

Pronóstico desfavorable del Linfoma primario de mama localmente avanzado asociado a VIH. Revisión bibliográfica y reporte de caso

Poor prognosis of locally advanced primary breast lymphoma associated with HIV. Bibliographic review and case report

María Darnely Samaniego Balseca¹, María Elena Lara Hernández², Andrea Stephania Salazar Chiriboga³, Gonzalo Andrés Nicolalde Castillo⁴

Resumen

El linfoma primario de mama se considera una enfermedad poco frecuente con una incidencia inferior al 1% de todas las neoplasias malignas de mama y representa menos del 2% de los linfomas no Hodgkin. Su presentación inicial puede semejar características benignas como masa indolora simétrica móvil, con posterior empeoramiento del cuadro y rápida progresión. El diagnóstico por imagen puede llegar a ser confuso con presentación de características malignas y benignas. La cirugía no cumple un rol fundamental en el tratamiento como en otros cánceres de mama. Su reconocimiento y tratamiento tardío hace que sus resultados sean desfavorables. Se presenta el siguiente caso: Mujer joven con VIH en tratamiento y control de su enfermedad con tratamiento antirretroviral, conteo de CD4 + adecuado. Con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, presenta múltiples ingresos por sobreinfección, fracaso de tercera línea de quimioterapia y radioterapia paliativa con progresión de enfermedad hasta la muerte.

Palabra clave: Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, VIH, Cáncer.

Abstract

Primary breast lymphoma is considered a rare disease with an incidence of less than 1% of all malignant breast neoplasms and represents less than 2% of non-Hodgkin lymphomas. Its initial clinical presentation may resemble benign features such as a painless, symmetrical, mobile mass, with subsequent worsening of the condition and rapid progression. Imaging diagnosis can be confusing with presentation of malignant and benign features. Surgery does not play a fundamental role in the treatment as in other breast cancers. Its late recognition and treatment make its results unfavorable. The following case is described. A young woman with HIV on treatment and control of her disease with antiretroviral therapy, adequate CD4 count. Diagnosed with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma, she presents with multiple admissions due to superinfection, failure of third line chemotherapy and palliative radiotherapy with disease progression until dead.

Keywords: Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma, HIV, Cancer.

1. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0002-4076-9813>
2. Especialista Ginecóloga oncóloga médico tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0006-2368-5921>
3. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0002-6933-0206>
4. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-8791-7337>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-03-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 30-11-2024

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol32/4/2024/64-70

***Correspondencia autor:** darnelysamaniego9@gmail.com

Introducción

El cáncer de mama se considera la neoplasia más frecuente en todo el mundo, presenta una incidencia del 22.2% y una mortalidad del 10.9% en nuestro país, siendo la neoplasia más frecuente y con más mortalidad en Ecuador según estadísticas Globocan 2020¹.

El linfoma no Hodgkin se considera la segunda neoplasia más común vinculada al VIH con una prevalencia de 1.6 al 8 %, es el quinto cáncer a nivel mundial. Así mismo el Linfoma Primario de mama representa el 0.04 al 0.53% de los tumores malignos de mama y el 1.7% de los linfomas extraganglionares².

Epidemiología

Los linfomas primarios de mama (LPM) pueden presentarse con variantes histológicas, dentro de ellos el 7% de células T y más del 90% del tipo de células B de los cuales el 50% se diagnostican como linfomas difusos de células B grandes (LDCBG), considerado como el más agresivo y de alto grado, otros subtipos como linfoma folicular de células B, el linfoma extraganglionar de la zona marginal y el linfoma de Burkitt son subtipos B menos frecuentes³.

La determinación de la variante es fundamental para el tratamiento oportuno y el pronóstico. Esto es en esencia importante ya que muchos LPM se diagnostican de forma errónea como un carcinoma de mama por su forma de presentación.

Reporte de caso

Se reporta el caso de una mujer de 30 años con diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el 2015 en tratamiento antirretroviral con Tenofovir Emtricitabina (300 mg + 200 mg), con conteo de linfocitos T CD4+ de 200 células y enfermedad con carga viral indetectable. Antecedentes gineco obstétricos: menarquia: 13 años, fum: febrero 2023, gestas: 3, abortos: 2, cesáreas: 1, hijos vivos: 1, lac-

tancia materna: no, planificación familiar: preservativo, parejas sexuales⁵.

