

## LINFOMA PRIMARIO DE MAMA

### Experiencia en el Hospital Oncológico Marie Curie de Buenos Aires y revisión bibliográfica

Diego Martín Flaks,\* Carlos Garbovesky,\*\* Carina Gon,\* Graciela Horton,\*  
Claudia Arias,\* María del Carmen Vieytes,\* Marcelo Villanueva \*\*\*

---

#### RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo ilustrar nuestra experiencia en linfoma primario de mama en cuanto a la forma de presentación, las características clínico-patológicas y el manejo en 6 pacientes diagnosticados y/o tratados en nuestro hospital, y asimismo considerar la evolución de dichos casos.

Surgen de la comparación de los datos las dificultades diagnósticas debido a que no existe ninguna característica clínico-imaginológica que diferencie el linfoma del carcinoma. Tampoco existe una conducta uniforme respecto al tratamiento, pero tanto la quimioterapia como la radioterapia han mostrado amplios beneficios. La cirugía tiene su papel en el diagnóstico y en el control local de la enfermedad.

En conclusión, una vez realizado el diagnóstico, el abordaje debe ser multidisciplinario, evaluando cada caso en forma individual para personalizar el tratamiento y optimizar los resultados.

#### Palabra clave

Linfoma primario mama.

#### SUMMARY

This work aims to illustrate our experience in primary breast lymphoma in terms of presentation, clinicopathologic features and management in 6 patients diagnosed and/or treated in our hospital and also consider the evolution of such cases.

It arises from the comparison of data diagnostic difficulties because there are no clinical-imaging feature that differentiates carcinoma lymphoma. There is also no uniform behavior regarding treatment, but both chemotherapy and radiotherapy have shown great benefits. The surgery has a role in the diagnosis and local control of the disease.

In conclusion, once diagnosed, should be multidisciplinary approach, evaluating each case individually to customize and optimize treatment outcomes.

#### Key word

Primary breast lymphoma.

---

---

\* Médico de planta, Patología Mamaria.

\*\* Jefe de Servicio, Patología Mamaria, Hospital Municipal de Oncología M. Curie, CABA, Argentina.

\*\*\* Médico de planta, Ginecología, Hospital Durand.

Correo electrónico para el Dr. Diego Martín Flaks: flaksd@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en la mujer occidental. Una de cada ocho mujeres será afectada por esta enfermedad en el transcurso de su vida.

Si bien la mayoría de las lesiones mamarias malignas tienen su origen en el epitelio, los tumores mamarios pueden desarrollarse a partir de cualquier tejido presente en la mama (células del estroma, sistema inmunológico, etc.).

El término linfoma identifica dos grupos de neoplasias: linfoma no Hodgkin (LNH) y la enfermedad de Hodgkin.

La patogénesis del LNH es la expansión clonal maligna de las células tipo B o T pertenecientes al sistema inmunológico.

Al realizar una revisión sistemática de la literatura actual y utilizar las bases de datos de LILACS, PubMed, Medline y Medscape, para consultar sobre linfoma primario de mama, se evidencia su muy baja incidencia.

El compromiso de la mama por linfoma no Hodgkin (LNH), varía según diferentes series entre 0,3% a 0,7% de los LNH, de 1,7% a 2,2% de los linfomas extra nodales (LEX) y de 0,04% a 1,1% de las neoplasias malignas de la mama.<sup>1</sup> En varones es extremadamente raro.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Efectuamos un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de linfoma mamario que realizaron tratamiento por su enfermedad de base en el Hospital M. Curie entre los años 1990 y 2011, mediante la revisión de las historias clínicas.

Siendo el objetivo evaluar la forma de presentación, las características clínico patológicas, el manejo y evolución de estos pacientes, se revisaron los antecedentes personales, las mamografías (Mx), los informes radiológicos y ecográficos. Se determinaron los síntomas generales, hallazgos clínicos en el examen mamario y de la

región axilar, el método utilizado para llegar al diagnóstico y los reportes histopatológicos.

También fue evaluada la evolución de dichos casos, los tratamientos quirúrgicos y oncológicos. Se determinaron respuesta y tiempos de recidivas.

En primera instancia se seleccionaron 27 casos, de los cuales sólo 6 casos cumplieron con los criterios de selección para linfoma primario de mama utilizado en este trabajo.

Estos criterios incluyen el compromiso mamario con o sin afección axilar. También fueron incluidos los casos que presentaban compromiso de órganos vecinos y nodales a distancia, siempre que la localización mamaria fuese el sitio de presentación, represente la mayor masa tumoral y sea el foco central de la terapéutica. En los 21 casos excluidos, si bien había compromiso mamario, éste era secundario; es decir, que se había constatado fehacientemente el comienzo de la enfermedad fuera de la mama.

A continuación se describen los diferentes casos clínicos.

### Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, de 57 años de edad que consultó en julio de 1995 a nuestro nosocomio derivada del hospital Santojanni por nódulo en mama derecha.

La paciente refirió haber notado el mismo a través del autoexamen 2 meses atrás. No presentaba antecedentes clínicos de importancia, excepto obesidad y tabaquismo.

Asintomática, sin síntomas B. Al realizarle el examen mamario se palpó nódulo de 3×3 cm, duro y algo móvil en el cuadrante superior externo (CSE) de dicha mama. La axila con una adenopatía clínica de 1 cm.

La Mx confirmó la presencia del nódulo de márgenes parcialmente definidos. Se le solicitaron estudios de extensión y prequirúrgico. Se propuso plan de tumorectomía con congelación y eventual vaciamiento axilar homolateral.

