

## COMPROMISO SECUNDARIO DE GLÁNDULAS MAMARIAS POR LINFOMA FOLICULAR

RINA BARRIOS BARRETO<sup>1</sup>, LINEY MENDOZA SUAREZ<sup>2</sup>, ASTRID DEL VALLE<sup>2</sup>,  
CARLOS SILVERA REDONDO<sup>1</sup>, HAYDEE P. DE LA HOZ HERAZO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla,

<sup>2</sup>Unidad de Patología Clínica Dr. Alex Tejada, Cartagena, Colombia

**Resumen** Las lesiones metastásicas que comprometen la glándula mamaria son excepcionales, ocupando las neoplasias hematolinfoides el segundo lugar en orden de frecuencia en series de casos reportados en la literatura con una prevalencia de 0.04% a 1.6% en relación a todos los tumores malignos de la mama, alcanzando una incidencia anual de 0.07%, los cuales corresponden principalmente a linfomas secundarios. El 80% de estos son linfomas B difusos de células grandes, seguido de linfoma folicular y linfoma de la zona marginal. Presentamos una mujer de 60 años con diagnóstico de linfoma folicular que comenzó con una masa perirrenal derecha y ganglios linfáticos ipsilaterales retroperitoneales e inguinales, quien, durante su tratamiento, presentó avance en el estadio clínico con compromiso secundario inusual de ambas glándulas mamarias por esta neoplasia hematolinfoides. Se evaluó el comportamiento biológico de esta enfermedad para comprender los mecanismos fisiopatológicos, mediante el análisis de factores clínicos, histológicos y pronósticos, permitiendo la estadificación definitiva, la cual fue determinante para la elección de la terapia individualizada acorde a las guías de práctica clínica basada en la evidencia científica, impactando positivamente en la evolución médica de la paciente.

**Palabras clave:** linfoma folicular, glándula mamaria, BCL-2, metástasis

**Abstract** *Secondary involvement of breasts by follicular lymphoma*

Metastatic lesions involving the breast are exceptional; hematolymphoid neoplasias rank second as per their frequency in case series reported in the literature with a prevalence of 0.04% to 1.6% when considering all malignant breast tumors and reaching an annual incidence of 0.07%, mainly accounted for by secondary lymphomas. Eighty percent of them are diffuse, large B cells lymphomas (DLBCL), followed by follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. This case is about a 60 year-old woman with a diagnosis of follicular lymphoma, who presented with a right perirenal mass and ipsilateral retroperitoneal and inguinal lymph nodes, whose clinical status progressed during the treatment with unusual secondary involvement of both breasts by hematolymphoid neoplasia. The biological behavior of the condition was evaluated to understand the pathophysiological mechanisms; this was done analyzing clinical, histologic and prognostic factors that led to a definitive staging, which was key to select the individualized therapy following the clinical practice guidelines based on scientific evidence, with a positive impact on the patient's medical progress.

**Key words:** follicular lymphoma, breasts, BCL-2, metastasis

Las lesiones metastásicas que comprometen la glándula mamaria son excepcionales, constituyendo del 0.2% al 1.3% de todos los tumores malignos que suceden en este órgano<sup>1</sup>. Los tipos histológicos de cánceres metastásicos que se reportan con mayor frecuencia en

series de casos son los melanomas, las neoplasias hematolinfoides, pulmón, próstata, ovario, riñón, estómago y tumores neuroendocrinos<sup>1-3</sup>.

La prevalencia de las neoplasias hematolinfoides que infiltran el tejido mamario varía entre 0.04%<sup>4</sup> a 1.6%<sup>2</sup> y alcanza una incidencia anual de 0.07% correspondiendo principalmente a linfomas secundarios<sup>5</sup>. El 96% de los casos se manifiesta en mujeres con edad promedio entre 60 a 70 años al momento del diagnóstico y el 80% de estos son linfomas B difusos de células grandes, seguidos de linfoma folicular y linfoma de la zona marginal<sup>4, 6, 7</sup>. A continuación, presentamos una paciente con compromiso secundario de ambas glándulas mamarias por linfoma folicular, siendo este cuadro clínico informado inusualmente en la literatura científica<sup>2, 6</sup>.

