

Carcinoma de mama metastásico en ganglios axilares con linfoma no Hodgkin: Tumor de colisión

Fernández Bermejo LA.¹, Toral Revuelta JR.², Rueda Rodríguez B.³, Martínez Murillo P.⁴, Anguita Martínez G.⁵

Sanidad mil. 2018; 74 (1): 20-23, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

La presencia de varias neoplasias diferentes histológicamente afectando a un mismo órgano se denomina tumor de colisión, una entidad infrecuente de difícil diagnóstico clínico. Mucho menos frecuente es que este fenómeno se produzca por presencia simultánea de carcinoma de mama y linfoma en un mismo lugar anatómico, con muy pocos casos descritos en la literatura. Presentamos el caso de una paciente con carcinoma de mama metastásico con afectación pleural, ganglionar y hepática, coexistiendo linfoma con metástasis de carcinoma de origen mamario en un mismo ganglio linfático. La excepcionalidad del caso, realizando una revisión de la literatura, el complejo manejo diagnóstico y sus implicaciones terapéuticas y pronósticas, confieren importancia a este cuadro.

PALABRAS CLAVE: Tumor de colisión. Carcinoma de mama metastásico. Linfoma no Hodgkin B folicular. Síndrome linfoproliferativo.

Metastatic breast cancer in axillary lymph nodes with non-Hodgkin lymphoma: a collision tumor

SUMMARY: The presence of several histologically different neoplasms affecting the same organ is called collision tumor, an infrequent event of a difficult clinical diagnosis. Much less frequent is its occurrence caused simultaneously by both breast carcinoma and lymphoma in the same anatomic area, with very few cases described in the literature. We present the case of one patient with metastatic breast carcinoma with pleural, ganglion and hepatic clinical involvement, coexisting the lymphoma with carcinoma metastasis of breast origin in the very same lymph ganglion. The importance of this research lies on the exceptional nature of the case, noticed after a close revision of the literature, the complex diagnosis and its therapeutic and prognostic implications.

KEYWORDS: Collision tumor, metastatic Breast carcinoma, no Hodgkin B follicular lymphoma, Lymphoproliferative syndrome.

INTRODUCCIÓN

La aparición de varias neoplasias primarias en un mismo individuo está bien descrita. No obstante, la simultaneidad de dos neoplasias de estirpe histológica diferente que afecta a un mismo órgano o tejido, lo que define el tumor de colisión, es un hallazgo muy poco frecuente¹. A continuación presentamos el caso de un carcinoma de mama metastásico con afectación pleural, ganglionar y hepática; el interés del caso radica en la coexistencia de carcinoma de mama y ganglios axilares con linfoma no Hodgkin.

COMUNICACIÓN CLÍNICA

Mujer de 65 años que acude a urgencias por tos, disnea, dolor de hemitórax derecho y mal estado general de un mes de

evolución. Entre sus antecedentes personales destacan: linfoma no Hodgkin B periférico folicular diagnosticado en 2001 y carcinoma invasor tipo ductal de mama derecha con afectación ganglionar diagnosticado en 2002.

Seguía revisiones periódicas por hematología estando en remisión completa de su linfoma hasta el 2008, donde se objetivó crecimiento de adenopatías axilares izquierdas e ilíacas en Tomografía axial computarizada (TAC). En 2013 se observa estabilización de las mismas con aparición de nuevas adenopatías mediastínicas, hiliares y paracardíacas.

Desde el punto de vista del proceso oncológico se había realizado tumorectomía y linfadenectomía, aislándose 24 ganglios, de los cuales 22 estaban infiltrados por linfoma y en los otros 2 se describía metástasis de carcinoma mamario. Posteriormente recibió tratamiento con quimioterapia tipo CHOP con rituximab, radioterapia y tratamiento hormonal con tamoxifeno, siguiendo revisiones periódicas por parte de oncología, estando en remisión completa y dada de alta por este servicio desde hace varios años.