Aportó radiografías de tórax (Rx Tx), centellograma óseo (CO) y ecografía abdominal (EA) sin resultados patológicos. No fue posible realizar tomografía computarizada (TC) en ese momento por su obesidad.

Se realizó tumorectomía con congelación en julio del mismo año con resultado intraoperatorio de proceso linfoproliferativo. No se realizó el vaciamiento axilar.

El resultado diferido de anatomía patológica informó linfoma maligno no Hodgkin, difuso, con sectores residuales nodulares de células pequeñas y grandes no clivadas [linfoma grado intermedio de malignidad de la *Working Formulation* (WF)].

Se realizó interconsulta (IC) al Servicio de Oncohematología, quienes indicaron tratamiento quimioterápico (QT) en agosto con esquema CNOP por 8 ciclos [ciclofosfamida (CFM), mitoxantrona (N), vincristina (VCR), prednisolona (P)].

En marzo del año 1996, mientras realizaba la QT, logra realizar la TC de tórax y abdomen con contraste EV, sin evidenciar imágenes patológicas.

Luego realizó RT convencional en volumen mamario (5.040 cGy) de mayo a julio.

Una semana antes de terminar la terapia radiante mamaria se palpó una pequeña tumoración retroauricular izquierda, se le hizo biopsia y confirmó la recaída de LNH.

Realizó nuevo tratamiento radiante convencional en esa región (4.600 cGy).

Siguió en control sin evidenciar progresión de la enfermedad hasta que en abril de 1998 presentó una adenomegalia cervical izquierda de la cual se realizó biopsia con diagnóstico de linfoma.

La paciente no regresó al hospital hasta julio del mismo año, presentando un pequeño nódulo subclínico de mama derecha y una nueva TC en la cual se observó el nódulo mamario, un nódulo

occipital izquierdo y otro submaxilar. Se solicitó biopsia bajo guía ecográfica del nódulo mamario confirmándose la progresión de la enfermedad.

Se indicó RT con acelerador lineal en región cérvico-supraclavicular izquierda (4.000 cGy) que realizó en septiembre y QT de consolidación con esquema COP por 6 ciclos (CFM, VCR, P) a partir de octubre y hasta febrero de 1999.

La paciente continuó bajo control hasta julio del 2000, siendo ésta su última consulta.

## Caso clínico 2

Paciente femenina, de 60 años de edad que consultó en diciembre de 1990 a nuestro hospital por nódulo de mama izquierda. Informó antecedentes de depresión en tratamiento con antidepressivos tricíclicos.

La paciente refirió haber notado el nódulo un mes atrás al revisar sus mamas. Asintomática, no presentó síntomas B.

En el examen mamario se palpó nódulo de 1 cm de diámetro, indoloro, de bordes parcialmente definidos en el CSE de dicha mama. La axila clínicamente negativa. La Mx evidenciaba dos imágenes nodulares de contornos netos, de 2×1 cm (no características). Se realizó punción de aspiración con aguja fina (PAAF) y se propuso biopsia por congelación y eventual vaciamiento homolateral.

No regresó hasta febrero de 1991 refiriendo depresión. Se realizó interconsulta al Servicio de Psicopatología, y debido a su cuadro se pospone la cirugía hasta estar en condiciones. El resultado de la PAAF informó linfadenitis.

Se operó en abril de ese año. La congelación informó probable linfoma. Se realizó vaciamiento axilar homolateral.

El resultado diferido de anatomía patológica arrojó el diagnóstico de linfoma maligno difuso de células pequeñas clivadas con compromiso

muscular adiposo (linfoma de grado intermedio de la WF) y 10 ganglios linfáticos con sustitución lipomatosa.

Se realizó interconsulta con oncohematología, quienes solicitaron punción de médula ósea (PMO) y TC. Ambas con resultado no patológico.

Luego realizó tratamiento de QT con esquema COP (CFM, VCR, P) por 6 ciclos desde julio hasta noviembre de 1991.

En diciembre del mismo año realizó Mx y EM donde se observó nuevo nódulo mamario izquierdo y adenopatía homolateral.

Entre febrero y mayo de 1992 efectuó RT convencional en volumen mamario izquierdo (5.040 cGy) y axila. También se incluyó regiones supraclaviculares (1.500-4.500 cGy). Continuó con controles estrictos hasta el 2001 que concurrió por última vez a la consulta sin evidencias de recaídas.

### Caso clínico 3

Paciente de 30 años de edad, tucumana, que consultó en julio de 1998 en esa provincia por tumoración en mama izquierda.

Refirió haberlo notado realizando autoexamen mamario. Se realizó dos punciones mamarias sin diagnóstico concluyente. Sugerida la tumorectomía en ese momento, no la realizó por razones personales.

En noviembre del mismo año se efectuó una tercera biopsia mamaria en la misma ubicación, que finalmente diagnostica linfoma no Hodgkin difuso tipo B (grado intermedio de la WF). No realizó punción de médula ósea en ese momento. Se indicó tratamiento QT con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) por 6 ciclos desde de diciembre 1998 a marzo de 1999, con remisión completa de las imágenes patológicas mamarias.

En mayo de 1999 fue derivada a nuestro hospital para control. Evaluada en el Servicio de Patología Mamaria no se encontró evidencia clí-

nica, ni imágenes ecográficas y/o mamografías sospechosas. Se solicitó revisión de taca e interconsulta con el Servicio de Oncohematología.

La anatomía patológica informó linfoma no Hodgkin difuso de células grandes (grado intermedio de la WF). Se realizó PMO y CO sin hallazgos patológicos.