Recibido: 24-VIII-2022

Aceptado: 17-X-2022

**Dirección postal:** Rina Barrios Barreto, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Km 5 vía Puerto Colombia, Código Postal 081007, Barranquilla, Colombia

e-mail: brina@uninorte.edu.co

## Caso clínico

Mujer de 60 años quien acudió a la consulta manifestando nódulos mamarios bilaterales de crecimiento rápido, asociado a mastalgia leve. Tenía antecedentes patológicos de linfoma folicular diagnosticado hacía 12 meses, debutando con una masa de 6.5 × 5 cm, de localización perirrenal derecha, asociado a ganglios linfáticos retroperitoneales e inguinales derechos sin infiltración de la médula ósea. En los paraclínicos, los valores de hemoglobina fueron de 12.5 mg/dL y de lactato deshidrogenasa (LDH) de 205u/L. Se estadificó inicialmente IIE de la clasificación de Lugano y de bajo riesgo según el Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular (FLIPI), por lo cual se instauró el protocolo de quimioterapia con el régimen de rituximab + ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) continuando con mantenimiento de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> cada 8 semanas con respuesta parcial.

En el examen físico actual, se palpó en el cuadrante inferior interno de la mama derecha, lesión nodular de consistencia firme, ligeramente dolorosa a la palpación, sin evidencia de cambios cutáneos ni retracción del pezón. En la mama izquierda se identificaron dos masas, localizadas en cuadrante superior externo y el cuadrante inferior externo con características morfológicas similares a la descrita en la mama contralateral.

Se realizó mamografía bilateral, la cual informó presencia de nódulo en mama derecha de bordes regulares y límites definidos, mientras que en la mama izquierda se observaron

nódulos radiopacos y circunscritos, por tanto, se categorizaron ambas lesiones IVB acorde al Sistema de Informes y Datos de Imágenes Mamarias (BIRADS), siendo interpretados como hallazgos sospechosos (Fig. 1). En la ecografía se definió una masa de aspecto heterogéneo micro lobulada, de 4.5 cm en mama derecha y dos nódulos de similares características en mama izquierda que medían en promedio 1.2 cm de diámetro. No se identificaron adenopatías axilares.

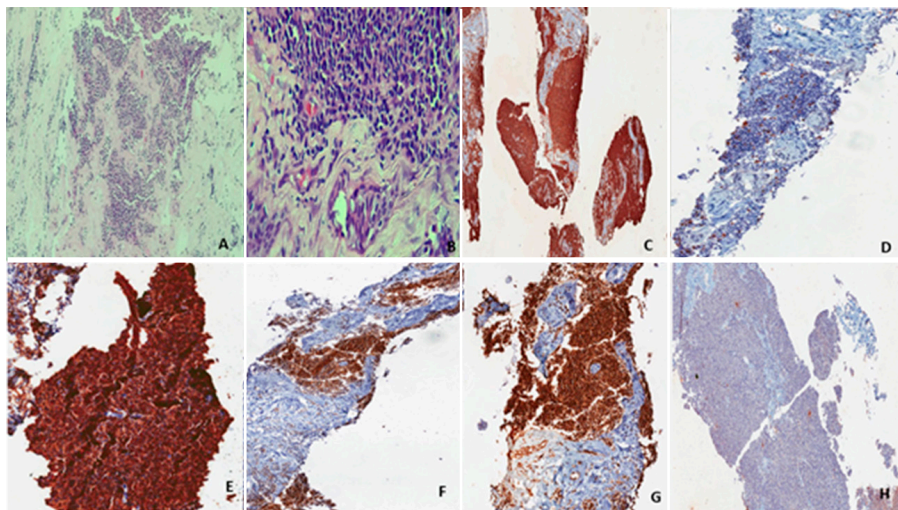
Se decidió toma de biopsia con aguja *tru-cut* de las lesiones y patología informó infiltración del estroma mamario por una población linfoide monótona y difusa de tamaño pequeño. No se reconoció angioinvasión. La biopsia de ganglios linfáticos axilares reveló compromiso tumoral. Se efectuaron marcadores de inmunohistoquímica evidenciando positividad de las células tumorales para CD45, CD20, CD10, BCL2, BCL6, con negatividad para CKAE1/AE3 y CD56. El índice de proliferación celular medido con KI-67 fue de 8% (Fig. 2). Se concluyó el diagnóstico de compromiso mamario bilateral y de ganglios linfáticos axilares por linfoma no Hodgkin B folicular grado histológico LF1 y estadio IV en la clasificación de Lugano. Se continuó con segunda línea de tratamiento con protocolo rituxumab-bendamustina por 4 ciclos presentando citorreducción tumoral significativa y en la actualidad se encuentra en fase de consolidación con esquema de rituximab 375mg/m<sup>2</sup> cada 12 semanas, sin infiltración de médula ósea, aparición de nuevas masas en tomografía de emisión de positrones ni características clínicas de transformación a linfoma B difuso de células grandes (DLBCL).

