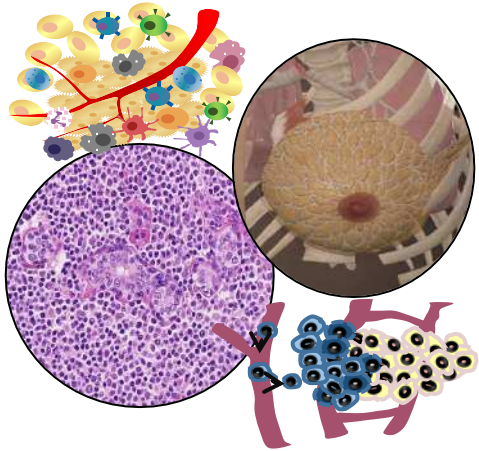




Linfocitos en la mama: TILs (linfocitos infiltrantes de tumor) y otros. Revisión de imagen de lesiones mamarias con infiltrado linfocitario con correlación radiopatológica.

Rosa M Lorente Ramos¹, Javier Azpeitia Armán¹, Soledad Alonso García², Lina María Caballero Ubaque¹, Lorena Melian Iribar¹, Miguel León García¹, Anahí Fabiola Arias Nigáñez¹.

¹UCR de la CAM. Hospital Universitario Infanta Leonor;

²Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor

Objetivo docente

- Revisar las **diferentes lesiones mamarias que contienen linfocitos.**
 - Describir las características de los **linfomas mamarios.**
 - Analizar el **concepto de TILs** (*tumor infiltrating lymphocytes*, linfocitos infiltrantes de tumor) **en los tumores mamarios.**
 - Ilustrar los **hallazgos de imagen en distintas modalidades** (CEM, ecografía, RM) con **correlación anatomopatológica.**
 - Destacar las **dificultades diagnósticas y los principales diagnósticos diferenciales.**
-

Tabla de contenidos

01	• Introducción. Linfocitos en la mama.
02	• Lesiones mamarias que contienen linfocitos.
03	• TILs (linfocitos infiltrantes de tumor).
04	• Linfoma de mama:
04.1	• Linfomas primarios de mama.
04.2	• Linfomas secundarios de mama.
04.3	• Linfoma de células grandes asociado a prótesis.
05	• Cáncer medular.
06	• Mastitis linfocitaria /mastopatía diabética.
07	• Resumen.
08	• Bibliografía.

Introducción. Linfocitos en la mama.

Linfocitos normales:

- Linfáticos mamarios/Linfocitos circulantes: células de defensa en infecciones.
- Ganglios intramamarios.

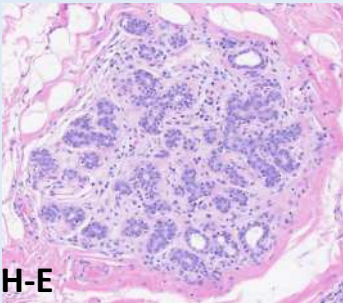
Linfocitos activados:

- Autoinmunidad: la mama se comporta como parte del sistema inmune mucoso con desarrollo de tejido linfoide en enfermedades autoinmunes, diabetes, patología tiroidea.
- Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)

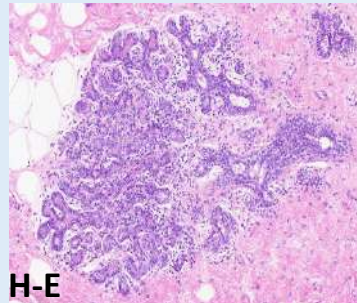
Linfocitos atípicos:

- Linfoma

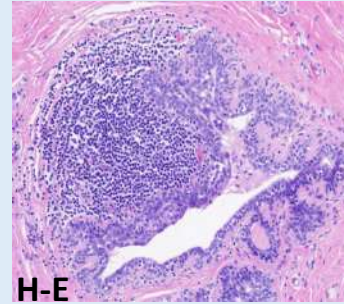
Unidad lobulillar normal. Linfocitos escasos aislados



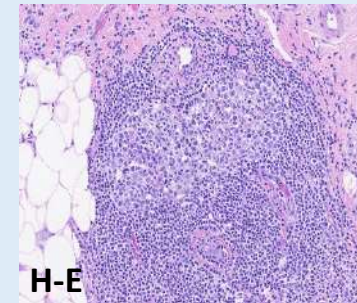
Unidad lobulillar normal. Linfocitos en respuesta inflamatoria leve



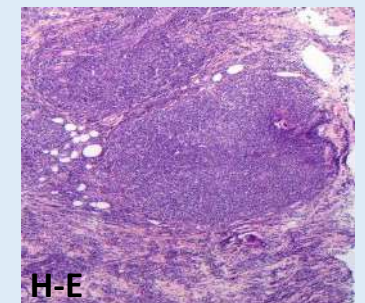
Respuesta inflamatoria. Linfocitos rodeando ducto dilatado



TILs. Linfocitos infiltrando un tumor

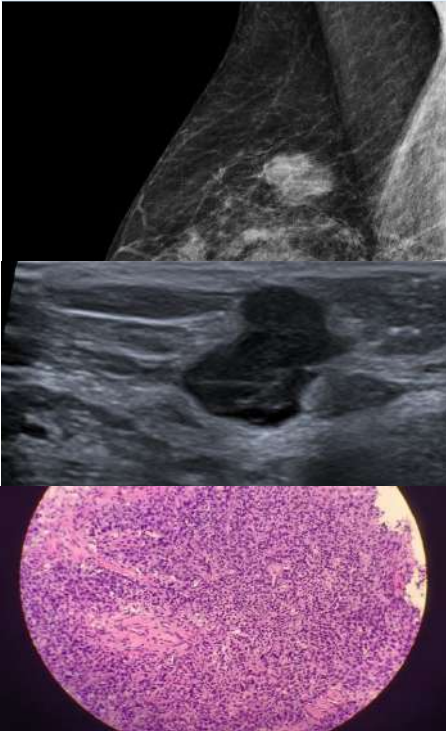


Linfoma



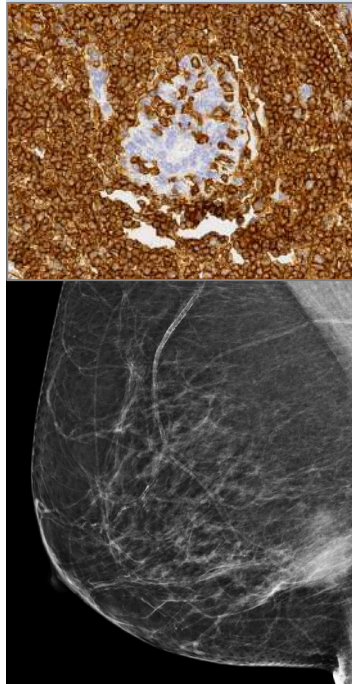
Lesiones mamarias con linfocitos.

TILs (linfocitos infiltrantes de tumor)

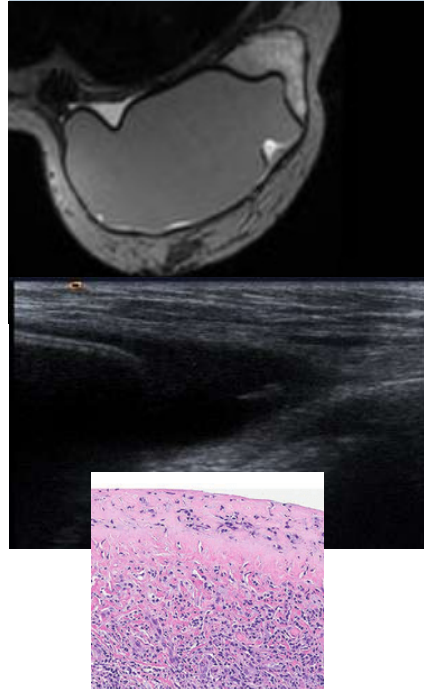


Linfoma:

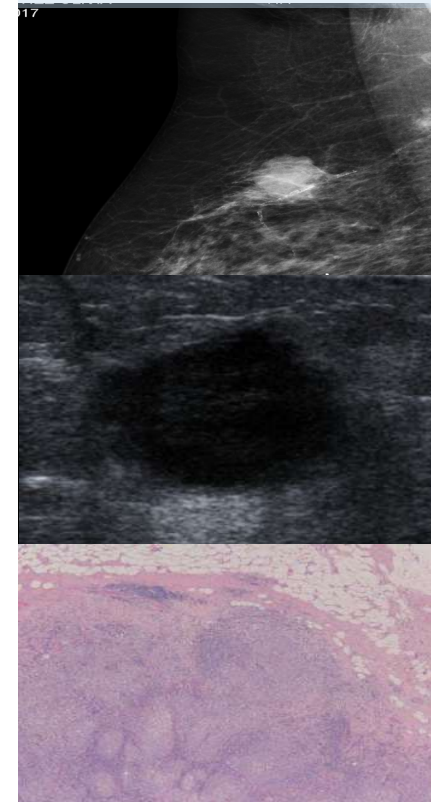
- Primario y secundario



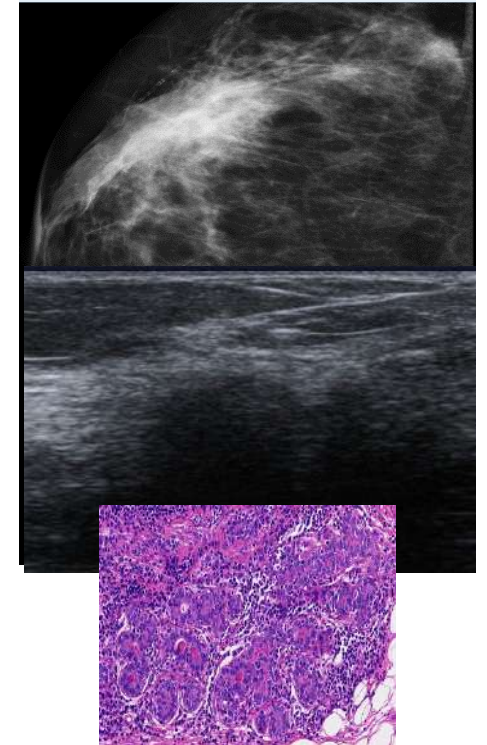
- Asociado a prótesis.



Cáncer medular.



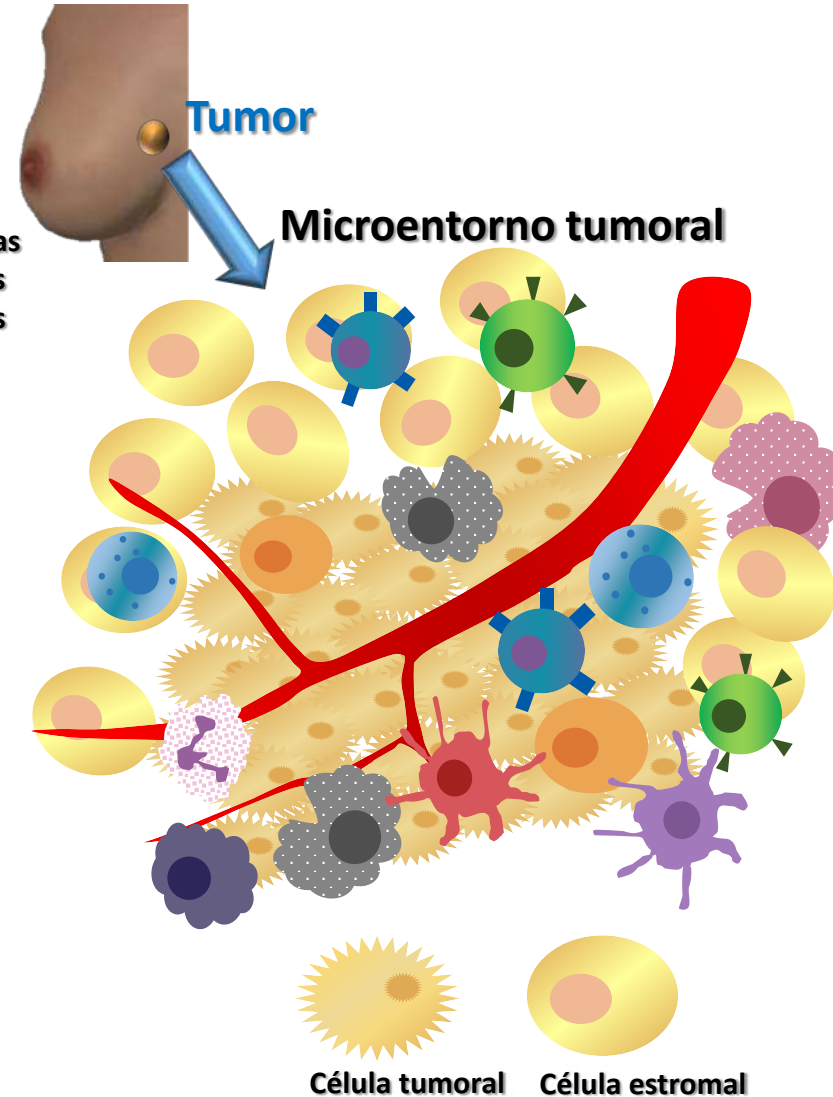
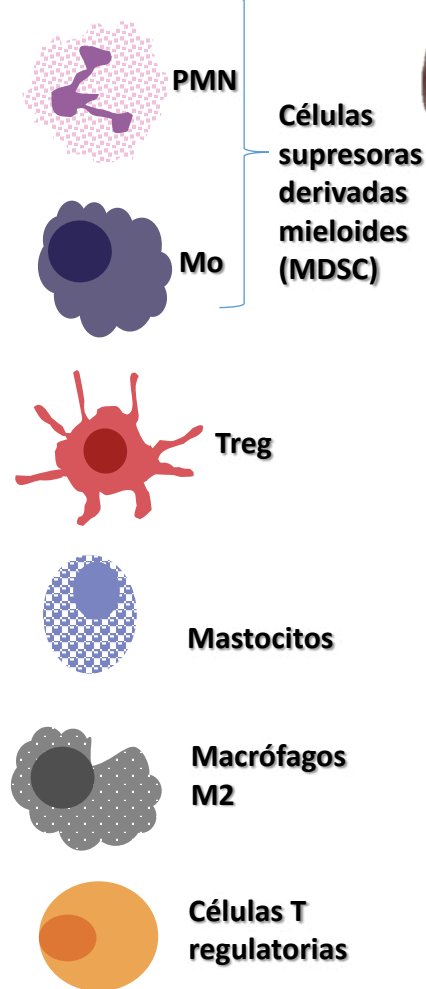
Mastitis linfocitaria/mastopatía diabética



