

## CASOS CLÍNICOS

# Linfoma no hodgkiniano primario de mama. Presentación inusual

J. González-Hinojosa<sup>a</sup>, J.M. Rodríguez-Rodríguez<sup>a</sup>, F. Jiménez-Sánchez<sup>b</sup>, A.M. Puig<sup>b</sup>, A. Castañeda<sup>c</sup> y J. Díaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real. <sup>c</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real. España.

## ABSTRACT

Haematolymphoid lesions of the breast include lymphoma (Hodgkin's or non-Hodgkin's). The lymphoma can be primary or secondary, although the former is infrequent in the breast. Differential diagnosis of benign and malignant processes is difficult but necessary, as the prognosis is favourable and the treatment of choice is usually conservative.

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones hematolinfáticas de la mama incluyen varios procesos, como el linfoma de mama (proliferación neoplásica maligna de tejido linforreticular), que puede ser tipo hodgkiniano o no hodgkiniano, primario o secundario. El linfoma primario de mama es bastante poco frecuente, aunque con pronóstico no muy desfavorable. Comentamos un caso de linfoma primario de mama no hodgkiniano, diagnosticado en nuestro centro, y una revisión de la bibliografía al respecto.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 74 años con antecedente de trasplante de médula ósea por amiloidosis, con repercusión renal, a los 70 años, y en remisión completa de su enfermedad, según la última revisión (3 meses antes), que acude a nuestro servicio por un nódulo en la mama derecha de reciente aparición y progresivo crecimiento. La exploración revela un nódulo duro, irregular y doloroso en la unión de los cuadrantes superiores de la mama derecha, de 3 cm de diámetro. La

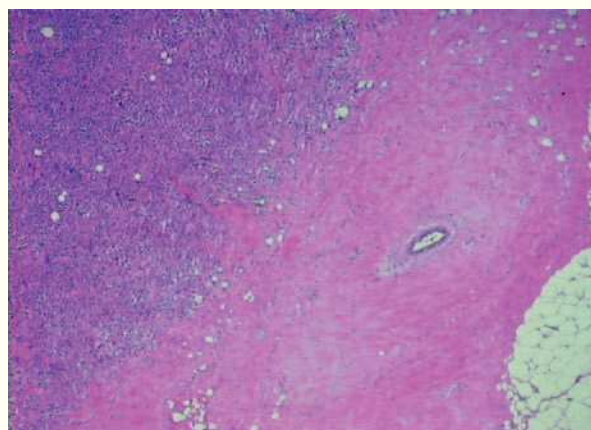


Fig. 1. Fragmento de parénquima mamario con una tumoración maligna seudonodular, que se dispone en células sueltas de aspecto linfoide (linfoma) (hematoxilina-eosina, 5).

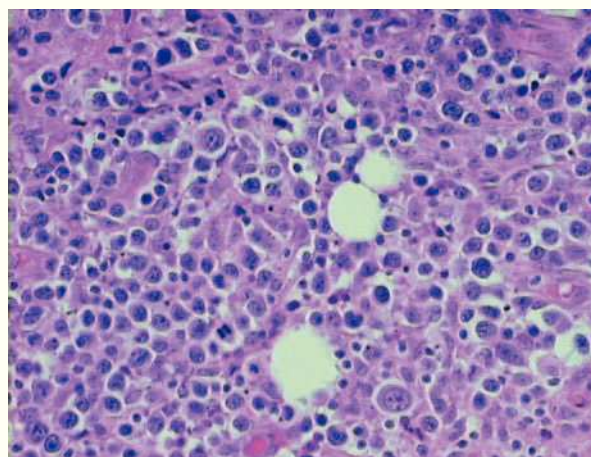


Fig. 2. La mayoría de las células tumorales presenta un tamaño grande y escaso citoplasma (hematoxilina-eosina, 40).

Aceptado para su publicación el 3 de febrero de 2004.