Acude en el mes de diciembre del 2022 con una masa en el cuadrante superior derecho de la mama derecha de crecimiento rápido de más o menos 4 cm acompañada de eritema, pezón invertido, adenopatías axilares y cervicales derechas dolorosas. Por lo que se trata inicialmente con antibioticoterapia empírica. Un mes después en enero 2023 presenta crecimiento rápido de dicha masa mamaria más aumento de ganglios axilares, dolor y toma del estado general. Al examen físico inicial se evidencia tumor en mama de 12 x 10 cm asociada a signos inflamatorios eritema y edema, se realiza ecografía que reporta colección en hora 9 y 10 de bordes irregulares con vascularización central y periférica que mide 4 x 2 x 3 cm con volumen de 25cc. En la región axilar derecha un ganglio, con pérdida de su forma habitual e hilio graso que mide 6mm sugerente de ganglio reactivo.

Debido al estado de la paciente se decide ingreso hospitalario para inicio de antibioticoterapia a base de ampicilina sulbactam y se realiza biopsia Core con reporte de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, subtipo centro germinal con inmunohistoquímica: cd20, cd79a, cd3, cd5, cd10, pax5, bcl2, bcl6: positivo, cd30: negativo. ki67: 95%.

La tomografía computarizada (TAC) toracoabdominal demuestra la gran lesión irregular y ulcerada de 114 x 74 mm en mama derecha, sin adenopatías, ni consolidaciones ni derrame pleural. Adenopatías axilares ipsilaterales, la de mayor tamaño mide 59 x 48 mm, no adenomegalias mediastinales. Punción de líquido cefalorraquídeo y biopsia médula negativo para infiltración.

Paciente sin historia de linfoma previo y sin evidencia de adenopatías ni lesiones a distancia, cumpliendo criterios para diagnóstico de linfoma primario de mama, se estadifica como un IIE (Ann Arbor). Se inicia tratamiento oncoespecífico con esquema

R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina (Oncovin) y prednisona) por 3 ciclos, sin embargo, hay progresión del dolor y aumento del tamaño de la masa. Tras reunión con el comité de tumores en el que se resuelve cambio de terapia a esquema DA-EPOCH-R (fosfato de etopósido, prednisona, vincristina (Oncovin), ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab), del cual solo recibió un ciclo, por signos de progresión y pobre respuesta a tratamiento, cambiando inmediatamente a tercera línea con R-GEMOX (rituximab, gemcitabina y oxaliplatino) realizando 5 ciclos con radioterapia paliativa.

Un mes posterior acude con múltiples úlceras a nivel mamario derecho supurativas de mal olor, áreas de necrosis (**Figura 1 y 2**), astenia, dolor pese a la dosis habitual de morfina y fiebre persistente a pesar de uso de antipiréticos. En estudios paraclínicos con anemia en rango transfusional. Se toman hemocultivos con crecimiento de *Staphylococcus lugdunensis* meticilino sensible y cultivos de herida con *Acinetobacter baumannii complex*. En este contexto recibe terapéutica antibiótica intravenosa con esquema de piperacilina tazobactam más oxacilina y trasfusión de 4 concentrados de glóbulos rojos.



Figura 1. Tumor mamario derecho con zonas necrosis y úlceras supurativas.



Figura 2. Tomografía simple y contrastada que muestra masa tumoral multinodular 20 cm x 10 cm relacionada con nódulos satélites asociados a engrosamiento de la piel y planos musculares profundos involucra los arcos costales con destrucción aparente (flecha), en axila derecha: ganglios de aspecto patológico.

En los nuevos estudios de extensión en el mes de noviembre 2023, TAC de tórax que reporta extensa masa tumoral multinodular de unos 20 cm x 10 cm relacionada con tumor de mama derecha con nódulos satélites asociados a engrosamiento de la piel y planos musculares profundos que involucra los arcos costales con destrucción aparente, en axila derecha ganglios de aspecto patológico algunos subdérmicos. Eco de mama derecha limitado por extensa masa tumoral deformante con incremento del grosor de la piel, incremento de la vascularidad en el tejido mamario de forma difusa en relación con infiltración tumoral, sin descartar colecciones a nivel de la mama ya que no se pudo explorar la totalidad la misma por úlceras descritas.