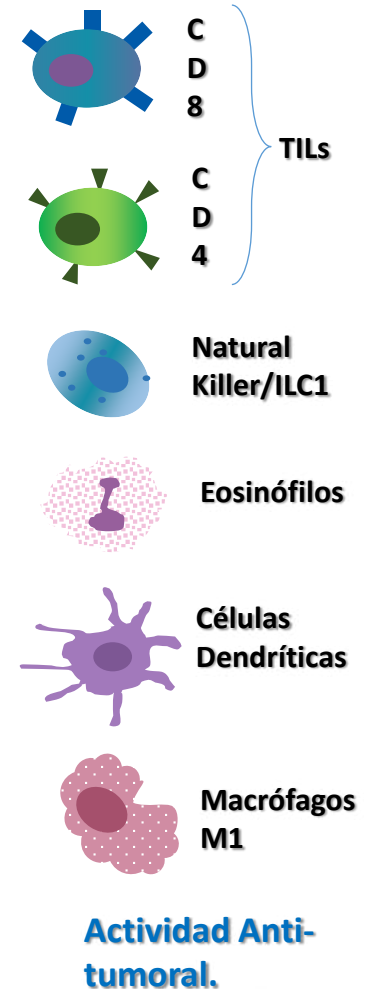
Microentorno tumoral. TILs.

- El **microentorno o microambiente tumoral** consiste en una mezcla de células tumorales y otros componentes celulares y extracelulares, con múltiples células inmunes.
- Una parte importante de las células inmunes del microentorno tumoral son **Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)** que consisten en **células T, B, y NK**.
- Esta población tiene alta reactividad contra el componente tumoral. Pueden ser una forma de **resistencia del huésped contra el tumor**.

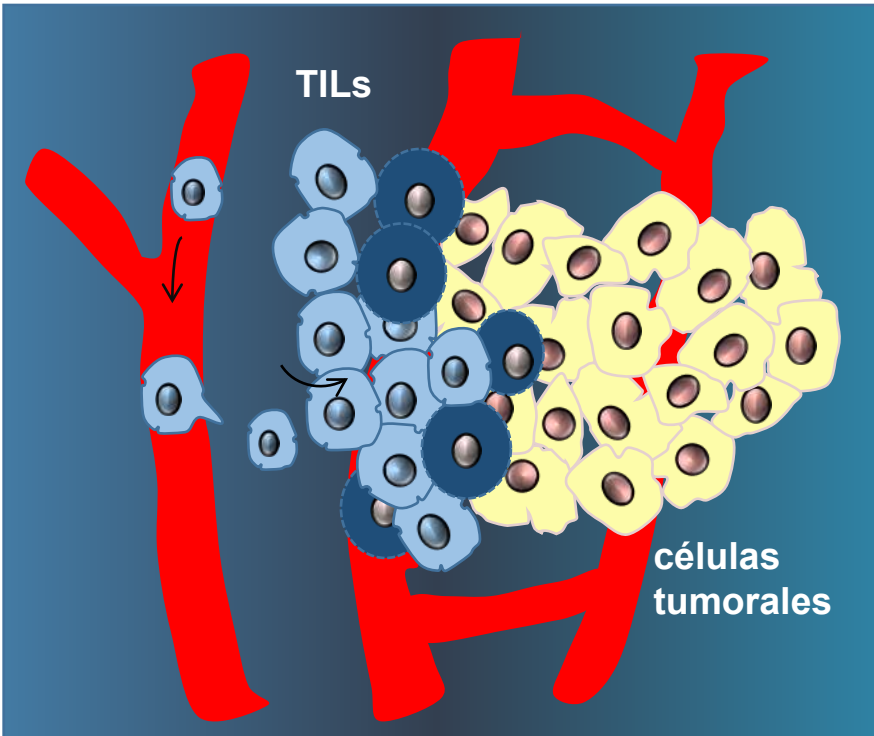
Células Inmunosupresoras



Células inmunoestimulantes



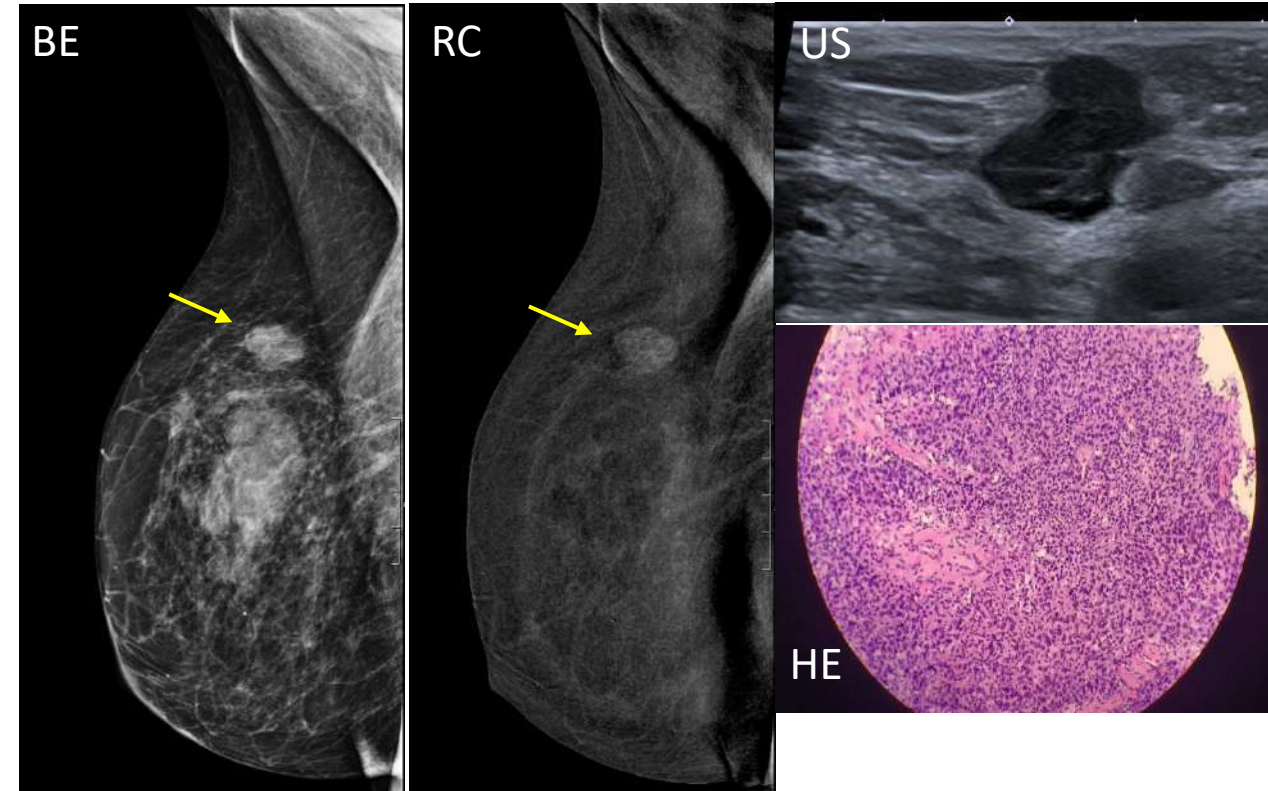
Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs).



- Los **Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)** son células del sistema inmune que aparecen alrededor de las células tumorales.
- En los tumores mamarios son **células T, la mayoría CD4 y CD8**. Los aumentos en la densidad de TILs aumentan sobre todo CD8, lo que indica respuesta citotóxica, probablemente representan la respuesta del huésped al tumor .
- Los linfocitos aparecen **en tumores primarios, ganglios linfáticos y metástasis**. Son **más frecuentes en tumores triple negativos**, seguido por HER2 positivos y menos frecuentes en cánceres luminales
- La **respuesta a ciertos tratamientos varía** dependiendo del porcentaje de TILs, mejorando la respuesta en algunos tipos de cáncer.

TILs como biomarcador.

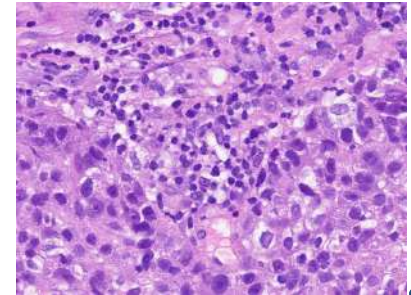
- Los **TILs** tienen **implicación en la respuesta a tratamiento y el pronóstico**:
 - Los niveles de TILs son un **biomarcador pronóstico** para predicción de resultados en subtipo **triple negativo y HER2**.
 - Pacientes con **densidad alta de TiLs tienen mejor supervivencia** libre de enfermedad, libre de enfermedad a distancia y supervivencia global.
 - Los TILs pueden ayudar a **decidir el tratamiento** con un fármaco o su duración dependiendo de la respuesta esperada.



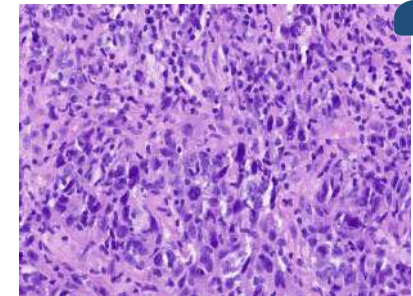
Mujer de 65 años. Cáncer de mama Her2 positivo. Masa con bordes circunscritos (flechas). US. Masa con bordes circunscritos, hipoeoica. HE: tumor con abundantes TILS

Medición de TILs

- La densidad de la infiltración de TILs se evalúa mediante anatomía patológica (histología).
- El método emplea cortes standard de **hematoxilina-eosina (H&E)** de muestras de cáncer de mama.
- La **limitación es la distribución de TILs no homogénea** dentro del tumor que se representa parcialmente en muestras de biopsia. Cuando la densidad de TILs es diferente en cada muestra de un tumor se calcula una media de los diferentes campos.
- Los tumores se dividen en **tumores con predominio de linfocitos/ sin predominio de linfocitos**.
- **Densidad alta de TILs** se considera generalmente **más de 50%** del área estromal.



Densidad moderada
de TILs



Densidad alta de TILs



Reto futuro. Radiología en la medición de TILs.

- Múltiples estudios evalúan la **utilidad de los estudios de imagen en la medición de TILs**:
 - **Mamografía**. Búsqueda de correlación entre características radiómicas y niveles de TILs
 - **Ecografía**. Forma ovalada o redonda, bordes circunscritos o microlobulados podrían predecir niveles de TILs.
 - **RM**
 - Morfología: bordes circunscritos y realce homogéneo
 - Realce parenquimatoso de fondo y pico de relace
 - Coeficiente de diffusion aparente (**ADC**)
 - **Radiómica**. Características de RM: el **Radiomics TILs score** (Rad-TILs score)
 - **PET TC**. La captación de ^{18}F -FDG es mayor al aumentar la densidad de TILs, y puede correlacionarse con valores mayores de SUVmax.

Linfoma mamario.

