

Il linfoma della mammella: orientamento diagnostico e chirurgico

V. PASTA, A. TORCASIO, M. VERGINE¹, S. VENEROSO¹, O. TINTISONA,
M.I. AMABILE, S. CHIARINI², M. MONTI¹

RIASSUNTO: Il linfoma della mammella: orientamento diagnostico e chirurgico.

V. PASTA, A. TORCASIO, M. VERGINE, S. VENEROSO,
O. TINTISONA, M.I. AMABILE, S. CHIARINI, M. MONTI

L'esperienza relativa all'osservazione e al trattamento chirurgico di una paziente operata per linfoma primitivo della mammella ha indotto gli Autori a riconsiderare le problematiche inerenti l'inquadramento nosologico, le difficoltà di una diagnosi clinica, il ruolo del chirurgo e il tipo di intervento chirurgico in tale patologia.

SUMMARY: Breast lymphoma: diagnostic and surgical approach.

V. PASTA, A. TORCASIO, M. VERGINE, S. VENEROSO,
O. TINTISONA, M.I. AMABILE, S. CHIARINI, M. MONTI

By clinical observation and surgical treatment of a patient with a primitive lymphoma of the breast, the Authors describe the nosological approach, the correct diagnosis and the relative surgical treatment in that disease.

KEY WORDS: Cancro mammella - Linfoma - Chirurgia
Breast cancer - Lymphoma - Surgery.

Premessa

Nonostante il notevole aumento di incidenza dei linfomi registrato nelle ultime decadi, (5% di tutte le neoplasie umane) (1), la localizzazione primitiva a livello mammario rimane tuttora una evenienza particolarmente rara e pertanto meritevole di attenzione per quanto riguarda la diagnosi, la stadiazione clinica e l'approccio chirurgico alla luce delle moderne conoscenze (2).

I notevoli sforzi fatti negli ultimi anni con l'intento di definire criteri univoci per la classificazione e la stadiazione dei linfomi e i recenti progressi nelle tecniche diagnostiche strumentali hanno più volte ridisegnato il panorama delle conoscenze nei riguardi della diagnosi, della storia naturale, delle terapie e della prognosi dei linfomi (3). Queste neoplasie, come è noto, traggono origine dal sistema immunocompeten-

te e si suddividono principalmente in Hodgkin (LH), il 40% circa di tutti i linfomi, e non Hodgkin (LNH), il rimanente 60%. Il LNH, in una percentuale variabile dal 20 al 40% dei casi, può manifestarsi primitivamente con l'interessamento extralinfonodale di vari organi quali: tratto gastroenterico, cute, tessuto osseo, encefalo, anello del Waldayer, ecc. (4).

Dieters et al. (20), da una revisione di numerose casistiche relative alle tre decadi precedenti, hanno rilevato che l'incidenza del LNH è aumentata di 3-4 punti percentuali l'anno e il maggior incremento è stato riscontrato proprio per i linfomi extranodali (5) che risultano essere più diffusi nei paesi sviluppati; questo aumento sarebbe effettivo e non sarebbe unicamente da attribuirsi al miglioramento delle metodiche per la diagnosi. Il tasso di incidenza di questa malattia aumenta poi in maniera quasi esponenziale con l'età dai 20 ai 70 anni (6), con una relativa maggior frequenza nelle donne e un'età media compresa tra i 50 e i 60 anni (0,1% di tutte le lesioni maligne) (7).

La localizzazione primitiva a livello mammario è considerata particolarmente rara (2% di tutti i linfomi extralinfonodali) (8), con un'incidenza variabile dallo 0,04% allo 0,53% (9). La diagnosi differenziale con il carcinoma della mammella e la discriminazione tra linfoma primitivo della mammella o localizzazione secondaria della malattia non è sempre netta; di con-

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Azienda Policlinico Umberto I
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
(Direttore: Prof. A. Redler)
U.O.C. Fisiopatologia Chirurgica
(Dirigente di II Livello: Prof. V. Pasta)
¹ U.O.C. Chirurgia Generale e Ricostruttiva
(Dirigente di II Livello: Prof. M. Monti)
² Università degli Studi di Chieti
Cattedra di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. S. Stella)

