

ARTIGO DE REVISÃO

Linfoma primário da mama: apresentação clínica e características histopatológicas e moleculares

Primary breast lymphoma: clinical presentation, histopathologic and molecular features

Adriana Alves de Souza Scheliga¹, Tomás Reinert¹, Alexssandra Lima Siqueira dos Santos¹, Claudio Gustavo Stefanoff¹

¹ Instituto Nacional de Câncer (INCA)/Ministério da Saúde

PALAVRA-CHAVE

Linfoma primário de mama; linfoma difuso de grandes células B; linfoma MALT; linfoma não-Hodgkin extra-nodal; linfoma anaplásico de grandes células CD30+; implante mamário

KEYWORDS

Primary breast lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; MALT lymphoma; extra-nodal non-Hodgkin lymphoma; CD30+ anaplastic large cell lymphoma; breast implant.

RESUMO

Os linfomas primários da mama são neoplasias incomuns, representando aproximadamente 0,5% das neoplasias mamárias e 2% dos linfomas extra-nodais. A maioria deriva da transformação de células B, sendo os tumores com fenótipo de células T extremamente raros. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão na literatura sobre os métodos clínicos, histopatológicos e moleculares de diagnóstico e tratamento do linfoma primário da mama. São discutidos achados clínicos, histopatológicos e moleculares, bem como diagnóstico e estadiamento, achados radiológicos, prognóstico e tratamento. A associação entre implantes mamários e linfoma anaplásico de grandes células também é discutida.

ABSTRACT

Primary breast lymphoma is a very uncommon condition that accounts for around 0.5% of all malignant diseases of the breast and 2% of extranodal malignant lymphomas. Most primary breast lymphomas are of B-cell phenotype, with only rare cases showing a T-cell phenotype. The aim of this paper was to review the clinical, histopathological and molecular diagnostic methods and treatment of such tumors. The clinical, histopathologic and molecular features are discussed, as well as diagnosis and staging, radiological findings, prognosis and treatment. Association between breast implants and anaplastic large cell lymphoma is also discussed.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na mulher e principal causa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil. Mais de 95% dos cânceres de mama correspondem a carcinomas. Ocasionalmente, outras neoplasias malignas podem desenvolver-se no tecido mamário, como sarcomas, metástases secundárias e linfomas. Os linfomas primários da mama (LPM) são neoplasias incomuns, representando aproximadamente 0,5% das neoplasias

mamárias e 2% dos linfomas extra-nodais (Joks et cols, 2011). São originárias do tecido linfóide periductal e perilobular da mama e, eventualmente, relacionadas com o tecido linfóide associado às mucosas. Suas manifestações clínicas e radiológicas são indistinguíveis das de outros tumores da mama. A histologia associada à imuno-histoquímica é fundamental para o diagnóstico desses tumores, em sua maioria imunofenotipicamente de linhagem B (Jeanneret-Sozzi et cols, 2008). A sua raridade ainda não permitiu a padronização da terapêutica mais apropriada, mas acredita-se que a quimioterapia

RECEBIDO: 01/03/2011 | ACEITO: 21/09/2011

seguida de radioterapia da área envolvida são necessárias, enquanto a cirurgia radical deve ser abandonada (Jennings et cols, 2007). O prognóstico está diretamente relacionado ao estadiamento e ao número de fatores de risco. O objetivo deste artigo foi revisar as manifestações clínicas, aspectos histopatológicos e moleculares, métodos diagnósticos e tratamento do LPM.

■ METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura. As informações para esta revisão foram compiladas usando as bases de dados PubMed e Medline para artigos publicados até 15 de fevereiro de 2012. Apenas artigos em inglês, português e espanhol foram considerados. O termo de pesquisa foi "breast lymphoma". As referências foram escolhidas baseadas nas melhores evidências clínicas ou laboratoriais. Prioridade foi dada para estudos publicados em periódicos com maior fator de impacto.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A distribuição etária dos pacientes com LPM é semelhante ao do carcinoma de mama. A idade média de apresentação é 57 anos e cerca de 33% dos casos são diagnosticados

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Adriana Alves de Souza Scheliga (Autor principal)

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA)/Ministério da Saúde

Endereço profissional: Hospital de Câncer I - Praça da Cruz Vermelha 23, 2º andar - Centro - Rio de Janeiro (RJ) - CEP 20230-130

Endereço particular: Av. Oswaldo Cruz 149, Apto 1904 - Flamengo - Rio de Janeiro - (RJ) - CEP 22250-060

Telefone: (021) 9973-2115 - Email: adriana.scheliga@gmail.com

Tomás Reinert

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA)/Ministério da Saúde

Endereço profissional: Hospital de Câncer I - Praça da Cruz Vermelha 23, 2º andar - Centro - Rio de Janeiro (RJ) - CEP 20230-130

Endereço particular: Rua Professor Gastao Bahiana 429, Apto 604 - Copacabana - Rio de Janeiro (RJ) - CEP 22071-030

Telefone: (021) 7645- 3859 - Email: tomasreinert@hotmail.com

Alexssandra Lima Siqueira dos Santos

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA)/Ministério da Saúde

Endereço profissional: Hospital de Câncer I - Praça da Cruz Vermelha 23, 2º andar - Centro - Rio de Janeiro (RJ) - CEP 20230-130

Endereço particular: Rua Honório Pimentel 400, Apto 202 - Vila da Penha - Rio de Janeiro (RJ) - CEP 21220440

Telefone: (021) 8836-5225 - Email: alexia_lima_rj@hotmail.com

Claudio Gustavo Stefanoff

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA)/Ministério da Saúde

Endereço profissional: Coordenação de Pesquisa Clínica e Incorporação Tecnológica - Rua André Cavalcanti 37, 2º Andar - B airro de Fátima - Rio de Janeiro - (RJ) - CEP 20230-130

Endereço particular: Rua São Salvador 17, Apto 501 - Flamengo - Rio de Janeiro - (RJ) - CEP 22231-130

Telefone: (021) 3207-6541 (021) 9943-9499

Email: cgstefanoff@inca.gov.br

na terceira década (Domchek et cols, 2007). Os sintomas associados ao LPM são semelhantes aos encontrados em outras malignidades da mama.

