

222 F. Esteban
D. Ordóñez
C. González-Lois
R. Jiménez
A. Candia
J.J. Vidal

Unidad de la mujer. Hospital Ruber Internacional. Madrid. España.

Correspondencia:
Dr. F. Esteban Navarro.
Unidad de la Mujer.
Hospital Ruber Internacional.
La Maso, 38. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: unidaddelamujer@unidaddelamujer.es y
esteban@doctoractive.com

Fecha de recepción: 30/4/03
Aceptado para su publicación: 13/3/04

Linfoma primario de mama.
Presentación de 2 casos

Primary breast lymphoma:
report of 2 cases

RESUMEN

El linfoma no hodgkiniano primario de mama (LNHPM) constituye un hallazgo muy poco común, representa un 0,04-0,53% de todos los tumores malignos de mama y aproximadamente un 2,2% de los linfomas extranodales. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y anatomopatológicos y exige un exhaustivo estudio de extensión. Las técnicas de imagen no han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz debido al rápido crecimiento del LNHPM y su similitud radiológica con otras tumoraciones mamarias.

El fenotipo histológico es un factor determinante en la elección del tratamiento, esencialmente en los casos que precisa quimioterapia, que variarán dependiendo de cada entidad histopatológica. La radioterapia puede ser una opción como tratamiento complementario en la mama.

La estadificación de Ann Arbor representa el único factor pronóstico estadísticamente significativo. A continuación, presentamos 2 casos de esta variedad clínica, diagnosticados en nuestro servicio en los 2 últimos años. El primer caso corresponde a un linfoma de Burkitt estadio IV A de Ann Arbor y el segundo a un linfoma difuso de células

grandes B estadio I. En ambos casos se ha conseguido la remisión completa mediante tratamiento con exéresis local, radioterapia y quimioterapia, y no se ha evidenciado recurrencia ni progresión clínica tras un año de seguimiento. Hemos realizado una amplia revisión de la bibliografía al respecto, haciendo énfasis sobre su verdadera incidencia, factores pronósticos y combinaciones terapéuticas recomendadas.

El LNHPM constituye un hallazgo muy poco frecuente, pero a pesar de su excepcionalidad, no debemos olvidar incluirlo en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones mamarias.

PALABRAS CLAVE

Linfoma. Mama. Linfoma de mama. Linfoma primario no hodgkiniano de mama. Linfoma extraganglionar. Linfoma no hodgkiniano extraganglionar.

ABSTRACT

Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast (PNHLB) is a very uncommon finding, accounting for between 0.04% and 0.53% of malignant breast

tumors and for approximately 2.2% of extranodal lymphomas.

The diagnosis is based on clinicopathologic findings and requires a highly accurate analysis of tumoral extension. Radiological techniques have been not proved to be useful in early diagnosis due to the rapid growth of PNHLB and their radiological similarities with other breast tumors

Histologic phenotype is a determining factor in the choice of treatment, especially in patients requiring chemotherapy, which will vary depending on each histopathological entity. Radiotherapy can be an optional therapeutic alternative. Ann Arbor stage is the only significant prognostic factor for survival. We report two cases of PNHLB, which were diagnosed in our department in the last two years. The first case concerns a Burkitt-like lymphoma (Ann Arbor stage IV A). The second case concerns a diffuse lymphoma of the large B-cells (Ann Arbor stage I). In both cases, complete remission was achieved through local excision, radiotherapy and chemotherapy. No tumor recurrence or progression was observed after one year of follow-up.

We provide a broad review of the literature on this topic and pay special attention to its true incidence, prognostic factors and recommended treatment.

KEY WORDS

Lymphoma. Breast. Breast lymphoma. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast. Extranodal lymphoma. Extranodal non-Hodgkin lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas malignos son formaciones neoplásicas que aparecen principalmente en el tejido linfoides. Se pueden dividir en 2 entidades¹ bien diferenciadas: los linfomas tipo Hodgkin (LH) y los no Hodgkinianos (LNH), éstos últimos son los que producen con más frecuencia afectación extraganglionar, y por tanto a los que nos referiremos en este artículo.

