

## Linfoma de mama, Informe de un caso.

## Breast lymphoma, A case inform.

Víctor Manuel Rivera-Mellado\*, José Eduardo Contla-Hosking\*\*, Roberto Cuba-Velez-de-Villa\*, Carlos Romeo Penagos-González\*\*\*

### RESUMEN

El compromiso de la mama por linfoma, tanto en forma primaria como secundaria, es poco frecuente. Las similitudes clínicas con el cáncer de mama dificultan el diagnóstico preoperatorio de linfoma mamario. El linfoma primario de la mama (PBL por sus siglas en inglés) es una enfermedad rara que se presenta entre 0.4% y 0.5% de todos los tumores malignos de la mama. El PBL se presenta predominantemente en mujeres, sin embargo, existen reportes en hombres. El PBL se presenta como una masa en el pecho y no existen datos clínicos o radiológicos específicos. El tratamiento del PBL incluye radioterapia y quimioterapia, dependiendo del estado y grado de la enfermedad. Es importante obtener el diagnóstico preciso, y la resección quirúrgica por lo regular no es necesaria. Se presenta un caso de una mujer de 52 años de edad canalizada a la consulta de Patología Mamaria por presentar mastitis en mama derecha de más de 30 días de evolución, con presencia de un nódulo. Se realizaron los estudios de gabinete pertinentes para corroborar el diagnóstico. Al momento del reporte la paciente continúa recibiendo quimioterapia.

**Palabras clave:** linfoma, neoplasias de la mama, linfoma primario, linfoma secundario, revisión.

### ABSTRACT

The commitment of the breast by lymphoma, both primary and secondary, is very rare. The clinical similarities with breast cancer make it difficult for the preoperative diagnosis of breast lymphoma. Primary Breast Lymphoma (PBL) is a rare disease that occurs between 0.4% and 0.5% of all malignant breast tumors. The PBL occurs predominantly in women, however, there are reports in men. Primary breast lymphoma appears as a node in the breast tissue, and there are not specific clinic or radiologic signs. The treatment of PBL includes radiotherapy and chemotherapy, depending on the stage and grade of the disease. It is important to obtain the precise diagnosis, and usually surgical resection is not required. A case of a woman of 52-year-old referred to the consultation of mammary pathology by 30 day-evolution right breast mastitis, with the presence of a nodule is presented. The relevant cabinet studies were carried out to confirm the diagnosis. At the time of the report the patient continues to receive chemotherapy.

**Key word:** lymphoma, breast neoplasms, primary breast lymphoma, secondary breast lymphoma, review.

\* Hospital General de Cancún "Dr. Jesús Kumate Rodríguez". Secretaría de Salud de Quintana Roo. México.

\*\* Asociación Mexicana de Cirugía General, A.C. México.

\*\*\* Centro Radiológico de Cancún. México.

Correspondencia: Víctor Manuel Rivera-Mellado. Calceotoc, SM 50, Mza. 14, interior 32. Cancún, Quintana Roo, México. C.P. 77533.

Correo electrónico: drvictorrivera@hotmail.com

RECIBIDO: 29 de mayo de 2015.

ACEPTADO: 09 de septiembre de 2015.

## INTRODUCCIÓN

El compromiso de la mama por linfoma, tanto en forma primaria como secundaria, es poco frecuente. Debido a las similitudes clínicas con cáncer de mama, el diagnóstico preoperatorio de linfoma mamario resulta difícil<sup>(1)</sup>. Los linfomas son un grupo heterogéneo de cánceres derivados del sistema inmunitario, y representan aproximadamente 5% de todos los cánceres en los Estados Unidos de América. Esta enfermedad se caracteriza por la proliferación alargada de nódulos linfáticos o tejido linfático secundario, y puede derivar o afectar cualquier parte del cuerpo humano<sup>(2)</sup>.

El linfoma primario de la mama (PBL por sus siglas en inglés) es una enfermedad poco frecuente que se presenta entre el 0.4% y 0.5% de todos los tumores malignos de la mama<sup>(3,4)</sup>. Si bien la etiología de esta enfermedad aún no se esclarece, los factores de riesgo identificados incluyen infecciones crónicas como la de Epstein Barr, estados de inmunosupresión -como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)- o la inducida en los receptores de trasplante, enfermedades de la colágena, exposición al medioambiente y herencia<sup>(2)</sup>. El linfoma primario es menos frecuente que el linfoma secundario, y suele tratarse de un tipo de linfoma de células B o de Linfoma No Hodgkin (LNH), este último representa solo 0.25% (rango 0.12%-0.53%) de todos los tumores malignos de la mama<sup>(5)</sup>.

