

Marta Gallego Álvarez^a
M. Consuelo Sanz Fernández^a
M. Rosario Noguero Meseguer^a
Blanca Sancho Pérez^a
Ruth Carpintero Franco^a
Beatriz Segovia Blázquez^b
Eva Ciruelos Gil^c
José Manuel Hernández García^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^cServicio de Oncología Médica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. M. Gallego Álvarez.
Embajadores, 258 2-E. 28045 Madrid. España.
Correo electrónico: Martagalle@yahoo.es

Fecha de recepción: 3/11/2006.

Aceptado para su publicación: 20/3/2007.

Linfomas primarios de mama. 47 **Presentación de nuestra** **casuística y revisión de la** **literatura científica**

Primary breast lymphoma.
Presentation of our casuistics
and literature review

RESUMEN

Los linfomas primarios de mama (LPM) constituyen una entidad clínica muy poco frecuente; representan menos del 1% de los tumores malignos de mama.

Debido a su baja frecuencia es rara su consideración en la evaluación preoperatoria de pacientes que presentan un tumor mamario. Habitualmente no presenta signos clínicos ni mamográficos que nos hagan pensar en esa entidad.

El diagnóstico es fundamentalmente anatomopatológico y para su inclusión como linfoma primario de mama debe hacerse un exhaustivo estudio de extensión y cumplirse los criterios originalmente descritos por Wiseman y Liao. El manejo inicial es quirúrgico con fines diagnósticos, pues la extensión de la cirugía no influye en el control local de la enfermedad. El tratamiento de elección es radioterápico, con o sin quimioterapia asociada, según el fenotipo histológico del tumor.

Como único factor pronóstico estadísticamente significativo se considera la estadificación de Ann-Arbor.

Tomando como referencia la base de datos de la unidad de mama del Hospital 12 de Octubre, describimos 3 casos clínicos de linfomas primarios de mama diagnosticados entre los años 1990 y 2005, y realizamos una amplia revisión bibliográfica del tema.

PALABRAS CLAVE

Linfoma primario de mama no Hodgkin. Linfoma extramodal. Tumores mamaros.

ABSTRACT

Less than 1% of all malignant breast tumors are due to primary lymphoma. Because the frequency of this type of tumor is low, primary lymphoma is often overlooked in the preoperative evaluation of patients with breast tumors. Furthermore, there are no specific radiological or clinical findings that would suggest this entity.

Diagnosis is based on histopathology. Before a diagnosis of primary breast lymphoma can be

48 made, extensive investigations must be performed to ascertain that the criteria defined by Wiseman and Liao are fulfilled.

The treatment strategy is surgical for diagnostic purposes but the extent of the surgery does not influence local control of the disease. The treatment of choice is radiation therapy with or without chemotherapy, depending on the tumoral phenotype.

The only statistically significant prognostic factor in this entity is the Ann-Arbor staging system.

Using the 12 de Octubre Hospital's database as reference, we describe three cases of primary breast lymphoma diagnosed between 1990 and 2005. A comprehensive review of the literature is also provided.

KEY WORDS

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast.
Extramodal lymphoma. Breast tumors.

INTRODUCCIÓN

Se define los linfomas como neoplasias del sistema linfoide que asientan preferentemente en los ganglios linfáticos u otros tejidos linfoides. Podemos diferenciar dentro de ellos 2 grupos bien establecidos¹: linfomas tipo Hodgkin (LH) y tipo no Hodgkin (LNH).

Son fundamentalmente los LNH los que producirán afectación extraganglionar con más frecuencia. Pueden involucrar diferentes tejidos linfoides situados en diferentes localizaciones, como la mama o el útero; por tanto, en este artículo nos referiremos a éstos.

La mayoría de los LNH se originan de las células B^{2,3}. Cuando la afectación del LNH es mamaria, podemos diferenciar 3 grupos⁴: *a*) linfoma primario de mama (LPM); *b*) linfoma sistémico con afectación mamaria, y *c*) recidiva de linfoma previo en la mama.

