

CASO CLÍNICO

Linfomas de localización mamaria

J. Jiménez-Anula¹, M. D. Martín-Salvago², B. Dueñas¹, C. Ramírez², C. Ureña¹

¹Servicio de Cirugía General; Unidad de Patología Mamaria y ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Médico-Quirúrgico. Complejo Hospitalario de Jaén

RESUMEN

Se presentan dos casos de linfoma de localización mamaria. En el primer caso el nódulo mamario fue la primera manifestación clínica de un linfoma. El segundo caso se trata de un linfoma secundario de mama, en el que la afectación mamaria es la expresión de la recurrencia de un linfoma no-Hodgkin. Se comentan los aspectos clínicos y diagnósticos de ambos casos, así como la controversia existente en cuanto a las distintas opciones terapéuticas.

Palabras clave: Linfoma primario de mama. Linfoma secundario de mama.

ABSTRACT

Herein we report on two cases of breast lymphoma. In the first case the mammary nodule was the first clinical manifestation of a lymphoma. The second case is a secondary lymphoma with breast involvement, as an expression of recurrence of a systemic non Hodgkin lymphoma. Clinical and diagnostic aspects of both cases are commented so as controversies about the different therapeutic options.

Key words: Primary breast lymphoma. Secondary breast lymphoma.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) de localización extraganglionar son poco frecuentes y, de forma excepcional, pueden originarse en órganos que habitualmente no

contienen áreas de tejido linfoide, como la mama o el útero. Los linfomas de la mama son una entidad clínica muy poco frecuente. La afectación linfomatosa de la mama puede ocurrir de forma primaria, en ausencia de linfoma de otra localización previamente diagnosticado o como una infiltración secundaria de la mama en el contexto de enfermedad sistémica, ya sea en el momento del diagnóstico inicial o como recurrencia en el proceso evolutivo del linfoma (1). Presentamos dos casos de linfoma de localización mamaria. En el primer caso el nódulo mamario fue la primera manifestación clínica de un linfoma. El segundo caso se trata de un linfoma secundario de mama, en el que la afectación mamaria es la expresión de la recurrencia de un linfoma no-Hodgkin.

Se comentan los aspectos clínicos y diagnósticos, así como la controversia existente en cuanto a las opciones terapéuticas.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 73 años de edad con antecedentes de enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. En noviembre de 2005 consulta en la Unidad de Patología Mamaria del Complejo Hospitalario de Jaén por presentar tumoración en mama derecha, sin poder precisar el tiempo de evolución. En la exploración se detecta en el cuadrante superoexterno (CSE) de la mama derecha una tumoración de 5-6 cm de diámetro máximo, no adherida a piel ni a planos profundos. No se palpan adenopatías axilares. La mamografía derecha muestra una imagen nodular hiperdensa, de contornos mal definidos, en CSE, de 7 cm de diámetro máximo (Fig. 1). La ecografía confirma la existencia de una lesión sólida, heterogénea e hipervascularizada. Los hallazgos son compatibles con carcinoma de mama. Se realiza PAAF del nódulo descrito obteniendo un frotis hipocelular constituido por células sueltas de mediano tamaño con núcleo hiper cromático ovalado o hendido, sin evidencia de

Recibido: 17-11-09.
Aceptado: 01-03-10.

Correspondencia: J. Jiménez-Anula. C/ Juan Pedro Gutiérrez Higuera, 2, 2, 3º A. 23005 Jaén. e-mail: jimenezanula@hotmail.com