Valorada en comité multidisciplinario, luego de presentar progresión a todas las terapéuticas (3 líneas), con masa tumoral compleja con áreas sobreinfectadas y múltiples áreas de necrosis con pobre respuesta a terapia. Se valora riesgo beneficio de mastectomía, en base a estudios clínicos, la misma aumentaría la mortalidad de la paciente, por lo que se decide que no se beneficiaría de cirugía por alto riesgo de complicaciones

y pasa a manejo paliativo sintomático. Paciente con pobre adherencia al tratamiento solicita alta voluntaria con medicación anti-biótica en domicilio y manejo analgésico, a pesar de ello dos semanas después acude con fiebre, toma del estado general en estado de sepsis y fallece al día siguiente.

Discusión

Los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer entre ellos los linfomas, esto se explica por la vigilancia inmunitaria reducida por la pérdida de la función de las células T y la oncogénesis impulsada por el virus. Desde la introducción de la terapia antirretroviral, la incidencia en esta población ha disminuido, especialmente en aquellos con cargas virales indetectables. Los LDCBG tienen una presentación más agresiva y lesión más grande⁴.

El LDCBG se caracteriza por su patrón de comportamiento difuso sin formación de folículos. La proliferación del Linfocito B puede llegar a ser tan grande como un macrófago o dos veces el tamaño original de un linfocito normal de ahí su nombre¹³.

La manifestación clínica más común es una masa palpable de crecimiento rápido localizada en el cuadrante superior externo acompañada de eritema, dolor, retracción del pezón, cambios en la piel y ulceración. Las adenopatías axilares se presentan en el 25% de los casos⁵. Los síntomas B son raros y cuando se presentan determinan una enfermedad avanzada³. Su presentación clínica es inusual por lo que su diagnóstico se plantea como un desafío.

El 70% de los casos se dan en la sexta década de vida, de inicio en el cuadrante superior externo de la mama, predominio derecho en una proporción 60:40 con el lado izquierdo, el linfoma sincrónico bilateral ocurre en el 10% de los casos y la enfermedad metacrónica aparece en el 15% de los casos⁶.

Se debe recordar la agresividad del linfoma difuso de células B grandes, presentándose como tumores grandes deformantes y ulcerados. La importancia de su diagnóstico temprano es fundamental ya que la determinación de estos en estadios tardíos se asocia a un peor pronóstico y resultados como es el caso clínico presentado.

Los hallazgos de imagen son inespecíficos y pueden mimetizar otras neoplasias malignas de mama. En la ecografía se puede observar como una masa hiperintensa de márgenes circunscritos o con bordes irregulares. El engrosamiento de la piel, el edema y parénquima difuso se puede observar en casos de alto grado. Características como la reacción desmoplásica, la distorsión de la arquitectura, espiculaciones y microcalcificaciones son inusuales en la mamografía. Se considera de inicio la realización de mamografía. La tomografía cumple el rol de estadificación e identificación de posibles complicaciones como abscesos o fístulas⁵.

El diagnóstico diferencial engloba el carcinoma inflamatorio, sarcoma, displasia mamaria, absceso mamario y mastitis aguda⁷.

Para su diagnóstico se deben seguir los criterios de Wiseman y Liao en 1972 en los que se establece que: 1. que el sitio de presentación del linfoma debe ser la mama, 2. no debe existir evidencia de enfermedad diseminada 6 meses posteriores al diagnóstico, 3. la diseminación axilar se puede corresponderse como parte del espectro. Se excluyen aquellos casos de linfoma de mama secundarios. Además, la estadificación clínica se basa en los estadios de Ann Arbor⁵.

Se debe evitar la mastectomía y disección axilar radical ya que estudios retrospectivos han demostrado que estos no ofrecen ningún beneficio sobre el tratamiento en términos de supervivencia general. La cirugía no tiene rol importante excepto en el diagnóstico y cuando es de limpieza o paliativa.