Los LPM constituyen una entidad clínica muy poco frecuente; representan menos del 1% de los tumores malignos de mama y aproximadamente entre el 2-3% de los linfomas extranodales⁵. La primera referencia bibliográfica del tema es de Kundrar, en 1893⁶.

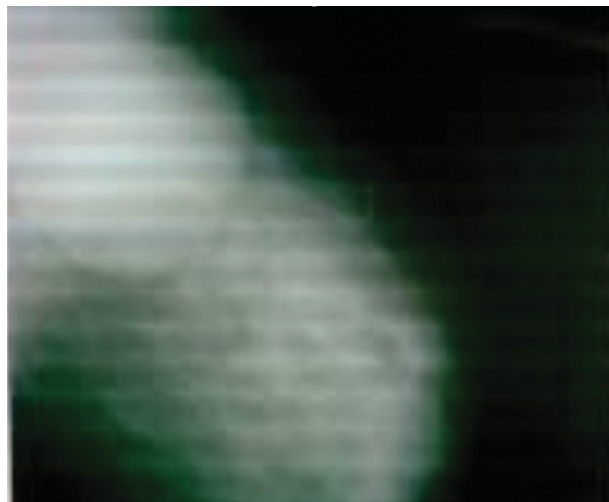


Figura 1. Hallazgo mamográfico.

Tabla 1. Criterios de Wiseman y Liao

1. Disponer de material patológico adecuado
2. El tejido mamario y el infiltrado linfomatoso están íntimamente asociados
3. No hay evidencia de enfermedad diseminada o antecedentes de linfoma extramamario
4. Tumor confinado a la mama, con o sin afectación de ganglios axilares

Debido a su baja frecuencia, es rara su consideración en la evaluación preoperatoria de pacientes que presentan un tumor mamario, sobre todo porque no asocian signos clínicos ni mamográficos específicos (fig. 1) que nos hagan pensar en esta entidad⁷.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en los hallazgos anatomopatológicos⁸ (figs. 2-4) y exige un exhaustivo estudio de extensión. Los criterios de Wiseman y Liao (tabla 1) definen el carácter primario del linfoma de mama (frente a afectación secundaria)⁹.

El manejo inicial suele ser quirúrgico, con fines diagnósticos, ya que la extensión de la cirugía no parece influir en el control local de la enfermedad. El tratamiento de elección es sistémico (quimioterapia o radioterapia)^{10,11}.

A diferencia de los linfomas diseminados, los de localización primaria mamaria presentan con mayor

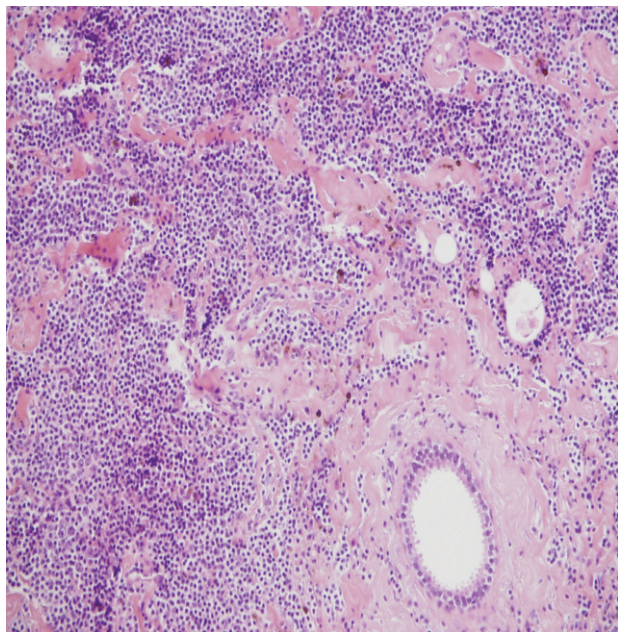


Figura 2. Linfoma B de grado bajo (linfoma de la zona marginal). Se observa un conducto mamario atrapado por una proliferación neoplásica linfocitaria. Tinción HE 20x.