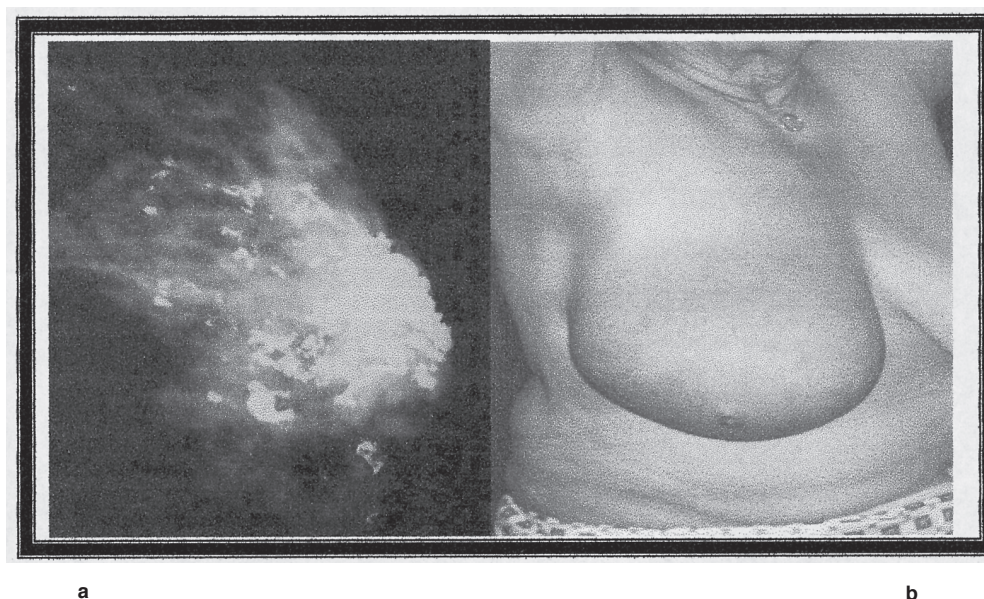


Fig. 1 - a) Rx mammografia in proiezione obliqua: La mammella destra è pressoché totalmente occupata nel quadrante supero-esterno da un'ipodiastia a margini indistinti con ampie zolle calcifiche. b) Iperemia diffusa e deformazione del profilo della mammella destra.

sequenza anche l'orientamento dei chirurghi non è sempre univoco (10).

Il numero relativamente esiguo di osservazioni riferite in letteratura e i diversi approcci terapeutici scelti rendono ardue l'analisi e la comparazione dei dati (11). Anche da un punto di vista prognostico, i dati della letteratura sono estremamente variabili con indici di sopravvivenza media a 5 anni compresi tra il 19% e l'85% (12).

L'osservazione clinica e il trattamento chirurgico di una paziente affetta da linfoma "primitivo" della mammella ci hanno indotto ad alcune riflessioni e considerazione nell'intento di meglio definire le possibilità diagnostiche, le indicazioni, i limiti e il ruolo della terapia chirurgica in queste malattie.

Esperienza personale

Si fa riferimento all'osservazione nel nostro Dipartimento di una donna di 82 anni che faceva risalire l'esordio della sintomatologia a circa sei mesi prima, quando aveva notato la comparsa di una non meglio definita nodularità della mammella destra.

Alla mammografia si evidenziava la presenza di numerose e grossolane calcificazioni "a zolla" (Fig. 1a) che venivano interpretate quale esito di un processo traumatico di vecchia data.

Successivamente la paziente, per il persistere della sintomatologia e per il progressivo incremento di volume della descritta formazione mammaria, nonché per la comparsa di una linfonopatia nel cavo ascellare omolaterale, si sottoponeva ad agoaspirato della formazione mammaria e di quella linfonodale. L'esame citologico di entrambi i campioni orientava la diagnosi in prima ipotesi verso una malattia di tipo linfoproliferativo.