Muchos linfomas de la mama son linfomas de células B, raramente son linfomas de células T o linfomas histiocíticos<sup>(6)</sup>. El linfoma primario bilateral afecta predominantemente a pacientes jóvenes y se asocia frecuentemente con linfoma de Burkitt<sup>(7)</sup>. El linfoma difuso de células B grande (LDCBG) es el más común de los LNH y comprende 30% de los casos recién diagnosticados. La mayoría de los pacientes presentan masas que crecen rápidamente, a menudo con síntomas locales y sistémicos (designados síntomas B con sudores nocturnos recidivantes o pérdida de peso)<sup>(8)</sup>.

Algunos casos de LDCBG tienen antecedentes con un trasfondo prominente de células T reactivas y, a menudo, de histiocitos; es el denominado linfoma de células T y células B grandes ricas en histiocitos. Este subtipo de linfoma de células grandes, con frecuencia presenta compromiso en hígado, bazo y médula ósea; sin embargo, el desenlace es equivalente al de los pacientes estadificados con LDCBG. Algunos pacientes de LDCBG en el momento del diagnóstico tienen un componente simultáneo de crecimiento lento de células B pequeñas; si bien la supervivencia general (SG) parece similar, después de la administración de quimioterapia multifarmacológica hay un riesgo mayor de recidivas de escasa malignidad<sup>(8)</sup>.

En 1972, Wiseman y Liao definieron por primera vez el PBL de acuerdo a los siguientes criterios: el tumor debe estar en o cerca de la glándula mamaria; no debe de existir evidencia de enfermedad diseminada; no debe existir historia de linfoma previo; y los nódulos linfáticos, si se encuentran presentes, deben ser ipsilaterales con el tumor primario<sup>(5,9)</sup>.

La mayoría de pacientes con PBL son mujeres, sin embargo existen algunos reportes en hombres. Estas diferencias suponen que existe una patogenia que depende de las hormonas<sup>(9)</sup>. Los linfomas tienen una edad bimodal de presentación, con picos en la mitad de la cuarta a la séptima década de la vida. Aunque el cáncer ocurre más frecuentemente en la mama izquierda, el linfoma primario de la mama

se presenta más frecuentemente en la mama derecha con un radio de distribución de 60:40. El linfoma de mama bilateral sincrónico se presenta en 10% de las pacientes, y la enfermedad contralateral metacrónica se presenta en 15% de éstas. Inicia a menudo como una masa, algunas veces acompañada de dolor, localizada más frecuentemente en el cuadrante superior externo<sup>(6,9)</sup>.

El PBL es una neoplasia poco común de la mama, con una incidencia menor a 0.6% de todas las enfermedades malignas de la mama. Su baja incidencia se atribuye a la poca cantidad de tejido linfático mamario, en comparación a otros órganos, pero se han reportado casos en pacientes de hasta 12 años<sup>(6,9,10)</sup>.

Esta enfermedad se presenta como una masa en el pecho, y no se presentan datos clínicos o radiológicos específicos. Muchas pacientes son tratadas inicialmente como pacientes con cáncer de mama, y varios estudios describen el tratamiento quirúrgico como primera opción (y algunas veces el único)<sup>(4,9)</sup>. Los linfomas mamarios se presentan comúnmente como una masa lobular irregular con márgenes indistintos en la mamografía, y como masas sólidas hipervascularizadas irregulares con márgenes indistintos en el ultrasonido. Estas imágenes deben alertar al radiólogo para presumir un linfoma de mama. La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) demuestra el hipermetabolismo de todos los linfomas mayores de 2 cm en algunas series<sup>(6)</sup>. En los casos de aplicación de medio de contraste, muchas lesiones presentan un halo circunscrito o masa ovals<sup>(6,11)</sup>.