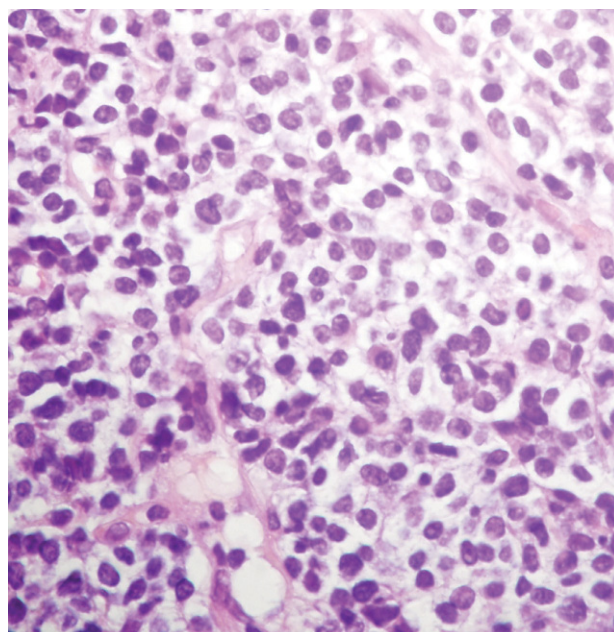


Figura 3. Linfoma B de grado bajo (linfoma de la zona marginal). Los linfocitos son de tamaño mediano, de contornos redondeados a irregulares, e invaden el epitelio glandular en pequeños nidos. Tinción HE 40x.

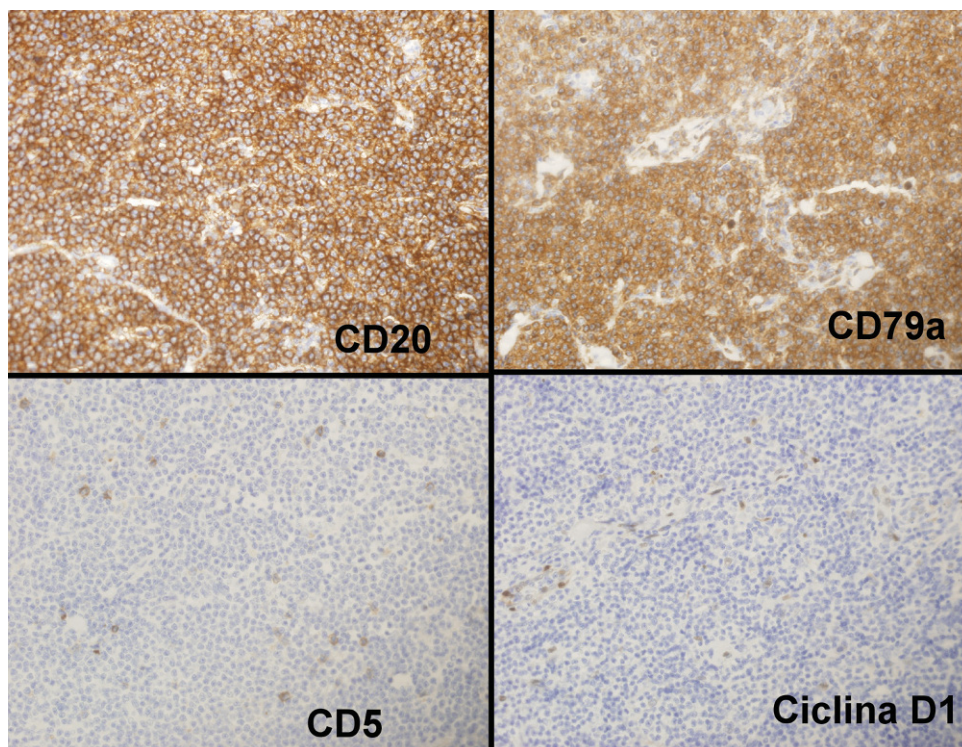


Figura 4. Panel inmunohistoquímico: las células neoplásicas resultaron positivas para CD20 y CD79 alfa, y negativas para CD5, CD10, CD23, ciclina D1 y Bcl-6. MIB-1:10%.

