

CASO CLÍNICO - SERIE DE CASOS

Linfoma primario de mama: 23 años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Myriam Rodríguez (1), Marco Grajales (1), Sonia Londoño (2), Natascha Ortiz (3)

- 1 Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E, Clínica de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Bogotá D.C.
- 2 Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E, Especialista en Entrenamiento, Clínica de Ginecología Oncológica, Bogotá D.C.
- 3 Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E, Grupo Investigación Clínica, Bogotá D.C.

Resumen

Introducción: los linfomas no Hodgkin (LNH) primarios de mama (LPM) son infrecuentes. Aproximadamente 450 casos se han publicado en la bibliografía mundial, dentro de la cual se cuentan seis publicaciones latinoamericanas. En este artículo presentamos la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia en los últimos veintitrés años.

Objetivo: evaluar retrospectivamente los hallazgos clínicos, el estadio al momento del diagnóstico, el tratamiento recibido y la evolución clínica de las pacientes del INC de Colombia con diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario de mama.

Métodos: se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de linfoma primario de mama (LPM). Se describen las características demográficas, clínicas e histológicas, los esquemas de tratamiento y el resultado.

Resultados: se identificaron veinticinco pacientes con diagnóstico de LPM. El tiempo promedio de seguimiento fue de 57 meses (tiempo máximo de seguimiento: 246 meses). La mediana de edad fue de 58 años, con un intervalo de confianza del 95% (50,2-63,6) y un rango de entre 26 y 83 años. El volumen tumoral fue de 8 cm de diámetro mayor en la mitad de la población, con un intervalo de confianza del 95% (6,37-9,92). El 84% de las pacientes presentaron histología difusa de célula grande. El estado funcional fue ambulatorio en el 92% de las pacientes. Dieciocho pacientes (72%) recibieron manejo con quimioterapia CHOP. Dos pacientes recibieron un esquema combinado, sin doxorubicina. Diecisiete pacientes (68%) recibieron manejo con radioterapia. Dos pacientes no aceptaron el tratamiento ofrecido. Dos pacientes fallecieron antes del inicio de la quimioterapia. El 20% de las pacientes presentaron compromiso de SNC como manifestación de la progresión de su enfermedad o de la recaída. Como caso excepcional se presenta la paciente más joven del grupo, quien logró segunda remisión completa de su enfermedad con mastectomía de limpieza, realizada luego de presentar recaída contralateral posterior a quimioterapia convencional, radioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.

Conclusiones: En pacientes con diagnóstico de LNH primario de mama existe una alta probabilidad de lograr remisión completa con el uso combinado de quimioterapia con antraciclinas y radioterapia, con una mediana de supervivencia total no lograda luego de 71 meses de seguimiento, directamente relacionada con el mantenimiento de la remisión completa. El sitio de progresión de la enfermedad o de recaída más frecuentemente afectado fue el SNC.

Palabras clave: Linfoma, LPM, extranodal, linfoma no Hodgkin, neoplasmas de la mama.

Correspondencia:

Myriam Rodríguez, Clínica de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología. E.S.E.
Av. 1ª No 9-85, Bogotá, D.C., Colombia
Tel: 3340090
carreira@hotmail.com

Recibido: 29/04/04; aceptado: 09/11/04

Primary non-Hodgkin's lymphomas of the breast: 23 years of experience at the Colombian National Cancer Institute

Abstract

Introducción: Primary non-Hodgkin's lymphomas of the breast (PNHLB) are an infrequent malignancy. In a review of the literature, in which six Latin American journals are included, approximately 450 cases have been reported during the past two decades. In this paper we present the experience of the National Cancer Institute of Colombia during the last 23 years.

Objective: To carry out a retrospective analysis of the characteristics, natural history, prognostic factors, and outcome of patients with PNHLB at the NCI of Colombia.