Al ricovero risultava un evidente aumento di volume della mammella destra rispetto alla controlaterale, la cute sovrastante risultava iperemica, caratterizzata da un aspetto "a buccia di arancia" in prossimità del margine areolare, con deformazione e strabismo del complesso areola-capezzolo (Fig. 1b). Alla palpazione si apprezzava una neoformazione del diametro massimo di circa 10 cm, a margini mal definiti, che occupava la quasi totalità dei quadranti esterni della mammella destra. Tale formazione, di consistenza duro-fibrosa, risultava dolente e dolorabile. Nel cavo ascellare destro si palpava, poi, un pacchetto linfonodale di consistenza duro-fibrosa del diametro massimo di circa 5 cm, con caratteristiche di fissità rispetto a tessuti circostanti.

L'ecografia segnalava un ispessimento diffuso della cute e dei tessuti sottocutanei della mammella destra, ectasia dei vasi linfatici e del reticolo vascolare superficiale e numerosi coni d'ombra in sede periareolare da riferire alle calcificazioni già evidenziate dalla mammografia; in sede ascellare destra si documentava, inoltre, la presenza di almeno due linfonodi aumentati di volume, di cui il maggiore del diametro di cm 5,4x3. L'esame TC total body evidenziava a carico della mammella destra una voluminosa massa irregolare, lobulata, a struttura disomogenea, a margini mal definiti che si estendeva verso il prolungamento ascellare, inviando tralci fibrosi ai muscoli pettorali ed al tessuto adiposo circostante ed al cui interno si confermava la presenza di numerose calcificazioni subcentimetriche. Erano inoltre evidenti grossolane adenopatie ascellari a destra. In corrispondenza del terzo medio della milza, in sede posteriore, era segnalata un'area rotondeggiante ipodensa di circa 1,5 cm di diametro.

Nel primo tempo dell'intervento chirurgico è stata eseguita una biopsia escissionale della lesione palpabile (8 cm di diametro massimo), in corrispondenza del confine dei quadranti esterni, per l'esame istologico estemporaneo che confermava l'ipotesi di neoplasia linfoproliferativa ad alto grado, da meglio definire mediante esame istologico definitivo supportato da indagine immunohistochimica. Nel secondo tempo dell'intervento, in considerazione delle numerose zone di infiltrazione neoplastica, è stata, di necessità eseguita una mastectomia semplice. Il pezzo operatorio, al taglio, mostrava un'area di consistenza aumentata, colorito

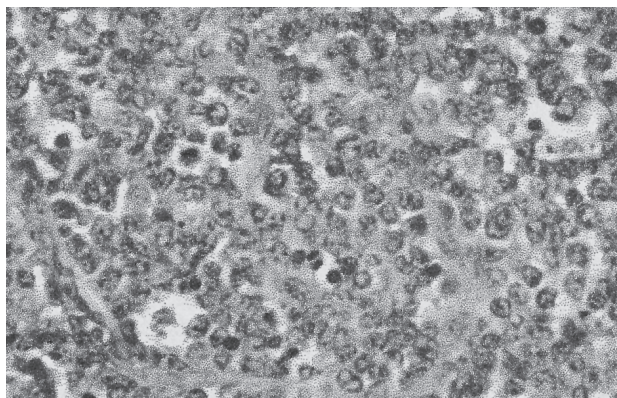


Fig. 2 - Esame istologico definitivo: linfoma non Hodgkin di tipo B a grandi cellule, tipizzato immunologicamente (CD20+, CD79a+).

biancastro e aspetto lardaceo, con presenza di grossolane calcificazioni.

L'esame istologico definitivo confermava una malattia di tipo linfoproliferativo con i caratteri del LNH di tipo B a grandi cellule, tipizzato immunologicamente (CD20+, CD79a+).

Il decorso post-operatorio è stato regolare e alla dimissione la paziente, è stata affidata al Servizio di Ematologia Oncologica per la terapia successiva.