No existe guías establecidas en el tratamiento, así la radioterapia y quimioterapia son de elección, respaldado en el estudio ALIVES, el uso de seis ciclos de R-CHOP seguida de radioterapia de consolidación en la etapas localizadas y localmente avanzadas (etapas 1 y 2), induce una alta tasa de remisión completa y una tasa más baja de recaída.

Según las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) la terapia recomendada en general son 6 ciclos de R-CHOP seguida de Radioterapia total de mama con 30 – 36 Gy, el uso de menos de 4 ciclos de quimioterapia se asocia a resultados desfavorables. Para la evaluación post tratamiento se recomienda el uso de PET con Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET/CT) o se pueden seguir los criterios de Lugano 2014. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global utilizando R-CHOP junto con radioterapia a 5 años es del 50-70%¹².

El estudio del Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Extranodal (IELSG-15), recomienda el uso de anticuerpo Rituximab ya que cambia el comportamiento biológico de la enfermedad, además disminuye la recaída a nivel del sistema nervioso⁸, con un aumento de casi tres veces en la tasa de respuesta completa y no condujo a una mayor mortalidad por complicaciones infecciosas. Aquellos con CD5+ se prefiere esquema DA-EPOCH-R ya que ha tenido mejor tolerabilidad y acción⁹.

El 30% de pacientes presentaran refractariedad o recaída, en ellos se recomienda regímenes de rescate de quimioterapia seguido de quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre, esta es únicamente valida en caso de que la biopsia demuestre persistencia de la enfermedad o exista evidencia clínica o radiológica de progresión. En aquellas situaciones en las que no se pueda optar por esta línea de tratamiento se puede utilizar R-GEMOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino)¹².

El resultado de los pacientes después de una recaída es malo; en el estudio IELSG-15, la mediana de supervivencia después de la recaída fue de 1,0 año, con una supervivencia global a 5 años del 20 %¹².

La terapia autóloga de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19, axicabtagene ciloleucel (axi-cel), está aprobada para el tratamiento de pacientes con linfoma de células B grandes en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas. La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 8,3 meses; intervalo de confianza del 95 %, reportado en el ensayo clínico ZUMA-1¹⁰.

Para el linfoma difuso de células B grandes, considerado el más agresivo y que tiene peor pronóstico en comparación con los linfomas extra ganglionares, el estadio II tiene altas tasas de recurrencia y alta mortalidad en comparación con los estadios I.

Las tasas de recurrencia más frecuentes se han reportado a nivel de sistema nervioso central¹¹.

El seguimiento de estos tumores es importante ya que la afectación contralateral puede aparecer hasta 10 años después de la lesión primaria².

Una posible explicación a la mala respuesta al tratamiento y la refractariedad en pacientes con VIH se considera la supresión de la inmunidad de las células T asociada con la reactivación viral. Además, la activación crónica de las células B que puede causar eventos modificadores del ADN que contribuyen a la adquisición de mutaciones en oncogenes, haciendo que el tumor se comporte de forma más agresiva y sea resistente al tratamiento convencional con quimioterapia a base de CHOP¹⁴.

Es así como, en los últimos años el perfil de expresión genética de los LDCBG se ha considerado de relevancia terapéutica. Por ejemplo, la sobreexpresión de la proteína c-Myc es considerado un factor pronóstico

independiente para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. El mecanismo de acción de esta proteína radica en una mayor proliferación, crecimiento y replicación del ADN, con ello tumores más agresivos. Es probable que en un futuro cercano el mejor conocimiento de los mecanismos oncogénicos involucrados permita definir estrategias terapéuticas innovadoras que incluyan agentes biológicos asociados a la inmunoterapia convencional¹³.

Conclusión

El diagnóstico del linfoma primario de mama es raro y se considera un reto, dado el hecho que tiene signos y síntomas clínicos poco específicos y sin características de imagen patognomónicas. La biopsia inmediata es esencial para establecer el diagnóstico y minimizar las posibles complicaciones. La revisión del caso nos lleva a la reflexión de tener en cuenta siempre a los síndromes linfoproliferativos en pacientes con VIH y masas mamarias de crecimiento rápido, aun en pacientes con carga viral controlada, así como la precaución en la interpretación de los informes de imagen. El diagnóstico tardío hace que la enfermedad progrese de forma rápida y empeora los resultados en pacientes.