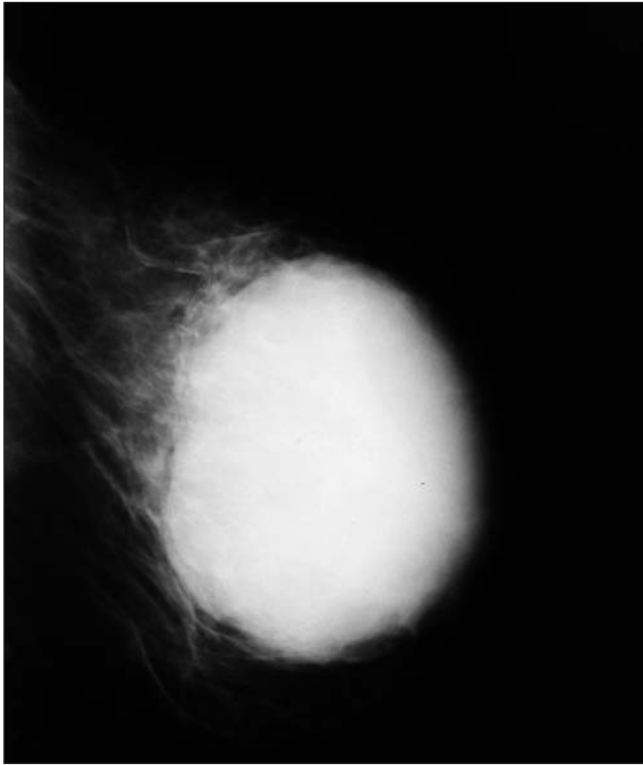


Fig. 1. Caso clínico 1. La mamografía revela una imagen de masa de alta densidad de aproximadamente 7 cm de diámetro en cuadrante superoexterno de contornos mal definidos que se clasifica como BI-Rads V.

nucléolos y presencia de figuras de mitosis. Ante la sospecha de una tumoración de origen hematolinfóide se indica la realización de una punción-biopsia con aguja gruesa (BAG), cuyo estudio histológico pone de manifiesto una proliferación neoplásica maligna de origen linfóide (CD45 positivo) y de estirpe B (CD20 y CD79a positivos) que infiltra destruyendo el parénquima mamario. Se caracterizaba por una sábana de células de tamaño intermedio con núcleo oval o levemente hendido, con abundantes imágenes de apoptosis y numerosas mitosis (> 60/10 CGA). Las células neoplásicas expresan también ciclina D1, no detectándose inmunotinción para S-100, citoqueratinas, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, CD30, CD45 RO, TdT, P-53, Bcl-2, Bcl-6 y virus de Epstein-Barr. El índice proliferativo (Ki-67) está muy próximo al 100%. El aspirado de médula ósea revela la presencia de esas mismas células y mediante citometría de flujo se demuestra en sangre periférica y en médula ósea una población linfóide B neoplásica que expresa CD5 y es negativa a CD23. La tomografía axial computarizada de cuello, tórax y abdomen no detecta adenopatías. Hígado y bazo normales. Con todos estos datos se realiza el diagnóstico de linfoma de células del manto (LCM) variante blastoide clásica (OMS 2001) (2).

La paciente inicia tratamiento quimioterápico en el Servicio de Hematología (protocolo CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona). Tras el 4º ciclo se suspende el tratamiento por decisión familiar.

CASO CLÍNICO 2

Paciente que en diciembre de 2005, a la edad de 48 años, es sometida a una histerectomía con doble anexectomía por sospecha clínica de leiomioma/sarcoma uterino. Presenta una masa blanda, mal delimitada, en el espesor del miometrio, sin relación alguna con el endometrio. El estudio histológico muestra una proliferación linfóide (CD45 positivo) de inmunofenotipo B (CD20 y CD79a positivos), constituida por células pequeñas, con núcleo ligeramente irregular, cromatina dispersa y pequeño nucléolo, y un citoplasma relativamente abundante, que les da un aspecto monocitoide. La celularidad neoplásica muestra también positividad a bcl-2 y negatividad a ciclina D1, CD43, CD23, CD5, CD10, CD3 y bcl-6. Se diagnostica de linfoma B de la zona marginal primario de útero.

Tras la intervención recibe tratamiento quimioterápico con protocolo CHOP durante 3 ciclos, y anti CD20 (rituximab) un ciclo semanal durante 4 semanas. En diciembre de 2008 se realiza exploración combinada de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET-TAC) detectándose lesión hiperdensa en mama derecha con moderada actividad metabólica (Fig. 2), por lo que es remitida a nuestra unidad. El estudio mamográfico detecta, en la unión de cuadrantes internos de la mama derecha, área de asimetría focal de 6 cm de diámetro máximo. En la ecografía se aprecia área hipocogénica coincidiendo con la asimetría descrita en la mamografía. El estudio ecográfico de la axila no muestra hallazgos patológicos. Se realiza BAG guiada por ecografía, cuyo estudio microscópico muestra una infiltración difusa del tejido mamario por una población neoplásica de linfocitos de hábito monocitoide de similar aspecto histológico y perfil inmunohistoquímico al descrito anteriormente en el cuerpo uterino (Fig. 3). Se trata, por tanto, de una afectación secundaria de la mama por linfoma B de la zona marginal.

