Caso Clínico

LINFOMA PRIMARIO DE LA MAMA^{*}

Drs. *Jaime Letzkus B.¹, Octavio Peralta M.¹, Galina Ivanova¹, Jorge Gamboa G.¹, Alejandro Belmar S.¹, Cesar del Castillo S.², Mónica Campos M.², Paulina Peñaloza³, Valeria Cornejo C.⁴ y Eugenio Vinés V.⁴*

¹Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología. Unidad Patología mamaria. ²Servicio de Oncología Médica. ³Servicio Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán. ⁴Instituto Radiomedicina (IRAM)

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de Linfoma primario de la mama, patología de muy baja ocurrencia (0,1% de los cánceres de mama), en una mujer de 71 años, diagnosticado y tratado en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Borja Arriarán en enero del 2002.

PALABRAS CLAVES: *Linfoma de mama*

SUMMARY

A case report of Primary Lymphoma of the Breast, a very unusual breast pathology, that occur in approximately 0.1% of all breast cancer, is presented because of an outstanding clinical case, in a 71 years old woman, diagnosed and managed at the Breast Pathology Unit of the Gynecology Service of "San Borja Arriarán Hospital" in January of 2002.

KEY WORDS: *Breast, Lymphoma*

INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y algunos países de América latina. En Chile, representa la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de vesícula biliar y estómago. La mortalidad se ha mantenido estable en los últimos años con tasas entre 12 y 13 x 100.000 mujeres, falleciendo anualmente entre 900 y 1.000 mujeres por esta enfermedad.

Más del 95% de los cánceres de mama corresponden histológicamente a carcinomas, que se

manifiestan con una diversidad de tipos histológicos. La mayor parte de los carcinomas se originan en los conductos, siendo el más frecuente el carcinoma ductal infiltrante que corresponde aproximadamente a 70% de los casos de cáncer de mama, y con menor frecuencia son de origen lobulillar.

Muy ocasionalmente, en la mama pueden presentarse otras neoplasias malignas originadas en los diferentes tejidos que la componen como también ser lugar de metástasis secundarias de tumores de otros órganos. Los sarcomas representan alrededor del 1% de los cánceres de mama, las metástasis secundarias constituyen el 1,2%, mientras que los Linfomas se describen raramente en menos del 0,5% de las neoplasias. En la Unidad de

^{*}Trabajo leído en la sesión del 18 de junio de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Patología Mamaria del Hospital Clínico San Borja Arriarán, el Linfoma mamario corresponde al 0.4% de los cánceres de mama.

La baja frecuencia de presentación de un Linfoma localizado primariamente en la mama, nos ha motivado a revisar el tema a raíz de un nuevo caso clínico diagnosticado y tratado en nuestra Unidad.

CASO CLINICO

Mujer de 71 años (JSM), sin antecedentes mórbidos conocidos, presenta un aumento de volumen progresivo de la mama derecha de un año de evolución que se hace más expansivo y brusco en los últimos meses, junto a baja de peso no cuantificada. El tumor se ulcera en octubre del 2001 por lo que consulta en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Clínico San Borja Arriarán el día 18/01/2002.

Al examen físico mamario destaca un gran tumor exofítico, necrótico, ulcerado e infectado que abarca la totalidad de la mama derecha, móvil, no adherido a planos profundos y con algunas lesiones tumorales satélites adyacentes de hasta 2 cm de diámetro. El tumor principal mide 25 cm de diámetro y 7 cm de alto, su tamaño y peso limitan en forma importante la deambulación de la paciente. Ingres a la Unidad con diagnóstico cáncer de mama derecho ulcerado, clasificado como T4b N1 Mx, probablemente de mayor tiempo de evolución que la referida por la paciente (Figuras 1 y 2).

Debido a la ulceración, necrosis e infección local, se inicia tratamiento con antibióticos de amplio espectro y curaciones diarias. Se efectúa estudio de diseminación que resulta negativo para metástasis

Figura 1. Tumor mamario ulcerado y con nódulos satélites. 25 cm de diámetro (16&01/002).

Figura 2. Linfoma mamario. Vista lateral. Lesión exofítica de 7 cm en profundidad.

de cáncer mamario y se realiza biopsia incisional el día 24 de Enero del 2002. El informe de la biopsia revela " Tejido celular subcutáneo y dermis infiltrados por neoplasia maligna indiferenciada difusa de células grandes", planteándose la necesidad de un estudio inmunohistoquímico por la sospecha que se trate de un Linfoma no Hodgkin de alto grado o un carcinoma indiferenciado. El informe posterior de la inmunohistoquímica indica Linfoma Maligno de células grandes anaplásico, K1 positivo.

Analizado el caso clínico en Comité Oncológico, se decide tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. Se realiza Radioterapia a la mama, 3.000 cGy entre el 11/2 y el 1 de marzo del 2002, con notable reducción del volumen tumoral mamario derecho mayor de 50% y desaparición de los nódulos satélites (Figuras 3 y 4).