Su manejo al momento es discutible, además las altas tasas de recaída en linfomas de alto grado como el de células grandes B por ser tan agresivo se presenta como un desafío.

Contribución de autores

a) Concepción y diseño del trabajo: DS, SS, GN, EL.

b) Análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito: DS, EL.

c) Aprobación de su versión final: EL.

d) Aporte de paciente o material: DS, SS, GN, EL.

e) Asesoría técnica o administrativa: Todos los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación

No fue necesario financiamiento económico.

Agradecimiento

En conmemoración y agradecimiento a Elizabeth paciente y luchadora de esta enfermedad y muchas otras pacientes luchando contra el cáncer de mama cuyos casos nos ayudan al desarrollo en investigación y nuestra formación.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** The Global Cancer Observatory Ecuador [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
2. **Pieter Barnardt MCDOMI and COTHTWC rinidad SFGHT, Dylan Narinesingh MFRO.** Primary breast lymphoma and HIV/AIDS. Southern African Journal of HIV Medicine [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 27];1–4. Available from: <https://sajhivmed.org.za/index.php/hivmed/article/view/181/306>
3. **James ER, Miranda RN, Turner SD.** Primary Lymphomas of the Breast: A Review. JPRAS Open. 2022 Jun 1;32:127–43.
4. **Lockwood MA, Noginskiy I, Kalavar M.** A Rare Case of Primary Breast Diffuse Large B-cell Lymphoma in an Acquired Immunodeficiency Syndrome Patient. Cureus. 2023 Mar 11;
5. **Pereira R, Costa LA, Rosa JE, Duarte I.** Locally advanced primary breast lymphoma: a rare case report. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2023 Dec 1;54(1).
6. **Melo A, Silva S, Ferreira C, Pereira R, Esteves A, Abreu Marques R, et al.** Primary breast lymphoma: A mimic of inflammatory breast cancer. Int J Surg Case Rep. 2018 Jan 1;53:410–3.

7. **Marinopoulos S, Safioleas P, Skorda L, Vassilopoulou E, Zagouri F, Sotiropoulou M, et al.** Breast lymphoma in a patient with B-cell Non Hodgkin Lymphoma: A case report study. *Int J Surg Case Rep.* 2017;40:1–5.
8. **Liu PP, Wang KF, Jin JT, Bi XW, Sun P, Wang Y, et al.** Role of radiation therapy in primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era: a SEER database analysis. *Cancer Med.* 2018 May 1;7(5):1845–51.
9. **Zhang F, Li L, Zhang L, Li X, Fu X, Wang X, et al.** Prognostic analysis of CD5 expression in double-hit diffuse large B-cell lymphoma and effectiveness comparison in patients treated with dose-adjusted EPOCH plus rituximab/R-CHOP regimens. *Blood Lymphat Cancer.* 2019 Aug;Volume 9:33–43.
10. **Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al.** Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022 Feb 17;386(7):640–54.
11. **Yoneyama K, Nakagawa M, Hara A.** Primary lymphoma of the breast: A case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2021 Jan 1;16(1):55–61.
12. **Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL):** ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Tilly, H. et al. *Annals of Oncology*, Volume 26, v116 - v125
13. **Johanna Cevallos DE, Montalvo NF.** Tema de actualidad Current topic Nuevos horizontes y direcciones futuras en la teranóstica del linfoma difuso de células grandes B New horizons and future directions in the theranostics of diffuse lymphoma of large B cells. Vol. 25, *Rev Metro-Ciencia.* 2017.
14. **Khwaja J, Burns JE, Ahmed N, Cwynarski K.** HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. *Ann Lymphoma.* 2021 Sep;5:26–26.

Cómo citar: Samaniego Balseca MD, Lara Hernández ME, Salazar Chiriboga AS, Nicolalde Castillo GA. Pronóstico desfavorable del Linfoma primario de mama localmente avanzado asociado a VIH. revisión bibliográfica y reporte de caso. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de noviembre de 2024;32(4):64-70. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol32/4/2024/64-70>