Origen

- La mama se comporta como parte del sistema inmune
- Linfáticos intraparenquimatosos o ganglios intramarios

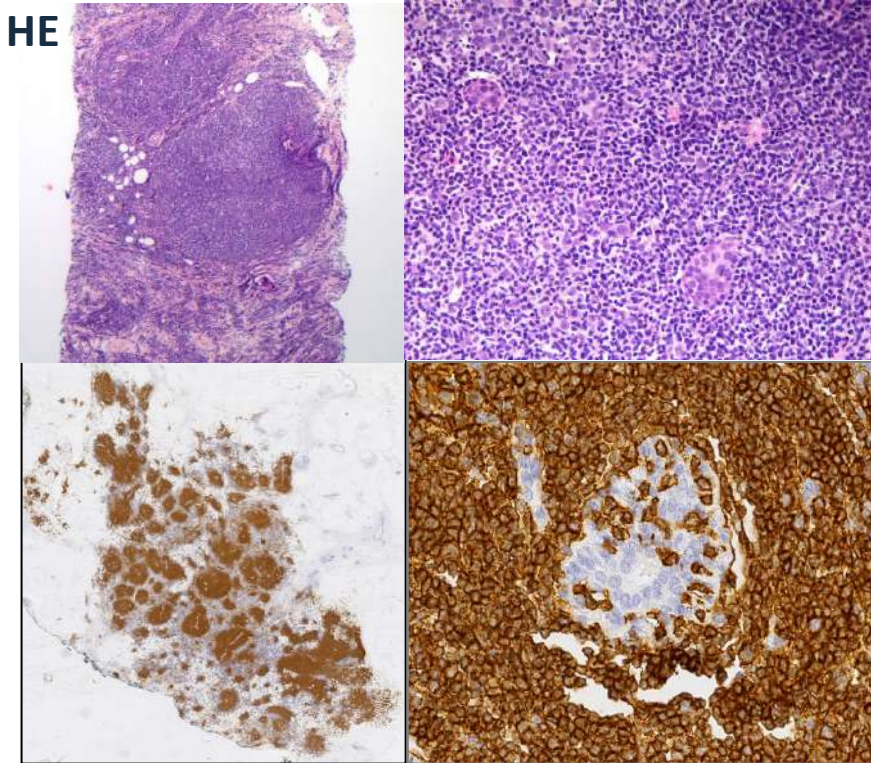
Presentación clínica

- Masa palpable
- Más raro engrosamiento difuso de la piel, induración y edema
- Linfoma de Burkitt: diseminación bilateral rápida
- Son infrecuentes los síntomas B (fiebre y sudoración nocturna)

Dificultades diagnósticas

- **Imagen:** similar al cáncer de mama
- **AP:** similar a ciertos tipos de cáncer de mama (carcinoma medular) y lesiones benignas (mastitis)

HE



Cd 20+ indica linfoma

Tipos de linfoma mamario.

Linfoma primario de mama.

Linfoma confinado a una o ambas mamas y/o ganglios linfáticos regionales, en ausencia de historia previa de linfoma.

Es una enfermedad del parénquima mamario,

-**Predominantemente linfoma de células B** (65–90%). Aunque el linfoma primario puede ser de cualquier tipo, los tres tipos histológicos más frecuentes son:

- Linfoma difuso de células grandes B (40-73%),
- Linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas) (9-25%),
- Linfoma folicular (13-19%)

-**Tipo específico:** linfoma anaplásico de células grandes asociado a prótesis (linfoma de células T) (2%)

-**Linfoma Burkitt** más infrecuente.

Linfoma secundario de mama.

Linfomas sistémicos con afectación de la mama.

Masa o síntomas en la mama o durante la estadificación en un paciente con afectación por linfoma sistémico.

(Clasificación de Tumores de la OMS. 2019. Clasificación de linfomas.)

Linfoma mamario. Hallazgos en imagen.

Similar en linfomas primarios y secundarios.

Mamografía.

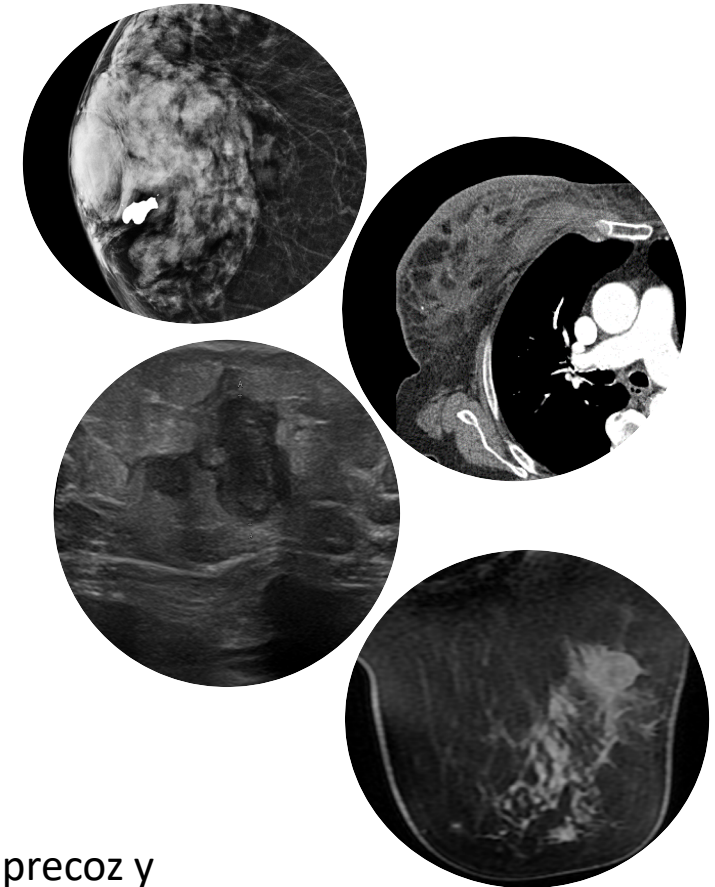
- Masa única redonda u oval con bordes generalmente circunscritos o menos frecuentemente espiculados o irregulares.
- Distorsión arquitectural o asimetría focal.
- Aumento de densidad focal o difusa con o sin aumento de tamaño de la mama y engrosamiento de la piel (en lesiones de alto grado)

Ecografía.

- Masas redondas hipoecoicas a veces con bordes irregulares, o a veces hiperecogénicas.

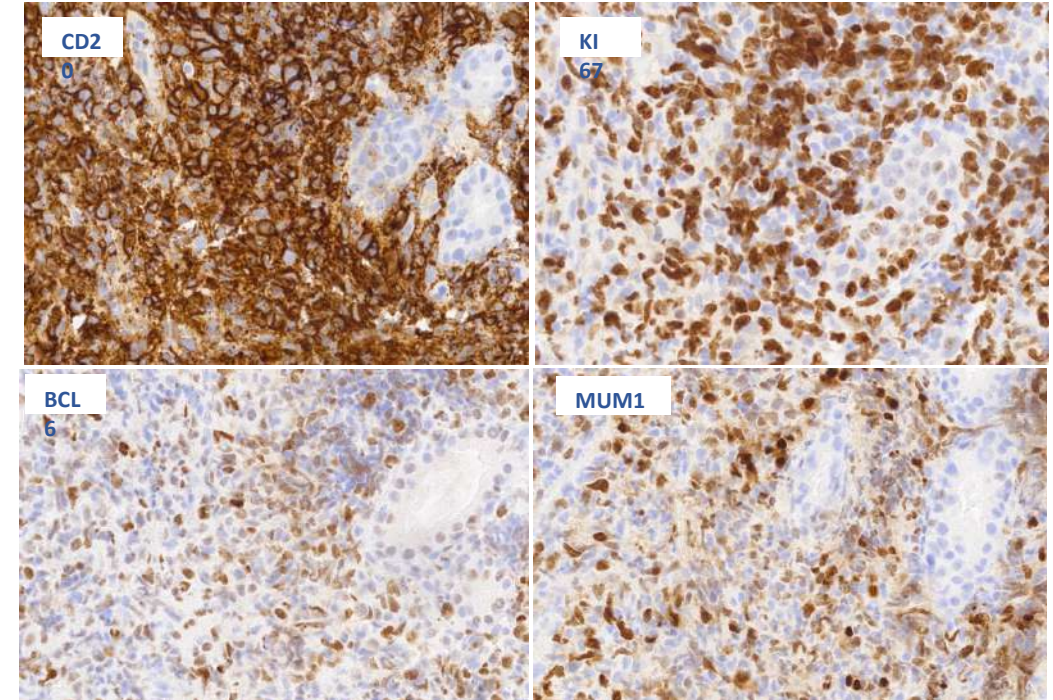
RM.

- T2 masas hiperintensas, T1 isointensas.
- Patrones de realce por contraste generalmente homogéneos con curvas de realce precoz y diferentes comportamientos en fase más tardía.



Linfoma mamario primario. Linfoma difuso de células B grandes

- El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el **linfoma primario de mama más frecuente**. También el DLBCL sistémico puede afectar a la mama.
- Es una proliferación neoplásica difusa de linfocitos grandes.
- **Más frecuentemente afecta solo la mama**, a veces también con adenopatías axilares homolaterales.
- **Presentación clínica:** la mayoría **masa indolora palpable o detectada en mamografía de cribado**. Raro eritema, edema, o retracción cutánea.



CD 20 + marcador de células B.
KI67 marcador de proliferación.
BCL6 centro germinal.
MUM1 fenotipo activado

Linfoma mamario primario. Linfoma difuso de células B grandes.

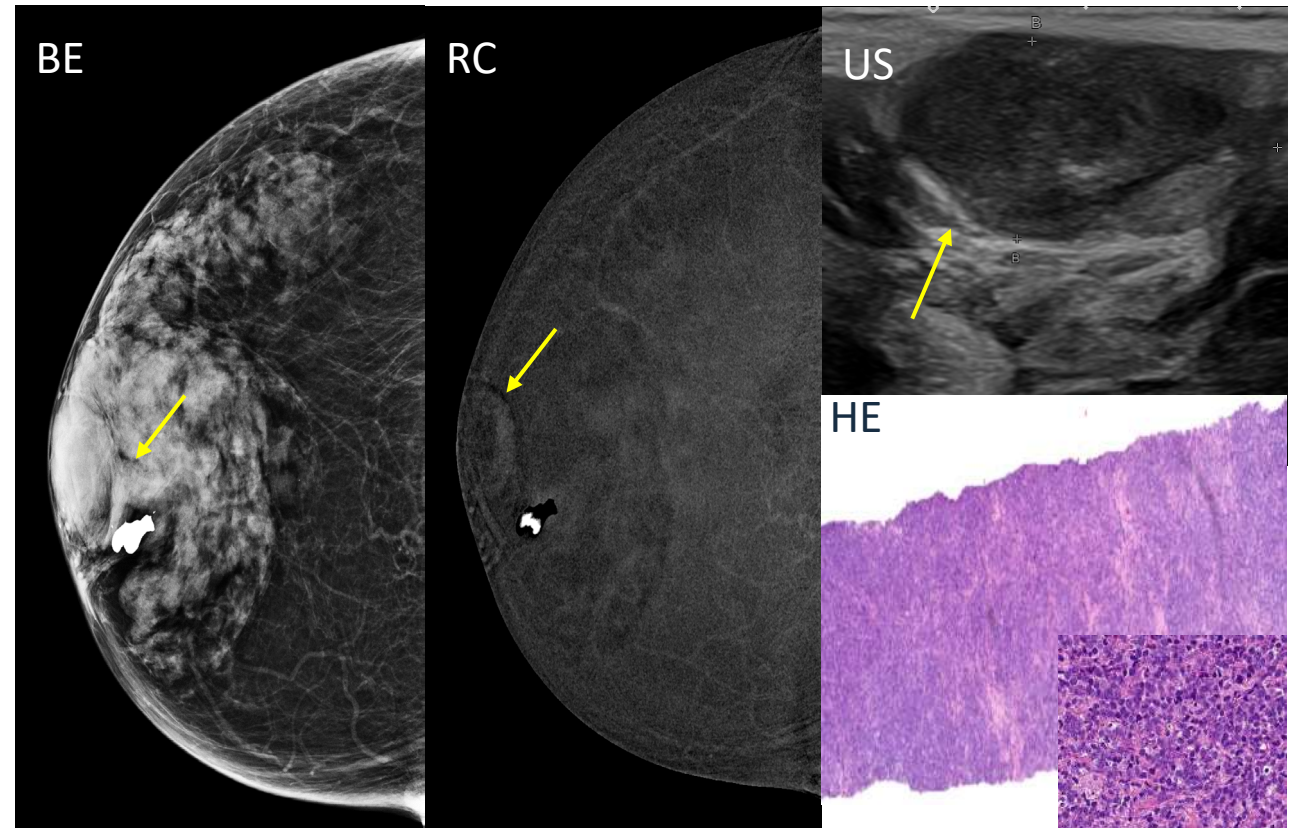
- La presentación más frecuente es **masa con bordes circunscritos**, simula lesión benigna.
- En **CEM** pueden presentar **realce por contraste**.