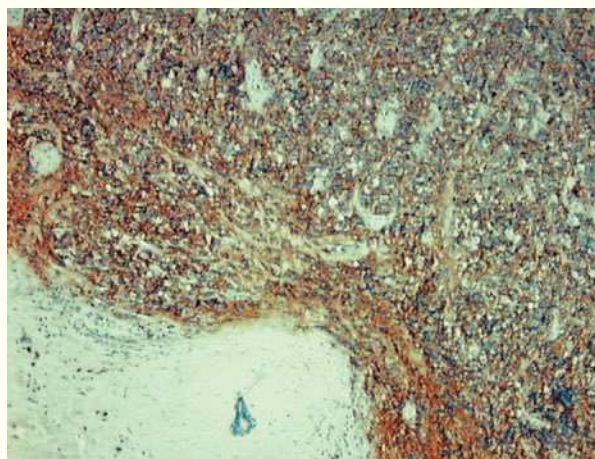


Fig. 3. Las células tumorales expresan marcadores inmunohistoquímicos de estirpe linfóide B (anti-CD20, 10).

mamografía revela la existencia de sospecha de malignidad, y la exploración ecográfica de la mama aconseja descartar una neoformación. Se practica una biopsia de la lesión que se informa como linfoma no hodgkiniano de alto grado de célula grande (figs. 1 y 2), que alcanza los bordes quirúrgicos con células tumorales positivas para marcadores linfoides B (fig. 3) y negativas para marcadores epiteliales (fig. 4); CD45 +; antígeno B + (CD20 y MB2 +) y oncoproteína bcl-2 +. El estudio de extensión, con inclusión de tomografía axial computarizada (TAC) torácica, no localiza lesiones linfoides en otra zona. La actitud posterior fue la aplicación de tratamiento quimioterápico en régimen CHOP, desestimando la cirugía.

## DISCUSIÓN

Las lesiones mamarias hematolinfáticas se dividen en 3 grupos: linfomas (hodgkinianos y no hodgkinianos), linfomas de bajo grado y neoplasias hematológicas malignas diversas (cloroma, plasmocitoma). Lo más habitual es que estas lesiones se acompañen de antecedente de enfermedad preexistente o simultánea, y es raro que la mama sea el único lugar afectado.

El linfoma de mama puede ser secundario o primario. El linfoma primario es muy poco frecuente, y se han comunicado unos 300 casos en los últimos 50 años<sup>1</sup>. El linfoma primario de mama representa entre el 0,1 y 0,5% de todos los tumores malignos primarios de la mama, el 0,38-0,70% de todos los linfomas y el 1,7-2,2% de todos los linfomas extranodales<sup>2-4</sup>. Cabe señalar que, debido a su escasa incidencia, es



Fig. 4. Las células tumorales no expresan marcadores inmunohistoquímicos de estirpe epitelial (anticitoqueratinas AE1/AE, 10).

difícil encontrar buenas series de linfomas primarios de mama, y es raro que éstas superen los 20 pacientes. Histológicamente la forma más frecuente es el tipo no hodgkiniano de células tipo B, motivo de esta publicación, aunque se han comunicado casos raros de linfoma hodgkiniano; siendo rara la afección en varones<sup>3,5</sup>.

Según Wiseman y Liao<sup>6</sup>, para que una lesión mamaria se considere linfoma primario debe cumplir una serie de requisitos, como que no haya diagnóstico previo o simultáneo de linfoma extramamario y que no exista evidencia de enfermedad extendida, salvo lesión linfática axilar homolateral de aparición simultánea, que puede encontrarse hasta en un 30-40% de los casos. La lesión parece ser más frecuente en la mama derecha, y la localización habitual es el cuadrante superoexterno<sup>2,6-9</sup>. La edad media de presentación es de 50 a 60 años<sup>4</sup>, y es más frecuente en mujeres que en varones<sup>3,8</sup>. La inmunosupresión no se ha relacionado con un aumento de la incidencia<sup>10</sup>. Se cree que el embarazo puede suponer un factor de riesgo del linfoma primario de mama, ya que ésta es uno de los órganos más estimulados en la gestación<sup>7</sup>.