Geralmente são tumores únicos, indolores e bem delimitados, e apresentam consistência elástica e crescimento rápido. Outros achados inespecíficos são descarga mamilar, retração cutânea, edema "peau d'orange" e eritema. Apesar do grande volume de doença normalmente não apresentam fixação à parede torácica. Pode existir comprometimento da pele, inclusive com ulceração (Smith et cols, 1987). O tumor é habitualmente solitário, porém pode associar-se a nódulos subcutâneos periféricos ou infiltração difusa da mama. A maioria das séries relata ser mais comum o acometimento da mama direita (Julen et cols, 2009). Linfadenopatia axilar ipsilateral está presente em 30 a 40% dos casos. Perda ponderal, sudorese noturna e febre são incomuns (Pinheiro et cols, 2003). Casos raros de doença bilateral (Jung et cols 2010; Wong et cols 2002; Gopal et cols 2000; Gupta et cols 2000; Yi et cols 2010, Ryan et cols 2008, Martinelli et cols 2009; Ganjoo et cols 2007) e LPM em homens já foram descritos (Rathod et cols 2011). Também já foi relatado o desenvolvimento sincrônico na mesma mama de dois tumores primários, carcinoma ductal invasivo e linfoma primário de mama (Arlen et cols, 2011).

Uma apresentação distinta e pouco comum é o acometimento em mulheres jovens durante ou logo após a gestação. A doença é comumente bilateral e pode mimetizar carcinoma inflamatório (Anne, Pallapothu 2011). A maioria destas mulheres apresenta linfoma de Burkitt e mau prognóstico (Savvari et cols 2010).

■ DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Os critérios diagnósticos originalmente descritos para LPM permanecem sendo a definição padrão da doença (Wiseman, Liao, 1972). Estes critérios incluem:

- A mama ser o sítio inicial de apresentação
 - Ausência de história pregressa de linfoma
 - Ausência de doença disseminada ao diagnóstico
 - Associação do linfoma com o tecido mamário na análise histopatológica
 - Os linfonodos axilares podem estar comprometidos desde que o envolvimento seja simultâneo ao da mama
- Alguns autores defendem que quando o comprometimento axilar é mais volumoso que o mamário, deve tratar-se de uma doença ganglionar com extensão secundária à mama (Lektus, 2002).

O estadiamento comumente utilizado é o sistema Ann Arbor, sendo que os pacientes com LPM são comumente classificados como estágio IE (linfonodos axilares negativos) ou IIE (linfonodos axilares comprometidos) (Lister et cols, 1989; Fisher et cols, 2005). O estadiamento é necessário para excluir-se a presença de doença disseminada, confir-

mando que trata-se de um linfoma primário da mama, e não uma infiltração secundária da mama associada a um linfoma disseminado (Domchek et cols, 2002).

Os exames de estadiamento incluem hemograma completo, função renal e hepática, desidrogenase láctica (LDH), beta-2 microglobulina, cálcio, ácido úrico, eletroforese de proteínas, sorologias virais (especialmente hepatite B e HIV), tomografia computadorizada (TC) de pescoço, tórax, abdome e pelve; biópsia de medula óssea (BMO) e mais recentemente o PET-CT (Santra et cols, 2009).

Pacientes com doença muito agressiva, sorologia positiva para HIV, envolvimento da medula óssea ou mais de um sítio de doença extra-nodal têm risco de acometimento do sistema nervoso central (SNC) e devem ser estadiados com ressonância nuclear magnética do crânio e citologia do liquor (Hill, Owen 006)

O Índice Prognóstico Internacional para linfomas agressivos identifica cinco significantes fatores prognósticos de risco para sobrevida global. Pacientes com dois ou mais desses fatores têm menos do que 50% de chance de sobrevida global e livre de recaída em cinco anos (Wong et cols, 2002)

■ ACHADOS RADIOLÓGICOS

Existe evidência de que o aumento do uso de mamografias de rastreamento está associado com uma maior incidência de LPM (Domchek et cols, 2002). Em uma série com 84 pacientes consecutivos com LPM, 12% foram diagnosticadas após detecção de anormalidades em mamografias de rastreamento (Jeanneret-Sozzi et cols, 2008).

Os achados mamográficos são inespecíficos. A maioria das lesões são massas ovalóides (71%) e com densidade aumentada (90%). No exame ultrassonográfico, 75% das lesões são únicas, 50% são circunscritas e 50% são ovalóides. O padrão ecográfico das lesões é geralmente hipocóico. Não foi demonstrada associação com margens espiculadas ou microcalcificações (Lyou et cols, 2007). Um estudo recente avaliou o papel PET-CT em pacientes com LPM e concluiu que o PET-CT tem um papel definitivo em todas as etapas do tratamento (diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta e detecção de recorrência) (Santra et cols, 2009).