La paciente refrendó consentimiento informado escrito para presentación del caso clínico y las imágenes acompañantes.

Fig. 1.— A: Mamografía de mama derecha se evidencia nódulo circunscrito en cuadrante inferior interno de la mama derecha de bordes regulares y límites definidos, BIRADS IV B, B: Mama izquierda se observan nódulos radiopacos circunscritos entre la hora 12 a 5 cm y hora 4, BIRADS IV B



Fig. 2.- A-B: H&E 10x-40x Tejido mamario infiltrado por una población linfoide monótona y difusa de tamaño pequeño rodeado de estroma desmoplásico, C:10x Inmunohistoquímica CD45 positivo en las células tumorales, D: 20x Índice de proliferación celular medido con KI-67 de 8%, E: 20x Inmunohistoquímica CD20 positivo en las células tumorales, F: 20x Inmunohistoquímica CD10 positivo en las células tumorales, G: 20x inmunohistoquímica BCL-2 marcando en las células tumorales, H: 20x inmunohistoquímica CKAE1/AE3 evidencia ausencia de reactividad en las células tumorales



## Discusión

El linfoma folicular (LF) es un síndrome linfoproliferativo de comportamiento indolente, que se origina en las células B del centro folicular transformado. Clínicamente se manifiesta con linfadenopatías difusas, citopenias, infiltración de la médula ósea, esplenomegalia, e inusual afectación extraganglionar<sup>8</sup>. La localización extranodal puede ocurrir en cualquier sitio anatómico y comparten características similares en cuanto a morfología, inmunofenotipo y genética con las lesiones ganglionares, sin embargo, esta ubicación se asocia con curso clínico desfavorable<sup>5</sup>.

En la glándula mamaria la infiltración por el LF puede suceder de forma primaria o secundaria, siendo más común esta última presentación clínica, la cual requiere para su diagnóstico confirmación previa de una neoplasia hematolinfoide generalizada extramamaria<sup>5</sup>, como se observó en la paciente presentada, quien debutó con una masa retroperitoneal, ganglios linfáticos y posteriormente compromiso bilateral de glándulas mamarias. Además del curso clínico, las imágenes diagnósticas también pueden contribuir a diferenciar entre lesiones primarias y secundarias, ya que con mayor frecuencia en los linfomas mamarios secundarios son lesiones tumorales múltiples y bilaterales<sup>2, 4</sup>.

Fisiopatológicamente, el linfoma folicular se caracteriza por una proliferación clonal y difusa de linfocitos B del centro germinal, específicamente los centrocitos y centroblastos, los cuales el 85% presenta la translo-

cación (14;18)(q32;q21), dando origen el gen de fusión IGH-BCL2, asociado con la sobreexpresión del gen de leucemia-linfoma-2 de células-B (BCL2) y que cumple la función de inducir al bloqueo de la apoptosis<sup>9</sup>.

Con relación a los factores clínicos se categorizó según la extensión del tumor con la clasificación de Lugano, la cual contempla en la etapa limitada (estadios I y II) compromiso de una o dos regiones linfáticas, adicionando la nomenclatura E si se afecta un órgano fuera del sistema linfático, mientras la etapa avanzada (estadios III y IV) involucra respectivamente a regiones linfáticas a ambos lados del diafragma y difusa en órganos extralinfáticos. La paciente fue estadificada inicialmente IIE debido a la aparición de masa retroperitoneal y compromiso de ganglios linfáticos retroperitoneales e inguinales laterales derechos, y posteriormente en la etapa de progresión tumoral estadio IV, dada la infiltración bilateral de la glándulas mamarias<sup>9</sup>.