El tratamiento del PBL incluye radioterapia y quimioterapia, dependiendo del estadio y grado de la enfermedad. Es importante obtener el diagnóstico preciso, y la resección quirúrgica por lo regular no es necesaria. La cirugía, por lo tanto, debería ser utilizada para diagnóstico y ser mínimamente invasiva en virtud de la alta morbilidad y mortalidad observada en varias series. La cirugía no debe utilizarse como única modalidad en el caso de los linfomas de la mama, y si ésta se realiza, y se diagnostica linfoma, debe utilizarse terapia sistémica en todos los casos<sup>(4,9)</sup>.

De igual manera, el tratamiento de esta neoplasia incluye tratamiento combinado, que es la modalidad CHOP (Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona)<sup>(12)</sup>. La mayoría de pacientes con enfermedad localizada son curables con tratamiento de modalidad combinada o con quimioterapia combinada sola. Entre los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, 50% de ellos se curan con quimioterapia combinada con base en doxorubicina y rituximab<sup>(8)</sup>.

En el International Prognostic Index (IPI), para el LNH de crecimiento rápido (linfoma difuso de células B grandes), se identifican cinco factores importantes de riesgo para el pronóstico de SG:

1. Edad ( $\leq 60$  vs.  $>60$  años).
2. Lactato-deshidrogenasa láctica (LDH) sérica (normal vs. elevada).
3. Estado funcional (0 o 1 vs. 2-4).
4. Estadio (estadio I o estadio II vs. estadio III o estadio IV).
5. Compromiso de un sitio extra ganglionar (0 o 1 vs. 2-4).

Los pacientes con dos o más factores de riesgo tienen menos de 50% de probabilidad de supervivencia sin recaída y SG de 5 años. En este estudio también se identifican pacientes con riesgo alto de recaída, de acuerdo con sitios específicos de compromiso, como médula ósea, sistema nervioso central (SNC), hígado, pulmones y bazo.

Para los pacientes más jóvenes con enfermedad localizada, se utilizan modificaciones del IPI ajustadas por edad y estadio de la enfermedad. El gen bcl-2 y el reordenamiento del gen myc, o la sobre-expresión dual del gen myc o ambos, proporcionan un pronóstico particularmente precario.

Los pacientes de LDCBG con coexpresión de CD20 y CD30, pueden caracterizar un subgrupo con una molécula distintiva única, un pronóstico más favorable y una posible consecuencia terapéutica para el uso de una sustancia anti-CD30 específica, como brentuximab vedotina. Los pacientes de LDCBG sin complicaciones, después de 2 años tienen una SG similar a la de la población general, según edad y sexo<sup>(8)</sup>.

Para los pacientes con compromiso testicular o de los senos paranasales, se recomienda la profilaxis del SNC (habitualmente con 4 a 6 inyecciones de metotrexato intratecal). Algunos médicos emplean dosis altas de metotrexato intravenoso (habitualmente cuatro dosis) como alternativa al tratamiento intratecal, porque la administración del fármaco mejora y la morbilidad del paciente disminuye.

La profilaxis del SNC para el compromiso de médula ósea es objeto de polémica; algunos investigadores la recomiendan y otros no. En análisis retrospectivos, la adición de rituximab a los regímenes con base en CHOP redujo de modo significativo el riesgo de recaída en el SNC<sup>(2,8,9,11,12)</sup>.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de paciente femenino de 52 años de edad, originaria de la ciudad de México, D.F., de ocupación empresaria, quien acude a la consulta de patología de mama, canalizada por mastitis en mama derecha de más de 30 días de evolución, con presencia de un nódulo a propósito de este evento.

Los antecedentes heredofamiliares resultaron positivos para cáncer: madre con cáncer de colon, tía en línea directa con cáncer de mama, abuela materna con cáncer de mama, y abuelo materno con cáncer de próstata.

Como antecedentes personales se detectó amigdalectomía en la infancia, tabaquismo y alcoholismo positivo, hipertensión controlada con losartan e hidroclorotiacida, alérgica a AINES.

Los antecedentes gineco-obstétricos indicaron menarca a los 11 años, gesta 7, para 2, 5 abortos, primer hijo a los 24 años, amamantamiento positivo por tres meses a ambos hijos, terapia anticonceptiva oral durante 4 años, histerectomía por miomatosis y menopausia a los 50 años. Entre los aspectos mamarios, solo comenta secreción no reciente de características blanquecinas por el pezón, la cual cedió espontáneamente. Niega trauma, mastitis, exéresis o mastodinia.