El día 7/3/02, se evidencia un aumento brusco de volumen en región parotídea y mandibular izquierda, doloroso y que limita la oclusión bucal, que se interpreta como proceso evolutivo de la enfermedad (Figura 5). El estudio de etapificación del linfoma mediante biopsia de médula ósea y Tomografía Axial Computada (TAC) de tórax y abdomen, no muestra infiltración linfoide.

Como persistiera una zona de la mama ulcera-

Figura 3. Linfoma mamario. Reducción de tamaño luego de radioterapia (1/3/002).

Figura 4. Linfoma de mama postradioterapia.

da, con abundante necrosis, expuesta a contaminación y a constituirse en foco séptico, antes de iniciar la Quimioterapia se decide realizar una Mastectomía total de aseo, la que se efectúa el día 11/03/02. El día 1/4/02 se inicia Quimioterapia mediante esquema CHOP con buena tolerancia y reducción completa del aumento de volumen facial.

Actualmente, la paciente se encuentra en el tercer ciclo de quimioterapia con desaparición del tumor mandibular y totalmente asintomática.

DISCUSION

Linfoma primario de la mama

La localización mamaria como sitio primario de aparición de un Linfoma no-Hodgkin (NHL) es de muy baja ocurrencia. Se estima que su frecuencia es

menor a 1/1000 de todos los cánceres mamarios, a diferencia de 1% los sarcomas y menor frecuencia de otras neoplasias como Melanoma y metástasis de otros cánceres (1, 3). La incidencia del NHL primario de la mama oscila entre 0.04 y 0.53% según diferentes publicaciones. (Promedio 0.1%) (4, 5, 6, 7). El diagnóstico de linfoma primario de la mama debe limitarse a pacientes sin evidencias de linfoma sistémico o de leucemia. Clínicamente la enfermedad debe comprometer sólo la mama o la mama y los linfonodos axilares ipsilaterales. Menos del 0.5% de todos los linfomas compromete la mama (2% de los linfomas extranodales) (11).

Presentación clínica

El Linfoma primario de la mama se presenta como un tumor único, indoloro, bien circunscrito, de

Figura 5. Lesión facial secundaria de linfoma: 1. Previo a Qt (7/3/02). 2. Regresión luego de 2 ciclos de Quimioterapia.

consistencia gomosa, inmóvil respecto al parénquima adyacente y con rápido crecimiento. A pesar del gran tamaño que puede alcanzar, no presenta fijación a la pared torácica. Puede existir compromiso de la piel que llegue a la ulceración (Linfoma tipo T) (10). El tumor es habitualmente solitario, pero puede asociarse con múltiples nódulos periféricos subcutáneos o a infiltración difusa. No representa una imagen mamográfica característica ni tampoco se asocia a microcalcificaciones radiológicas.

La edad de presentación es variable, entre los 15 y 86 años. Ocasionalmente puede presentarse en forma bilateral que debe distinguirse del compromiso contralateral que se desarrolla a medida que la enfermedad progresa.

No existen características clínicas específicas que los distingan de tumores mamarios comunes como son los carcinomas ductales infiltrantes, a no ser por su crecimiento más rápido (10), falta de compromiso neoplásico en profundidad al aumentar de tamaño y tendencia a comprometer a la mama derecha, generalmente no presentan retracción ni descarga por el pezón (6, 7, 9, 10). El tamaño tumoral descrito en la literatura, varía entre 1-12 cm, promedio de 3 cm a diferencia de los 25 cm de esta paciente (5, 7, 12).

Histológicamente se clasifican en bajo grado, grado intermedio y alto grado. El 50% de los linfomas mamarios presentan un patrón difuso, de células grandes. Uno de los diagnósticos diferenciales se presenta con el carcinoma lobulillar infiltrante. Los marcadores inmunohistoquímicos para diferenciación epitelial (citoqueratina, antígeno de membrana epitelial) y diferenciación linfoide (antígeno leucocitario común, marcadores linfocíticos) generalmente resuelven el problema (2, 3, 8). Otro diagnóstico diferencial es con el llamado "pseudolinfoma" referido a lesiones linfoides que forman masa pero que son lesiones benignas, reactivas. Se han reportado menos de 20 casos, algunas son post-traumáticas, sin aumento del tamaño de linfonodos axilares, sin síntomas sistémicos. Los linfomas no Hodgkin que comprometen la mama primaria o secundariamente casi siempre son de células B y muy ocasionalmente se han reportado casos de Linfoma T.

Existe una presentación especial de Linfoma Bilateral difuso y muy agresivo que aparece en mujeres embarazadas o en lactancia con alta mortalidad a pesar del tratamiento. Está caracterizado por un subtipo de Burkitt de alto grado y pueden presentar receptores de Estrógeno y Progesterona positivos (10). Otro tipo de Linfoma es el de células B, que se asocia a Linfoma de las mucosas (MALT) (4).

Tratamiento y pronóstico

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de Linfoma, la etapificación clínica incluye TAC de tórax, abdomen y pelvis además de biopsia de médula ósea.