Los LNH se originan en el 90% de los casos de las células B, y en el 10% restante de las células T, mientras que en la enfermedad de Hodgkin se admite que el origen puede ser tanto B como T, y su marcador diagnóstico es la célula gigante de Reed-Sternberg, positiva para el CD30.

El LNH primario de mama (LNHPM) es un tumor muy poco frecuente, su incidencia oscila entre el 0,04 y el 0,5% del total de tumores malignos de mama, según las distintas publicaciones. Mirsa et al² informan de una incidencia de entre el 0,076 y el 0,53%, mientras que Bobrow et al³ presentan una incidencia del 0,3%. Wong et al⁴, aseguran que un 5% de todos los cánceres diagnosticados en Estados Unidos en 2001 correspondían a LNH, y aunque esta cifra constituye todavía un porcentaje pequeño, supone un aumento del diagnóstico de este tumor del 50% en los últimos 15 años, lo que representaría un incremento del 3-4% anual. Freeman et al⁵ publican que sólo el 2,2% de los linfomas extranodales son LNHPM.

No obstante, hoy día existe una gran ambigüedad en la bibliografía sobre la verdadera incidencia de LNHPM, posiblemente la incidencia de esta tumoración sería más baja si se aplicaran de forma estricta los criterios de inclusión de Wiseman y Liao⁶ (tabla 1).

El LNHPM es un tumor muy raro, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida y un rango comprendido entre los 9 y los 85 años. Aunque la mayoría de los casos se han diagnosticado en mujeres, existen algunos casos aislados informados en varones, por tanto, ante cualquier tumoración mamaria deberíamos tener presente el diagnóstico de LNHPM.

Este tumor, aunque extremadamente raro, presenta una serie de características clínicas que nos deben hacer sospecharlo, entre las que se hallan: historia corta y crecimiento rápido del tumor, ausen-

Tabla 1	Criterios de inclusión de Wiseman y Liao
Disponibilidad de material patológico adecuado	
El tejido mamario y el infiltrado linfomatoso están íntimamente asociados	
No hay evidencia de enfermedad diseminada o antecedentes de linfoma extramamario	
Se considera aceptable la afectación ganglionar axilar homolateral si esta lesión no se desarrolla previamente	

224 cia de retracción y secreción por el pezón, coloración violeta-rojiza en la piel situada sobre la lesión y ganglios linfáticos, al contrario de lo que sucede en el carcinoma de mama, no duros ni adheridos a planos.

Se han descrito 2 tipos de presentaciones clínicas: *a)* el primer grupo suele afectar a mujeres jóvenes, gestantes o puérperas y es habitual la presentación bilateral, con mucha frecuencia son etiquetados histológicamente como linfoma de Burkitt. Su comportamiento es agresivo, y se disemina rápidamente afectando a múltiples órganos extralinfáticos, entre los que destaca el sistema nervioso central (SNC); *b)* el segundo grupo abarca el 80% de los descritos en la bibliografía, afecta a mujeres mayores de 50 años, es normalmente unilateral y su curso depende del grado histológico y del estadio.

La afectación bilateral se considera insignificante, aunque Shouten et al⁷, tras una detallada revisión, informaron de una incidencia del 13%, y un 9% más de afectación de la mama contralateral en el curso de la enfermedad⁸⁻¹⁰. La mayoría son LNH con fenotipo B, el fenotipo T es muy poco común. En algunos estudios se sugiere que más de la mitad de estos linfomas pertenecen a la categoría de linfomas derivados de tejido linfoide asociado a mucosa (MALToma)¹¹.

Histológicamente¹², la mayoría de estos linfomas en la mama son de tipo difuso, el más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B (clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS])¹ (tabla 2). La incidencia del linfoma folicular es menor, y varía del 0 al 66% según distintos autores.