■ ASPECTO HISTOPATOLÓGICOS

A maioria dos LPMs deriva da transformação de células B, sendo os tumores com fenótipo de células T extremamente raros (Swerdlow et cols, 2008). A origem dos linfócitos precursores do LPM ainda não foi elucidada. Não entanto, foi sugerido que estes tumores podem surgir a partir do tecido linfático associado a mucosas (MALT) adjacente a ductos e lóbulos mamários, ou a partir de linfonodos intramamários (Zack et cols, 2001; Dao et cols, 1992; Lim et cols 1999). A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu entidades específicas de linfomas extra-no-

dais, caracterizados por aspectos clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e moleculares, tais como o linfoma extra-nodal de células B de zona marginal, micose fungóide, linfoma de células T associado a enteropatia, linfoma de células T/NK tipo nasal assim como outros linfomas raros (Swerdlow et cols, 2008). Da forma semelhante a outros linfomas extra-nodais primários não reconhecidos como entidades específicas, os LPMs são heterogêneos quanto às características morfológicas, fenotípicas e moleculares. O subtipo histológico mais freqüente é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), com uma frequência de 45 a 70% (Hugh et cols, 1990; Aozasa et cols 1992; Jeon et cols 1992; Giardini et cols 1992; Cohen et cols 1993; Topalovski et cols 1999; Gholam et cols, 2003). Foi demonstrado que estes linfomas apresentam um fenótipo de células B pós centro germinativo (CG) ou não-CG (caracteristicamente CD10-/MUM1+, como demonstrado por imuno-histoquímica), um elevado índice de proliferação (de 60 a 95%) e um prognóstico desfavorável (Yoshida et cols 2005; Validire et cols 2009). Estas evidências e os resultados do International Extranodal Lymphoma Study Group (Ryan et cols 2008), sugerem que o LDGCB primário da mama possui características clínico-patológicas distintas e pode demandar um manejo clínico diferenciado (Bierman et cols 2008; Carbone 2009).

O LPM de células de zona marginal (ZM) associado à MALT é um subgrupo pouco freqüente (<10%), com uma incidência relatada extremamente heterogênea (0% a 50%) entre as diferentes séries publicadas (Bobrow et cols 1993, Prévot et cols 2009; Mattia et cols 1993; Arber et cols 1994). Entretanto, a maior parte das observações deriva de relatos de casos isolados (Farinha et cols 2002). Trata-se de um linfoma de comportamento indolente e de bom prognóstico que pode ser unilateral ou bilateral (Gopal et cols 2000). Há relatos de acometimento concomitante com carcinoma de mama (Susnik et cols 2004). Outros tipos histológicos de LPM derivados de células B incluem linfoma folicular (~15%) (Martinelli et cols 2009; Joks et cols, 2011; Topalovski et cols 1999) e linfoma de Burkitt e Burkitt-like (~10%) (Ogawa et cols, 2005; Negahban et cols 2010). O linfoma de Burkitt primário de mama é uma entidade relativamente rara, e é observado particularmente em mulheres jovens, grávidas ou lactantes e em pacientes HIV soropositivos. Pode ser bilateral e, normalmente, se comporta de forma mais agressiva (Jeon et cols 1992).

Menos comumente observados, há relatos de LPM linfocítico de células pequenas (considerado a contraparte histológica da leucemia linfocítica crônica ou LLC), linfoma linfoblástico e linfoma de Hodgkin clássico (Ganjoo et cols 2007).

Os linfomas de células T compreendem menos de 15% de todos os LNH (Swerdlow et cols 2008). Os LPM de células T são extremamente raros (<6%), principalmente publicados

como relatos de casos isolados. A origem exata dos linfócitos T precursores destes subtipos de LPM ainda não foi elucidada. Vários subtipos atualmente reconhecidos pela classificação da OMS foram descritos: linfoma linfoblástico (Arber et cols 1994; Carbone et cols 1982); linfoma de células T periférico (PTCL) CD8+ ou CD4+ (Ko, Lee 1991; Pettinato et cols 1991; Vasei et cols 1997; Anania et cols 1997; Lin et cols 1997; Lands 1998; Vianello et cols 1998; Gualco et cols 2009; Kosaka et cols 1992); linfoma de células T/NK (Aguilera et cols 2000); linfoma das células T do adulto (ATLL) (Kosaka et cols 1992) e linfoma anaplásico de grandes células CD30+ (Tan et cols 1996; Pillay et cols 1999). Recentes relatos na literatura sugerem uma associação estreita entre a ocorrência de linfoma anaplásico de grandes células (LACG) CD30+ ALK- e implantes mamários (Sahoo et cols, 2003; Roden et cols 2008; Roden et cols 2008; Fritzsche et cols 2006; Olack et cols 2007; Newman et cols 2008; Wong et cols 2008; de Jong et cols 2008; Bishara et cols 2009; Farkash et cols 2009; Miranda et cols 2009; Mora et cols 2009; Alobeid et cols 2009). Alguns autores têm sugerido que este tipo particular de LACG, caracterizado por um curso relativamente indolente, pode representar uma entidade clínica nova (Li et cols 2009). Entretanto, são necessários estudos epidemiológicos adicionais para compreender melhor a natureza deste tipo de LPM.

■ ASPECTOS MOLECULARES

Os grandes avanços no entendimento da base molecular das neoplasias linfóides foram traduzidos no desenvolvimento de novos esquemas classificatórios e estratégias diagnósticas. Embora as características clinico-patológicas do LPM foram bem investigadas, existem escassos relatos com informações disponíveis sobre as alterações cromossômicas e moleculares envolvidas neste tipo de tumores. Os mecanismos moleculares subjacentes à patogênese do LDGCB não estão completamente elucidados. Contrariamente a outros LNH-B, neste grupo complexo de tumores não existe uma alteração genética característica, podendo as células malignas apresentar alterações em genes envolvidos no reparo do DNA, ciclo celular ou apoptose (ATM, ARF, TP53, CDKN2A, entre outros). A t(14;18)(q32;q21)/BCL2-IGH, um evento molecular precoce na patogênese do linfoma folicular, é também encontrada em 30% dos LDGCB de novo. Translocações e anormalidades numéricas dos genes BCL6 (3q27) e MYC (8;q24) também são encontradas (Lossos, Morgensztern 2006). Apesar de ser o subtipo histológico mais frequente primário da mama, o perfil das alterações cromossômicas e moleculares envolvidas no LDGCB ainda não foi explorado sistematicamente, ressaltando a necessidade de estudos adicionais.