En julio del mismo año presentó una recaída en sistema nervioso evidenciada por dos imágenes nodulares en columna cervical por resonancia magnética nuclear (RMN). Realizó RT convencional en canal cervical (3.000 cGy) en agosto y QT con metotrexato por 5 ciclos de noviembre a febrero del 2000, con buena tolerancia y respuesta. La paciente se controló en forma regular hasta febrero del 2000, siendo ésta su última consulta.

### Caso clínico 4

Paciente de sexo masculino, formoseño, de 41 años de edad que consultó en febrero del 2003 a nuestro hospital por tumoración localmente avanzada de mama izquierda. Sin antecedentes de cáncer mama en la familia.

En principio, refirió haber notado el nódulo en autoexamen hace 6 años. Consultó en su provincia y le realizaron una tumorectomía en la mama izquierda, pero sin diagnóstico histológico por pérdida del material.

El aumento de tamaño de la zona cicatrizal y el dolor lo motivaron a concurrir a la consulta.

En el examen mamario la cicatriz se encontraba retraída, indurada, con rubor, con zona de ulceración y dolorosa a la palpación. Las axilas y los huesos supra- e infraclaviculares sin adenopatías palpables. Se efectuó biopsia histológica (*punch* de piel de la zona afectada y *core biopsy* del nódulo). También se solicitaron estudios de extensión.

El CO y la ecografía abdominal no informaron imágenes patológicas. La TC mostró en el mediastino imágenes nodulares en el rango intermedio con extensión a la axila izquierda.

Caso	Sexo	Edad	Motivo de consulta	Síntomas B	Examen mamario	Axila	Imaginología Mx	Forma de diagnóstico
1	F	57	Nódulo de mama derecha	No	CSE 3×3 cm	N1	Imagen nodular Márgenes parcialmente definidos	Tumorectomía / congelación (diferido)
2	F	60	Nódulo de mama izquierda	No	CSE 1 cm	Negativa	Dos imágenes nodulares (no características)	Tumorectomía / congelación (diferido)
3	F	30	Nódulo de mama izquierda	No	CSE	Negativa	No las aporta	Revisión preparado histológico
4	M	41	Nódulo de mama izquierda	No	Ulceración sobre cicatriz	Negativa	No se realiza	<i>Punch</i> (piel) / <i>core biopsy</i> (nódulo)
5	F	64	Nódulo de mama derecha	No	CSE H9 3×3 cm	N2	Aumento difuso de la densidad	<i>Core biopsy</i>
6	F	51	Nódulo de mama izquierda	No	CSE 4×5 cm	N2	Imagen nodular Márgenes difusos	Tumorectomía / congelación (diferido)

Tabla I

A comienzos del mes de marzo se recibió el informe de anatomía patológica que informó linfoma no Hodgkin nodular difuso (grado intermedio WF), infiltración dermohipodérmica polimorfa por elementos linfocitoides de disposición nodular y difusa.

Se interconsultó al Servicio de Oncohematología. Se indicó esquema COP por 4 ciclos, seguidos por CHOP por 8 ciclos, que se realizaron de marzo a octubre. Si bien hubo una disminución de las imágenes tomográficas, persistió la infiltración músculo-cutánea, interpretándose como remisión parcial, por lo que se decidió la utilización de la RT. Realizó telecobaltoterapia en volumen de mama izquierda (3.060 cGy) y mediastino (3.060 cGy) de febrero a marzo del 2004.

Completada la RT, en el mes de julio, se realizó nueva TC que informó sólo la persistencia de la cicatriz en región pectoral izquierda.

Realizó controles periódicos hasta octubre del 2009 sin evidencia de recurrencia de la enfermedad, siendo ésta su última consulta.

### Caso clínico 5

Paciente de sexo femenino, santafesina, de 64 años de edad, que consultó a nuestro hospital en febrero de 1996, por nódulo de mama derecha de dos semanas de evolución encontrado en autoexamen. Refirió antecedentes de tabaquista. El examen físico reveló a nivel CSE (hora 9) de la mama derecha una tumoración de 3×3 cm, dura, irregular, levemente dolorosa. La axila presentaba dos adenopatías menores de 1 cm.

La Mx informó aumento de la densidad asimétrica en el CSE de mama involucrada. Se solicitó punción histológica de la lesión mamaria y estudios de extensión.

Tanto la Rx Tx, el CO, la ecografía abdominal y la TC no mostraron lesiones.

A fines de abril se realizó la biopsia y tres semanas después concurrió con los resultados que informaron linfoma no Hodgkin difuso de células grandes y pequeñas no clivadas. Se realizó interconsulta con oncohematología para su eva-

Caso	Histología	Estadio linfoma	Estudios Extensión	Tratamiento quirúrgico	QT	RT
1	LNH B difuso de células grandes y pequeñas no clivadas (grado intermedio WF)	IIA	CO, Rx Tx, Eco abdomen, TC	Tumorectomía (MD)	CNOP por 8 ciclos	Volumen mamario (5.040 cGy)
2	LNH B difuso de células pequeñas clivadas (grado intermedio WF) compromiso muscular / adiposo	IIA	PMO, TC, Rx Tx	Tumorectomía (MI) más vaciamiento axilar	COP por 6 ciclos	No llegó a realizarla por recidiva
3	LNH B difuso de células grandes (grado intermedio WF)	IIA	Tc, CO, PMO	No	CHOP por 6 ciclos	No
4	LNH B nodular difuso (grado intermedio WF)	IIA	CO, TC, Eco abdomen	Tumorectomía (MI) (primario)	–	–
5	LNH B difuso de células grandes y pequeñas no clivadas (grado intermedio WF)	IIA	Tc, CO, Rx Tx, Eco abdomen, PMO	No	CNOP por 2 ciclos más COP por 4 ciclos	Volumen mamario (4.500 cGy) más axilo supra (4.500 cGy)
6	LNH tipo B centrolástico polimorfo (alto grado WF)	IIA	CO, Rx Tx, Eco abdomen, TC, PMO	Tumorectomía (MI)	CNOP por 6 ciclos	Volumen mamario (5.000 cGy)

Tabla II

luación. Se le efectuó PMO con resultado negativo. Se indicó QT esquema CNOP por dos ciclos con excelente respuesta, aunque debido a una disminución de la FEV completó con COP por 4 ciclos más, entre julio y enero de 1996.