Presentamos un estudio descriptivo de 2 casos de LNHPM diagnosticados en el Servicio de Ginecología del Hospital Ruber Internacional de Madrid durante los 2 últimos años. Ambas pacientes cumplían los criterios diagnósticos de Wiseman y Liao⁶.

Se analizaron las siguientes variables: edad, antecedentes personales, motivo de consulta, exploración física y pruebas complementarias: sistemático y recuento sanguíneo, perfil hepatorenal, serología completa, estudio histológico e inmunohistoquímico del tumor, tomografía axial computarizada (TAC) cervical, torácica y abdominopélvica, punción de médula ósea y punción lumbar (sólo en una de las pacientes).

Se utilizó la clasificación de Ann Arbor¹ (tabla 3) en la estadificación de los casos.

Tabla 2	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los linfomas no hodgkinianos de células B
<i>De células precursoras</i>	
Linfoma de células precursoras B	
Linfoma de células precursoras T	
<i>De células B maduras</i>	
Linfoma de células pequeñas B	
Linfoma linfoplasmocitoide	
Linfoma de la zona marginal esplénica	
Linfoma marginal extranodal (MALT)	
Linfoma de células B de la zona marginal nodal	
Linfoma folicular	
Linfoma de células del manto folicular	
Linfoma difuso de células grandes B	
Linfoma mediastínico de células grandes B	
Linfoma de cavidades	
Linfoma de Burkitt	
Plasmocitoma extraóseo	
Plasmocitoma solitario de hueso	

Objetivos

Estudio retrospectivo de las características, evolución, respuesta al tratamiento y factores pronósticos de 2 casos de LNHPM diagnosticados en nuestro servicio a lo largo de los 2 últimos años y revisión de la literatura médica al respecto.

Tabla 3	Clasificación de Ann Arbor
Estadio I: afectación de una única región ganglionar o una única afectación extralinfática	
Estadio II: afectación de 2 o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma. También puede incluir afectación localizada de una localización extralinfática (estadio IIE)	
Estadio III: afectación de regiones ganglionares o localizaciones extralinfáticas a ambos lados del diafragma	
Estadio IV: afectación diseminada extralinfática de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin afectación ganglionar	
Subestadio A: pacientes sin síntomas B	
Subestadio B: pacientes con síntomas B	
Síntomas B: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso superior al 10%	

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente mujer de 43 años, nulípara, fumadora de 40 cigarrillos/día, no consumidora de alcohol, fármacos u otras sustancias. Antecedentes personales: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, extirpación quirúrgica de quiste de Baker en rodilla y alergia a las pirazonas.

Acude a nuestra consulta refiriendo la autopalpación desde hacía un mes de una tumoración localizada en cuadrante superointerno de mama derecha de 6 cm de diámetro, de crecimiento rápido. No presentaba ninguna otra clínica acompañante.

Se realizó exéresis quirúrgica, y se obtuvo una pieza de nodulectomía de 6 × 7 × 4 cm. Morfológicamente se trataba de una infiltración difusa del tejido mamario por una población linfoide de células de mediano tamaño con un patrón muy monomorfo. El estudio de marcadores demostró su carácter clonal B (CD20+; CD3-), ausencia de expresión de la traslocación 14:18 (BCL2-) y un índice de proliferación muy alto (MIB 1 superior al 90%). El resto de marcadores B (CD5, CD23, CD10) fueron negativos, por lo que, tanto el aspecto citológico, como el perfil inmunohistoquímico, permitieron el diagnóstico de linfoma de Burkitt.

El estudio del líquido cefalorraquídeo fue compatible con infiltración por proceso linfoproliferativo.

Con el diagnóstico de LNHPM estadio IV A de Ann Arbor, se inició tratamiento quimioterápico según esquema CODOX-M-IVAC, consistente en ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, citarabina y metotrexato más ifosfamida, mesna, etoposido, citarabina y metotrexato, así como quimioterapia intratecal (citarabina y actocortina), y posteriormente, el esquema terapéutico se complementó con radioterapia local. La paciente entró en remisión completa desde el segundo ciclo, y desde entonces, no se ha evidenciado enfermedad en las punciones lumbares seriadas (figs. 1 y 2).

