgrupos pronósticos basados en la expresión por inmunohistoquímica de CD10, Bcl-6 y MUM1; la expresión de los dos primeros determina al linfoma centro-germinal (LCG) y la expresión del segundo al linfoma con activación de células B (ABC).⁹ El LCG se ha asociado con un mejor pronóstico, y este hecho es independiente del IPI.

Yan-Hui y su grupo¹⁰ confirmaron este comportamiento clínico en un estudio retrospectivo de 170 casos con LGDCB. Los autores no encontraron ninguna asociación entre las características clínicas como la edad al momento del diagnóstico o género, sino que hallaron solamente una tendencia a correlacionar el IPI intermedio-alto con el subtipo ABC ($p = 0.051$).

Li y colaboradores¹¹ encontraron en un análisis retrospectivo de 22 casos de LPM que la mayoría de sus casos correspondían a linfoma ABC; también reportaron la asociación entre linfoma ABC y una alta tasa de proliferación celular determinada con $Ki67 > 40\%$.

Hasta ahora no hay un tratamiento estándar reconocido; en general, se recomienda la quimioterapia y la radioterapia, especialmente esta última modalidad para las etapas II. Niitsu N y asociados¹² reportaron una serie de 30 casos de LPM tratados con CycLOBEAP (ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, etopósido, doxorubicina y prednisona), CHOP y R-CHOP (rituximab). Ellos no encontraron diferencias de supervivencia entre los regímenes de tratamiento utilizados, incluso con la adición de rituximab en 11 casos. Cabe mencionar que la supervivencia global (SG) en esta serie a cinco años fue de 87%.

Wong W y asociados¹³ reportaron la experiencia de la Clínica Mayo en el tratamiento de LPM; ellos reportaron SG a cinco años de 70% y SLE de 42%. El control local fue de 75% y el control a distancia fue de 51% sin encontrar diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados con quimioterapia contra el número de quimioterapias ($p = 0.35$).

En un análisis de 31 casos de LPM, Zhao y colaboradores¹⁵ reportaron que la SG a 5, 10 y 15 años

fue de 71.2, 56.3 y 35.4%, respectivamente. Ellos sí encontraron un beneficio en SG en el grupo de pacientes tratados con rituximab (82.4 vs. 67.5% para los que recibieron quimioterapia sola; $p = 0.038$). En nuestro caso, por falta de recursos económicos, la paciente no fue tratada con rituximab.

Vignot reportó en una serie de 19 casos con LPM una SG a 5 años de 29%. Si bien en esta serie la supervivencia fue significativamente menor a la reportada por otros autores, el hallazgo puede deberse a una mayor proporción de pacientes con linfoma secundario por un lado y por otro a que la mayor parte de pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico inicial, lo que retrasó el manejo sistémico de la enfermedad.

El papel de la cirugía no ha sido definido con claridad. De la serie anterior reportada por Vignot S. y colaboradores¹⁴ solamente 11 pacientes fueron sometidas a cirugía (conservadora y radical), sin reportarse los desenlaces de las pacientes llevadas a control local quirúrgico en comparación con las pacientes tratadas con radioterapia y/o quimioterapia. Los autores concluyeron que la cirugía no tiene un papel importante, ya que retrasa el inicio de la quimioterapia y ésta debe ser la base del tratamiento.

Respecto a los factores pronósticos, la serie de la Clínica Mayo¹³ reportó en un análisis univariado que la etapa clínica de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor era el único factor predictivo de supervivencia ($p = 0.0021$). Por otra parte, la serie japonesa reportada por Niitsu¹² encontró también en un análisis univariado que los tumores > 5 cm con IPI intermedio y niveles del receptor para IL-2 (IL-2R) > 1000 UI/L eran factores que determinaban la SG y la SLE. Adicionalmente, Bolat y asociados¹⁶ analizaron la densidad vascular como factor pronóstico; los autores identificaron una asociación significativa entre supervivencia y microdensidad vascular ($p = 0.041$). La microdensidad vascular traduce la neovascularidad que es generada por el estroma como respuesta a las células tumorales. La heterogeneidad, que se puede encontrar en una misma biopsia, y la dificultad para encontrar un solo biomarcador, así como las diferentes metodologías en su medición han sido las principales limitantes para utilizarla de forma rutinaria como factor pronóstico.^{17,18}