Methods: The medical histories of patients diagnosed with PNHLB between 1980 and 2003 were reviewed; likewise, the clinical characteristics, treatment protocols, and final outcomes were analyzed.

Results: 25 patients were identified as PNHLB. The average follow-up was 57 months. The medium age was 58, ranging from 26 to 83. 84% had diffused large cell lymphoma. The Karnofsky index was over 80 in 92% of the patients. 72% received CHOP chemotherapy. Two patients received a combination without doxorubicin. 68% received combined chemo- and radiation therapy. Two patients refused therapy. Two patients died before receiving any type of treatment. CNS compromise was observed in 20% of patients during the evolution of their disease. The youngest patient, whose case deserves special comment, obtained a second complete remission with simple mastectomy, after having relapsed after conventional chemotherapy, radiotherapy, and autologous bone marrow transplant. No significant prognostic variables were found using the univariate analysis.

Conclusions: A high rate of complete remission can be achieved by using combined treatment in patients with PNHLB. The medium overall survival was not reached after 71 months of follow-up. The most frequent relapse site was the CNS.

Key words: Lymphoma, breast lymphoma, extranodal, non-Hodgkin's lymphomas, breast cancer.

Introducción

El LNH de mama es una entidad infrecuente. Corresponde aproximadamente al 1,7%-2,2% de todos los LNH extraganglionares (1,2) y al 0,04-1% de todas las neoplasias de la mama (3). El LPM tiene un comportamiento similar al de los linfomas de otras localizaciones con los mismos tipos histológicos y estadio. Los linfomas secundarios de mama son infrecuentes; sin embargo, representan el mayor grupo de tumores metastáticos de mama (4).

La presentación clínica se distribuye en dos grupos de edad (1,2) con manifestaciones clínicas definidas. Para el grupo de las pacientes mayores de 55 años, el compromiso inicial es unilateral, y sólo el 10% de los pacientes hacen un compromiso bilateral, generalmente relacionado con los cuadros clínicos avanzados de la enfermedad. La histología es de células de origen linfoide B, grandes y de patrón difuso. Con los esquemas combinados de quimioterapia tipo CHOP (ciclofosfamida, prednisona, vincristina, rexorrubilina) y radioterapia se

logran tasas de supervivencia total correspondientes al 43% a cinco años (5). El segundo grupo corresponde a mujeres en edad fértil, con histologías y comportamientos clínicos agresivos, rápidamente fatales (6), y con una mediana de supervivencia menor a 9,5 meses.

En el INC se han registrado veinticinco pacientes con diagnóstico de LNH primario extranodal de mama durante los últimos veintitrés años.

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento clínico del linfoma de mama en veinticinco pacientes que ingresaron al INC durante 23 años, la supervivencia total de acuerdo con subgrupos histológicos, tipos de tratamiento, logro de remisión completa y tasas de recaída. En este artículo se presentan, las manifestaciones clínicas, el estadio en el momento de la presentación, el tipo de tratamiento recibido y la evolución clínica de las pacientes.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión

De acuerdo con los criterios de Wiseman y Liao (7) para LPM, las pacientes que ingresaron al estudio debían cumplir con los siguientes criterios:

- Evaluación patológica adecuada (confirmación histológica del linfoma)
- Presencia de tejido mamario en asociación estrecha con la infiltración por linfoma
- No evidencia de linfoma sistémico
- Sin antecedentes de linfoma extramamario.

Pacientes y evaluación clínica

Se identificaron las pacientes con diagnóstico de LNH primario de mama que ingresaron entre 1980 y 2003 al INC.