La patogenia no está muy clara, y el linfoma primario de mama se ha relacionado con el antecedente de enfermedades autoinmunes. Ya en 1983, Isaacson y Wright<sup>10</sup> propusieron el concepto de «linfoma de tejido linfóide asociado con mucosa» o *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT), en el tubo digestivo. Estos autores sugirieron, en 1987, que estos linfomas se podrían originar en el contexto de una hiperplasia linfática<sup>11</sup>. Posteriormente, autores como Peldstring et al<sup>12</sup>, Royer y Brière<sup>1</sup> o Sokolov et al<sup>13</sup> observaron que

las lesiones tipo MALT podían originarse desde una gran variedad de localizaciones extranodales, incluyendo estructuras que fisiológicamente no poseen tejido linfoide. Sin embargo, hay múltiples comunicaciones que, hoy día, cuestionan la inclusión de los linfomas de mama en el tipo MALT<sup>1,4,3,14</sup>, y no es aceptada, por tanto, por todos los autores; así, se valora la posibilidad del origen de este proceso en la degeneración neoplásica de un ganglio intramamario.

Se ha sugerido que los linfomas mamarios pueden presentarse según 2 patrones clínicos distintos: uno más habitual en mujeres gestantes o lactantes, en forma de linfoma de Burkitt bilateral, de crecimiento progresivo, con mayor agresividad y posibilidad de diseminación, entre otros, al ovario y el sistema nervioso central (tipo más frecuente en África), y otro, como una masa mamaria unilateral en pacientes de edad más avanzada, forma más frecuente de presentación en nuestro medio<sup>9</sup>.

No existen signos clínicos característicos de este proceso en la mama, y clínicamente es indistinguible de otras neoplasias de mama, como los carcinomas o los sarcomas, de las que sólo se diferencia por la histología<sup>13</sup>. Lo más usual es encontrar una masa palpable, de tamaño moderado (3-4 cm), unilateral e indolora, en una mujer de edad media, de 50-60 años, que suele descubrirse durante una exploración física o por una mamografía, y que obliga al diagnóstico diferencial con carcinoma infiltrativo<sup>1,7,9</sup>. A veces, también pueden aparecer dolor, malestar y eritema en la mama, y es menos frecuente la presencia de tumefacción mamaria difusa, retracción de pezón o piel, síndrome constitucional, así como ulceración o fijación del tumor a la piel. En un 5-25% de casos el linfoma no hodgkiniano de mama puede iniciarse de manera bilateral. El tamaño puede variar desde 1,5 hasta 12 cm, y no es una característica distintiva de esta lesión, aunque un rápido crecimiento de una masa en la mama sí puede ser signo de sospecha. El hallazgo, entre otros, de ganglios linfáticos palpables no necesariamente se debe a este proceso, ya que pueden objetivarse también en procesos benignos o neoplasias avanzadas de la mama.

Para el diagnóstico, la clínica no es de gran ayuda, dada su escasa especificidad; a su vez, no existen pruebas de laboratorio ni de imagen que permitan un diagnóstico temprano<sup>13</sup>. En cuanto a las técnicas de imagen, no hay alteraciones radiológicas típicas, de modo que la mamografía ni la ecografía permiten diferenciarlo de otra neoplasia<sup>7</sup>. Se encuentra algo más de ayuda en la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT) o scintigrafía con gadolinio, técnicas

que identifican mejor la extensión multicéntrica<sup>15,16</sup>. En la mamografía se pueden objetivar desde masas con un borde mal definido o una zona de hiperdensidad sospechosa, a masas circunscritas, ovaladas o incluso múltiples nódulos regulares, en principio compatibles con benignidad<sup>1</sup>. No es habitual la presencia de microcalcificaciones ni de deformaciones del parénquima mamario. Puede existir edema mamario por la obstrucción linfática el que, en la mamografía, puede simular un carcinoma inflamatorio. Los hallazgos ecográficos son igualmente variables, y la mayoría se presentan como nódulos únicos o múltiples hipocóicos, redondeados, bien delimitados y con buena transmisión del sonido (datos similares a los de los quistes benignos).