Finalmente, la serie de casos reportada por la Clínica Mayo sugiere que hay un mayor riesgo de

recurrencia a SNC; estos hallazgos fueron confirmados por la serie australiana reportada por Ryan y su grupo.¹⁹ Los autores analizaron los casos registrados en dos centros australianos y encontraron que las pacientes con LPM tienen un mal pronóstico en comparación con los linfomas localizados en otros sitios con histología similar; por su lado confirman que, al igual que el linfoma de testículo, el LPM tiene mayor posibilidad de recurrencia a SNC. Sin embargo, hasta el momento, la profilaxis a SNC y/o la irradiación profiláctica a la mama contralateral no son conductas terapéuticas rutinarias.

CONCLUSIONES

El LPM es una entidad poco frecuente. La quimioterapia constituye la piedra angular para su tratamiento, y de acuerdo con la etapa clínica, la radioterapia también puede ser empleada. Consideramos de extrema importancia la diseminación de esta información para poder identificar el beneficio de tratamientos novedosos como la radioterapia profiláctica a SNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972; 29: 1705-1712.
2. Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *B J Radiology*. 2012; 85: e195-e205.
3. Sabate JM, Gomez A, Torruja S, Camins A, Roson N, De Las Heras P et al. Lymphoma of the breast: clinical and radiological features with pathologic correlation in 28 patients. *Breast J*. 2002; 8: 294-304.
4. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972; 29: 1705-1257.
5. Giardini R, Piccolo C, Rilike F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Cancer*. 1992; 69: 725-735.
6. Yeon Lyou Ch, Kyu Yang S, Hwan Choe D, Hee Lee B et al. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clinical Imaging*. 2007; 31: 234-238.
7. Surov A, Holzhausen HG, Wienke A, Schmidt J et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol*. 2012; 85: e195-e205.
8. Sanguinetti A, Ragusa M, Lucchini R, Monacelli M, Calzolari F, Misso C et al. Primary breast lymphoma: case reports and review of the literature. *G Chir*. 2008; 29: 230-232.
9. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2236-2244.
10. Yan-Hui L, Fang-Ping Xu, Heng-Guo Z, Kin-Chung CL et al. Clinicopathologic significance of immunophenotypic profiles related to germinal center and activation B-cell differentiation in diffuse large B-cell lymphoma from Chinese patients. *Human Pathology*. 2008; 39: 875-884.
11. Li D, Jing-Deng MM, Hong HE MM et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows B-cell like phenotype. *Ann Diagnostic Pathology*. 2012; 16: 335-343.
12. Niitsu N, Masataka O, Nakamine H, Hirano M. Clinicopathologic features and treatment outcome of primary breast diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia Res*. 2008; 32: 1837-1841.
13. Wong WW, Schild SE, Halyard MY, Schormberg PJ. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience. *J Surg Oncol*. 2002; 80: 19-25.
14. Vignot S, Ledoussal V, Nadiot Ph, Bourguignat A et al. Non-Hodgkin Lymphoma of the breast: a report of 19 cases and a review of the literature. *Clinical Lymphoma*. 2005; 6: 37-42.
15. Zhao S, Qing-Yuan Z, Wen-Jie M, Ming-Hui Z et al. Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: The effect of nodal involvement and microvascular density. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*. 2011; 11: 33-37.
16. Bolat F, Kayaselcuk F, Nursal TZ et al. Microvessel density, VEGF expression, and tumor-associated macrophages in breast tumors: correlations with prognostic parameters. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006; 25: 365-372.
17. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K et al. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncol Rep*. 2005; 14: 425-431.
18. Chae Yeon L, Sang K, Du Hwan Ch, Byung Hee L et al. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clinical Imaging*. 2007; 31: 234-238.
19. Ryan GF, Roos DR, Seymour JF. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: retrospective analysis of prognosis and patterns of failure in two Australian centers. *Clinical Lymphoma & Myeloma*. 2006; 6: 337-341.

Correspondencia:
Arce-Salinas C.
Departamento de Oncología Médica/
Tumores Mamarios.
Instituto Nacional de Cancerología.
San Fernando Núm. 22, Col. Sección XVI,
14080, Tlalpan, D.F.
Teléfono: 5556280400, ext. 294
Fax: 5554851237
E-mail: haydee_arce96@yahoo.com.mx