Es canalizada a la consulta de patología de mama por presencia de nódulo mamario de 24 días de evolución, con aumento de tamaño. Se observó aumento de volumen en la mama derecha, dolor con irradiación hacia el complejo areola-pezón, coincidiendo con infección de vías aéreas.

Se valora a la paciente, y al realizar mastografía y ultrasonido mamario, se presenta calificación BI RADS 2, diagnóstico de absceso mamario cuadrante superior externo mama derecha, condición fibroquística, con imagen ovalada en cuadrante superior de mama derecha, lo cual se corrobora mediante ultrasonido (figuras 1 y 2).

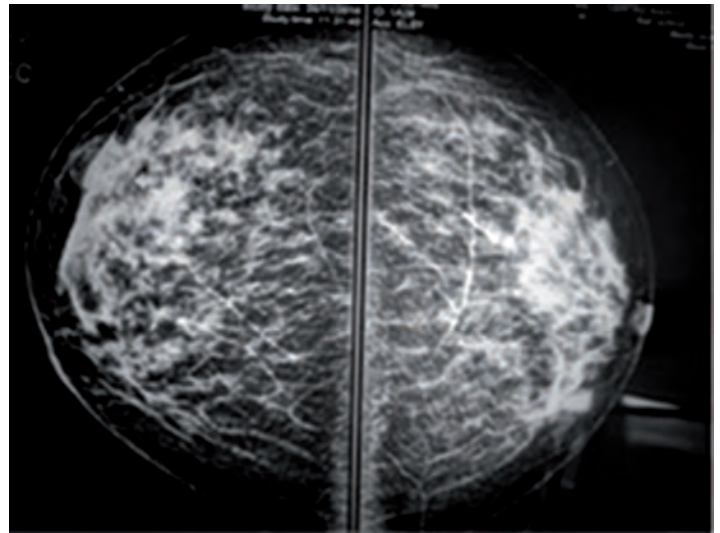


FIGURA 1. Mastografía Céfalocaudal (CC), la flecha muestra la lesión ovoide en cuadrante superior externo de la mama derecha.

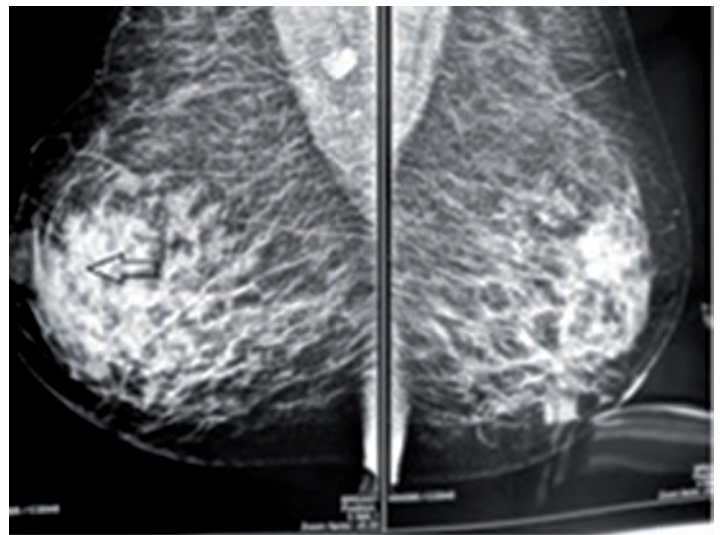


FIGURA 2. Mastografía Media oblicuo lateral derecha (MOLD), la flecha muestra la imagen ovoide hacia el cuadrante superior y externo de la mama derecha.

Clínicamente se palpa nódulo en mama derecha, cuadrante inferior externo de unos 3 cm. Se solicitan tiempos de coagulación para realizar biopsia trucut, y en su segunda visita nota crecimiento de ganglios de cuello en ambos lados.

Se tomó biopsia por aspiración con aguja fina baaf de nódulo de cuello derecho, y se tomó biopsia con aguja de corte del nódulo de mama derecha, con reporte histopatológico de: Linfoma No Hodgkin de tipo a clasificar para la biopsia por aspiración con aguja fina del cuello, en tanto que, para la biopsia con aguja de corte de mama derecha, el reporte fue de Linfoma no Hodgkin de células grandes difuso.