El método preferido para el diagnóstico suele ser la biopsia que, además de permitir la confirmación del diagnóstico, facilita la realización de estudios inmunohistoquímicos que orientan sobre la agresividad de la lesión<sup>19</sup>. Es importante comentar que el diagnóstico mediante biopsia por congelación no es muy fiable y se debe confirmar mediante estudio en parafina<sup>9,13,17</sup>; a este respecto existen evidencias de que el diagnóstico por punción-aspiración con aguja fina incluso se muestra más eficiente que el estudio por congelación<sup>5,13</sup>. Histopatológicamente, lo más frecuente es el linfoma de alto grado de malignidad, donde el patrón más común es el de tipo difuso de célula grande o de tipo mixto<sup>3,9</sup>.

La estadificación de los linfomas los divide en tipo I, si exclusivamente afecta a la mama; II, si además afecta un grupo ganglionar o más por encima del diafragma; III, si a lo anterior se suma una lesión ganglionar por debajo del diafragma y lesión esplénica, y IV, si hay extensión a otro órgano. A lo anterior se añadirá una E, por tratarse de un linfoma extranodal.

El pronóstico, si el tumor está limitado a la mama, en general es bueno, similar al de otras localizaciones extranodales, a pesar de que en éstas el linfoma suele ser principalmente de bajo grado, con una alta supervivencia a largo plazo; mientras que si es de tipo difuso, el pronóstico es peor<sup>4,9,13,18</sup>. Debido al escaso número de pacientes en las distintas series publicadas, como consecuencia de su escasa incidencia, es difícil precisar factores pronósticos, aunque algunos autores han relacionado el pronóstico con el estadio clínico (tamaño tumoral) y el tipo histológico<sup>4,8,9</sup>, mientras que para otros autores no está aún bien establecido el impacto en el pronóstico de la invasión de nódulos linfáticos adyacentes<sup>19</sup>. En caso de recidiva, las posibles localizaciones incluyen los ganglios, la piel, el sistema nervioso central (20%), la mama contralateral (10-15%) y, con menos frecuencia, el hígado, el hue-



so o el pulmón<sup>19</sup>. En el seguimiento a 5 años, en el estadio I, la supervivencia es del 61%, con un 50% de pacientes libres de enfermedad, mientras que en el estadio II ésta es del 27 y el 26%, respectivamente<sup>8,9</sup>.

El tratamiento, en su inicio, fue exclusivamente quirúrgico. Posteriormente, a la cirugía radical o conservadora se asoció radioterapia. Tras la década de los setenta, se sugirió que la radioterapia con cirugía conservadora seguida o no de quimioterapia constituía una alternativa aceptable. Hoy día, la cirugía se reserva para casos en los que la radioterapia o la quimioterapia fracasan, ya que este tipo de tumor es altamente sensible a la quimioterapia y la radioterapia<sup>9</sup>; en estos casos es de elección la cirugía conservadora, y la mastectomía se reserva para las situaciones de recidiva. A este respecto, los últimos estudios concluyen que no hay diferencias en la tasa de remisión entre el tratamiento con régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y actitudes más agresivas (mastectomía y linfadenectomía), lo que ha conllevado un abandono de la cirugía agresiva como tratamiento, como se ha comentado anteriormente<sup>7,9,13</sup>.