Se revisaron las historias clínicas de estas pacientes y se recolectaron datos de variables de relevancia pronóstica al ingreso:

1. Edad (años cumplidos).
2. Tamaño tumoral según el diámetro mayor en cm.
3. Estado funcional ambulatorio (Eastern Clinic Oncology Group - ECOG 0-1/IK \geq 80%) y no ambulatorio (ECOG 2-4/IK $<$ 70%).
4. Nivel de LDH normal o elevado.
5. Estadio según la clasificación de Ann Arbor (evaluado con radiografía de tórax o TAC de tórax, TAC de abdomen y biopsia de médula ósea o de cualquier sitio extranodal sospechoso de enfermedad tumoral evidenciado en las imágenes).
6. Estadio de la enfermedad (como LPM, los estadios de la enfermedad I en el caso de compromiso único de mama y estadio II en las pacientes con compromiso ganglionar ipsilateral). (Aunque no se presentaron pacientes con compromiso bilateral al momento del diagnóstico, este compromiso habría sido clasificado como estadio IV de la Ann Arbor por compromiso difuso de órgano extranodal).
7. Histología definida de acuerdo con la clasificación de la Working Formulation, incluyendo los patrones difuso de célula grande (DCG), difuso de célula pequeña (DCP), difuso mixto (DM) e inmunoblástico (INMB).
8. Índice pronóstico internacional (IPI) (8).
9. esquemas de quimioterapia administrados: CHOP (ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/

m² y vincristina 1,2 mg/m², administradas el día 1, y prednisona 100 mg/d los días 1 a 5) y COP (igual al CHOP sin antraciclina).

10. Radioterapia de dosis variables entre 2.400 cGy y 6.000 cGy.

Evaluación de la respuesta

1. Respuesta completa cuando se obtuvo la desaparición total de la lesión tumoral clínica, por imágenes o la evidencia histológica de fibrosis en masas residuales. Las pacientes que no lograron esta respuesta se clasificaron como no respondedoras.
2. Supervivencia total medida desde el momento del diagnóstico hasta la muerte o el último control médico.
3. Supervivencia libre de enfermedad correspondió al periodo comprendido entre el logro de la remisión completa y el momento de la recaída o la fecha de progresión.

Análisis estadístico

La descripción de las variables independientes se realizó de acuerdo con la escala de medición de las mismas. Las variables numéricas se describieron con medidas de posición central y de dispersión.

El análisis de las variables se realizó con el programa SPSS.

Las tasas de supervivencia total se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier.

Se prefirió hacer, en todos los casos, únicamente el análisis descriptivo, debido al escaso número de pacientes.

Resultados

Características de los pacientes

Se revisó la historia clínica de veinticinco pacientes, con una mediana de seguimiento de 57 meses y un límite de rango de 3 a 246 meses.

El promedio de edad fue de 56,9 años, con un IC 95% (50,2-63,6). Veintiún pacientes (84%) presentaban histología difusa de célula grande B; dos pacientes (8%), histología difusa de célula pequeña; una paciente (4%), inmunoblástico, y una paciente (4%), difuso mixto. El promedio del diámetro tumoral (medida refleja del volumen tumoral) fue de 8,15 cm, con un IC 95% (6,4-

9,9). El nivel de LDH fue normal en veintidós pacientes (88%), elevado en dos pacientes (8%) y no cuantificado en una paciente. Todas las pacientes fueron clasificadas en estadio I o II de la Ann Arbor. El tratamiento del mayor número de pacientes (64%) consistió en quimioterapia y radioterapia combinadas (dieciséis pacientes). Cuatro pacientes (16%) no recibieron tratamiento, cuatro pacientes (16%) recibieron tratamiento únicamente con quimioterapia. Veinte pacientes (80%) lograron remisión completa. Cinco (25%) pacientes presentaron recaída. Trece pacientes (52%) continuaban vivos al finalizar el seguimiento.

Veinticuatro pacientes fueron clasificadas, en la escala del IPI (8), como de bajo riesgo, con 0 y 1 puntos. La excepción fue la paciente número 1, quien fue clasificada como de riesgo alto, con 5 puntos.

Las principales características del tumor y clínicas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y del tumor.