Terminado el tratamiento no se evidenciaron clínicamente tumoraciones mamaria o axilares. La TC sólo informó nódulo mamario y adenopatía axilar homolateral.

En abril de ese mismo año, realizó RT convencional en volumen mamario (4.500 cGy), axila derecha y región supraclavicular homolateral (4.500 cGy), terminado a comienzos de mayo.

Realizó controles frecuentes sin evidenciar cambios clínicos ni imaginológicos hasta octubre del 2007, que fue su última consulta.

### Caso clínico 6

Paciente de sexo femenino, de 51 años de edad, de Lomas de Zamora, que concurrió a nuestro hospital en abril de 1994 por tumoración mamaria.

Refirió haber notado en el autoexamen un nódulo en la mama izquierda de tres meses de evolución.

Como antecedente personal informó haber padecido tuberculosis, ser asmática y tabaquista.

En el examen físico se palpó un nódulo paraareolar en el CSE de dicha mama. Su consistencia era dura, y sus bordes irregulares de 4×5 cm. En la axila izquierda se palparon dos adenopatías.

Las mamografías informaron la presencia de

Caso	Respuesta al tratamiento primario	Tiempo hasta progresión / persistencia	Sitio de progresión / persistencia	Tratamiento de la recurrencia / persistencia	Seguimiento	Último control
1	Buena	Primera 12 meses Segunda 24 meses	Adenopatía retroauricular Adenopatía cervical más masa mamaria	TR cuello  QT (COP × 6) más TR cuello (Ac lineal)	5 años	2000
2	Persistió antes de TR	12 meses	Mama izquierda	TR volumen mamario (5.040 cGy) más axilo supra clavicular (1.500-4.000 cGy)	10 años	2001
3	Completa	12 meses	Sistema nervioso	QT (MTX) más TR columna	2 años	2000
4	Parcial Sólo infiltración muscular	6 años y 4 meses	Mama izquierda más mediastino	QT (COP × 4 más CHOP × 8 ciclos) más TR volumen mamario (3.060 cGy) más mediastino (3.060 cGy)	6 años y 6 meses	2009
5	Buena	–	–	–	10 años y 6 meses	2007
6	Clínica completa Imagen parcial	–	–	–	6 años	2000

Tabla III

una opacidad nodular de márgenes difusos. Se solicitaron estudios de extensión y prequirúrgico. Se propuso biopsia por congelación y eventual mastectomía con vaciamiento axilar homolateral.

Tanto la Rx Tx, como en el CO y la ecografía abdominal, sin imágenes patológicas.

La TC informó adenomegalias a nivel mediastinal, axilares bilaterales.

Se realizó tumorectomía en mayo. La congelación no fue concluyente pero lo vincularon con proceso linfoproliferativo. El estudio diferido arrojó linfoma no Hodgkin tipo B centroblastico (mixto) de alto grado WF.

Se solicitó interconsulta al servicio de oncohematología. Efectuó PMO, sin encontrar infiltración por linfoma. Se indicó QT con esquema CNOP por 6 ciclos, que realizó de julio a noviembre del mismo año.

Terminada la QT, en el examen físico no se palparon adenomegalias. Realizada la TC, no se evidenciaron signos de progresión.

En marzo de 1995 comenzó la RT convencional en volumen mamario (5.000 cGy) terminando la misma en abril.

Continuó controles estrictos hasta junio del 2000 sin progresión de su enfermedad, siendo ésta su última consulta.

## RESULTADOS

Sobre un total de 6 pacientes evaluados, 5 casos fueron mujeres y un hombre. Las edades oscilaron entre 30 y 64 años (promedio 50,5 años). La mama izquierda fue afectada en 4 casos (60%) y sólo en 2 casos la mama derecha (40%). Todos los tumores se presentaron en el CSE. Ninguno de los evaluados presentó

<b>Neoplasias de células B</b>
I. Células B precursoras Leucemia / linfoma linfoblástico de células B precursoras.
II. Células B periféricas
1. Leucemia linfática crónica B / leucemia prolinfocítica / linfoma linfocítico de células pequeñas.
2. Linfoma linfoplasmocitoide / inmunocitoma.
3. Linfoma del manto.
4. Linfoma del centro folicular (linfoma folicular). Grado citológico: I (células pequeñas), II (mixto), III (células grandes).
5. Linfoma B de la zona marginal. Extraganglionar (de tipo MALT ± células monocitoides B). Ganglionar (± células monocitoides) (entidad provisional).
6. Linfoma esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos).
7. Leucemia de células peludas.
8. Plasmocitoma / mieloma.
9. Linfoma difuso de células grandes B. Subtipo: linfoma mediastínico primario (tímico) de células B.
10. Linfoma de Burkitt.