Tabla 2. Estadificación 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
Estadio IIE: afectación de una o más regiones a un lado del diafragma y de un territorio extralinfático
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, son 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%.

frecuencia grados de diferenciación intermedio o alto, circunstancia que condiciona la necesidad de tratamiento quimioterápico⁴.

Según las diferentes series revisadas, la estadificación de Ann-Arbor (tabla 2) representa el único factor pronóstico estadísticamente significativo^{4,10-12}.

CASOS CLÍNICOS

Realizamos una presentación de 3 casos de LPM diagnosticados y tratados en nuestro centro entre los años 1990 y 2005.

Evaluamos las características clínicas y radiológicas, el tratamiento, los factores pronósticos y la evolución de estas pacientes. Todos los casos cumplían los criterios diagnósticos de Wiseman y Liao (tabla 1).

Caso 1

Paciente mujer, de 57 años, tercípara, lactancia materna, sin hábitos tóxicos de interés. Entre sus antecedentes personales destacaba cardiopatía en tratamiento (doble lesión aórtica).

Acudió a nuestra consulta refiriendo la autopalpación de una tumoración de 1 cm localizada en el cuadrante inferoexterno de la mama izquierda. No presentaba ninguna otra clínica concomitante.

A la exploración se confirmó la existencia de ese nódulo de consistencia dura, que no presentaba adherencia a planos; la exploración axilar fue negativa.

En la mamografía se evidenció la presencia de un nódulo con bordes parcialmente definidos, que eco-

gráficamente correspondía a una imagen solonuscen- tabicada; se realizó una punción que el análisis histológico informó de atipias citológicas.

Se programó una biopsia intraoperatoria. La anatomía patológica informaba de carcinoma ductal infiltrante; se completó la cirugía con tumorectomía y linfadenectomía axilar.

El resultado de anatomía patológica fue proceso linfoproliferativo altamente sospechoso de linfoma difuso de células B de bajo grado, con 18 ganglios negativos.

De acuerdo con este resultado, se completó el estudio de extensión; no se evidenció afectación en otras áreas linfoides y se tipificó en estadio I de Ann-Arbor.

La paciente fue remitida a radioterapia y recibió radioterapia local.

La última revisión fue en mayo 2005; el linfoma estaba en remisión.

Caso 2

Paciente mujer, de 62 años, tercípara, lactancia materna, sin hábitos tóxicos ni antecedentes personales de interés.

Acudió a nuestra consulta refiriendo la autopalpación de una tumoración de 6 cm localizada en el cuadrante superointerno de la mama izquierda. No presentaba ninguna otra clínica concomitante.

A la exploración se confirmó la presencia de un nódulo de consistencia dura, que no presentaba adherencia a planos profundos; en la axila presentaba adenopatías móviles homolaterales.

El estudio mamográfico evidenció la presencia de una masa de 7 por 8 cm, con bordes bien definidos, sugestiva de malignidad.

Ante los hallazgos clínicos y mamográficos, se realizó una punción con aguja gruesa, con resultado de linfoma difuso de células B.

Los análisis preoperatorios fueron normales. Se realizó una excisión parcial de 2 cm para confirmar el diagnóstico.

El resultado del análisis de anatomía patológica fue de linfoma difuso de células B, de grado intermedio.

El estudio de extensión no mostró afectación en otras áreas linfoides, y se tipificó en estadio IIE de Ann-Arbor.