Mujer de 63 años. Linfoma difuso de células B grandes (fenotipo activado). CEM.

Tumorectomía previa por lesión benigna.

Masa retroareolar con bordes circunscritos.

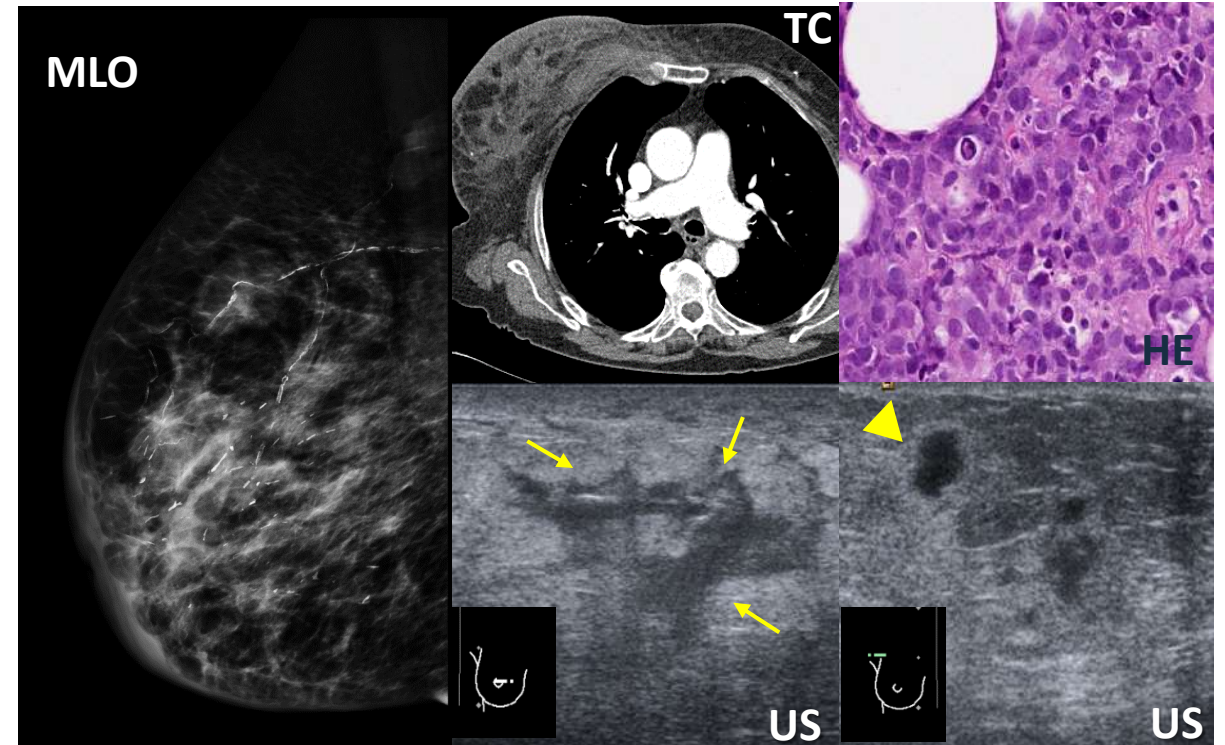
Realce por contraste heterogéneo. **US.** Masa oval con bordes circunscritos heterogénea.



Linfoma mamario primario. Linfoma difuso de células B grandes.

Hallazgos más frecuentes en lesiones de alto grado.

- Aumento de tamaño de la mama.
- Aumento difuso de densidad con engrosamiento cutáneo.

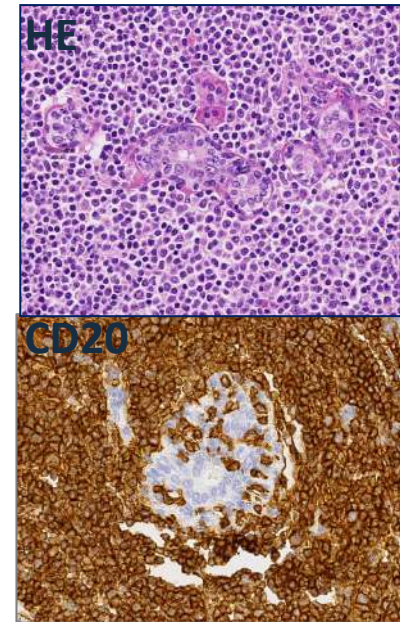


Mujer de 86 años. Linfoma difuso de células B grandes (fenotipo activado). Aumento de tamaño de mama derecha con lesiones dérmicas. Mamografía. Engrosamiento de la piel y aumento de densidad difusa de la mama. US. Múltiples áreas no masa hipoeoicas (flechas). Adenopatía axilar de 5 mm (cabeza de flecha). HE células neoplásicas atípicas.

Linfoma mamario primario.

Linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

- El linfoma MALT es el **segundo linfoma mamario primario** en frecuencia. La mayoría de los MALT de mama son primarios, los secundarios son raros.
- Es un **linfoma B extraganglionar de bajo grado** que simula características del tejido linfoide asociado a mucosas.
- Compuesto por **linfocitos pequeños**, incluyendo células de zona marginal.
- Generalmente **lesión única en la mama**; raro múltiple o bilateral.
- Más frecuentemente afecta solo la mama, a veces también con adenopatías axilares homolaterales.
- **Presentación clínica** más frecuente: Masa palpable.



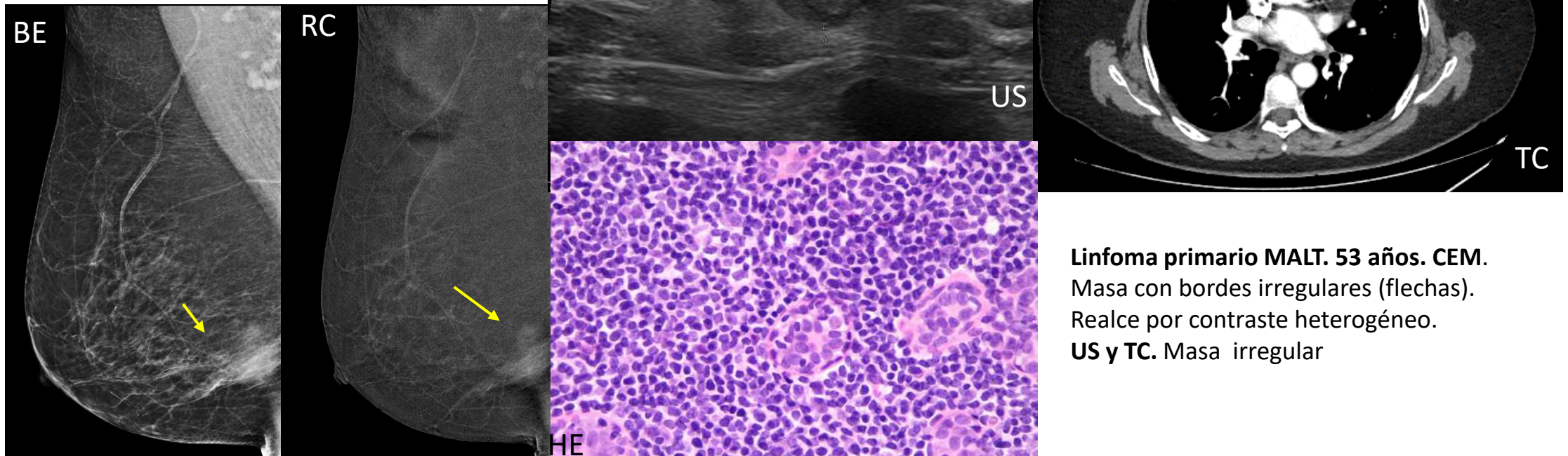
Linfoma MALT.

HE. Células neoplásicas grandes marcadamente atípicas;

CD20: las células son muy positivas a CD20

Linfoma mamario primario. Linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

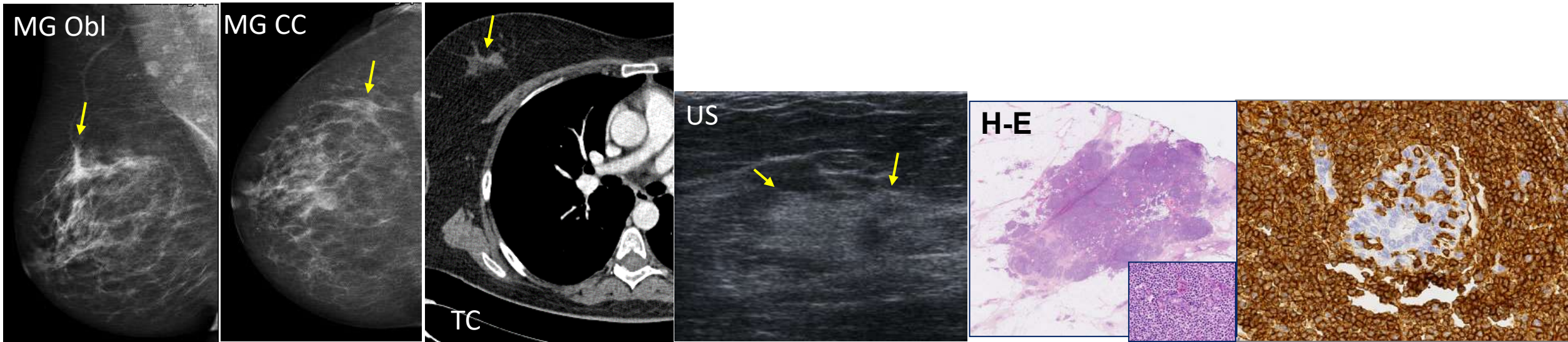
Imagen radiológica. Más frecuente **masa**, **generalmente** con bordes circunscritos o menos frecuentemente irregulares. Generalmente realce por contraste.



Linfoma primario MALT. 53 años. CEM.
Masa con bordes irregulares (flechas).
Realce por contraste heterogéneo.
US y TC. Masa irregular

Linfoma mamario primario. Linfoma de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

Imagen radiológica. Menos frecuente asimetría focal en mamografía, área hiperecogénica en ecografía.



Linfoma primario MALT. 41 años. Mamografía. Asimetría focal (flecha).

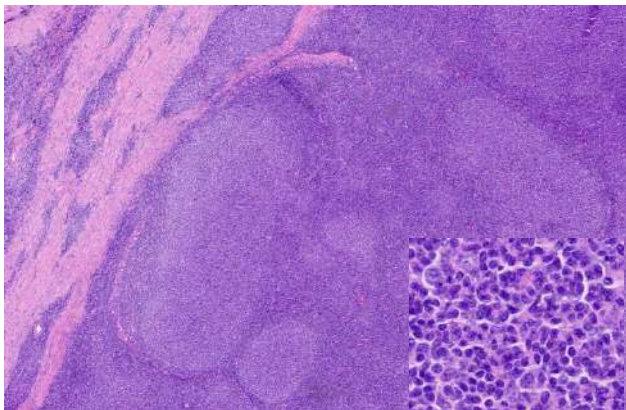
US. Area hiperecogénica. TC. Demuestra el área.

CD20+: linfocitos invadiendo ductos

Linfoma mamario primario.

Linfoma folicular.

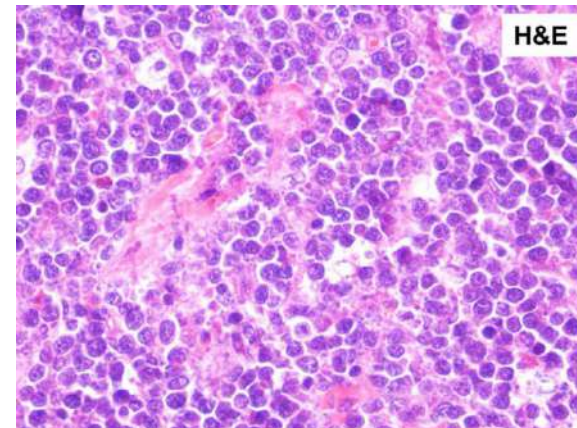
- El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide maligna de linfocitos B atípicos, con arquitectura con patrón folicular que simula centros germinales.
- Afecta la mama, con o sin adenopatías axilares homolaterales. La afectación por LF de un ganglio intramamario no se considera LF mamario.
- **Presentación clínica** : Masa palpable o más frecuente detectado en mamografía de cribado.



Linfoma folicular. HE de los folículos neopásicos formados predominantemente por linfocitos pequeños.

Linfoma Burkitt.