**Tabla IV.** Clasificación REAL de los linfomas.

<b>Neoplasias de células B</b>
<b>Linfomas indolentes</b> (supervivencia en años, sin tratamiento). Linfomas / leucemias indolentes diseminados. LLC-B/LL células pequeñas / L prolinfocítica B. Linfoma linfoplasmocitoide / inmunocitoma. Linfoma esplénico de la zona marginal. Leucemia de células peludas. Plasmocitoma / mieloma. Linfomas indolentes extraganglionares. Linfoma extraganglionar de la zona marginal / MALT. Linfomas indolentes ganglionares. Linfoma B de la zona marginal. Linfoma del centro folicular. Linfoma del manto.
<b>Linfomas agresivos</b> Linfoma difuso de células grandes B.
<b>Linfomas / leucemias altamente agresivas</b> Leucemia / linfoma linfoblástico de células B precursoras. Linfoma de Burkitt.

**Tabla V.** Agrupamiento clínico de los linfomas no hodgkinianos.

compromiso mamario bilateral. Tampoco síntomas B.

En todos los casos presentaron tumor mamario palpable que lo detectaron en el autoexamen. El diámetro promedio osciló entre 2 y 5 cm, un paciente presentó ulceración cutánea.

Con respecto a la axila, en 3 pacientes fue clínicamente negativa, un caso tenía un ganglio comprometido (N1) y otros 2 casos eran N2.

Con respecto a las imágenes mamarias, en la mamografía se evidenciaron nódulos de densidad intermedia, únicos o múltiples, entre 2 y

<i>Working Formulation</i>	Clasificación REAL Neoplasias de células B
<b>Bajo grado</b>	
Linfocítico de células pequeñas (LLC).	LLC-B / L prolinfocítica / L linfocítico de células pequeñas. L de la zona marginal / MALT. L del manto.
Plasmocitoide.	Linfoplasmocitoide-inmunocitoma. L de la zona marginal / MALT. LLC-B / L prolinfocítica / L linfocítico de células pequeñas.
Folicular, predominantemente de células pequeñas hendidas.	L del centro folicular, folicular, grado I. L del manto. L de la zona marginal / MALT.
Folicular, mixto de células pequeñas hendidas y grandes.	L del centro folicular, folicular, grado II. L de la zona marginal / MALT.
<b>Grado intermedio</b>	
Folicular de células grandes.	L del centro folicular, folicular, grado III.
Difuso, de células pequeñas hendidas.	L del manto. L del centro folicular, difuso de células pequeñas. L de la zona marginal / MALT.
Difuso, de células pequeñas y grandes.	L B de células grandes rico en células T. L centrofolicular, difuso células pequeñas. L linfoplasmocitoide. L de la zona marginal / MALT. L del manto.
Difuso de células grandes.	L B difuso de células grandes.
<b>Alto grado</b>	
Inmunoblástico de células grandes.	L B difuso de células grandes.
Linfoblástico.	Linfoblástico de células B precursoras.
Células pequeñas no hendidas. Burkitt. No Burkitt.	Burkitt. Alto grado B, linfoma difuso de células grandes Burkitt-like.

**Tabla VI.** Correspondencia entre *Working Formulation* y la clasificación REAL.

5 cm, sin calcificaciones, de bordes lisos o de márgenes parcialmente definidos o difusos. Una paciente presentó incremento difuso y heterogéneo de la densidad mamaria. En otros 2 casos no se contó con la mamografía, uno por imposibilidad de realización debido al gran tamaño de la tumoración y el otro por tratarse de una recidiva sobre cicatriz de la cirugía anterior.

La ecografía mostró nódulos sólidos, hipocogénicos, de estructura heterogénea, márgenes bien definidos, bordes lisos o digitiformes y

refuerzo acústico posterior. Un caso presentó una lesión sólida, hipocogénica, heterogénea, de contornos irregulares, mal definidos, rodeada por áreas de tejido hiperecogénico.

Los métodos utilizados para llegar al diagnóstico fueron la biopsia percutánea (*core biopsy*) en tres ocasiones, y en las otras tres, la escisión quirúrgica completa con congelación intraoperatoria. En estos últimos casos, los resultados anatomopatológicos intraoperatorios de las tres biopsias informaron la posibilidad de proceso

<p><b>Indolentes</b></p> <p>Linfocítico de células pequeñas.  Folicular de células pequeñas hendidas.  Folicular mixto.  Difuso de células pequeñas hendidas.  Difuso, de grado intermedio de diferenciación (o del manto).  Cutáneo de células T.</p> <p><b>Agresivos</b></p> <p>Folicular de células grandes.  Difuso mixto.  Difuso inmunoblástico.  Linfomas periféricos de células T.</p> <p><b>Altamente agresivos</b></p> <p>Difuso de células pequeñas no hendidas (Burkitt).  Difuso de células pequeñas no hendidas (no Burkitt).  Linfoblástico.  Leucemia-linfoma de células T del adulto.</p>
--

**Tabla VII.** Clasificación de los LNH del National Cancer Institute (NCI).

linfoproliferativo. En la Tabla I se describe conjuntamente un resumen de las características anteriormente detalladas.

En cuanto al tipo de tratamiento quirúrgico primario, 4 pacientes realizaron tumorectomía, de los cuales uno solo completó el vaciamiento axilar. De los dos restantes, que no realizaron tratamiento quirúrgico, uno no realizó escisión debido a la respuesta completa mamaria posquimioterapia.

Con respecto al diagnóstico histológico 5 casos fueron linfomas de grado intermedio y sólo uno de alto grado según la clasificación de la WF. Siendo en todos los casos estadios IIa.

La quimioterapia de inicio más utilizada fue CNOP en 3 casos. Mientras que los esquemas CHOP y COP se aplicaron a un paciente cada uno. El restante caso no realizó QT de inicio.