Características clínicas y del tumor	Frecuencia n (N = 25)	%
<i>Tipo histológico*</i>		
Difuso de célula grande	21	84
Inmunoblástico	1	4
Difuso de célula pequeña	3	12
<i>Índice de Karnofsky (Estado funcional)</i>		
<70%	23	92
>70%	2	8
<i>Nivel de LDH</i>		
Normal	22	88
Elevada	2	8
SD	1	4
<i>Tasa de respuesta completa</i>		
No	5	20
Sí	20	80
<i>Tratamiento con quimioterapia</i>		
CHOP	18	72
Otros	3	12
Nada	4	16
<i>Tratamiento con radioterapia</i>		
No	8	32
Sí	17	68
<i>Tratamiento combinado</i>		
Quimioterapia+radioterapia	16	64
Otros	9	36

* Con técnicas de inmunohistoquímica en nueve pacientes, se identificaron los marcadores CD20 y CD79.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 57 meses, con un límite de rango de entre 3 y 246 meses. Ocho de las pacientes (32%) presentaron infiltración a piel, con ulceración en dos casos. El 56% de las pacientes presentó compromiso ganglionar ipsilateral.

La respuesta global y la respuesta por grupos, así como los eventos adversos y los sitios más frecuentes de recaída, se muestran en las tablas 2.

Ocho pacientes (40%) presentaron recaída con comportamiento clínico agresivo. Cinco de ellas (62,5%) presentaron compromiso de SNC con evolución tórpida. Una de estas pacientes logró segunda remisión completa con el manejo con quimioterapia MBACOD, radioterapia holoencefálica y quimioterapia intratecal, con segunda recaída a los cinco años.

La paciente que logró remisión completa únicamente con mastectomía de limpieza, luego de progresión posterior a quimioterapia, radioterapia y trasplante autólogo, había mantenido segunda remisión completa por siete años al momento del estudio.

En la tabla 3 se ilustra la respuesta al tratamiento en el grupo global y en el grupo más representativo, correspondiente al que recibió tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia.

En el gráfico 1 se muestra la curva de supervivencia total. En ella se evidencia que la mediana de supervivencia no se alcanzó luego de 71 meses de seguimiento.

Discusión

El LPM es una entidad infrecuente (1,2,3,4). Este grupo de pacientes, se presenta en un estudio de tipo descriptivo retrospectivo univariado de supervivencia.

El diagnóstico del LPM debe limitarse a pacientes sin evidencia de linfoma sistémico en el momento de la aparición de la lesión en la mama (7). Corresponde al 0,5% de los tumores malignos primarios de mama y a menos del 2,5% de todos los LNH extranodales. En esta serie, el LNH primario de mama correspondió al 0,21% de más de 11.794 tumores de mama evaluados en el INC de Colombia desde 1980 hasta 2003 y al 0,5% de 4.800 linfomas diagnosticados en el INC durante estos años.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento.

Porcentaje de remisión completa de acuerdo con esquema de tratamiento			
Grupo de pacientes	Número de pacientes	Remisión completa	%
Grupo total	n = 25	20	80
Pacientes que recibieron CHOP	n = 19	18	94,7
Pacientes que recibieron COP	n = 2	2	100
Quimioterapia y radioterapia combinadas	n = 16	16	100

Complicaciones y sitios de recaída más frecuentes			
Eventos	No. de pacientes expuestos	No. de eventos presentados	%
Muerte temprana en quimioterapia*	n = 21 (tratados)	1	4,7
SNC	n = 20 (remisión completa)	5	25
Pulmón e hígado**	n = 20 (remisión completa)	2	10
Otros órganos**	n = 20 (remisión completa)	1	5
Mama contralateral***	n = 20 (remisión completa)	1	5
Mama original****	n = 20 (remisión completa)	1	5
TOTAL PACIENTES RECAÍDOS	n = 20 (remisión completa)	8	40