As alterações cariotípicas que caracterizam os linfomas extra-nodais de zona marginal incluem trissomia dos

cromossomos 3, 12 e 18 e translocações cromossômicas recíprocas como: t(11;18)(q21;q21)/clAP2-MALT1, t(1;14)(p22;q32)/BCL10-IGH, e t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT (Zucca, Cavalli 2000; Gascoyne 2003). Estas translocações são mutuamente excludentes e específicas de sítios anatômicos diferentes e todas resultam na ativação constitutiva de genes envolvidos na via do fator de transcrição NF-κB (MALT1, API2, BCL-10 e FOXP1), considerada uma via oncogênica comum (Zucca et cols 2008). Entretanto alguns autores descreveram que as translocações envolvendo o gene MALT (18q21) bem como a trissomia 3, são raras nos LPM quando comparados a linfomas extra-nodais MALT de outras localizações, sugerindo vias genéticas adicionais envolvidas na oncogênese destes tumores (Schreuder et cols 2003; Streubel et cols 2003; Streubel et cols 2004).

De acordo com a classificação atual da OMS, o diagnóstico de linfoma de Burkitt deve ser restrito a casos com expressão de CD10 e BCL6, índice de proliferação >95% e principalmente pela presença de translocações cromossômicas envolvendo o gene MYC e alguns dos genes da imunoglobulina (em 80% dos casos é detectada a t(8;14)/MYC-IGH) (Swerdlow et cols 2008). Estas alterações comuns a todas as formas de linfoma de Burkitt foram observadas também nos poucos casos primários de mama reportados (Ogawa et cols, 2005; Negahban et cols 2010).

■ ASSOCIAÇÃO COM PRÓTESES MAMÁRIAS

Várias publicações recentes vêm sugerindo uma possível associação entre o linfoma anaplásico de grandes células e implantes mamários. Existem relatos na literatura de 36 casos de linfomas primários de mama associados com implantes salinos e de silicone (Sahoo et cols, 2003; Roden et cols 2008; Roden et cols 2008; Fritzsche et cols 2006; Olack et cols 2007; Newman et cols 2008; Wong et cols 2008; de Jong et cols 2008; Bishara et cols 2009; Farkash et cols 2009; Miranda et cols 2009; Mora et cols 2009; Alobeid et cols 2009). A grande maioria dos casos descritos (81%) corresponde a linfoma anaplásico de grandes células CD30+ ALK negativo, uma entidade rara que corresponde a menos de 10% dos LNH primários de mama. Embora o linfoma anaplásico de grandes células ALK negativo seja uma patologia de prognóstico ruim, os casos primários da mama associados a implantes parecem apresentar um curso indolente, com boa resposta ao tratamento e melhor sobrevida livre de doença, indicando uma biologia distinta. A idade de apresentação varia entre 34 e 59 anos com média de 46 anos, e o desenvolvimento da doença ocorre cerca de 3 a 7 anos com média de 5 anos após a cirurgia da mama (mamoplastia) (Roden et cols, 2008). Menos da metade das pacientes descritas foi submetida à reconstrução após tratamento cirúrgico de carcinoma ductal infiltrante de mama, os dados na literatura não associam

o tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia como fatores de risco.

A maioria das pacientes teve o quadro clínico inicial com seroma de difícil resolução e estadiamento IE. O diagnóstico foi estabelecido pela análise do líquido e acometimento do tecido ao redor dos implantes, contudo as próteses retiradas não exibiam extravasamento.

Não existe consenso quanto ao tratamento de escolha. A maior parte das pacientes recebeu quimioterapia com CHOP por 3 a 6 ciclos, seguido ou não de radioterapia. O mecanismo atribuído ao desenvolvimento do linfoma é incerto. Mesmo na ausência de ruptura dos implantes é descrito extravasamento microscópico do conteúdo. No caso dos implantes salinos o silicone das cápsulas parece ser o responsável pela reação inflamatória crônica local com ativação de células T e expansão clonal (Roden et cols, 2008). Não há relato de diferença na apresentação clínica em função do tipo de prótese.

Uma recente análise multidisciplinar de especialistas reafirmou que existe associação entre implantes mamários e linfoma anaplásico de grandes células, contudo, não houve consenso na determinação dos fatores de risco. No entanto, há recomendação de análise citológica nos casos de seroma de repetição que se desenvolvem cerca de 6 meses ou mais após a cirurgia reconstrutora. Além disso, ressalta a teoria de uma patologia de curso indolente e prognóstico favorável, com tratamento proposto de remoção da prótese e cápsula sem indicação de quimioterapia ou radioterapia adjuvante nos casos confinados à cápsula (Kim et cols 2011).

■ TRATAMENTO

O tratamento dos LPM baseia-se nas recomendações para o tratamento de linfomas de outras localizações de acordo com o tipo histológico, estadiamento e características do paciente. Logo, linfomas de baixo grau podem ser tratados com excisão local e/ou radioterapia, enquanto linfomas de alto-grau (LDGCB e linfoma de Burkitt) devem ser tratados com quimioterapia associada ou não à radioterapia (Brogi et cols 1999). Nos casos relatados, o tipo de tratamento utilizado é variável, porém sempre envolve radioterapia ou quimioterapia. O tratamento com radioterapia em pacientes com doença estágio I (linfonodo negativo) demonstrou benefício em ganho de sobrevida e taxa de recorrência local, enquanto o tratamento com quimioterapia em pacientes com doença estágio II (linfonodo positivo) também demonstrou ganho de sobrevida global e sobrevida livre de progressão (Jennings et cols 2007). A mastectomia seja simples, radical modificada ou radical, não parece melhorar a sobrevida ou o risco de recorrência no tratamento no tratamento de LPM. Uma metanálise (Jennings et cols 2007) avaliou 465 pacientes tratados entre 1972 e 2005. 156 pacientes foram submetidos à mastectomia e 297 foram tratados sem cirurgia. Houve

uma tendência a pior sobrevida em 5 anos (45% contra 55%) no grupo de pacientes que foram tratados com mastectomia. Além disso, não houve diferença no risco de recorrência e o grupo tratado cirurgicamente fez menos uso de quimioterapia e/ou radioterapia, tratamentos que comprovadamente melhoram desfechos.