Para evaluar el pronóstico de la paciente como bajo riesgo al momento del diagnóstico, se evaluó una combinación de variables clínicas que en conjunto pertenecen al índice pronóstico internacional del linfoma folicular (FLIPI), con el fin de estimar la tasa de supervivencia global (SG) y posteriormente con FLIPI-2 establecer la supervivencia libre de enfermedad, luego de la introducción de la terapia con anticuerpos monoclonales anti CD20<sup>8-10</sup>. Los criterios que se incluyeron para la evaluación fueron: edad mayor de 60 años, niveles menores a 12 g/dl de hemoglobina en sangre periférica, identificación del estadio Ann Arbor

III y IV (modificado actualmente en el Sistema Lugano), valores elevados de LDH en suero y número de zonas nodales implicadas superior a 4. Con estos criterios se categorizó en bajo riesgo (puntuación 0-1), intermedio (puntuación 2) y alto riesgo (mayor o igual a tres), estimando una SG a 5 años de 91% , 78% y 53%, respectivamente para cada una de las categorías<sup>9-10</sup>.

Se analizaron las características histológicas de las células tumorales para establecer la clasificación morfológica en LF1, teniendo en cuenta el número de centroblastos por campo de alto poder: LF1 menos de 6 centroblastos, LF2 de 5 a 15 centroblastos, LF3A mayor de 15 centroblastos y LF3B representación exclusiva de centroblastos; adquiriendo relevancia este sistema de graduación histológica desde el punto de vista pronóstico, ya que en la literatura científica se ha evidenciado que el grado LF3B presenta un curso clínico agresivo con mayor riesgo de transformación a DLBCL, mientras que los grados LF1-3A tienen un supervivencia mayor a 12 años<sup>11</sup>.

La estadificación con los parámetros descritos permitió la elección del algoritmo de tratamiento adecuado según las guías de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) propuestas para el LF. En consecuencia, los estadios I o II y grado histológico LF1-3A<sup>9,12</sup>, la recomendación es la radioterapia en el sitio afectado (ISRT) con intención curativa, sin embargo, la presencia de lesiones voluminosas intraabdominales y mesentéricas, se indica optar por la terapia de primera línea con anticuerpos monoclonales anti CD20 (obinutuzumab o rituximab) más quimioterapia CHOP<sup>12</sup>, que alcanza tasas de supervivencia libre de enfermedad reportadas en la literatura a tres años de 68%<sup>12</sup>. Dada la respuesta parcial a tratamiento y progresión de la enfermedad a estadio IV, identificando en este contexto lesiones voluminosas tumorales en glándulas mamarias bilaterales, se evaluó las indicaciones de tratamiento y siguiendo las acotaciones de la guía de NCCN, se optó por la segunda línea de manejo con el régimen de rituximab más bendamustina y consolidación con dosis de rituximab de 375mg/m<sup>2</sup> cada 12 semanas<sup>12</sup>, con respuesta satisfactoria en la actualidad.

En conclusión, este es un caso de presentación excepcional de linfoma folicular, debido a su localización extraganglionar mamaria bilateral, donde la comprensión del comportamiento biológico de esta enfermedad en la

paciente, mediante el análisis de factores clínicos, histológicos y pronósticos, permitió la estadificación definitiva, siendo determinante para la elección de la terapia individualizada acorde a las guías de práctica clínica basada en la evidencia científica, impactando positivamente en la evolución médica de la paciente.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Frank GA, Danilova NV., Andreeva YY, Nefedova NA. WHO Classification of tumours. Vol 2, 5th edition. Lyon: WHO Classification of Tumours 2019. En: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-2-breast-tumours/>; consultado julio 2022.
2. Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol* 2012; 85: 195-205.
3. Economopoulou P, Chrysikopoulou A, Goula K, et al. Breast metastasis from neuroendocrine carcinoma of the lung: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2020; 13: 1281-4.
4. Raj SD, Shurafa M, Shah Z, Raj KM, Fishman MD, Dialani VM. Primary and secondary breast lymphoma: clinical, pathologic, and multimodality imaging review. *RadioGraphics* 2019; 39: 610-25.
5. Hoffmann J, Ohgami RS. Hematolymphoid lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34: 462-9.
6. Picasso R, Tagliafico A, Calabrese M, et al. Primary and secondary breast lymphoma: focus on epidemiology and imaging features. *Pathol Oncol Res* 2020; 26: 1483-8.
7. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, McMillan A, Horning S. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. *Cancer* 2007; 110: 25-30.
8. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 316-27.
9. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: a comprehensive review. *Eur J Haematol* 2019; 103: 152-63.
10. Numata A, Tomita N, Fujimaki K, et al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52: 77-9.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th Editio. Lyon; 2017. En: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>; consultado julio 2022.
12. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol* 2022:1-326.