Describe empeoramiento de su clase funcional, con tos, disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos y dolor de hemitórax derecho y de miembro superior derecho. No refiere fiebre termometrada ni sensación distérmica. No presentaba expectoraciones. No describe clínica digestiva ni miccional. Refiere astenia y pérdida de 14 Kg en el último año.

En la exploración física en el momento del ingreso se encontraba eupneica en reposo, tolerando el decúbito, afebril, estable desde el punto de vista hemodinámico, sin edema de miembros, ingurgitación yugular ni reflujo hepatoyugular. En

¹ MIR (R5). Hospital Central de la Defensa. Servicio de Medicina Interna. Madrid, España.

² Cor. Médico. Hospital Central de la Defensa. Servicio de Medicina Interna. Madrid, España.

³ Médico adjunto. Hospital Central de la Defensa. Servicio de Medicina Interna. Madrid, España.

⁴ Médico adjunto. Hospital Central de la Defensa. Servicio de Anatomía Patológica. Madrid, España.

⁵ Médico adjunto. Hospital Central de la Defensa. Servicio de Radiodiagnóstico. Madrid, España.

Dirección para correspondencia: larafernandezber@gmail.com

Recibido: 12 de septiembre de 2017

Aceptado: 8 de enero de 2018

doi: 10.4321/S1887-85712018000100004



Figura 1. Imagen A y B. Radiografía de tórax Posteroanterior y Lateral al ingreso donde se aprecia importante derrame pleural derecho.

la auscultación cardiopulmonar se auscultaban tonos rítmicos sin soplos. Se evidenció una disminución del murmullo vesicular en base derecha. Resto de la exploración física sin hallazgos reseñables.

En la analítica al ingreso destacaba: marcadores inflamatorios dentro del rango normal (proteína C reactiva (PCR) 0,04 mg/dl, fibrinógeno normal; leucocitos 6570 cls/mcl); función renal alterada (aclaramiento de creatinina estimado 40 ml/min); perfil hepático sin alteraciones. La gasometría arterial basal objetivó hipoxemia (pO₂ 67 mmHg; pH 7,38; pCO₂ 42,2 mmHg; HCO₃ 24,6 mmol/l). En el hemograma presentaba anemia no conocida normocítica hipocroma (Hemoglobina 11,9 g/l, hematocrito 36,2%, volumen corpuscular medio (VCM) 89 fL; hemoglobina corpuscular media (HCM) 29 pg), con plaquetas normales. El ácido fólico, vitamina B12, hierro, transferrina y ferritina fueron normales. Dentro de los marcadores tumorales, el CEA, el CA 125 y el CA 15.3 estaban elevados (CEA 6,64 ng/ml (límite superior normal 5); CA15.3 41,85 UI/ml (límite superior normal 35 UI/ml); CA 125 121 UI/ml (límite superior 25 UI/ml)). Los marcadores tumorales AFP, CA 19.9 y BHCG fueron normales. El conteo de inmunoglobulinas mostraba IgG e IgM disminuidas (IgG 643 mg/dL, límite inferior normal 700 mg/dL; IgM 26 mg/dL, límite inferior normal 40 mg/dL); La B2microglobulina estaba elevada (0,38

mg/l, límite superior normal 0,2 mg/l). El proteinograma tenía una distribución policlonal de las inmunoglobulinas. Perfil tiroideo sin alteraciones.

En la radiografía de tórax al ingreso se evidenciaba derrame pleural derecho (Figura1).

Se realizó toracocentesis diagnóstica y evacuadora, con resultado de líquido pleural: pH 7,409; Glucosa 107 mg/dl; proteínas 4,4 g/dl; LDH 263 U/l; ADA 16,9 U/l; albúmina 3,2 g/dl; PCR 0,1 mg/dl; hematíes 225 μ l/ μ L; Leucocitos 700/ μ L (neutrófilos 2%; linfocitos 97%; monocitos 1%). Citología del líquido pleural fue negativa para malignidad.