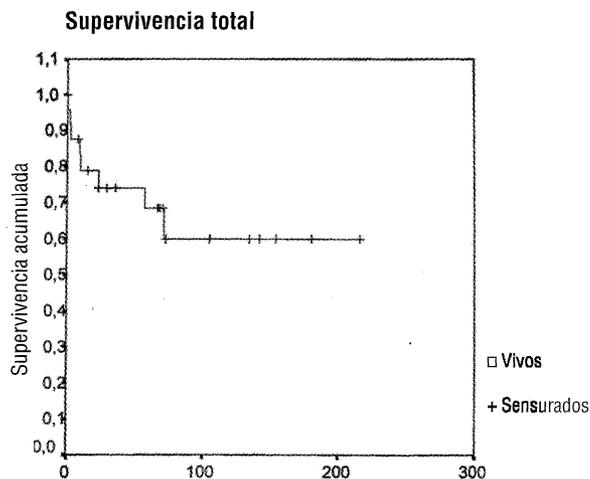
Complicaciones y sitios de recaída más frecuentes

- * Presentó peritonitis durante la neutropenia posterior al segundo ciclo de quimioterapia con antraciclinas.
- ** Pacientes que también presentaron recaída de SNC.
- *** El paciente logró remisión completa de la enfermedad inicial luego del manejo con radioterapia. A los dos años presentó recaída contralateral, recibió manejo con CHOP y radioterapia, logrando segunda remisión completa que mantuvo por siete años, al cabo de los cuales recae, es llevada a trasplante autólogo, progresa luego del mismo y logra nueva remisión completa, con mastectomía de limpieza que ha mantenido por los últimos siete años.
- **** Paciente con síndrome de Down, recibió manejo con seis ciclos de COP y presentó recaída luego de tres años.

Tabla 3. Respuesta completa (RC) y supervivencia total (ST).

RC	ST	
Grupo total de pacientes (n = 25)	20 (80%)	59% (7 años)
Grupo de pacientes expuestos a quimioterapia y radioterapia combinadas (n = 16)	16 (100%)	74% (7 años)

Gráfico 1. Curva de supervivencia total.



La revisión sistemática de la bibliografía contenida en las bases de *Medline* y *Lilacs* documentó la publicación de aproximadamente 450 casos en revistas médicas entre las que se incluyen seis latinoamericanas (14-20). Estas publicaciones corresponden a series de casos reportados en donde se identifican incidencias variables en los países orientales y occidentales.

Los grupos etarios identificados definen sus diferencias en cuanto a supervivencia y curso clínico, con tasas de supervivencia total del 43% a cinco años para pacientes mayores (5) y de tan sólo 9,5 meses de mediana de supervivencia para mujeres en edad fértil (6). En esta serie, la mediana de edad fue de 58 años, con un rango de entre 26 y 82 años.

Algunos reportes de casos informan progresión de la enfermedad con compromiso de SNC (8,21,22) En esta serie, cinco pacientes presentaron un curso clínico agresivo con extenso compromiso de otros órganos extraganglionares y hasta de SNC en el momento de la recaída.

Frecuentemente, el tumor es único, pero se han descrito pacientes con lesiones múltiples e infiltración difusa, inclusive con infiltración a piel (5). El compromiso clínico de adenopatías axilares se documenta en 30-50% de las pacientes (5). De las pacientes de esta serie, el 56% presentó compromiso ganglionar axilar ipsilateral, y nueve pacientes (36%) presentaron compromiso de piel, cinco de ellas con ulceración.

La biopsia excisional es necesaria para el diagnóstico de linfoma de mama. La biopsia por congelación crea dificultad diagnóstica, porque se genera confusión con el cáncer lobular invasivo y el cáncer anaplásico invasivo e inclusive tiene menor exactitud diagnóstica que la aspiración con aguja fina (10). La biopsia-aspiración con aguja fina, particularmente con citometría de flujo, puede ser efectiva dentro del enfoque diagnóstico del linfoma de mama (23). El material histológico de nueve pacientes de nuestra serie (36%) fue examinado con técnicas de inmunohistoquímica, identificando principalmente los marcadores CD20 y CD79.