El tratamiento está basado en Radioterapia y Quimioterapia. La cirugía se emplea sólo para obtener muestras de tejido para biopsia (1). La Mastectomía no asegura el control local y se recomienda sólo frente a situaciones clínicas específicas como infección, lesiones ulceradas de gran tamaño, etc. como fue el caso de esta paciente.

La radioterapia asegura un control local de 75 a 78% y debe incluir toda la mama y la axila ipsilateral. La dosis recomendada es de 35 Gy, fraccionada en dosis de 1,75-2 Gy/día (7, 9). La quimioterapia es útil tanto para control local de la enfermedad como para el control de las fallas a distancia (Pulmón, Cerebro e Hígado). Es importante recordar que el 80% de las recurrencias de los linfomas son fallas a distancia y los sitios más frecuentes son Linfonodos (cervicales, supraclaviculares e inguinales).

Para Linfoma pequeños y de bajo grado lo recomendado es sólo la Radioterapia local. En linfomas de grado moderado y de alto grado se recomienda Radioterapia y Quimioterapia. La cirugía queda reservada para casos especiales. En pacientes con linfomas de alto grado, gran volumen, bilaterales y embarazadas se recomienda quimioterapia intratecal profiláctica, por la alta frecuencia de falla cerebral tardía. Dixon y cols. describen al tamaño tumoral como un factor pronóstico importante (14), mientras que Liu y Clark no correlacionan el pronóstico al tamaño sino al compromiso axilar (15). La sobrevida varía dependiendo del estadio clínico y del tipo histológico (difícil medir por la diversidad de las clasificaciones de linfomas). En promedio la sobrevida global post-tratamiento es de 40-66% a 5-10 años (6).

BIBLIOGRAFIA

1. Freter Carl: Other Cancers of the Breast. Cap 43. En: Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK: Diseases of the Breast, 2nd Edition, Philadelphia, USA, Wolters Kluwer & Co 2000; 683-9.
2. Aster, Vinay K: Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo, Cap 15. En: Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6^a ed. México: McGraw-Hill Internacional, 2000; 675-726.
3. Tavassoli F: Miscellaneous lesions of the breast, Chapter 15. En: Tavassoli F. Pathology of the Breast. 2nd ed. USA: Appleton and Large 1999; 763-829.

4. Mattia A, Ferry J, Harris N: Breast lymphoma, A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(6): 574-87.
5. Yasuhiro Suzuki, Yutaka Tokuda, Akira Okumura, Yuki Saito: Masatoshi Ohta three cases of malignant lymphoma of the breast Departments of surgery and Pathology. Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan: *Japanese J Clin Oncol* 2000; 30: 33-6.
6. Wiseman C, Liao KT: Primary Lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-12.
7. DeBlasio D, McCormick B *et al*: Definitive irradiation for localized non-Hodgkin's lymphoma of breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 17: 843-6.
8. Prosen PO: Lymphoid and hematopoietic neoplasms. En: *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Mammary Gland. 3rd series, fascicle 7.* Washington DC: Armed Force Institute of Pathology 1993; 335-42.
9. Mammo NC, Burke JS, Butler JJ: Primary malignant lymphomas of the breast. *Cancer* 1977; 39: 2033-40.
10. Smith M, Brustein S *et al*: Localized Non-Hodgkin's Lymphoma of the Breast. *Cancer* 1987; 59: 351-4.
11. Giardini R, Piccolo C, Rilke F: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the female breast. *Cancer* 1992; 69: 725-35.
12. Abbondanzo SL, Seidman JD, Lefkowitz M, Tavassoli FA, Krishnan J: Related articles, books, primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases. *Pathol Res Pract* 1996; 192(1): 37-43.
13. Dixon JM, Lumsden AB *et al*: Primary lymphoma of the breast. *Br J Surg* 1987; 74: 214-7.
14. Liu FF, Clark RM: Primary lymphoma of the breast. *Clin Radiol* 1986; 37: 570-6.

DISCUSION

Dr. **Guzmán**: Pregunta sobre la sobrevida en casos como el descrito.

Dr. **Silva**: Pregunta sobre la manera de presentación y la historia natural de esta enfermedad. Como realizar un diagnóstico más precoz.

Dra. **Ruiz**: Esta presentación, es el primer caso descrito en nuestro país. Opina que llama la atención el poco compromiso sistémico con el gran volumen tumoral local. Inquieta sobre los casos que necesitan cirugía complementaria.

Dr. **Letzkus**: Las series publicadas son pequeñas. No se conocen signos o síntomas que diferencien precozmente la presentación del linfoma del carcinoma ductal mamario.

La paciente descrita no poseía factores de riesgo, la evolución fue rápida y lamentablemente la consulta fue tardía al momento de la ulceración de la lesión como ocurre con frecuencia. El tratamiento habitual es radio y quimioterapia, solo ocasionalmente se requiere de cirugía adicional.

Dr. **Peralta**: Resalta la importancia de la consulta y diagnóstico precoz. Los estadios I, tienen un porcentaje de curación de 70% y los estadios II o más el pronóstico cambia radicalmente. Probablemente esta presentación de tumor de mama es subdiagnosticada.