A radioterapia assegura um controle local em torno de 75% e deve incluir toda a mama e a axila ipsilateral. A dose recomendada é de 35-45Gy, fracionada em doses de 1,75-2Gy/dia. De Blasio et cols. relataram uma série de 14 pacientes com PBL em estágio inicial tratados com radioterapia exclusiva. A taxa de controle local foi 78%, houve 50% de recidivas à distância e a sobrevida global foi de 66% em 48 meses (DeBlasio et cols 1992).

A quimioterapia é útil tanto para o controle locorregional quanto para o controle de recidiva à distância (principalmente em pulmão, cérebro e fígado). É importante recordar que em 80% das recorrências a doença manifesta-se com falha à distância e os sítios mais frequentemente atingidos são os linfonodos (principalmente cervicais, supraclaviculares e inguinais) (Lektus et cols 2002).

Ryan et cols. publicaram os resultados de um estudo internacional retrospectivo que tratou 204 pacientes com LPM do tipo LDGCB entre 1980 e 2003. A idade média dos pacientes era 64 anos, a sobrevida mediana foi 8.0 anos e a mediana da sobrevida livre de progressão foi 5.5 anos. Não foi encontrado benefício com a realização de mastectomia, em oposição à realização de biópsia ou segmentectomia. Após um seguimento mediano de 5.5 anos, em 35% dos casos houve progressão de doença (16% recidiva locorregional, 5% no SNC e 14% em outros sítios extra-nodais). A conclusão dos autores é que a combinação de cirurgia conservadora, quimioterapia com regime contendo antraciclina e radioterapia produziram os melhores resultados na era pré-rituximabe (Ryan et cols 2008).

Um ensaio clínico prospectivo avaliou 96 pacientes com LPM de estágio inicial (Ann Arbor I ou II) (Aviles et cols 2005). Os pacientes foram alocados para receber radioterapia locorregional com dose total de 45 Gy, quimioterapia (CHOP-21x6) ou terapia combinada (CHOP-21x6 mais radioterapia com dose total de 30Gy). Tratamento cirúrgico não foi considerado como terapia inicial. Os pacientes que não tiveram resposta completa à radioterapia receberam tratamento quimioterápico. Nos pacientes que falharam à quimioterapia, radioterapia foi empregada na dose de 45Gy. Nos casos de recidiva à distância, os pacientes foram tratados com esquema quimioterápico de resgate. Resposta completa (RC) foi observada em 20 dos 30 pacientes tratados com radioterapia, em 19 dos 32 pacientes tratados com quimioterapia, e em 30 dos 34 pacientes submetidos a tratamento combinado ($p<0.01$). A sobrevida livre de progressão (SLP) em 10 anos foi de 50%, 57% e 83%, respectivamente ($p<0.01$).

A sobrevida global em 10 anos foi de 50%, 50% e 76%, respectivamente ($p < 0.01$). O sítio de recidiva mais comum foi o SNC. Nestes casos, o tratamento foi realizado com methotrexate em altas doses (6g/m^2) a cada 28 dias por pelo menos quatro ciclos. Pacientes com recidiva fora do SNC foram tratados com quimioterapia de resgate e encaminhados para transplante de medula óssea autólogo. Houve resposta ao tratamento de segunda linha em 6 dos 11 pacientes com doença em SNC e em 8 dos 12 pacientes com doença fora do SNC. Todos os pacientes com doença no SNC evoluíram a óbito por progressão de doença. Os mesmos autores publicaram um estudo prospectivo não-controlado avaliando o impacto do rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) e um regime quimioterápico de dose densa (R-CEOP-14). Não houve diferença nas taxas de RC (87%) e SLP (63%) quando comparadas aos resultados do estudo anterior (Aviles et cols 2007).

Linfomas primários de mama com tipos histológicos indolentes, representados por linfoma folicular (LF) e linfoma de zona marginal (LZM), foram estudados em uma série com 60 pacientes tratados entre 1980 e 2003 (Martinelli et cols 2009). O estadiamento era IE ou IIE em 57 pacientes e IVE em três pacientes por envolvimento mamário bilateral. Por ser uma série histórica, não foi possível uma avaliação comparativa entre as estratégias terapêuticas Cirurgia, quimioterapia e radioterapia (isolada ou em combinação) foram utilizadas em 67%, 42% e 52% dos casos, respectivamente. Como esperado, as taxas de resposta e resposta completa foram muito altas, 98% e 93%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão foi de 56% para LZM e 49% para LF. As recidivas foram mais comumente à distância (18 dos 23 casos), e não houve nenhuma recidiva em áreas irradiadas. Recomendamos que pacientes com LPM com histologia indolente e estágio IE (sem comprometimento linfonodal) sejam tratados com radioterapia local exclusiva (Rajendran et cols 2008). Uma exceção seria o caso de paciente muito jovem, em quem o risco de câncer de mama após a irradiação tornar-se-ia uma preocupação. Não há benefício documentado para tratamento adjuvante com rituximabe ou quimioterapia em linfoma indolente extra-nodal estágio IE (92). Doença estágio IIE (com comprometimento linfonodal) e doença avançada são geralmente tratados com quimioterapia, monoterapia com rituximabe (Conconi et cols 2003), ou observação (Advani, Rosenberg, Horning 2004), de acordo com a sintomatologia e características dos pacientes. Em pacientes selecionados com estágio IIE sem doença bulky e comprometimento de quadrante externo e linfonodos axilares ipsilaterais podem ser tratados com radioterapia exclusiva.