Caso 2

Paciente mujer de 70 años. Antecedentes obstetricoginecológicos G7 A2 V5 y menopausia precoz a los 40 años. Sin tratamiento hormonal sustitutivo.

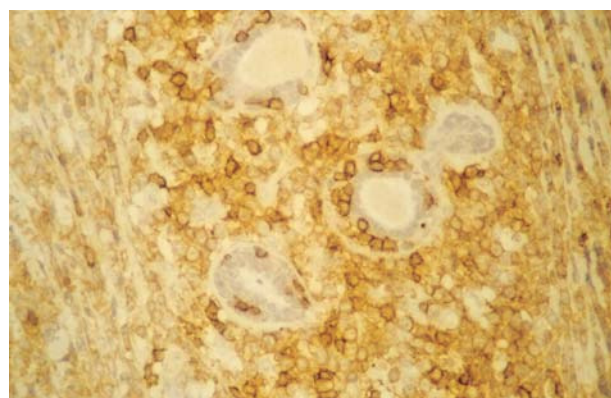


Figura 1. Infiltración difusa, células redondas de mediano tamaño. HE.

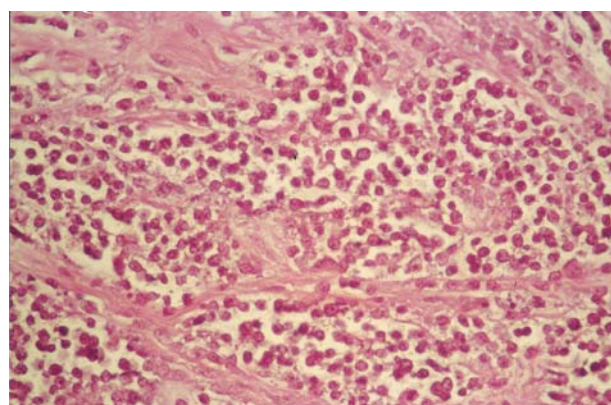


Figura 2. Afectación por linfoma de los acinis de un lobulillo. CD20.

Antecedentes médicos: hipertensión arterial en tratamiento médico y portadora de hepatitis C. Sin alergias medicamentosas conocidas. Antecedentes quirúrgicos: prótesis bilateral de rodilla y síndrome de túnel carpiano.

Acude a nuestra consulta por la aparición de una tumoración de muy rápida evolución (menos de 1 mes) de 4 cm de diámetro en cuadrante superoexterno de mama izquierda.

Pruebas complementarias: mamografía sugestiva de malignidad y PAAF (punción-aspiración con aguja fina) de la lesión informada como necrosis grasa. En la biopsia intraoperatoria se confirma la necrosis grasa, que es extensa, pero en el estudio completo de la pieza se aprecia una infiltración celular de aspecto neoplásico en múltiples focos confluentes ana-

226

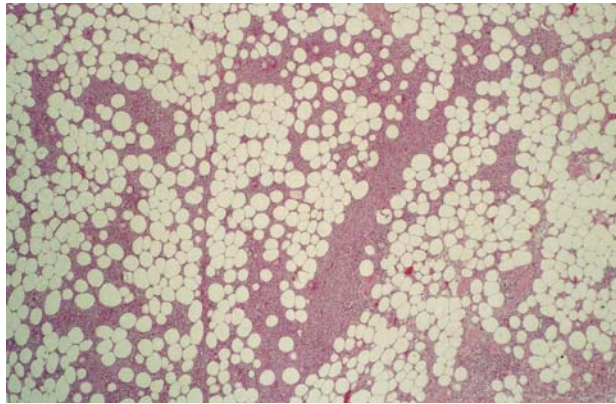


Figura 3. Infiltración de la grasa en focos confluentes. HE.