Cuatro pacientes recibieron RT de inicio en volumen mamario, de los cuales dos completaron con territorios axilo- y supraclaviculares. Sólo un paciente no la realizó de inicio.

En la Tabla II se ilustran conjuntamente las características anteriormente detalladas.

La respuesta al tratamiento inicial fue buena en 3 casos, sólo 1 paciente tuvo respuesta clínico imaginológica completa. Un caso la enfermedad persistió antes de terminarlo y en el res-

tante la respuesta fue parcial, manteniendo el compromiso muscular.

En lo que respecta al tiempo libre de enfermedad, 2 pacientes no recurrieron. El primero con 10 años de seguimiento no había realizado tratamiento quirúrgico pero sí QT y TR. El segundo con un seguimiento de 6 años habiendo realizado tratamiento inicial quirúrgico (tumorectomía) asociado a QT y RT. Este último con histología de alto grado.

A los pacientes recidivados se los puede dividir en: un caso que recidivó en la cicatriz de la tumorectomía y el mediastino a los 6 años, teniendo que realizar QT y TR en ambos territorios. Este paciente sólo había realizado tratamiento quirúrgico inicial (tumorectomía).

Otro caso que había presentado respuesta patológica completa, a los 6 años recurrió con una metástasis en sistema nervioso al año. Completando tratamiento QT y TR en columna. El seguimiento posterior fue de 2 años.

De los casos restantes dos recurrieron al año. Uno en la misma mama antes de realizar la TR, completando la misma luego del diagnóstico con un seguimiento de 10 años. El último presentó adenopatías retroauriculares que fueron tratadas con TR, aunque a los 2 años reaparecieron adenopatías cervicales asociadas a otras

I. Ann Arbor (linfomas no hodgkinianos)	
Estadio	Descripción
I	Afectación de una región ganglionar única (I) o de un órgano o localización extralinfática única (IE).
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o localización extralinfática y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE).
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III). Puede incluir afectación localizada de un órgano o localización extralinfática (IIIE) o del bazo (IIIS) o ambos (IIISE).
IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar asociada. En cada estadio hay que especificar la presencia o ausencia de síntomas generales. A = asintomático. B = presencia de fiebre, sudoración o pérdida de más del 10% del peso corporal.

**Tabla VIII.** Clasificación de Ann Arbor y de Costwolds.

mamarias, teniendo que completar su tratamiento con QT y nueva TR con acelerador lineal en la zona. El seguimiento fue de 5 años.

En la Tabla III se ilustran conjuntamente las características anteriormente detalladas.

## DISCUSIÓN

Según estadísticas del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCBA) basadas en un estudio descriptivo observacional, del periodo de julio a diciembre del 2011 en el Hospital M. Curie, se asistieron 1.620 pacientes, 1.230 mujeres (82%) y 390 hombres (18%). Con respecto a la frecuencia de las patologías tratadas en pacientes de sexo femenino se observó un amplio predominio en cáncer de mama (68%), al que le sigue en orden de frecuencia el cáncer de cuello uterino (14%).<sup>2</sup>

El gran caudal de pacientes tratadas en el hospital no sólo son residentes de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), sino también del conurbano bonaerense, provincias de todo el país y países limítrofes. Esto nos permite evaluar conjuntamente un gran número de casos en enfermedades oncológicas poco frecuentes.

De los LNH extraganglionares, sólo el 2% presentan lesiones mamarias.<sup>3</sup>

Si bien existen estudios clínicos controlados que reúnen un número importante de pacientes sumando la colaboración de varios centros hospitalarios, la mayoría de los trabajos presentan un número limitado o casos aislados.

La definición de linfoma primario de mama es un tema controvertido, ya que la mama puede ser comprometida en forma secundaria a partir de diseminación sistémica. En las primeras definiciones se utilizó un criterio estricto que incluía la afección de la mama, con o sin sus adenopatías regionales, en ausencia de linfoma previo detectable en otras localizaciones.

Se han utilizado ampliamente los criterios diagnósticos de Wiseman y Liao para LNH extranodales:<sup>4</sup>

1. Asociación entre infiltrado linfoide y tejido mamario en una muestra suficiente.
2. Ausencia de enfermedad linfoide diseminada previa.
3. La mama es el sitio de presentación, pero puede admitirse los ganglios homolaterales.

La edad media al momento del diagnóstico es de 64 años, aunque existen casos descriptos en pacientes de 9 a 85 años.

Las formas más agresivas aparecen a menor edad con mayor riesgo de infiltrar el sistema nervioso central (SNC).<sup>5,6</sup>

<b>C-MOPP</b>	
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup> IV; días 1 y 8.
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV; días 1 y 8.
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup> VO; días 1-10.
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> VO; días 1-14.
<b>CHOP</b>	
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV; día 1.
Adriamicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV; día 1.
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV; día 1.
Prednisona	100 mg/m <sup>2</sup> VO; días 1-5.
<b>BACOP</b>	
Bleomicina	5 mg/m <sup>2</sup> IV; días 15 y 21.
Adriamicina	25 mg/m <sup>2</sup> IV; días 1 y 8.
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup> IV; días 1 y 8.
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV; días 1 y 8.
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> VO; días 15-28.