En cuanto a los resultados de laboratorio, se encontró: hemoglobina 12.5, hematocrito 39.7, leucocitos de 23.000 con linfocitos mayores a



65%, monocitos 9.6%, eosinófilos 1.6%. En cuanto a imagenología se realizaron estudios de extensión con tomografía axial computarizada que reporta: esteatosis hepática, pseudoquiste de páncreas vs adenomegalia retroperitoneal, esplenomegalia y colitis, adenomegalias mesentéricas y adenomegalias cervicales.

Se solicitó segunda opinión y lectura histopatológica para inmunohistoquímica, con los diagnósticos de tejidos blandos con proliferación linfoide atípica. Al momento del reporte, la paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia.

## DISCUSIÓN

Al igual que otros casos reportados, esta paciente no presentó síntomas específicos en el desarrollo de esta enfermedad. El linfoma de mama se caracteriza por la proliferación alargada de nódulos linfáticos o tejido linfático secundario; puede derivar o afectar cualquier parte del cuerpo humano<sup>(2)</sup>.

La paciente motivo del reporte, presenta varios factores del International Prognostic Index (IPI) para el Linfoma no Hodgkin

(LNH), como la edad menor a 60 años, reporte normal de DHL, estado funcional al momento de la biopsia de 1, el estadio de su neoplasia fue de II, según los estudios de extensión y el compromiso de sitio de la neoplasia extra ganglionar fue positivo, según reporta la tomografía axial computarizada que se le solicitó. Esto hizo que la paciente tuviera una tendencia hacia un mal pronóstico, de acuerdo a este índice de pronóstico internacional. En la actualidad la paciente se encuentra recibiendo tratamiento con quimioterapia.

## CONCLUSIÓN

En nuestro medio, aun es difícil el poder obtener estudios más sofisticados para el diagnóstico de linfoma de la mama, como lo es la tomografía por emisión de positrones, o bien la resonancia magnética nuclear (RMN). Por esta razón, frecuentemente se utilizan los medios que están al alcance, como son la clínica, el ultrasonido, la mamografía, y también un medico patólogo experimentado para realizar el diagnóstico de linfoma de la mama.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Murillo VC, Escobar OP, Fuentes GE, Alvarado ChJ. Linfoma y su expresión en patología mamaria. *Rev. Obstet Ginecol.* 2007; 2(1): 49-52.
- Gaillard F, et al. Breast lymphoma. Disponible en: [radiopaedia.org/articles/breast-lymphoma](http://radiopaedia.org/articles/breast-lymphoma)
- Yang WT, Lane DL, Le-Petross HT, Abruzzo LV, Macapinlac HA. Breast Lymphoma: Imaging findings of 32 tumors in 27 patients. *Radiology.* Dec 2007; 245(3) doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2452061726>
- Hua Y, Rong gang L, Li F. Primary breast lymphoma (PBL): A literature review. *Clinical Oncology and Cancer Research.* September 2011; 8(3):128-132.
- A. Aviv, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/9/2236.abstract#xref-corresp-1-1>
- Zheng B, Sumkin JH, Zuley ML, Lederman D, Wang X, Gur D. Computer-aided detection of breast masses depicted on full-field digital mammograms: a performance assessment. *The British Journal of Radiology.* 2012;85(1014):e153-e161. doi:10.1259/bjr/51461617.
- Oba M, Sasaki M, Ii T, Hosono M, Ajisaka H, Matsuki N, Miwa K. A case of lymphocytic mastopathy requiring differential diagnosis from primary breast lymphoma. *Breast Cancer.* 2009;16(2):141-6. doi: 10.1007/s12282-008-0064-x. Epub 2008 Sep 4.
- Poureisa M, Daghighi M, Mazaheri-Khameneh R, Ghadirpour A. Bilateral Primary Breast Lymphoma in A Teenage Girl with Multi-Organ Involvement. *Acta Med Iran* 2013;51(8):572-576.
- National Cancer Institute: PDQ® Linfoma no Hodgkin en adultos. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: 12/03/15. Fecha de acceso: 24/05/15. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-adultos-pdq>.
- 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.
- Joks, Monika, Krzysztof Myśliwiec, and Krzysztof Lewandowski. "Primary Breast Lymphoma – a Review of the Literature and Report of Three Cases." *Archives of Medical Science : AMS* 7.1 (2011): 27–33. PMC. Web. 24 May 2015.
- Radiology Case Reports 2010; 5(1)