A su ingreso se realizó estudio de extensión con tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvico evidenciando las adenopatías previamente descritas con crecimiento de adenopatías retroperitoneales y axilares izquierdas. Además se objetivaban lesiones hepáticas hipovasculares sugerentes de metástasis e importante derrame pleural derecho.

Se realizó mamografía bilateral sin hallazgos relevantes y sin signos de recidiva de la enfermedad. El TAC craneal realizado fue normal. Se realizaron gastroscopia y colonoscopia con anatomía patológica normal. En la biopsia hepática realizada mediante control ecográfico con aguja gruesa no se objetivaron signos de malignidad en la muestra obtenida.

Se realizó además videotoracoscopia por parte del servicio de Cirugía Torácica para realización de biopsia pleural y pleurodesis con resultado anatomopatológico de infiltración pleural por carcinoma ductal infiltrante de origen mamario e inmunofenotipo con expresión positiva para E-Cadherina y para receptores de estrógenos del 90%, expresión negativa para receptores de progesterona, P53 y calretinina con ausencia de inmunotinción para cerbB-2.

Por parte del servicio de Cirugía Plástica se realizó biopsia de adenopatía axilar izquierda con anatomía patológica con presencia de células compatibles con carcinoma de mama metastásico y borramiento de la arquitectura con rebasamiento capsular consistente en población linfocítica atípica de distribución difusa. La inmunohistoquímica evidenció expresión positiva para CD20, CD79a, BCL2 y CD10, junto con expresión negativa para CD3, CD5, CD 15, CD 30: con índice de proliferación nuclear en torno a un 15%. Así pues, con la imagen microscópica descrita y la inmunohistoquímica comentada, correspondería a un linfoma folicular de bajo grado permitiendo concluir la coexistencia de linfoma folicular de bajo grado con metástasis de carcinoma de origen mamario.

Tabla 1. Evolución radiológica mediante Tomografía axial Computarizada.

2004	2008	2011	2013	2014
No adenopatías mediastínicas ni intraabdominales No adenopatías axilares.	Crecimiento adenopatías axilares izquierdas e ilíacas.	Adenopatías supraclaviculares, axilares, retroperitoneales e ilíacas <2cm.	Adenopatías supraclaviculares izquierdas, axilares izquierdas, ilíacas e inguinales estables. Aparición de adenopatías hiliares, mediastínicas, torácicas internas y paracardíacas.	Adenopatías múltiples cervicales, supraclaviculares, retroperitoneales e inguinales.
Cambios de Radioterapia Lóbulo superior derecho.	Cambios de Radioterapia Lóbulo superior derecho.	Cambios de Radioterapia Lóbulo superior derecho.	Cambios de Radioterapia Lóbulo superior derecho.	Importante derrame pleural derecho con pérdida de volumen lóbulo medio.
No lesiones focales hepáticas.	No lesiones focales hepáticas.	No lesiones focales hepáticas.	No lesiones focales hepáticas.	Metástasis hepáticas múltiples.

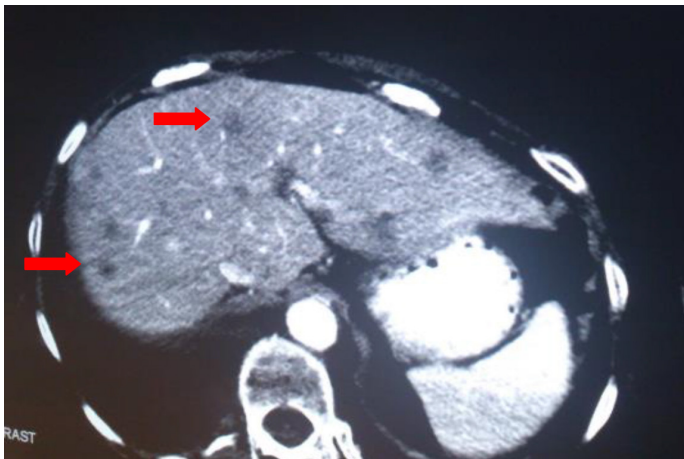


Figura 2. Corte de TAC abdominal durante el ingreso. Las flechas señalan lesiones hepáticas hipovasculares sugerentes de metástasis.