Linfomas agressivos, como o LDGCB, são tratados com quimioterapia sistêmica. A estratégia terapêutica deve ser estratificada de acordo com idade, índices prognósticos e

possibilidade de utilização de tratamentos com intensificação de dose. Em casos com grande volume tumoral, são necessárias precauções para evitar síndrome de lise tumoral. Reduções de dose por toxicidade hematológica devem ser evitadas. Neutropenia febril justifica o uso profilático de fatores de crescimento hematopoiético em pacientes tratados com intuito curativo (Tilly 2010). O tratamento recomendado é o uso de seis a oito ciclos de quimioterapia com combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP).

O desenvolvimento das chamadas drogas-alvo obteve grande sucesso no tratamento dos linfomas agressivos. Inicialmente estudado em linfoma indolente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe vem demonstrando benefício no tratamento de linfomas agressivos, tanto em jovens quanto na população idosa, quando associado à quimioterapia padrão (Fisher et cols 2005).

A adição do rituximabe demonstrou estar relacionada com importante melhora nos desfechos no tratamento de pacientes com LDGCB em diversos sítios (Pfreundschuh et cols 2006). Entretanto, a população de pacientes com LPM não foi representada nos estudos avaliando adição de rituximabe, e não deve ser automaticamente assumido que os mesmos benefícios serão vistos nesta rara forma de LDGCB. Por isto, é importante que futuros estudos prospectivos em pacientes com LPM incorporem rituximabe para avaliar qual o impacto no tratamento desta patologia (Ryan et cols 2008). No tratamento de resgate, o principal fator prognóstico em pacientes candidatos a terapia de resgate é a sensibilidade à quimioterapia. Pacientes que são refratários ao tratamento de primeira linha têm pior prognóstico em relação àqueles que atingem remissão completa e então apresentam recaída. É recomendado que os pacientes com recaída de doença sejam submetidos à nova biópsia, uma vez que pode-se tratar de doença indolente. Para pacientes idosos, com doença extensa e PS ruim, o tratamento paliativo pode ser ideal, incluindo radioterapia e agentes quimioterápicos isolados, incluindo vincristina, citarabina, alquilantes, antracíclicos e o anticorpo monoclonal rituximabe. Entretanto, a maioria dos pacientes refratários ou em recaída são submetidos a tratamento de segunda linha com combinação de quimioterápicos. Aqueles que apresentam sensibilidade ao tratamento de segunda linha são candidatos a quimioterapia de altas doses seguido de transplante de medula óssea (TMO) autólogo (Fisher et cols 2005).

O papel da profilaxia para SNC no LDGCB primário de mama é controverso. Não existe evidência baseada em estudos prospectivos para esta população. Séries de caso relataram uma alta incidência de recidiva em SNC, estimada entre 12 a 27% (Liu et cols 2005). Este risco pode estar superestimado pela inclusão de pacientes com linfoma de Burkitt em algumas séries. Entretanto, devido à alta taxa de recorrência no SNC e a potencial gravidade desta

complicação, a maioria dos autores recomenda profilaxia com quimioterapia intratecal (Hill et cols 2006).

■ PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com LPM depende de uma série de fatores prognósticos, como os avaliados no escore do sistema IPI. A sobrevida em 5 anos relatada nos estudos varia entre 50 a 82% (Ryan et cols 2008; Wong et cols 2002; Jeanneret-Sozzi et cols 2008; Ha et cols 1998; Huang et cols 2004).

Na série publicada com a experiência da Mayo Clinic, o único fator prognóstico com significância estatística foi o comprometimento linfonodal. Os pacientes com doença estágio I tiveram sobrevida global em 5 anos de 83%, comparado com 20% nos pacientes estágio II (Wong et cols 2002). Esse dado foi confirmado em um estudo publicado por Jennings e col., que demonstrou que a presença de comprometimento axilar é o fator isolado mais associado com a sobrevida (Jennings et cols 2007). Outros estudos obtiveram como fatores prognósticos estatisticamente significantes o estado clínico medido pelo PS ECOG, os níveis séricos de LDH (Ganjoo et cols 2007). Apesar de não terem sido avaliados nas maiores séries publicadas, taxas de sobrevida mais baixas também são encontradas em pacientes com menos de 40 anos, subtipos histológicos mais agressivos (como o linfoma de Burkitt) e doença bilateral (Jung et cols 2010; Savvari et cols 2010).

■ CONCLUSÃO

O linfoma primário da mama é uma doença rara e, por isso, a maioria dos estudos são séries com pequeno número de pacientes, que descrevem a experiência de uma instituição, e são tipicamente retrospectivos. O subtipo histológico predominante é do LDGCB (com fenótipo de células B não-CG), seguido pelo LZM e LF. A sua raridade ainda não permitiu a padronização da terapêutica mais apropriada, mas acredita-se que a quimioterapia seguida de radioterapia da área envolvida são necessárias, enquanto a cirurgia radical deve ser abandonada. A utilização de novas estratégias terapêuticas, principalmente o uso de rituximabe, merece avaliação em estudos prospectivos. O prognóstico está diretamente relacionado ao comprometimento linfonodal e ao número de fatores de risco.