Debido a que hay una variedad de diagnósticos diferenciales, la recomendación es que, ante cualquier patrón atípico de carcinoma de mama o cáncer anaplásico, se descarte una malignidad hematológica por medio de inmunohistoquímica. El panel típico de tinciones incluye citoqueratina, CD45 (antígeno común leucocitario) y CD20 (antígeno pan-B); si estos marcadores son inconcluyentes, se deben incluir anticuerpos para células T y para antígenos mieloides. El diagnóstico diferencial de linfoma de bajo grado en la mama incluye linfoma tipo MALT, linfoma folicular y el compromiso secundario de un linfoma sistémico del tipo leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico (CLL) y linfoma del manto (MCL). En este caso es útil el estudio del inmunofenotipo con los marcadores CD20, CD3, CD5, bcl-2, ciclina D1 y cadenas ligeras kappa y lambda (2,3,11,13). En esta serie no se identificó ningún patrón de histología de bajo grado e infortunadamente no se les practicó inmunohistoquímica a los pacientes en quienes se presentó patrón difuso de célula pequeña.

No hay un manejo uniforme del LPM, pero en la mayoría de las series hay una tendencia a tratarlos de manera similar al linfoma sistémico de igual tipo

histológico; así, por ejemplo, los linfomas de bajo grado, incluyendo el tipo MALT, pueden tratarse con resección local y/o radioterapia, sin necesidad de quimioterapia, obteniendo supervivencia a cinco años de 91% y supervivencia libre de recaída de 61% (9). Los linfomas de grado intermedio o alto (B difuso de célula grande y Burkitt) (24) deben tratarse con quimioterapia combinada con o sin radioterapia, siendo las combinaciones con antraciclinas altamente activas en el LPM (21,25). En esta serie, el 68% de las pacientes recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia combinadas, esta última de consolidación o de adyuvancia para quienes persistían con masa residual luego de la quimioterapia, con una dosis que varió entre 2.400 cGy y 6.000 cGy, notándose la progresiva disminución de las dosis ofrecidas, simultánea a la evidencia histórica de la disminución de la toxicidad con la conservación del efecto terapéutico deseado. Dos pacientes recibieron CHOP sin doxorubicina. Dos pacientes abandonaron el tratamiento, y otras dos fallecieron antes del inicio de la quimioterapia a causa de la rápida progresión de la enfermedad. Una paciente falleció como consecuencia de una peritonitis luego del segundo ciclo de quimioterapia.

La extensión de la cirugía no tiene un impacto significativo en el control de la enfermedad. La mastectomía (7) no está indicada, y la resección local es necesaria únicamente como ayuda diagnóstica, ya que estos tumores son altamente sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia sistémica (6,7). Actualmente está demostrado el control de la enfermedad con el uso de quimioterapia y radioterapia complementaria (8), lo que lleva a considerar la mastectomía sólo cuando hay problemas clínicos específicos como lesiones tumorales ulceradas, infectadas o voluminosas.

En esta serie hay un caso absolutamente excepcional que presenta recaída contralateral luego de radioterapia, quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea y en quien sólo se logró controlar la enfermedad luego de una mastectomía programada como de limpieza, con la que finalmente la paciente logró una segunda remisión completa de siete años en el último control.

Independientemente del tipo de terapia local, la mayoría de las recurrencias ocurren en la mama contralateral o a distancia, por lo que la terapia sistémica debe considerarse en todos los casos (5,8,21). Hay controversia acerca de la recomendación del uso de profilaxis de SNC (8,21). En el grupo de pacientes del INC se identificaron cinco pacientes (20%) con progresión de la enfermedad

que comprometía el SNC. Algunos autores recomiendan el uso rutinario de profilaxis de SNC (21,22,25).