Se remitió a la paciente a oncología, donde recibió tratamiento combinado de quimioterapia con 6

ciclos de CHOP (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, prednisona) y radioterapia local.

Tras 2 años del diagnóstico inicial, se evidenciaron metástasis cervicales, en el paladar y la nasofaringe. Fue tratada con quimioterapia según el esquema MINE (ifosfamida, mitoxantrona, etopósido), 4 ciclos y 3 ciclos de hiper-CVAD (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y dexametasona) y, posteriormente, monoterapia con VP-16 (etopósido). El linfoma fue refractario al tratamiento. La paciente falleció 3 años después del diagnóstico inicial por insuficiencia respiratoria.

Caso 3

Paciente mujer, de 61 años, secundípara, lactancia materna, sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés, que consultó por una tumoración localizada de 5 cm en los intercuadrantes inferiores de la mama izquierda. No presentaba ninguna otra clínica concomitante.

A la exploración se palpó un nódulo de consistencia dura, que no presentaba adherencia a planos; la exploración axilar fue negativa.

La mamografía informaba de la presencia de un foco de hiperdensidad mamaria, mal delimitado; se recomendó su exéresis.

El resultado de la anatomía patológica fue linfoma difuso de células B, de grado intermedio.

El estudio de extensión no mostró afectación de otras áreas linfoides. El linfoma correspondía al estadio I de Ann-Arbor.

Se remitió a la paciente al servicio de oncología, donde recibió tratamiento combinado de radioterapia local y quimioterapia, con 6 ciclos de CHOP, 1 ciclo de DHAP (arabinósido citosina, cisplatino y prednisona) y, por toxicidad a este último, se inició un esquema VP-16 con buena respuesta.

La última revisión fue en mayo 2005; el linfoma estaba en remisión.

DISCUSIÓN

El LPM según las diferentes series revisadas, así como en la nuestra propia, es más prevalente en edades medias. Presenta un pico de incidencia en la sexta década de vida^{13,14}.

Suele debutar como una masa palpable, de rápido crecimiento, que no presenta los signos propios del resto de las neoplasias mamarias. Es infrecuente la presencia de telorragia, retracción de piel o de pezón y la adherencia a planos^{7,10,12}; estos hallazgos se confirmaron en nuestra casuística. La localización más común, según la bibliografía revisada, es en los cuadrantes superoexternos. Es infrecuente la bilateralidad, salvo en mujeres gestantes⁷.

La evaluación inicial para su tipificación como linfoma primario incluye la práctica de¹⁰:

1. Anamnesis y exploración física.
2. Analítica general, con función hepática y renal.
3. Biopsia de médula ósea.
4. Radiografía de tórax.
5. Mamografía.
6. Tomografía computarizada toracoabdominopélvica.

Los hallazgos mamográficos no son específicos^{15,16} y varían desde la presencia de un nódulo espiculado hasta el aumento de densidad mamaria. En nuestra casuística, 2 casos presentaban una masa tumoral de bordes parcialmente definidos (fig. 1) y en uno de ellos la mamografía informó de la existencia de un foco hiperdenso mal delimitado. En el análisis radiológico, los tumores primarios presentan márgenes menos definidos y diámetros mayores que aquellos linfomas con afectación difusa¹⁶.

La extensión de la cirugía no parece tener trascendencia en el control local de la enfermedad, por lo cual existe un acuerdo entre los diferentes autores sobre la abstención de cirugía radical en estas pacientes¹⁷.

El manejo de los LPM debería basarse en el grado histológico; de esta manera, las pacientes con linfomas de bajo grado pueden tratarse con terapia local (la quimioterapia en este grupo es controvertida). Sin embargo, en las que presentan grado alto o intermedio debe llevarse a cabo, además, quimioterapia^{18,19}.

La mayoría de los LPM son de grado alto o intermedio⁴, como se confirma en nuestra serie, mientras que los linfomas diseminados presentan, generalmente, un grado bajo.