La paciente recibe quimioterapia, protocolo R-ESHAP (etopósido, metil-prednisolona, citarabina, cisplatino, rituximab) 4 ciclos. En el PET-TAC de control (mayo-2009) no se aprecian lesiones hipermetabólicas que sugieran actividad tumoral. La mamografía demuestra la desaparición del área de densidad asimétrica focal.

DISCUSIÓN

Los LNH de localización mamaria representan el 2% de los linfomas de localización extraganglionar. Entre las neoplasias malignas de la mama, los linfomas suponen entre el 0,04 y el 1%. En la bibliografía, los linfomas no-Hodgkin de mama son clasificados en primarios y secundarios, aunque dicha distinción es cuestionada porque no se han descrito características anatomopatológicas específicas que distingan ambos grupos. Los criterios que deben reunir los linfomas primarios de mama fueron descritos por Wiseman y Liao en 1972 (3) son: un adecuado

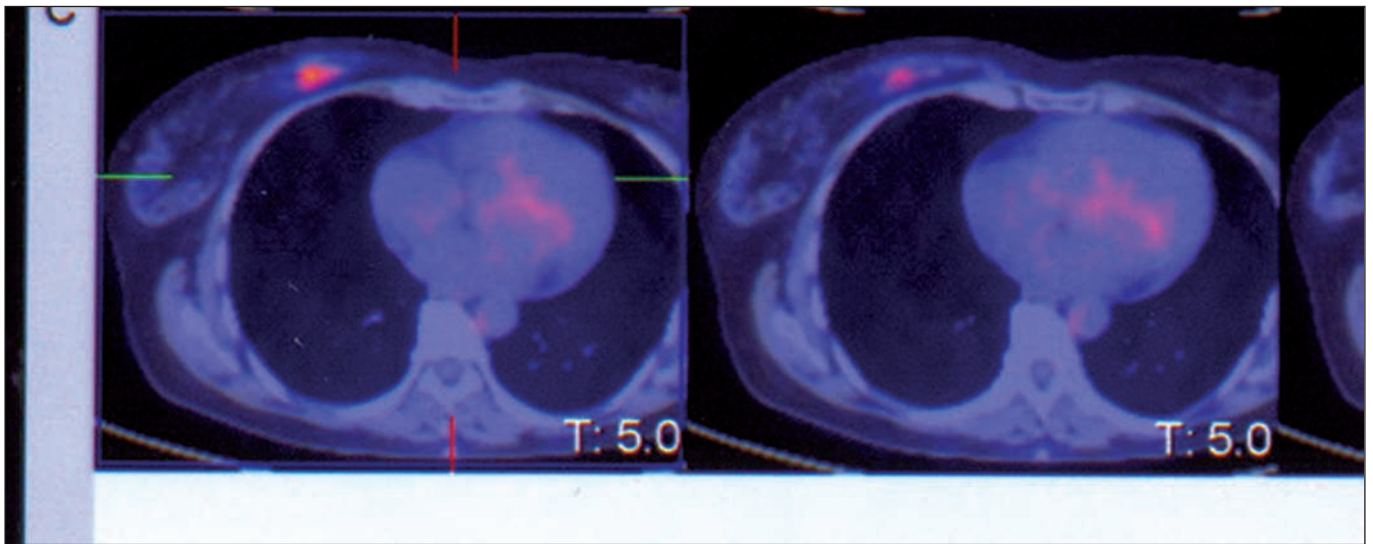


Fig. 2. Caso clínico 2. PET-TAC en el que se muestra lesión hipermetabólica en mama derecha.