La edad (1,2), el estadio clínico (8) y el tipo histológico (1,2,23) son factores estadísticamente significati-

vos para evaluar la supervivencia global. Estas variables pronósticas, ya establecidas y relevantes en los linfomas, no pudieron confirmarse en nuestro grupo por contar con un escaso número de pacientes.

REFERENCIAS

1. Tucker M, Lin A. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. En: Canellos G, Lister T, Sklar J. eds. *The Lymphomas*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998.p.43-62.
2. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behaviour. *Semin Oncol* 1999;26:357-364.
3. Hugh J, Jackson F, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer* 1990;66:2602-2611.
4. Cohen P, Brooks J. Lymphomas of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer* 1991; 67:1359-1369.
5. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. *Cancer* 1992;69:725-735.
6. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL. Breast lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;17:574-587.
7. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1992;29:1705-1712.
8. Shipp M. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
9. Domchek S, Hecht J, Fleming M, Pinkus G, Canellos G. Lymphomas of the breast. Primary and secondary involvement. *Cancer* 2002;94:6-13.
10. Jeon JH, Akagi T, Hoshida Y, Hayashi K et al. Primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the breast. An immunohistochemical study of seven patients and literature review of 152 patients with breast lymphoma in Japan. *Cancer* 1992;70:2451-2459.
11. Harris NL, Jaffe E, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361.
12. Burke J. Extranodal lymphoid proliferations: general principles and differential diagnosis. En: Knowles M. *Neoplastic Hematopathology*. 2ed. London: Lippincott and Wilkins; 2001.p.1374-1388.
13. Harris NL, Jaffe E, Lister A, Bloomfield C, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting (Airlie House, Virginia, November 1997) [special article]. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
14. Pacheco C, Padrón Y, Herrera JA, Muñoz LC, Moreno L, Gómez P, Soler C, Barrios G. Linfoma primario de mama: presentación de 3 casos y revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol* 2002;14(1):35-39.
15. Díaz CM, Barroso MC, Vázquez E, Expósito G, Pérez A. Linfoma no Hodgkin primario de la mama. Presentación de 6 casos y revisión de la literatura. *Rev Cubana Oncol* 2001;17:210-216.
16. Medeiros CR, Pupo F, Moreira C G. Linfoma primario de mama: relato de la presentación clínica de 6 pacientes. *Rev Méd Paraná* 2000;58:5-7.
17. Bittencourt R, Leite MA, Job F. Linfoma imunoblástico primário do corpo uterino-metástases em mama e sistema nervoso central: relato de caso e revisão da literatura. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1998;20:27-36.
18. Trindade DM, Defferrari R, Sousa RM, Lazzaron AR, Furian RD, Borba AA. Linfoma primário de mama. *Rev Bras Mastologia* 1999;9:41-45.

19. Corzo D, Escallón J, Castro C, García C. Linfoma primario de seno. Presentación de un caso. *Acta Méd Colomb* 1992;17:443-447.
20. Flores G, Ugalde, MT, Herrera A, González E, Aarón JL, Meneses A, Alcalá F. Linfoma primario de la glándula mamaria: lesión linfopitelial asociada a linfoma maligno: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Inst Nac Cancerol* 1993;39: 1881-1885.
21. Gholam D, Bibeau F, El-Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1173-1178.
22. Ribrag V, Bibeau F, Gholam D, Elweshi A. Primary breast lymphoma: a report of 20 cases. *Br J Haematol* 2001;115:253-255.
23. Topalovski M, Crisan D, Mattson J. Lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of primary and secondary cases. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123: 1208-1218.
24. Armitage JO, Feagler JR, Skoog DP. Burkitt's lymphoma during pregnancy with bilateral breast involvement. *JAMA* 1977;237:151.
25. Wong W, Schild S, Halyard M, Schomberg P. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast: the Mayo Clinic Experience. *J Surg Oncol* 2002;80:19-25.