**Tabla IX.** Algunos esquemas de quimioterapia de primera generación de los LNH agresivos.

La mama derecha se ve afectada en la mayoría de los casos, a diferencia del carcinoma que afecta con mayor frecuencia la mama izquierda. Es muy común la afección de los ganglios axilares homolaterales.<sup>7</sup>

Se ha descrito simultaneidad con cáncer de mama hasta en el 8% y la presencia de una segunda neoplasia en el 17% de los casos. El compromiso bilateral de inicio puede ocurrir en el 13% de los casos y la recaída contralateral se describe en un 7% dentro de los 10 años del diagnóstico inicial.<sup>8</sup>

Existe una clasificación denominada REAL de los linfomas, que los agrupa según sus características clínicas en: indolentes, agresivos y muy agresivos (Tablas IV y V). En la Tabla VI se ilustra su correspondencia con la clasificación de la *Working Formulation* (WF) y en la Tabla VII la clasificación de National Cancer Institute (NCI). Actualmente todas ellas en desuso.

Hoy se utiliza la clasificación de la World Health Organization (WHO), Classification of Tumors, que agrupa esta patología según sus características moleculares.

La histología más frecuente corresponde al linfoma difuso de células grandes (40-70%).<sup>9</sup> Se

describen linfomas asociados a mucosas (MALT) y linfomas foliculares. En mujeres jóvenes se observan linfomas inmunoblásticos o de Burkitt.<sup>10</sup>

Las manifestaciones clínicas corresponden a una masa mamaria voluminosa, de crecimiento rápido, dolorosa, relativamente móvil, generalmente no adherida a planos profundos, sin retracción de pezón, ni compromiso de la piel y con adenopatías axilares más blandas que las metástasis axilares producidas por el carcinoma de mama.<sup>11</sup> El tamaño medio es de 4 cm. También puede existir una disociación clínica con una axila exageradamente positiva para el tamaño del tumor mamario.

Jeanneret-Sozzi et ál. estudió 84 pacientes tratados en veinte instituciones (Cancer Network). El síntoma más común fue una masa palpable (61%), seguido por los ganglios linfáticos palpables (25%).<sup>5</sup>

Si bien en la mamografía (Mx) los linfomas no suelen tener bordes irregulares y en la ecografía mamaria (EM) suelen presentarse como una lesión hipoecoica, de bordes regulares, con sombra acústica (a veces simulando un quiste benigno), se han informado numerosas variaciones, no existiendo ninguna característica imagenológica que distinga el linfoma mamario del carcinoma.<sup>12</sup>

Dadas las similitudes clínicas y radiológicas entre linfomas y carcinomas de mama, el diagnóstico por punción cobra gran importancia, ya que permite planificar estrategias de tratamiento acordes. Si bien la punción aspiración con aguja fina (PAAF) tiene un 90% de sensibilidad, es necesario contar con material suficiente para realizar estudios histopatológicos y de inmunohistoquímica.<sup>8</sup>

La estadificación se realiza siguiendo la clasificación de Ann Arbor y la de Rudders y col. para los linfomas extra nodales (Tabla VIII).<sup>13</sup>

En un estudio, Ryan et ál. reclutó 204 pacientes desde 1980 hasta 2003, (Comisión Internacional de Estudio Internacional de Linfoma

Extranodal (IELSG)). Más del 94% de los casos fueron estadio I o II, y la anatomía patológica más común fue linfoma B de células grandes.<sup>8</sup>

Además de la Mx y la EM, los métodos de estadificación utilizados deben incluir: la biopsia de la lesión; evaluación clínica buscando síntomas B; adenopatías periféricas y organomegalias; hemograma completo que incluya función renal y hepática; radiografía de tórax (Rx Tx); tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis; punción de médula ósea (PMO), en casos agresivos. También puede utilizarse gammagrafía ósea con tecnecio (CO) y eventualmente resonancia magnética nuclear (RMN), para mejor reconocimiento de lesiones de partes blandas.

En cuanto al tratamiento, podemos mencionar algunos consensos presentes en la literatura.

Algunos autores recomiendan la mastectomía radical, pero la mayoría concuerda que la cirugía ha demostrado ser un tratamiento insuficiente por sí solo. Ésta debe limitarse a una biopsia para establecer el correcto diagnóstico histológico y mantener el control local de la enfermedad. La mastectomía se ha asociado con peor supervivencia comparada a los tratamientos conservadores.<sup>8</sup>

La terapia radiante puede aumentar la tasa de control local y probablemente la supervivencia. Ha demostrado amplios beneficios, remisión en el 78% de los casos, con dosis de 1.200-5.500 cGy. No se logró demostrar que la irradiación de los ganglios axilares mejore la respuesta.<sup>8</sup> La quimioterapia (QT) ha demostrado resultados similares entre RT sola o indicando 6 ciclos de CHOP cada 21 días. Pero el tratamiento combinado de QT más RT demostró ser más eficaz (SG: 50% vs. 76%).<sup>14</sup>

Esquema CHOP estándar para LNH a pesar de edad y perfil de riesgo.<sup>15</sup>

Las diferencias entre el CHOP clásico y sus modificaciones CHOP bleomicina, intervalo de 2 semanas en lugar de intervalo de 3 semanas,

así como otras modificaciones adicionales en esquemas multidroga, tienen mínimas diferencias en resultados de eficacia.<sup>16</sup>

En la Tabla IX se esquematizan los regímenes quimioterápicos más comúnmente utilizados en los LNH agresivos.

Los linfomas de bajo grado en general son sensibles a la RT (3.000-4.000 cGy).

El tratamiento de elección en los tumores indolentes es la RT, dejando la QT para casos agresivos. Esta última aumenta la supervivencia libre de enfermedad (SLE) pero sin modificar la supervivencia global (SG) (SG: 65-84%; SLE: 35-83% a 5 años).<sup>17</sup>

En los estadios III y IV se considera necesaria la combinación de QT (por al menos 8 ciclos) y RT adyuvante (SLE: 30% a 5 años).