Asimismo se realizó biopsia pleural, con expresión positiva para E-Cadherina y para receptores de estrógenos del 90%, junto con expresión negativa para receptores de progesterona, P53 y calretinina. Se evidenció además ausencia de inmunotinción para *cerbB-2*. Se correspondía con infiltración pleural por carcinoma, con morfología e inmunofenotipo compatibles con carcinoma ductal infiltrante de origen mamario.

Tras los hallazgos descritos, la paciente fue valorada por hematología, considerando ausencia de datos de progresión del linfoma, recomendando priorizar tratamiento oncológico, iniciándose tratamiento quimioterápico con paclitaxel por parte de Oncología médica para Carcinoma ductal de mama estadio IV.

DISCUSIÓN

La presencia de varias neoplasias primarias en un mismo paciente es un hecho bien conocido.

Más rara es la aparición de dos neoplasias histológicamente diferentes que afectan a un mismo órgano o tejido, lo cual se denomina tumor de colisión¹. Anatomopatológicamente es característico que las dos poblaciones celulares neoplásicas colisionan una con otra, sin presencia de zonas de transición entre dichas

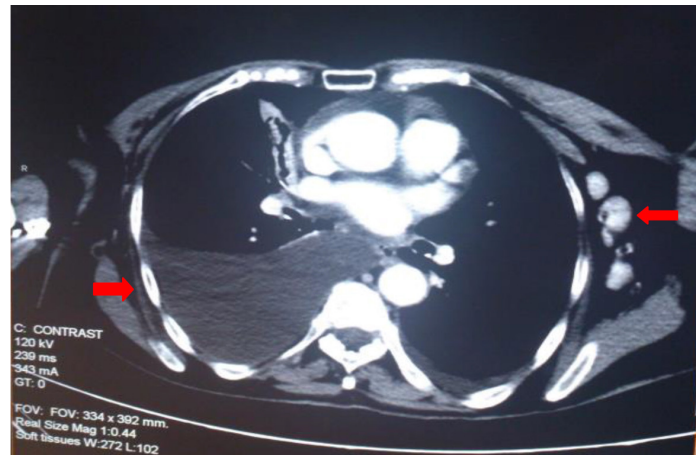


Figura 3. Corte de TAC torácico durante el ingreso. La flecha de la izquierda indica un importante derrame pleural derecho. La flecha de la derecha señala adenopatías axilares izquierdas.

poblaciones². La mayoría son colisiones de carcinomas, sarcomas o linfomas y más raramente entre carcinomas³.

Existen diferentes factores que pudieran explicar la formación de estos tumores de colisión tales como: la edad avanzada, el tratamiento previo de la enfermedad neoplásica con quimioterapia o radioterapia, la predisposición genética o la exposición a agentes carcinógenos ambientales⁴. En la bibliografía revisada se hace referencia a dos teorías que podrían explicar la etiopatogenia de los tumores de colisión: 1-Proliferación de dos líneas celulares diferentes; 2- El origen común estaría en una célula totipotencial, la cual se diferencia en dos líneas celulares diferentes⁵.

Según las series descritas la simultaneidad tumoral en un mismo órgano de adenocarcinoma y linfoma gástrico sería la más frecuente, estando quizás relacionado con el papel que juega en ambas entidades *Helicobacter pylori*.

La coexistencia de carcinoma y de linfoma en un mismo ganglio linfático es bastante rara^{6,7}. Las causas de dicha baja evidencia no están bien establecidas. Se ha planteado la implicación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tisular, además de la obliteración de canales linfoganglionares por células linfoides tumorales, desencadenando la invasión por células tumorales de mama en ganglios linfáticos.