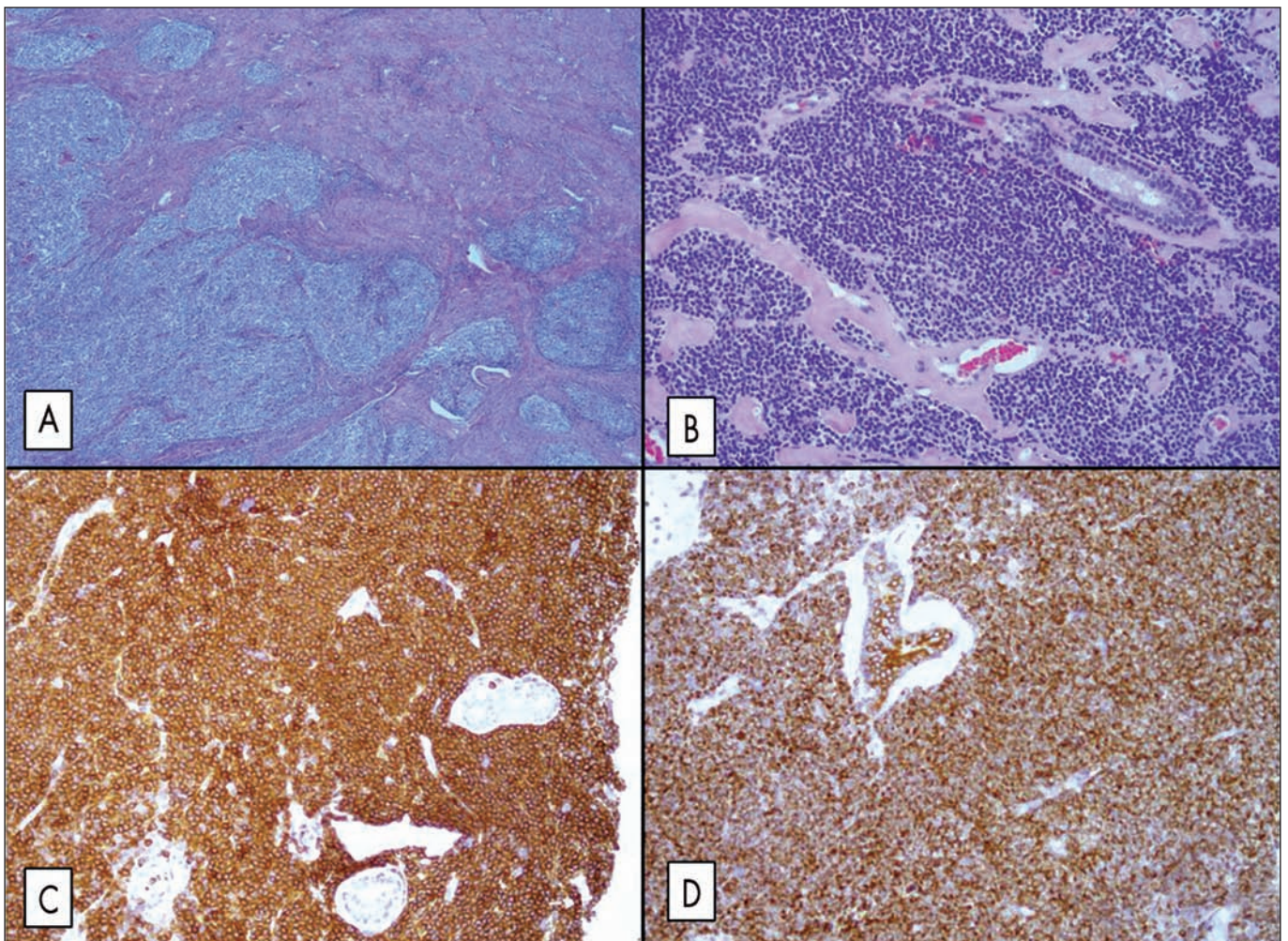


Fig. 3. Caso clínico 2. A. Infiltración del miometrio por el linfoma, HE 4x. B. Infiltración difusa del tejido mamario por una población linfoide de aspecto monocitoide que respeta ocasionalmente algunas estructuras ductales. HE 20x. C. Inmunorreactividad difusa de las células neoplásicas a marcadores B, CD79a, 20x. D. Positividad para bcl-2, 20x.

estudio anatomopatológico; la presencia de tejido mamario en, o adyacente al infiltrado linfomatoso; y finalmente la ausencia de linfoma extramamario previo y/o concomitante, a excepción de adenopatías axilares homolaterales simultáneas. Los linfomas secundarios de mama se han descrito como parte integrante de una enfermedad diseminada. Dentro de este grupo se incluyen aquellos casos en los que la afectación de la mama está acompañada de enfermedad diseminada (estadios III o IV), así como aquellos en los que la mama es el órgano de recurrencia de un linfoma ya diagnosticado (1). En el caso clínico 2, la afectación mamaria se presentó como recurrencia de la enfermedad. Se han descrito casos en los que el linfoma se ha desarrollado en un ganglio intramamario, aunque esta situación es extraordinariamente rara (4).

Debido a su escasa frecuencia, la mayoría de las publicaciones son comunicaciones de casos clínicos o estudios retrospectivos con un número de pacientes limitado. Por estas razones, algunas características de la enfermedad como la historia natural o el impacto de las distintas opciones terapéuticas en la supervivencia no están bien definidas.