En lo que respecta a los anticuerpos monoclonales, el rituximab fue el primero aprobado por la FDA para el tratamiento de enfermedades malignas en noviembre de 1997, para utilizar en el linfoma no Hodgkin.

Millar y cols. en 1982 reportaron con éxito que el tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con LNH mejoraba la supervivencia.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20.

La asociación de éste con quimioterapia convencional CHOP ha demostrado buena respuesta e incremento en la supervivencia de los pacientes.<sup>18</sup>

Estudios clínicos indican que el rituximab tiene actividad significativa contra los linfomas indolentes, de agresividad intermedia y alta.

También representa una alternativa de evaluación en pacientes que no responden a otra terapia o que han tenido recaída.

La asociación entre rituximab y régimen CHOP se ha asociado con un dramático incremento en la supervivencia de los pacientes y ha demostrado disminución en los índices de recaída, comparado con el uso de quimioterapia sola.<sup>16,18</sup>

## CONCLUSIONES

Es dificultosa la comparación de los datos de los diferentes estudios debido a la baja incidencia de la enfermedad y los distintos sistemas de clasificación utilizados.

En lo que respecta al tratamiento, algunos esquemas terapéuticos utilizados en estos pacientes ya no son los más utilizados en la actualidad.

El diagnóstico presenta sus dificultades debido a que no existe ninguna característica clínico-imaginológica que diferencie el linfoma del carcinoma. Los estudios por imágenes mamarios no aportaron datos distintivos sobre esta patología, pero mayormente se observaron nódulos con bordes bien delimitados y ganglios axilares disociados respecto al tumor.

Respecto a la cirugía, tampoco existe una conducta uniforme. Aunque ésta tendría su papel en el diagnóstico, limitándose a una escisión completa para mejorar el control local. La mastectomía no parece tener ningún beneficio sobre el tratamiento conservador.

En lo que respecta a la quimioterapia como la radioterapia, han mostrado amplios beneficios. Las recomendaciones de tratamiento incluirían a la QT combinada con RT y/o rituximab en las formas agresivas. La RT sola puede reservarse para los linfomas indolentes.

El esquema rituximab más CHOP en el tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin ofrece una alternativa eficaz, adecuada tolerancia, perfil de seguridad óptimo e incremento significativo en el período de supervivencia libre de enfermedad.

Las recomendaciones de tratamiento incluirían a la QT combinada con RT y/o rituximab (CD20+).

Es recomendable, una vez realizado el diagnóstico, el abordaje multidisciplinario evaluando cada caso en forma individual para personalizar el tratamiento y optimizar los resultados.

## Agradecimientos

Quiero expresarle mi más profundo y sincero agradecimiento a toda aquella persona que de un modo u otro han colaborado en la realización de este trabajo. En especial al Dr. Carlos Garbovesky, Jefe del Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Marie Curie, quien este año cumple 30 de jefatura, compartiendo su experiencia y conocimientos con nosotros.

## REFERENCIAS

1. Fischer M, Chidecke N. Primary lymphoma of the breast. *Breast* 1984; 10: 7-10.
2. Enrico T, Giodano RA, González VA, Koch E, Lodeiro MA, Milrad S, Sapoznik MM. Boletín científico. Instituto para el Desarrollo Humano y la Salud de la Asociación Médicos Municipales. 2012; 77: 27-31.
3. Smith MR, Brustein S, Straus DJ. Localized non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Cancer* 1987; 59: 351-354.
4. Wiseman C, Liao K. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-1712.
5. 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 Cancer Network study. *BMC Cancer* 2008; 8: 86.
6. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: Pathology and clinical behavior. *Semin Oncol* 1999; 26: 357-364.
7. Dixon JM, Lumsden AB, Krajewski A, et al. Primary lymphoma of the breast. *Br J Surg* 1987; 74: 214-217.
8. Dragosky M, Lucchetta P, Marquez M. Las neoplasias linfoides. *Linfomas extranodales* 2009; 10: 99-111.
9. Brustein S, Kimmel M, Lieberman PH, et al. Malignant lymphoma of the breast: A study of 53 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 144-149.
10. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, et al. Breast lymphoma: A clinicopathologic review. *Hum Pathol* 1993; 24: 274-278.
11. Schouten JT, Weese JL, et al. Lymphoma of the breast. *Ann Surg* 1981; 194: 749-753.
12. Lieberman L, Giess CS, Dershaw DD, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. Imaging charac

- teristics and correlation with histopatologic findings. *Radiology* 1994; 192: 157-160.
13. Crimi GM, Espinosa B, Castagno R, Lamattina M, Ábalo E. Linfoma primario de mama. *Rev Arg Mastol* 2001; 20(68): 238-242.
  14. Aviles A, Delgade S, Nambo J, Neri N, Murillo E, Cleto S. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; 69: 256-260.
  15. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (RMCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL) and mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104: 584a.
  16. Burris HA III, Scullin DC Jr, Corso SW, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4261-426.
  17. Gómez Codina J. Tratamiento de los LNH. En linfomas B y T. Biología, clínica y tratamiento. IDEPSA, 1997; 10: 187-261.
  18. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, part 1. *American Journal Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1531-1548.

## DEBATE

**Dr. Castaño:** Hago un pequeño comentario como experiencia a futuro. No es factible que pueda sacar tantas conclusiones de 6 casos. En todo caso lo que expuso como conclusiones son comentarios acerca de la bibliografía internacional, porque sus conclusiones tienen que surgir de su material y métodos.