- El linfoma Burkitt es un linfoma de células B muy agresivo.
- Es frecuente la afectación extraganglionar en órganos o como leucemia aguda, con gran actividad proliferativa.
- **Presentación clínica**: frecuentemente afectación mamaria bilateral masiva. Suele aparecer en pubertad, embarazo, o lactancia.



Parénquima mamario reemplazado por un infiltrado difuso de células linfoides de tamaño intermedio asociado con histiocitos con imagen en "Cielo estrellado"

Linfoma secundario. Linfoma MALT.

Imagen radiológica. La presentación más frecuente de todos los linfomas es masa con bordes circunscritos.

En CEM generalmente presenta realce por contraste, pero puede no presentarlo.

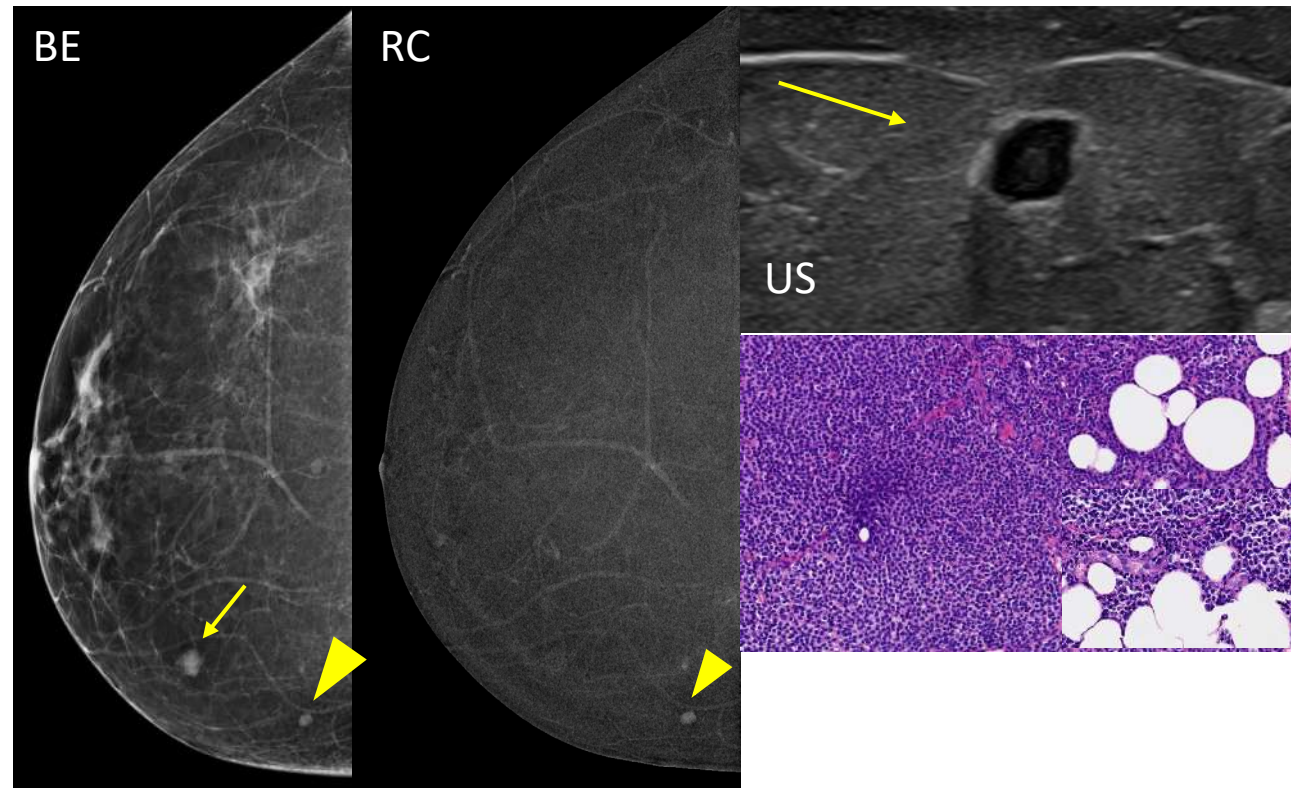
Linfoma MALT secundario. Mujer de 63 años con antecedentes de linfoma MALT de vejiga.

CEM. Masa redonda con bordes irregulares (flecha). No presenta realce por contraste.

US. Masa oval con bordes circunscritos.

Además, lesión dérmica verrucosa con realce por contraste (cabeza de flecha).

HE. Proliferación de linfocitos infiltrando el tejido graso



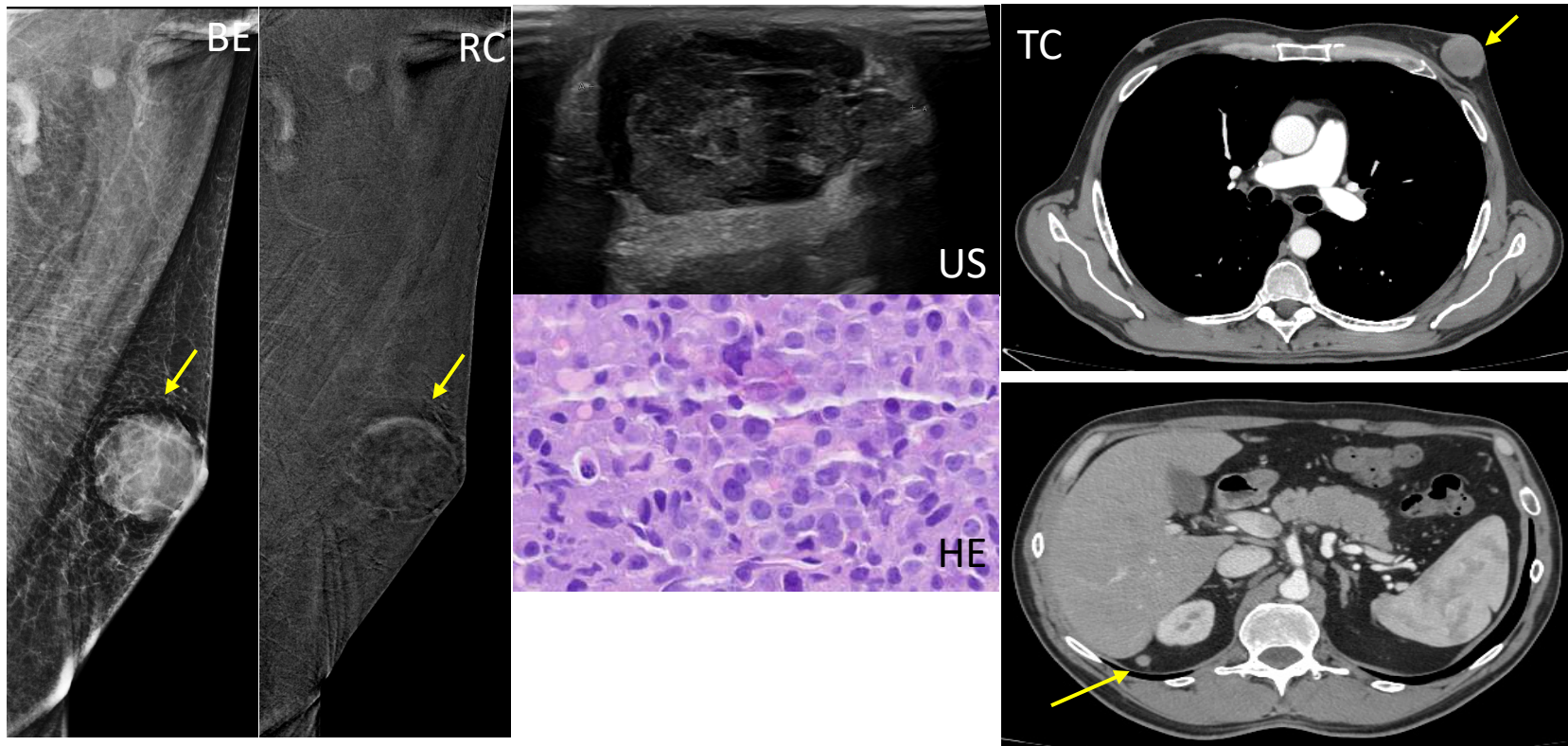
Linfoma secundario. Linfoma linfoplasmocítico.

Linfoma secundario de células plasmáticas. Hombre de 52 años con antecedentes de linfoma de células T de alto grado extramamario.

CEM. Masa retroareolar con bordes circunscritos (flecha). Realce por contraste heterogéneo.

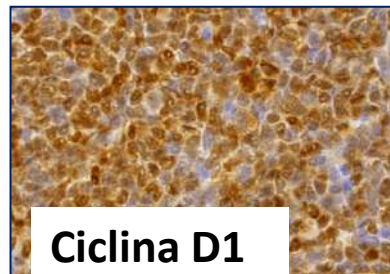
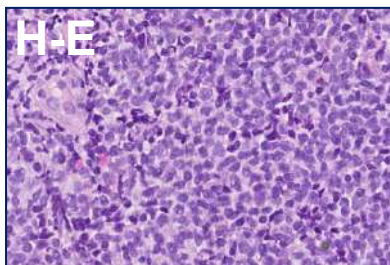
US. Masa oval con bordes circunscritos heterogénea, de predominio hipoeoica.

TC. Masas en mama y espacio perirrenal (flechas).

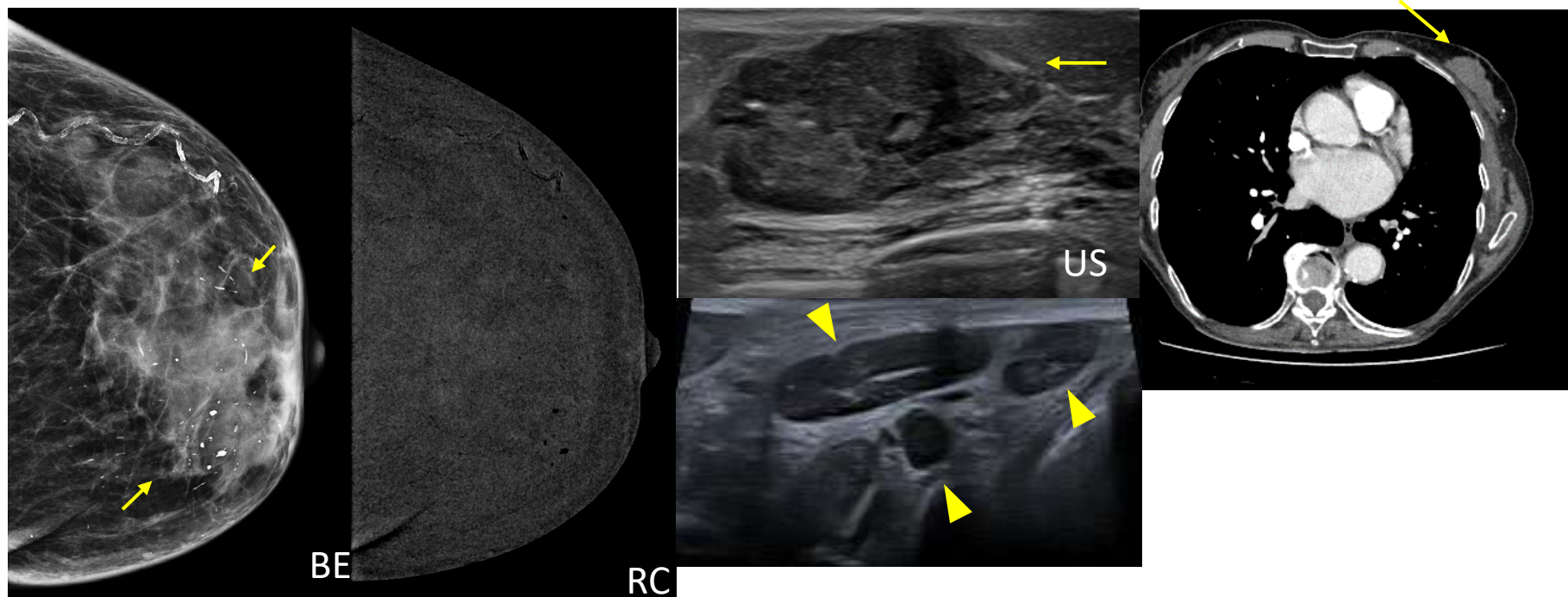


Linfoma secundario. Linfoma del manto.

Imagen radiológica. Asimetría focal (áreas de mayor densidad en mamografía y ecografía). En CEM generalmente presenta realce por contraste, pero puede no presentarlo.