■ REFERÊNCIAS

- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1454-9
- Aguilera NS, Tavassoli FA, Chu W, et al. T-cell lymphoma presenting in the breast: a histologic, immunophenotypic and molecular genetic study of four cases. *Mod Pathol* 2000; 13:599-605
- Alobeid B, Sevilla DW, El-Tamer MB, et al. Aggressive presentation of breast implant-associated ALK-1 negative anaplastic large cell lymphoma with bilateral axillary lymph node involvement. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(5): 831-3
- Anania G, Baccarani U, Risaliti A, et al. Primary non-Hodgkin's T-cell lymphoma of the breast. *Eur J Surg* 1997; 163: 633-5
- Anne N, Pallapothu R. Lymphoma of the breast: a mimic of inflammatory breast cancer. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 125.
- Aozasa K, Ohsawa M, Saeki K, et al. Malignant lymphoma of the breast. Immunologic type and association with lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 699-704
- Arber DA, Simpson JF, Weiss LM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the breast. *Am J Surg Pathol* 1994, 18: 288-95
- Arlen M, Freiman JJ, Ionescu M. Infiltrating ductal carcinoma of the breast associated with primary breast lymphoma. *J Cancer* 2011; 2: 186-92
- Aviles A, Castaneda C, Neri N, et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 1147-8
- Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; 69: 256-60
- Bierman PJ, Villanueva ML, Armitage JO et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a distinct entity? *Ann Oncol* 2008; 19(2): 201-2
- Bishara MR, Ross C, Sur M, et al. Primary anaplastic large cell lymphoma of the breast arising in reconstruction mammoplasty capsule of saline filled breast implant after radical mastectomy for breast cancer: an unusual case presentation. *Diagn Pathol* 2009; 4:11
- Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, et al. Breast lymphomas: a clinic pathologic review. *Hum Pathol* 1993, 24: 274-8
- Broggi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol* 1999; 26: 357-64
- Carbone A, Volpe R, Tirelli U, et al. Primary lymphoblastic lymphoma of the breast. *Clin Oncol* 1982; 8:367-73
- Carbone A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: an aggressive subgroup with nongerminal center B-cell-like phenotype. *Am J Hematol* 2009; 84(3): 129-30
- Cohen Y, Goldenberg N, Kasis S, et al. Primary breast lymphoma. *Harefuah* 1993; 125: 24-6
- Conconi A, Martinelli G, Thie'blemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003; 102: 2741-5
- Dao AH, Adkins RB Jr, Glick AD. Malignant lymphoma of the breast: a review of 13 cases. *Am Surg* 1992; 58: 792-6
- de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300(17): 2030-5
- DeBlasio D, McCormick B, et al: Definitive irradiation for localized non-Hodgkin's lymphoma of breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 17: 843-6
- Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, et al. Lymphomas of the breast : primary and secondary involvement. *Cancer* 2002; 94: 6
- Farinha P, André S, Cabeçadas J, et al. High frequency of MALT lymphoma in a series of 14 cases of primary breast lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002, 10: 115-20
- Farkash EA, Ferry JA, Harris NL, et al. Rare lymphoid malignancies of the breast: a report of two cases illustrating potential diagnostic pitfalls. *J Hematop* 2009 20; 2(4): 237-44
- Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Seventh Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 41: 1957-97
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2011; 86(9): 768-75
- Fritzsche FR, Pahl S, Petersen I, et al. Anaplastic large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the breast in periprosthetic localisation 32 years after treatment for primary breast cancer-a case report. *Virchows Arch* 2006; 449(5): 561-4
- Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, et al. Non-Hodgkin Lymphoma of the Breast. *Cancer* 2007; 110 (1): 25-30
- Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk. Lymph* 2003; 44; S13-S20

30. Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, et al. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1173-8
31. Giardini R, Piccolo C, Rilke F. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. *Cancer* 1992; 69: 725-35
32. Gopal S, Awasthi S, Elghetany MT. Bilateral breast MALT lymphoma: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2000; 79(2):86-9
33. Gualco G, Chioato L, Harrington WJ Jr, et al. Primary and secondary T-cell lymphomas of the breast: clinico-pathologic features of 11 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17(4): 301-6
34. Gupta D, Shidham V, Zemba-Palko V, et al. Primary bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast with atypical ductal hyperplasia and localized amyloidosis. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(8):1233-6
35. Ha CS, Dubey P, Goyal LK, Hess M, Cabanillas F, Cox JD: Localized primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 376-80
36. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev* 2006; 20 (6): 319-32
37. Huang DZ, He XH, Yang S, et al. Clinical and pathological analysis of 15 cases of primary breast lymphoma. *Ai Zheng* 2004; 23: 939-42
38. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, et al. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer* 1990; 66: 2602-11
39. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, et al. Primary breast lymphoma: Patient profile, outcome and prognostic factors. *BMC Cancer* 2008; 8: 86-93
40. Jennings WC, Baker RS, Murray SS, et al. Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg* 2007; 245: 784-9
41. Jeon HJ, Akagi T, Hoshida Y, et al. Primary non-Hodgkin 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: 2451-9
42. João C, Farinha P, Da Silva MG, et al. Cytogenetic abnormalities in MALT lymphomas and their precursor lesions from different organs. A fluorescence in situ hybridization (FISH) study. *Histopathology* 2007; 50: 217-24
43. Joks M, Mysliwiec K, Lewadoski K. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci* 2011; 7(1): 27-33
44. Julen O, Dellacasa I, Pelte MP, et al. Primary breast lymphomas. *Rare Tumours* 2009; 1: e14
45. Jung IY, Byung JC, Ja SB, et al. Bilateral primary breast lymphoma. *Chin Med J* 2010; 123 (11): 1482-4
46. Kim B, Roth C, Young VL, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(3): 629-39
47. Kim SH, Ezekiel MP, Kim RY. Primary lymphoma of the breast: breast mass as an initial symptom. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 381-3
48. Ko YH, Lee JDL. Peripheral T-cell lymphomas. *J Korean Med Sci* 1991; 6: 329-37
49. Kosaka M, Tsuchihashi N, Takishita M, et al. Primary adult T-cell lymphoma of the breast. *Acta Haematol* 1992; 87: 202-5
50. Lands RH. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Tenn Med* 1998; 91: 283
51. Lektus JB, Peralta OM, Ivanova G, et al. Linfoma primário de la mama. *Rev Chil Obst Ginec* 2002; 67 (2): 148-52
52. Li S, Lee AK. Silicone implant and primary breast ALK1-negative anaplastic large cell lymphoma, fact or fiction? *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 3(1): 117-27
53. Lin Y, Govindan R, Hess JL. Malignant hematopoietic breast tumors. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:177-86
54. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630-6
55. Liu M, Chang-yao H, Ai-yih W et al. Primary breast lymphoma: A pooled analysis of prognostic factors and survival in 93 cases. *Ann Saudi Med* 2005; 25(4): 288-93
56. Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 995-1007
57. Lyou CY, Yang SK, Choe DH, et al. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clin Imaging* 2007; 31: 234-8
58. Martinelli G, Ryan G, Seymour JF, et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2009; 20: 1993-9
59. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL. Breast lymphoma: a B-cell spectrum including low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 :574-87
60. Miranda RN, Lin L, Talwalkar SS, et al. Anaplastic large cell lymphoma involving the breast: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(9): 1383-90
61. Mora P, Melo AC, Amorim GLS, Scheliga AA. Primary T-cell Anaplastic Lymphoma Associated to a Breast Implant: Case Report. *Haematologica* 2009; 94: 658-9 (Abstract #1723).
62. Negahban S, Ahmadi N, Oryan A, et al. Primary bilateral Burkitt lymphoma of the lactating breast: a case report and review of the literature. *Mol Diagn Ther* 2010; 14(4): 243-50
63. Newman MK, Zimmel NJ, Bandak AZ, et al. Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast implants: a case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61(7): 822-5
64. Ogawa T, Mizutani M, Yabana T, et al. A Case of Burkitt's Lymphoma Involving Both Breasts. *Breast Cancer* 2005; 12(3): 234-7
65. Olack B, Gupta R, Brooks GS. Anaplastic large cell lymphoma arising in a saline breast implant capsule after tissue expander breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007; 59(1): 56-7
66. Pettinato G, Manivel JC, Petrella G, et al. Primary multilobated T-cell lymphoma of the breast diagnosed by fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1991; 35: 294-9
67. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91
68. Pillay P, Chetty R. Anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 1999;7:171-4.
69. Pinheiro RF, Colleoni GW, Baiocchi OC, et al. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 149-151
70. Prévot S, Hugol D, Le Tourneau A, et al. Primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the breast. Anatomopathologic diagnosis of 14 cases. *Bull Cancer* 1990; 77: 123-36
71. Quilon JM, Gaskin TA, Ludwig AS, et al. Collision tumor: invasive ductal carcinoma in association with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in the same breast. *South Med J* 2006; 99(2):164-7
72. Rajendran RR, Palazzo JP, Schwartz GF, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the breast. *Clinical Breast Cancer* 2008; 8 (2): 187-8
73. Rathod J, Taori K, Disawal A, et al. A rare case of male primary breast lymphoma. *J Breast Cancer* 2011; 14(4): 333-6
74. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* 2008; 21(4): 455-63
75. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 233-41
76. Sahoo S, Rosen PP, Feddersen RM, et al. Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(3): e115-8
77. Santra A, Kumar R, Reddy R, et al. FDG PET-CT in the management of primary breast lymphoma. *Clin Nucl Med* 2009; 34 (12): 848-53

78. Savvari P, Matsouka C, Barbaroussi D. Burkitt's lymphoma in pregnancy with bilateral breast involvement. *Onkologie* 2010; 33(8):461-4
79. Schreuder MI, Hoeve MA, Hebeda KM et al. Mutual exclusion of t(11;18)(q21;q21) and numerical chromosomal aberrations in the development of different types of primary gastric lymphomas. *Br J Haematol* 2003; 123: 590-9
80. Smith MR, Brustein S, Straus DJ. Localized non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Cancer* 1987; 59:351-4
81. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J et al. t(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2334-9
82. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004; 18: 1722-6
83. Sung DW, Lim JW, Yoon Y, et al. Primary breast lymphoma. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 210-3
84. Susnik B, Jordi Rowe J, Redlich PN, et al. A unique collision tumor in breast: invasive ductal carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(1): 99-101
85. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008
86. Tan PH, Sng ITY. Breast lymphoma - a pathologic study of 14 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 783-90
87. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5: v172-4
88. Topalovski M, Cristan D, Mattson JC. Lymphoma of the breast: a clinicopathologic study of primary and secondary cases. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:1208-18
89. Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Am J Hematol* 2009; 84(3):133-9
90. Vasei M, Kumar PV, Malekhosseini SA, et al. Primary T-cell lymphoma of the breast with lymphoepithelial lesion. *APMIS* 1997;105: 445-8
91. Vianello F, Sgarabotto D, Stefani PM, et al. Primary breast lymphoma. *Forum (Genova)* 1998; 8: 188-95
92. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705-1712.
93. Wong AK, Lopategui J, Clancy S, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with a breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(8): 1265-8
94. Wong WW, Schild SE, Halyard MY, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience. *J Surg Oncol* 2002; 80(1):19-25
95. Yi JI, Chae BJ, Bae JS, et al. Bilateral primary breast lymphoma. *Chin Med J* 2010;123(11):1482-4
96. Yoshida S, Nakamura N, Sasaki Y, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype. *Mod Pathol* 2005;18(3): 398-405
97. Zack JR, Trevisan SG, Gupta M. Primary breast lymphoma originating in a benign intramammary lymph node. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 177-8.
98. Zucca E, Bertoni F, Stathis A, Cavalli F. Marginal zone lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 883-901
99. Zucca E, Cavalli F. Extranodal lymphomas. *Ann Oncol* 2000;11:S219-222