No existen signos clínicos característicos de este proceso en la mama, por lo que es indistinguible de otras neoplasias de la mama, como los carcinomas o los sarcomas. El signo clínico inicial en más del 90% de los casos, tanto primarios como secundarios, es la presencia de una masa palpable en la mama (5). Este fue el motivo de consulta en la paciente que presentamos como caso clínico 1. Un pequeño grupo de casos (< 10%) son detectados en el curso de un cribado mamográfico o, en el caso de los linfomas secundarios, mediante pruebas de imagen realizadas como control evolutivo o estudio de extensión del linfoma.

Los hallazgos radiológicos del linfoma de mama son inespecíficos. En la mamografía puede identificarse como un nódulo único o múltiples nódulos, con bordes bien o mal definidos y con iguales características al carcinoma de mama (6). En la paciente que presentamos como caso clínico 1, los hallazgos radiológicos y ecográficos fueron indicativos de carcinoma de mama, sin que se observara ningún signo que sugiriera el diagnóstico de linfoma, por lo que el diagnóstico se basó en el estudio anatomopatológico de la lesión.

En el caso clínico 2, la recurrencia mamaria del linfoma fue detectada en PET-TAC realizado dentro del protocolo de seguimiento de la paciente. Aunque ya se tenía la sospecha clínica, los hallazgos de los estudios de imagen de la mama (mamografía y ecografía) fueron inespecíficos.

Microscópicamente, los linfomas primarios de mama son casi siempre linfomas no-Hodgkin, la mayoría linfoma B difuso de célula grande y en menor proporción linfoma B de la zona marginal extranodal tipo MALT (OMS 2001) (2).

El tratamiento de los linfomas de localización mamaria aún es motivo de controversia y el papel de la cirugía como opción terapéutica no está bien definido. Tampoco existe acuerdo entre los autores que consideran indicado tratamiento quirúrgico respecto a la técnica quirúrgica adecuada. Mientras unos autores presentan series en las que la mastectomía radical fue el procedimiento más utilizado (7),

otros comunican casos en los que se indicó tumorectomía con o sin linfadenectomía axilar como procedimiento terapéutico (6,8). En cambio, otros grupos limitan el papel de la cirugía a la biopsia quirúrgica con fines diagnósticos (9). Pensamos que esta disparidad de criterios es debida a la limitada experiencia de los distintos grupos de trabajo, determinada por la escasa incidencia de este proceso. La tendencia actual es abandonar la cirugía radical en favor de tratamientos menos agresivos. Los estudios de Domchek y cols. (1) y, más recientemente, la comunicación de Jeanneret-Sozzi y cols. (8) han puesto de manifiesto que la mastectomía se asocia con una peor supervivencia comparada con el tratamiento conservador. Estos autores concluyen que la mastectomía es innecesaria y debe ser evitada. La cirugía debería limitarse a la biopsia para establecer un diagnóstico histopatológico correcto. En este mismo sentido, ensayos clínicos (10) y estudios de cohortes (11) concluyen que la quimioterapia combinada con radioterapia, según el estadio y el grado histológico, es el tratamiento más efectivo de los linfomas de localización mamaria. En los dos casos que presentamos se indicó tratamiento quimioterápico. En el caso clínico 1 no fue posible concluir el mismo ni valorar los resultados. La paciente que presentó linfoma recurrente en la mama experimentó una remisión completa de la lesión que se confirmó mediante PET-TAC y mamografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast. *Cancer* 2002; 94(1): 6-13.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-12.
4. Venizelos ID, Tatsiou ZA, Vakalopoulou S, Mandala E, Garipidou V. Primary non-Hodgkin's lymphoma arising in an intramammary lymph node. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 451-5.
5. Talwalkar S, Miranda R, Valbuena JR, Roubort MJ, Martin AW, Medeiros LJ. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(9): 1299-309.
6. García-Bolado A, Gorriño O, López-Valverde M, Grande D. Linfoma de mama. *Radiología* 2005; 47(1): 29-31.
7. 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. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 6(4): 337-41.
8. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, Poortmans P, Zwahlen D, Amsler B, et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre rare network study. *BMC Cancer* 2008; 8: 86-92.
9. 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.
10. Avilés A, Delgado S, Nambo MJ, Neri N, Murillo E, Cleto S. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; 69(3): 256-60.
11. Validire P, Capovilla M, Asselain B, Kirova Y, Goudefroye R, Plancher C, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristic, natural history and prognostic factors. *Am J Hematol* 2009; 84(3): 133-9.