Ciclina D1



Linfoma del manto secundario. Mujer de 79 años con antecedentes de linfoma extramamario hace 3 años. Masa palpable. CEM. Asimetría focal (flecha) sin realce por contraste. US. Masa heterogénea, de predominio hipoecoica (flecha) y adenopatías axilares (cabezas de flecha). TC. Masas en mama. Presentaba adenopatías cervicales, torácicas y abdominales

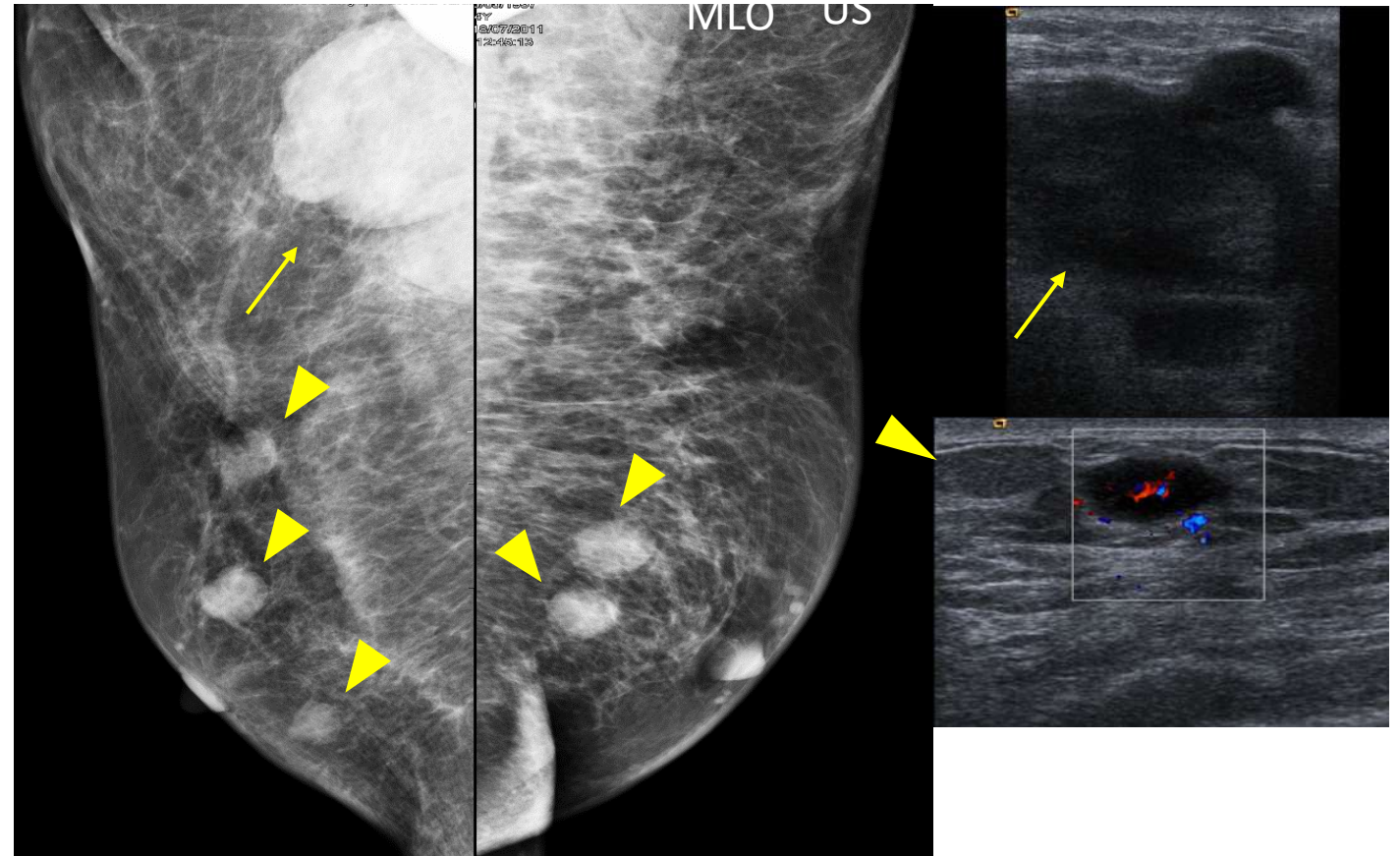
Linfoma secundario. Linfoma del manto.

Imagen radiológica. Otra forma de presentación son múltiples masas con bordes circunscritos a veces por adenopatías intramamarias.

Linfoma del manto secundario. Varón de 74 años.

Mamografía. Adenopatías axilares (flecha) y múltiples masas intramamarias con bordes circunscritos por adenopatías intramamarias (cabezas de flecha).

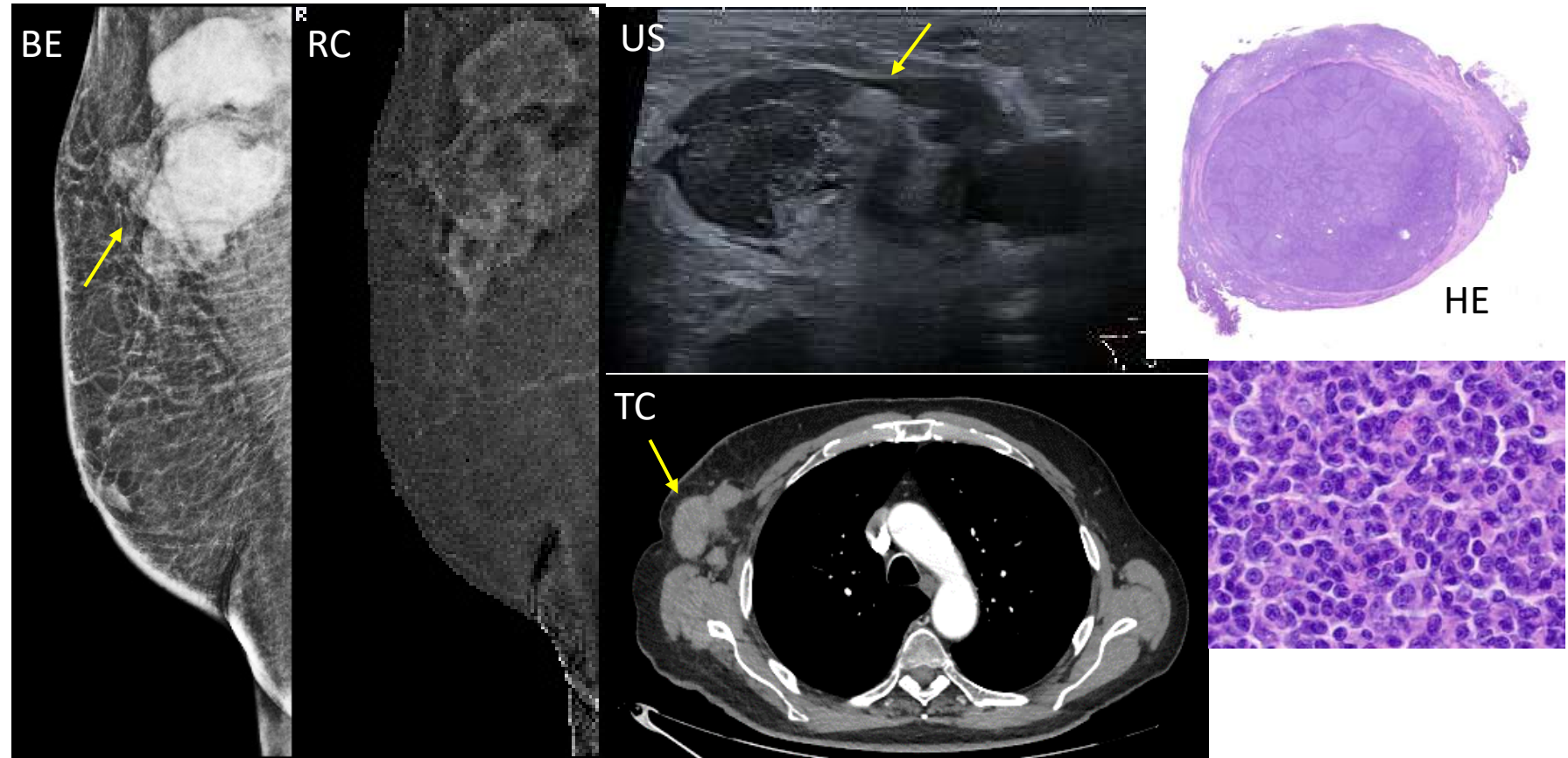
Ecografía y Doppler. Adenopatías axilares (flecha) y nódulos intramamarios con centro hiperecogénico en relación con hilio vascularizado (cabezas de flecha).



Linfoma secundario. Linfoma folicular.

Imagen radiológica. La presentación puede ser adenopatías axilares que causen edema en la mama.

Linfoma folicular. Varón de 75 años.
Antecedente de linfoma hace 10 años
CEM. Adenopatías axilares (flecha).
Aumento de densidad de la mama y engrosamiento de la piel por edema.
Ecografía y TC. Adenopatías axilares (flecha)
HE. Folículos neoplásicos



Linfoma asociado a prótesis (de células T grandes).

- **Definición:**

Linfoma no-Hodgkin de células T que aparece alrededor de prótesis.

Todos los casos son ALK (ausencia de la linfoma-anaplásico kinasa (ALK) y traslocación del gen de receptor de tirosina-kinasa) y expresan la proteína de superficie celular CD30.

- **Mecanismo patogénico:**

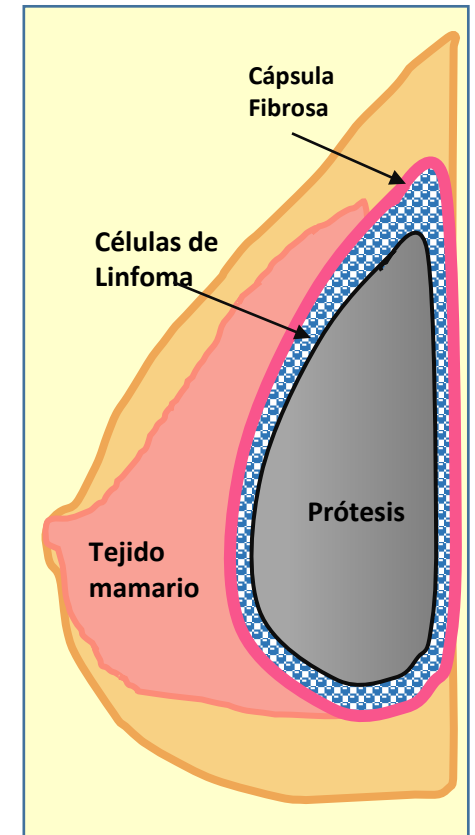
La respuesta del sistema inmune a la inflamación crónica con estimulación de células T rodeando a la prótesis en un paciente con predisposición genética puede producir degeneración y displasia de linfocitos.

- **Presentación clínica:**

La presentación más frecuente es líquido peri-prótesis. Generalmente de presentación tardía (más de un año), la media de presentación de 8-10 años tras la colocación del implante. Puede ser un hallazgo incidental o asociado a dolor, masa palpable, edema o aumento de tamaño de la mama.

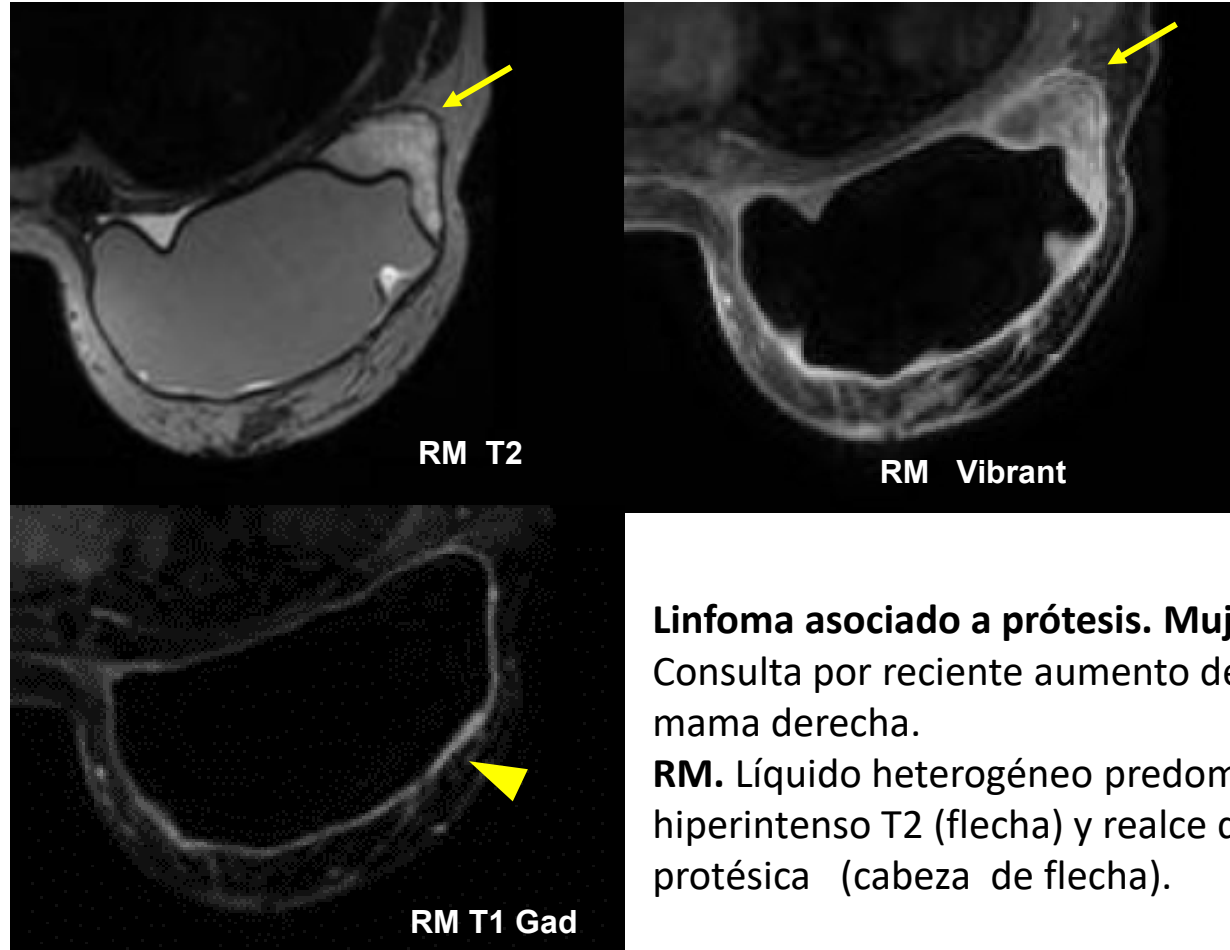
- **Localización:**

La localización es generalmente en el espacio peri-implante, pero puede invadir los tejidos blandos adyacentes, parénquima mamario o ganglios regionales.