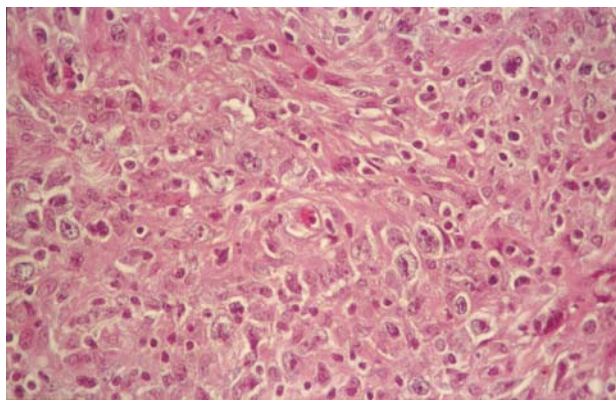


Figura 4. Celularidad linfoide constituida por elementos grandes anaplásicos.

plásicos, lo que hizo pensar, en un primer momento, en un carcinoma lobulillar pleomórfico; sin embargo posteriormente, el estudio inmunohistoquímico demostró que se trataba de un linfoma B (CD45+, CD20+) con alta actividad proliferativa (MIB del 90%) y con la peculiaridad de que existían grupos de células CD30+. Los marcadores de linfoma folicular (BCL-2, CD21, BCL-6 y CD10) fueron negativos. Ante estos resultados, la paciente fue diagnosticada de linfoma difuso de células grandes B, variedad anaplásica.

La paciente se diagnosticó de LHNPM estadio I de Ann Arbor. Se inició tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona, así como con 2 ciclos de radioterapia local, y en la actualidad presenta remisión completa (figs. 3-6).



Figura 5. Imagen radiológica de linfoma de mama. Se observa una gran tumoración sugestiva de malignidad, pero muy inespecífica, por lo que no contribuye al diagnóstico etiológico de la lesión.



Figura 6. Imagen ecográfica de linfoma de mama. Se observa un área compatible con necrosis grasa, posiblemente secundaria al crecimiento rápido característico de estas tumoraciones.

DISCUSIÓN

Este estudio presenta un análisis descriptivo de 2 casos de LNHPM. El pequeño tamaño de nuestra muestra supone obviamente una limitación a la hora de extrapolar datos.

Las principales variables analizadas en la mayoría de los estudios para el estudio pronóstico de las pacientes engloban: edad, grado histológico, estadio de Ann Arbor¹, tamaño tumoral y tratamiento realizado (quimioterapia y/o radioterapia).

Los diferentes estudios (Wong et al⁴, Brustein et al¹³, Ha et al¹⁴) coinciden en definir el porcentaje de supervivencia a los 5 años para los LNHPM en torno al 70%, mientras que el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad desciende al 42%.

El pronóstico empeora considerablemente en pacientes con linfomas de grado intermedio/alto, con porcentajes de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 53 y el 29%, respectivamente, mientras que estos porcentajes alcanzan el 91 y el 61%, respectivamente^{15,16} en el caso de linfomas de bajo grado.

El uso de quimioterapia^{3,4,16-18} incrementa la supervivencia a los 5 años, pero este incremento no es estadísticamente significativo en los diferentes estudios, aunque sí mejora de forma estadísticamente significativa el control de las recidivas a distancia y alarga el período libre de enfermedad.

En estas series se demuestra que el único factor pronóstico estadísticamente significativo es el estadio de Ann Arbor¹, y se alcanzan supervivencias de hasta el 83% para el estadio I y del 20% en pacientes en estadio II. Sin embargo, éste no es un factor pronóstico significativo para el control local de la enfermedad a distancia o del período libre de enfermedad.

Por otro lado, no se ha encontrado ninguna ventaja a la mastectomía¹⁹⁻²⁰ respecto a la cirugía con-

servadora de mama con márgenes amplios en los distintos grupos estudiados, por lo que existe acuerdo sobre la abstención de cirugía radical en estas pacientes.

En conclusión^{3,4,16-20}, en pacientes con estadios I y II de Ann Arbor, el tratamiento más adecuado dependerá del grado histológico.