La presentación sincrónica o metacrónica de carcinoma de mama y linfoma folicular es excepcional^{8,9,10}, existiendo únicamente siete casos descritos en la literatura, siendo el presente estudio el octavo caso. De los ocho casos, seis eran carcinoma ductal invasivos, y dos casos carcinoma ductal *in situ*. Cuatro casos tenían carcinoma de mama derecha y los otros cuatro localización izquierda. Las cirugías incluyeron tres mastectomías y cinco cirugías conservadoras de mama. Siete casos recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía. El diagnóstico de la enfermedad se obtuvo mediante biopsia de la adenopatía axilar en siete de los casos, y en el caso restante se alcanzó mediante biopsia de la mama.

La doble presentación de carcinoma de mama y Linfoma no Hodgkin (LNH) es rara. Un total de 34 casos, incluyendo el presente caso, se han descrito en la literatura. Entre ellos, la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas fueron los más frecuentemente observados, en ocho de los casos.

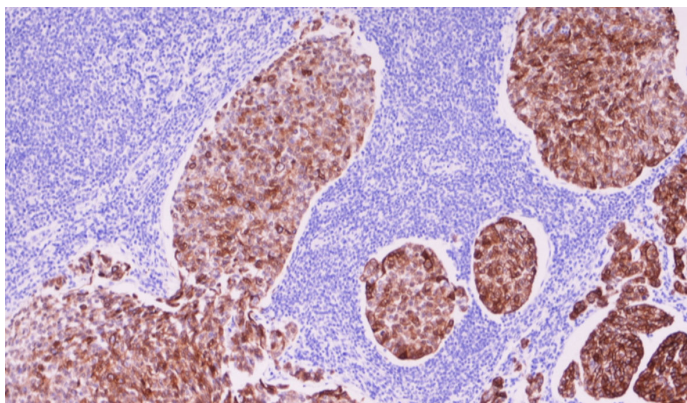


Figura 4. Biopsia de adenopatía axilar izquierda donde se aprecia coexistencia de linfoma folicular de bajo grado con metástasis de carcinoma de origen mamario.

En la presente revisión, en 27 de los 32 casos (84%) el LNH fue diagnosticado por biopsia de adenopatía axilar. Esto indica que la biopsia excisional de la adenopatía axilar es el principal factor para identificar la presentación de linfoma maligno con carcinoma de mama. En el carcinoma ductal infiltrante metastásico, para el diagnóstico de linfoma maligno, la biopsia de ganglio centinela o biopsia axilar son procedimientos estándares.

Por otro lado, en el carcinoma ductal in situ (CDIS), el diagnóstico de linfoma maligno no siempre es fácil, pues la biopsia del ganglio centinela de adenopatía axilar no constituye un procedimiento estándar para el CDIS. Dicha biopsia en la metástasis de carcinoma de mama en presencia de enfermedad linfoproliferativa es controvertida¹¹. Sin embargo, un metaanálisis previo, demostró que con la biopsia de ganglio centinela en CDIS existía una incidencia de metástasis de ganglio centinela, en el paciente con diagnóstico preoperatorio de CDIS, de 7,4%, comparado con 3,7% en pacientes con diagnóstico definitivo de CDIS solo, lo que indica que la biopsia del ganglio centinela podría considerarse en pacientes con un diagnóstico preoperatorio de CDIS¹².

De acuerdo a la presente revisión, la biopsia de ganglio centinela podría estar indicada en casos de CDIS de mama cuando la biopsia de la adenopatía axilar no es concluyente.

Podrían existir causas inmunitarias, infecciosas o genéticas subyacentes que pudieran explicar la asociación de cáncer de mama y linfoma, como la presencia descrita de mutación *Ilq22-q23* en el gen *ATM* y la infección por virus *Epstein-Barr*¹³.