En estadio I, generalmente la radioterapia sola es buena, mientras que en el estadio II a ésta suele asociarse quimioterapia, por la elevada incidencia de recidiva (70%), donde el régimen CHOP es el más aceptado<sup>6,18</sup>. Recientemente Ribrag et al<sup>19</sup> han publicado una serie de 20 casos de linfoma primario de mama a los que han tratado con régimen CHOP, y han obtenido la remisión completa en 16 casos, con una media de seguimiento de 54 meses, 2 remisiones parciales y 2 progresiones, a pesar del tratamiento, y se ha encontrado que las recaídas generalmente ocurren tras 8 meses del tratamiento.

Como conclusión, debido a su rareza, el linfoma primario de mama no suele tenerse en cuenta en el diagnóstico de masa tumoral mamaria, pero tanto el relativo buen pronóstico, como la buena respuesta a tratamiento conservador hacen necesaria su inclusión en el diagnóstico diferencial de tumor de mama, con el fin de realizar un enfoque adecuado y evitar cirugía mutilante o excesiva.

## RESUMEN

Las lesiones hematolinfáticas de la mama incluyen procesos como el linfoma de mama (hodgkiniano o no hodgkiniano). El linfoma puede ser primario o secundario; el primero es bastante poco frecuente en la mama y con diagnóstico diferencial respecto a proce-

sos benignos y malignos. es difícil, pero necesario, ya que su pronóstico no es muy desfavorable y su tratamiento preferentemente es de tipo conservador.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Royer B, Brière J. Lymphomes malins non Hodgkiniens primitifs du sein. Mise au point. Arch Anat Cytol Pathol 1995; 43:77-81.
2. Mambo NC, Burke JS, Buttler JJ. Primary malignant lymphomas of the breast. Cancer 1997;39:2033-40.
3. Arber DA, Simpson JF, Weiss LM, Rappaport H. Non Hodgkin's lymphoma involving the breast. Am J Surg Pathol 1994;18:288-95.
4. Mattia AR, Ferry JA, Hawwis NL. Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Am J Surg Pathol 1993; 17:574-87.
5. Jean HJ, Akagi T, Hoshida Y, Hayashi K, Kawabata K. Primary non Hodgkin malignant lymphoma of the breast: An immunohistochemical study of seven patients and literature review of 152 patients with breast lymphoma in Japan. Cancer 1992;70:2451-9.
6. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. Cancer 1972;29:1705-12.
7. Barista I, Batali E, Tekuzman G, Kars A, Ruacan S, Ozisik Y, et al. Primary breast lymphomas. A retrospective analysis of twelve cases. Acta Oncol 2000;39:135-9.
8. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. Cancer 1992;69:725-35.
9. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. Semin Oncol 1999;26:353-64.
10. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1414-6.
11. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1987;11:445-62.
12. Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. Am J Clin Pathol 1991; 96:738-45.
13. Sokolov T, Schimanov M, Blickstein D, Novel M, Antebi E. Primary lymphoma of the breast: unusual presentation of breast cancer. Eur J Surg 2000;166:390-3.
14. Liu Y, Govindan R, Hess JL. Malignant hematopoietic breast tumors. Am J Clin Pathol 1997;107:177-86.
15. Kuizumi M, Aruga A, Yamada K. Primary lymphomas of the breast detected by Ga-67 scintigraphy. Clin Nucl Med 1996;21:873-6.
16. Mussurakis S, Carleton PJ, Turnbull LW. MR imaging of primary non-Hodgkin's breast lymphoma. A case report. Acta Radiol 1997;38:104-7.
17. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC. Breast lymphomas. Hum Pathol 1994;24:274-8.
18. Lyons JA, Myles J, Pholman B, Macklis RM, Crowe J, Crownover RL. Treatment and prognosis of primary breast lymphoma. A review of 13 cases. Am J Clin Oncol 2000; 23:334-6.
19. Ribrag V, Bibeau F, El Weshi A, Frayfer J, Fadel C, Cebo-taru C, et al. Primary breast lymphoma: a report of 20 cases. Br J Haematol 2001;115:253-6.