Las pacientes que presenten un linfoma de bajo grado podrían beneficiarse del tratamiento local (cirugía y radioterapia), ya que el papel de la quimioterapia en estas pacientes es poco claro y puede considerarse innecesario, se obtienen porcentajes de supervivencia del 91% a los 5 años y supervivencia libre de enfermedad hasta en el 61% de los casos. Parece que el papel de la radioterapia se limita únicamente al control local de la enfermedad.

En pacientes con linfoma de grado histológico intermedio o alto, el tratamiento más adecuado parece ser la combinación de quimioterapia y radioterapia (Southwest Oncology Group Study). La dosis de radiación usada en este grupo fue de 4.000-5.000 cGy. Los porcentajes de supervivencia a los 5 años en pacientes que recibieron 3 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina y prednisona) y radioterapia alcanzaban el 82%, y estaban libres de enfermedad hasta el 77% en este mismo período.

227

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classification of Tumours IARC. Lyon: Press, 2001.

2. Misra A, Kapur BM, Rath GK. Primary breast lymphoma. J Surg Oncol 1991;47:265-70.

3. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, Diss TC, Isaacson PG, Lammie GA, et al. Breast lymphoma: a clinicopathologic review. Hum Pathol 1993;24:274-8.

4. Wong WW, Schild SE, Halyard MY, Schomberg PJ. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience. Surg Oncol 2002;80:19-25, discussion: 26.

5. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972;29:252-60.

6. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. Cancer 1972;29:1705-12.

7. Schouten JT, Weese JL, Carbone PP. Lymphoma of the breast. Ann Surg 1981;194:749-53.

8. Gupta D, Shidham V, Zemba-Palko V, Keshgegian A. Primary bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast with atypical ductal hyperplasia and localized amyloidosis. A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1233-6.

9. Gopal S, Awasthi S, Elghetany MT. Bilateral breast MALT lymphoma: a case report and review of the literature. Ann Hematol 2000;79:86-9.

- 228**
10. Kirkpatrick AW, Bailey DJ, Weizel HA. Bilateral primary breast lymphoma in pregnancy: a case report and literature review. *Can J Surg* 1996;39:333-5.
 11. Lamovec J, Jancar J. Primary malignant lymphoma of the breast. Lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1987;60:3033-41.
 12. Jeon HJ, Akagi T, Hoshida Y, Hayashi K, Yoshino T, Tanaka T, et al. Primary non-Hodgkin malignant lymphoma of the breast. A immunohistochemical study of seven patients and literature review of 152 patients with breast lymphoma in Japan. *Cancer* 1992;70:2451-9.
 13. Brustein S, Filippa DA, Kimmel M, Liberman PH, Rosen PP. Malignant lymphoma of the breast: a study of 53 patients. *Ann Surg* 1987;205:144-50.
 14. Ha CS, Dubey P, Goyal LK, Hess M, Cabanillas F, Cox JD. Localized primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 1998;21:376-80.
 15. Dhabhar BN, Saikia TK, Soman CS, Advani SH. Primary lymphoma of breast-report of six cases and review of literature. *Indian J Cancer* 1992;29:164-8.
 16. Ariad S, Lewis D, Cohen R, Bezwoda WR. Breast lymphoma: A clinical and pathological review and 10 year treatment results. *S Afr Med J* 1995;85:85-9.
 17. Vianello F, Sgarabotto D, Stefani PM, Radossi P, Sartori R, Sartori D, et al. Primary breast lymphoma. *Forum (Génova, Apr-Jun)* 1998;8:188-95.
 18. Nazario AC, Tanaka CI, De Lima GR, Gebrin LH, Chiferi Junior V. Primary lymphoma of the breast. *Rev Paul Med* 1992;110:177-9.
 19. Tan PH, Sng IT. Breast lymphoma- a pathologic study of 14 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:783-90.
 20. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behaviour. *Semin Oncol* 1999;26:357-64.