Linfoma asociado a prótesis (de células T grandes).

- **Imagen:** Líquido rodeando la prótesis. Menos frecuente masa en la cápsula fibrosa periprótesis.
- **Diagnóstico diferencial y Diagnóstico:**
Líquido: seroma o infección. PAAF con citología, inmunohistoquímica y citometría de flujo (marcadores de células T)
Masas: neoplasia. Biopsia.
- **Tratamiento:** Cirugía



Linfoma asociado a prótesis. Mujer de 45 años. Consulta por reciente aumento de tamaño en mama derecha.

RM. Líquido heterogéneo predominantemente hiperintenso T2 (flecha) y realce de la cápsula protésica (cabeza de flecha).

Cáncer medular.

- **Definición (OMS):**

“Cáncer circunscrito con células poco diferenciadas, estroma escaso e infiltrado linfoide prominente”

- **Incidencia:**

Menos del 5% de cáncer infiltrante. Mujeres jóvenes. Buen pronóstico

- **Hallazgos en Imagen:**

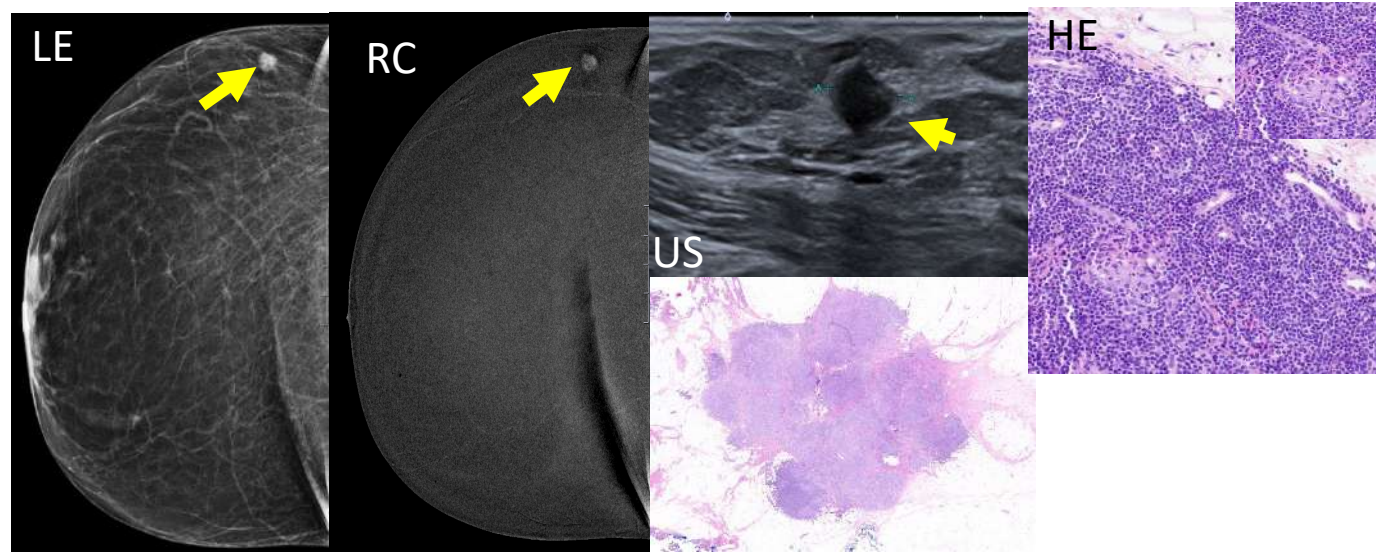
Masa con márgenes circunscritos y generalmente homogéneo debido a la alta celularidad por los infiltrados linfoides .

CEM. Masa oval o redonda sin calcificaciones.

Realce por contraste.

Ecografía. Hipoeicoico

RM. Halo hipointenso T2 en algunos casos. Realce en anillo a veces con septos internos. Curvas en lavado o meseta.



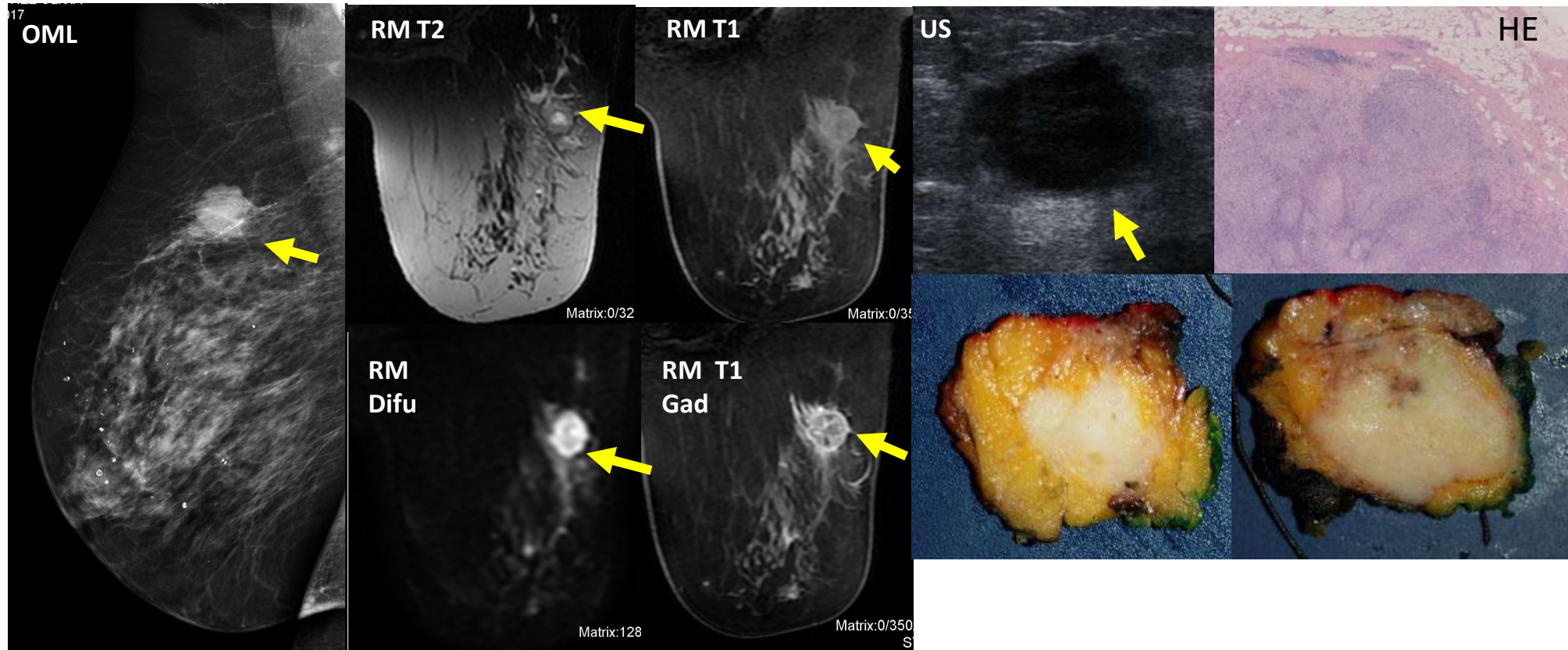
Cáncer medular. Mujer de 63 años. Lesión detectada en mamografía de cribado

CEM. Masa con bordes circunscritos y realce por contraste homogéneo. (flecha)

US. Masa hipoeicoica con bordes circunscritos

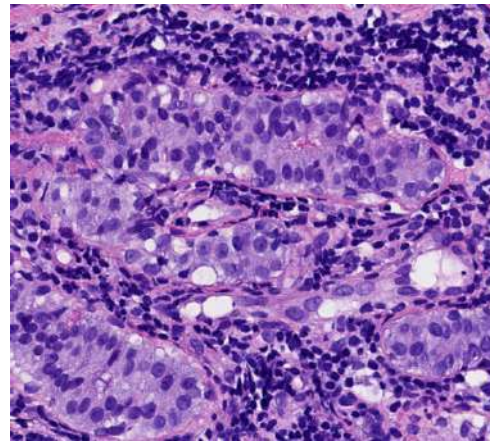
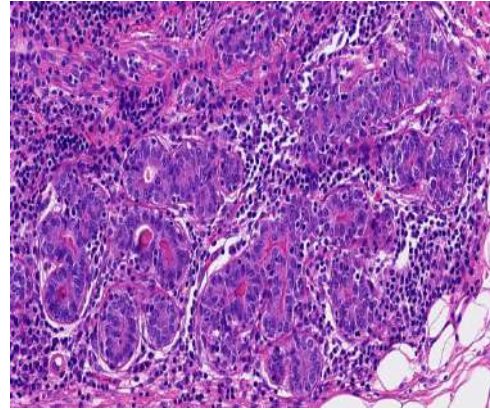
Cáncer medular.

Cáncer medular.
Mujer de 72 años.
Mamografía de
cribado. Masa oval
con bordes
circunscritos (flecha)
RM. T2. Masa
heterogénea con
áreas hiperintensas.
Restringe la difusión.
T1 Isointensa . Realce
con Gadolinio.
US. Masa hipoecoica



Mastitis linfocitaria. Mastopatía diabética

- También pueden aparecer linfocitos en lesiones inflamatorias.
- La mastitis linfocitaria es infrecuente, probablemente inmunomediada.
- **Tipos:**
 - **Mastopatía diabética:** Si se asocia con diabetes, más frecuente en mujeres con diabetes insulino-dependiente de larga duración.
 - **Tipo esclerosante:** los infiltrados linfocitarios asocian atrofia lobar y esclerosis.



Presentación clínica:

Masa palpable.

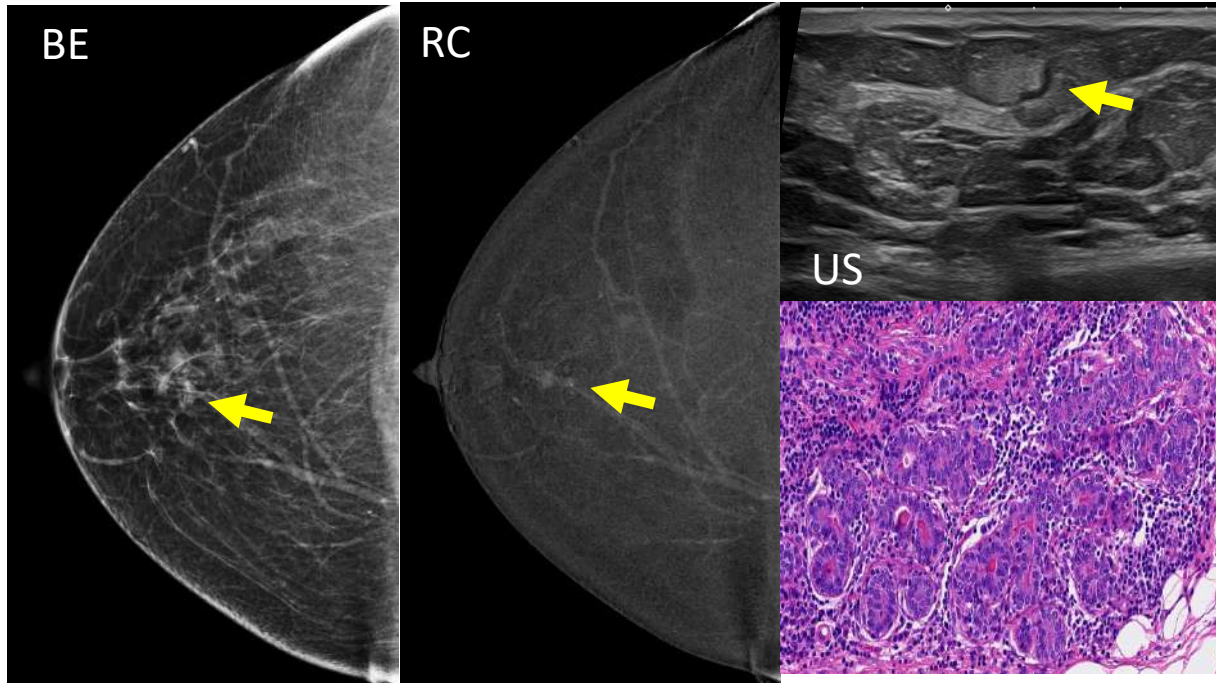
Hallazgos en Imagen:

Mamografía. Masas con bordes irregulares o asimetría focal. Realce por contraste.