En el análisis histológico, la mayoría corresponde a linfomas difusos; es menos frecuente el tipo folicular^{11,20}. Los 3 casos clínicos correspondían a linfomas difusos de células B.

En cuanto al pronóstico, el único factor estadísticamente significativo parecer ser el estadio clínico según la clasificación de Ann-Arbor^{4,10-12}; en las series revisadas hemos encontrado una supervivencia del 83% a los 5 años cuando se clasificaban en estadio I, mientras que los que presentaban un estadio II tenían

una supervivencia del 20%. En nuestra serie, dos de ellos presentaban un estadio I por lo que, con el tratamiento pautado, se consiguió la remisión del linfoma y, por tanto, la supervivencia de las pacientes, mientras que la paciente con tumor tipificado en estadio IIE falleció a los 3 años del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classification of Tumours IARC. Lyon: Press; 2001.
2. Vakiani E, Savage D, Pile-Spellman E, El-Tamer M, Singh R, Murty V, et al. T-cell lymphoblastic lymphoma presenting as bilateral multinodular breast masses: a case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 2005;80:216-22.
3. Hugh JC, Jackson FK, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma: an immunohistochemical study of 20 new cases. *Cancer*.1990;66:2602-11.
4. Domchek SM, Hencht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast. *Cancer*. 2002;94:6-13.
5. Sokolov T, Shimonov M, Blickstein D, Nobel M, Antebi E. Primary lymphoma of the breast: unusual presentation of breast cancer. *Eur J Surg*.2000;166:390-3.
6. Kundrar H. Ueber Lympho-sarkomarsis. *Wiener Klim Wochenschr*. 1893;6211-213;234-9.
7. Maounis N, Ellina E, Papadaki TH, Loannides G, Kiale K, Fionokaliotis N, et al. Bilateral primary lymphoma of the breast. A case report initially diagnosed by FNAC. *Diagnostic Cytopathology*. 2005;32:114-8.
8. Lyons JA, Pohlman B, Macklis RM, Crowe J, Crownover RL. *Am J Clin Oncol*. 2000;23:334-6.
9. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29:1705-12.
10. Wong W, Schild S, Halyard M, Schomberg P. Primary non-Hodking lymphoma of the breast: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol*. 2002;80:19-25.
11. Esteban F, Ordóñez D, González-Lois C, Jiménez R, Candia A, Vidal JJ. Linfoma primario de mama. Presentación de dos casos. *Prog Obstet Ginecol*. 2004;47:222-8.
12. Imai T, Shiga T. Primary non-Hodking's malignant lymphoma of the breast. Long term follow-up. *Breast J*. 2004;13:152-4.
13. Dixon JM, Lumsden AB, Krajewski A, Elton RA, Anderson TJ. Primary lymphoma of the breast. *Br J of Surg*. 2005;3:214-6.
14. Mpallas G, Simatos G, Tasidou A, Patras E, Galateros G, Laskiotis G, et al. Primary breast lymphoma in a male patient. *Breast J*. 2004;13:436-8.
15. Cox J, Luna L, Malean I. Haematological cancers in the breast and axilla: a drop in an ocean of breast malignancy. *Breast J*. 2005;14:51-6.
16. Sabate JM, Gomez A, Torrubia S, Camins A, Roson N, De las Heras P, et al. Lymphoma of the breast: clinical and radiologic features with pathologic correlation in 28 patients. *Breast J*. 2002;8:294-304.
17. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behaviour. *Semin Oncol*. 1999;26:357-64.
18. Gholam D, Bibekau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:1173-8.
19. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spies LM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high grade non-Hodking's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339:21-6.
20. Fenaus-Allard I, Bonnetterre J, Vilain MO, Fenaus P, Cabaret V, Delobelle-Deroide A, Demaille A. Primary lymphoma of the breast. 9 case report. *J Ginecol Obstet Reprod*. 1991;20:163-7.