El tratamiento de pacientes con coexistencia de varias neoplasias primarias dependerá del comportamiento biológico de los tumores, el cual es bastante impredecible, constituyendo un verdadero reto diagnóstico.

Por ello, la presentación de este caso resulta interesante tanto por su rareza como por la importancia de un diagnóstico correcto de las dos enfermedades. En este caso hay que destacar la enorme importancia del de realizar un diagnóstico diferencial entre un carcinoma de mama con ganglios afectados, haciendo necesario la realización de una linfadenectomía, o que éstos fuesen consecuencia de su proceso linfoproliferativo de base. Dado que la paciente presentaba múltiples lesiones hepáticas sugestivas de metástasis e infiltración pleural por carcinoma de origen mamario, y dada la accesibilidad para realización de biopsia de la adenopatía axilar izquierda, se realizó biopsia de la misma para filiación histológica.

Es por esto que debe plantearse la posibilidad de tumor de colisión en el diagnóstico diferencial por sus importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wahner-Roedler, DL., Reynolds, C.A., Boughey, J.C. Collision tumors with synchronous presentation of breast carcinoma and lymphoproliferative disorders in the axillary nodes of patients with newly diagnosed breast cancer: a case series. *Clin Breast Cancer*. 2011 Mar;11(1):61-6.
2. Wade ZK, Shippey JE, Hamon GA, Smoak RL, Argani P, Allsbrook WC Jr. Colusion metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Mar;128(3):318-20.
3. Murthaiah P, Truskinovsky A.M., Shah S., Dudek A.Z. Collision tumor versus multiphenotypic differentiation: a case of carcinoma with features of colonic and lung primary tumors. *Anticancer Res*. 2009 May;29(5):1495-7.
4. Peng L., Schwarz R.E.. Collision tumor in form of primary adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma os the duodenum. *Rare Tumors*. 2012;4:64-66.
5. Brahmania M., Kanthan C.S., Kanthan R.. Collision tumor of the colon- colonic adenocarcinoma and ovarian granulosa cell tumor. *World J Surg Oncol*. 2007 Oct 20;5:118.
6. Pandey U, Naraynan M, Karnik U, Sinha B. Carcinoma metastasis to unexpected synchronous lymphoproliferative disorder: report of three cases and review of literature. *J Clin Pathol*. 2003 Dec;56(12):970-1.
7. Bhanote M, Choksi M, Cassar P, Edelman M, Dellaratta R, Staszewski H. Metastatic adenocarcinoma of the colon and follicular lymphoma within the same lymph node: a case report and review of the literature. *Int J Gastrointest Cancer*. 2005;36(3):171-5.
8. Mikako Tamaoki, Yoshinori Nio, Kazuhiko Tsuboi, Marika Nio, Masashi Tamaoki, Riruke Maruyama. A rare case of non-invasive ductal carcinoma of the breast coexisting with follicular lymphoma: A case report with a review of the literature. *Oncol Lett*. 2014 Apr;7(4):1001-1006.
9. Cuff KE, Dettrick AJ, Chern B. Synchronous breast cancer and lymphoma: a case series and a review of the literature. *J Clin Pathol*. 2010;63:555-557.
10. Jafarian N, Kuppler K, Rosa M, Hoover S, Patel B. Chronic Lymphocytic Leukemia and Invasive Ductal Carcinoma Presenting as a Collision Breast Tumor. *Clin Breast Cancer*. 2015 Aug;15(4):e209-12.
11. Arana S., Vasquez-Del-Aguila J., Espinosa M., Peg V., Rubio, I.T. Lymphatic mapping could not be impaired in the presence of breast carcinoma and coexisting small lymphocytic lymphoma. *The American Journal of Case Reports* 2013;12:322-325.
12. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008;95:547-554.
13. Susnik B, Jordi Rowe J, Redlich PN, Chitambar C, Chang CC, Kampalath B. A unique colusion tumor in breast: invasive ductal carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):99-101.