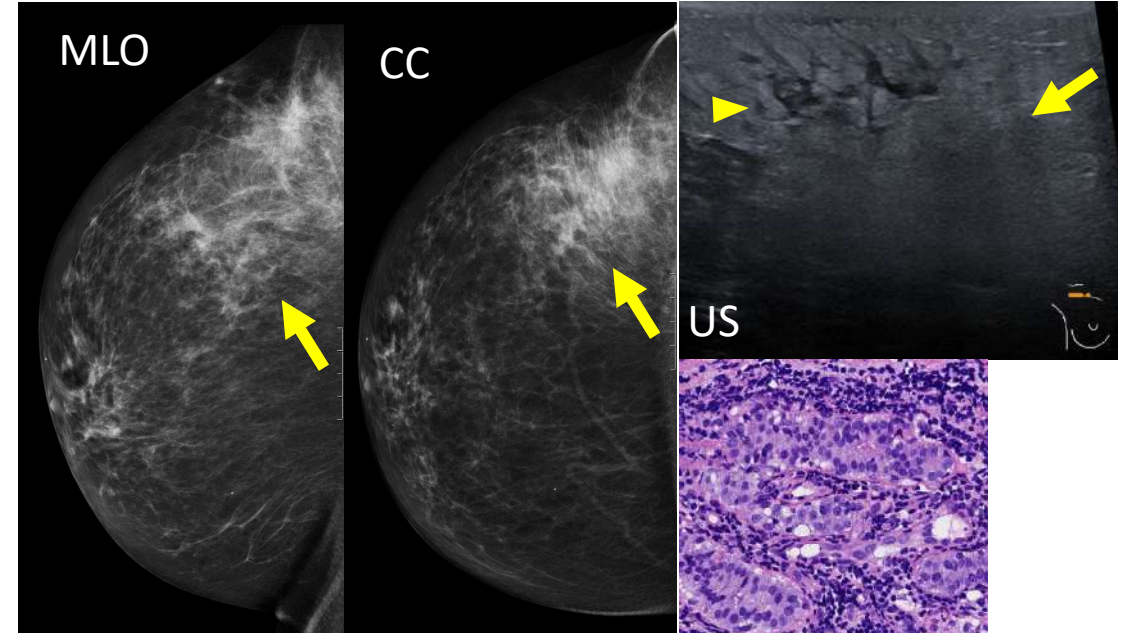
Ecografía. Masas irregulares múltiples hipoecoicas a veces con sombra acústica (fibrosis). No hay flujo en Doppler

RM. Masa irregular hipointensa T2 con realce estromal inespecífico

Mastitis linfocitaria.

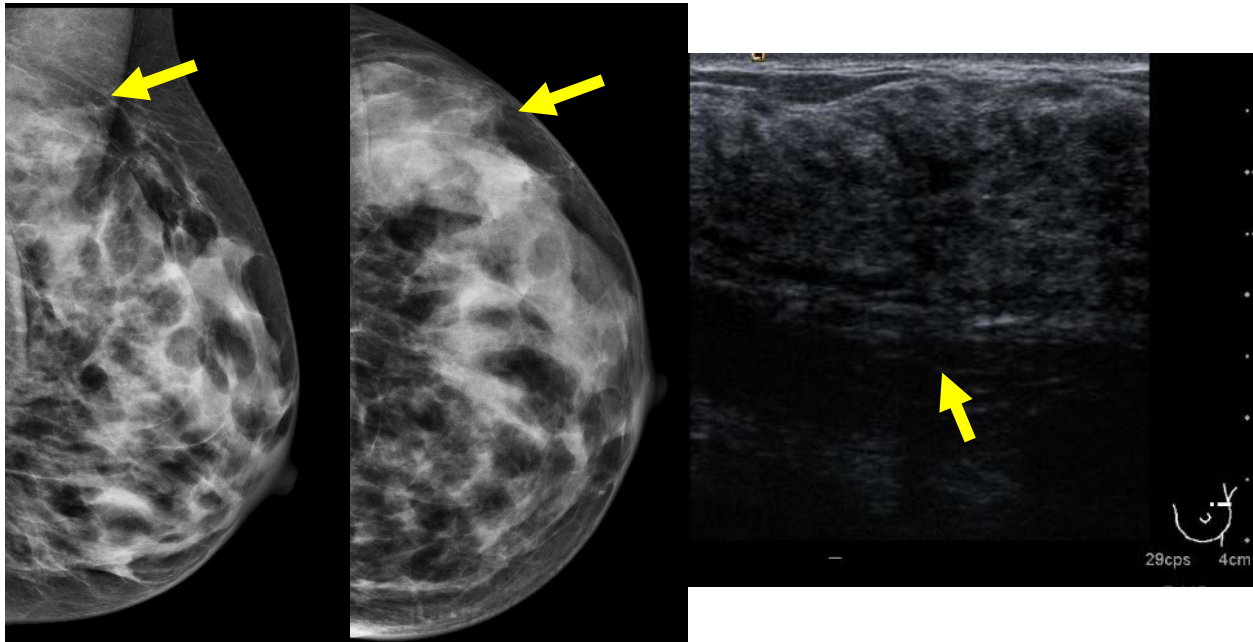


Mastitis linfocitaria. Mujer de 55 años. Masa palpable.
CEM. Asimetría focal con realce por contraste heterogéneo (flecha). **US.** Área hiperecogénica con bordes no circunscritos.



Mastitis linfocitaria. Mujer de 65 años. Masa palpable.
Mamografía. Asimetría focal (flecha).
US. Área hiperecogénica con bordes no circunscritos y tenue sombra acústica (flecha). Edema del tejido celular subcutáneo (cabeza de flecha)

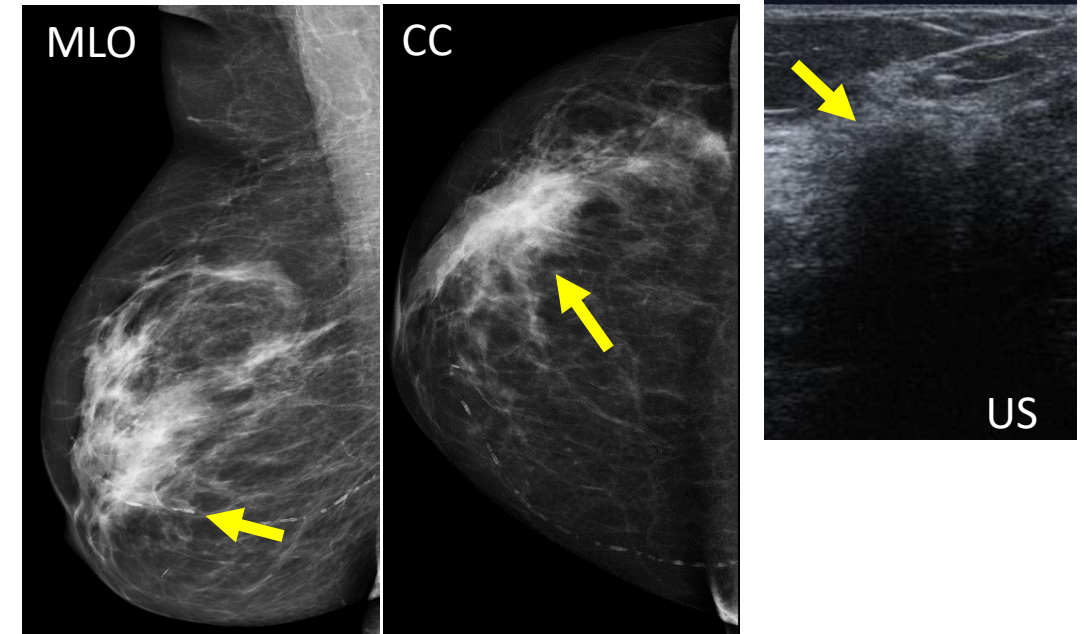
Mastopatía diabética.



Mastopatía diabética. Mujer de 33 años. Masa palpable.

Mamografía. Asimetría focal (flecha).

US. Área heterogénea, predominantemente hiperecogénica con bordes no circunscritos (flecha).



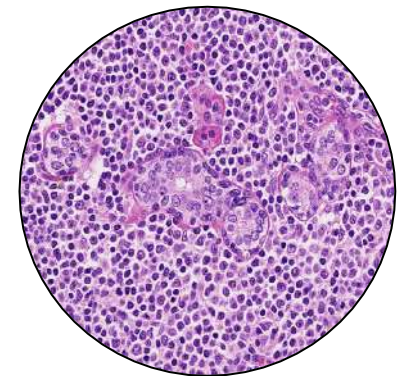
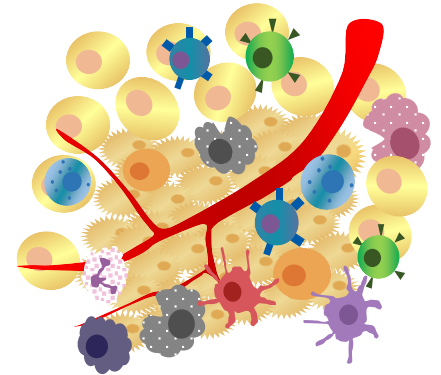
Mastopatía diabética. Mujer de 26 años. Masa palpable.

Mamografía. Asimetría focal (flecha).

US. Área hipoeecogénica con bordes no circunscritos y sombra acústica (flecha).

Conclusiones

- 01 • **Los infiltrados linfoides** son frecuentes en los tumores de mama.
- 02 • **Los TILs (linfocitos infiltrantes de tumor)** son un marcador de buen pronóstico en cancer de mama triple negativo y Her 2.
- 03 • **Los hallazgos radiológicos** en linfoma de mama son similares en **linfoma primario y secundario**. Pueden simular lesiones benignas.
- 04 • En sospecha de **linfoma asociado a prótesis la PAAF debe incluir inmunohistoquímica y citometría de flujo para detectar marcadores de células T**.
- 05 • **El cáncer medular** es un subtipo de **buen pronóstico** con infiltrados linfoides y **simula lesiones benignas en imagen**.
- 06 • **La Mastitis linfocitaria y la mastopatía diabética** también contienen linfocitos.





Bibliografía

- ❑ Collins LC, Schnitt S J. Breast. In: Histology for Pathologists. Mills, Stacey E Ed, 3rd Edition. 2007 Lippincott Williams & Wilkins. Annals of Oncology 26: 259–271, 2015.
 - ❑ Frankowska K, Zarobkiewicz M, Dąbrowska I, Bojarska-Junak A. Tumor infiltrating lymphocytes and radiological picture of the tumor. Med Oncol. 2023; 40(6): 176.
 - ❑ Loi S, Michiels S, Adams S, Loibl S, Budczies J, Denkert C, Salgado R. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. Annals of Oncology 2021;32 (10).
 - ❑ Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. Adv Anat Pathol. 2017 Sep;24(5):235-251.
 - ❑ WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.(WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).
 - ❑ Shibahara Y, Delabie JMA, Kulkarni S, Grant A, Prica A, McCready DR, Done SJ. Primary MALT lymphoma of the breast: pathological and radiological characteristics. Breast Cancer Res Treat. 2024 Jun;205(2):387-394.
 - ❑ Nicholson BT, Bhatti RM, Glassman L. Extranodal Lymphoma of the Breast. Radiol Clin North Am. 2016 Jul;54(4):711-26.
 - ❑ Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesthetic Surgery Journal 2017, Vol 37(3) 285–289.
 - ❑ Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. Gland Surg 2017;6(2):169-184.
-