Discussione

I linfomi primitivi extralinfonodali traggono origine dal tessuto linfoide associato alla mucosa (4). Come è noto tale tessuto è scarsamente rappresentato nella mammella localizzandosi prevalentemente in sede perilobulare e periduttale. L'esiguità di questo tessuto a livello mammario rende ragione della rarità del linfoma "primitivo" della mammella, la cui tendenza varia a seconda delle casistiche, dallo 0,04% allo 0,53% (9). In effetti, affinché un linfoma a localizzazione mammaria possa essere definito "primitivo" devono essere rispettati i seguenti 4 parametri (11):

- 1 - deve esistere uno stretto rapporto tra tessuto mammario e linfoma infiltrante;
- 2 - la mammella deve essere il sito della primitiva o principale manifestazione clinica della malattia;
- 3 - anamnesi negativa per precedenti linfomi;
- 4 - disponibilità di materiale patologico sufficiente per l'esame istologico.

Il caso da noi osservato può quindi essere inquadrato come linfoma primitivo della mammella. Infatti la lesione mammaria, manifestatasi circa 6 mesi prima, era stata erroneamente interpretata dal radiologo come conseguente ad un pregresso traumatismo per la presenza di numerose aree di liponecrosi con calcificazioni "a zolla". Solamente dopo la comparsa di linfadenomegalia ascellare, fu praticato un agoaspirato che orientò la diagnosi verso una patologia linfoproliferativa e solo allora ci fu inviata la

paziente per la terapia chirurgica. La storia clinica dimostra pertanto che la lesione aveva tratto sicuramente origine dal parenchima mammario e solo successivamente aveva coinvolto i linfonodi del cavo ascellare omolaterale.

La particolarità del caso da noi osservato consiste nel fatto che, malgrado il 9,2% dei linfomi secondari della mammella sia in qualche modo documentabile con la mammografia (2), solo l'1% di quelli primitivi risulta radiologicamente evidenziabile; ciò dipende dalla particolare radiotrasparenza del tessuto linfomatoso. Da un punto di vista semeiologico, la presenza di cute con aspetto "a buccia d'arancia" è spesso descritta anche nel linfoma, pertanto questo segno non può orientare nella diagnosi differenziale con le lesioni carcinomatose della mammella.

Il ruolo del chirurgo, nella cura delle pazienti affette da linfoma della mammella, ha subito una chiara evoluzione in concomitanza dei progressi registrati dalla chemioterapia. In passato alcuni Autori (11) hanno descritto interventi particolarmente aggressivi; tali interventi non hanno dato i risultati sperati e non hanno aumentato la sopravvivenza, nei casi più avanzati e neanche nelle forme iniziali; oggi, alla luce delle moderne conoscenze sul comportamento di queste malattie, tali interventi non hanno più significato.

Attualmente il ruolo della chirurgia è limitato a fornire un'adeguata quantità di tessuto neoplastico per una corretta tipizzazione istologica (13, 14) ed a ridurre la massa neoplastica con demolizioni adeguate al rapporto esistente tra le dimensioni della massa e il volume della mammella. Pertanto saranno indicati, a seconda dei casi, gli interventi di tumorectomia, quadrantectomia oppure di mastectomia semplice (come nel caso da noi osservato). La linfectomia ascellare non risulta di particolare utilità né ai fini di una corretta stadiazione né per una improbabile radicalità chirurgica. Come è noto, infatti, solo negli stadi assolutamente iniziali l'escissione chirurgica del tumore può avere un valore terapeutico; in tutti gli altri casi la guarigione definitiva è condizionata dalla risposta dei pazienti ai successivi trattamenti (15) radioterapici e chemioterapici. Solo in presenza di linfonodi macroscopicamente normali il prelievo linfonodale può assumere un significato di stadiazione (16).

Ogni volta che si pone diagnosi di linfoma mammario si deve comunque completare la stadiazione mediante le routinarie indagini clinico-strumentali comuni a tutti i linfomi; ciò è necessario per escludere la presenza di localizzazioni extramammarie ovvero che la lesione mammaria possa essere espressione locale di una malattia sistemica iniziata in altra sede (17).

Conclusioni

Il linfoma della mammella è una patologia estremamente rara, specialmente se sono rispettate le quattro caratteristiche necessarie per poter definire la malattia primitivamente mammaria (11).

La diagnosi differenziale con il carcinoma mammario, se non sospettato per altri motivi, è impossibile con le sole indagini cliniche; sarà infatti l'esame istologico, associato ad una serie di accertamenti con metodica immunoistochimica, a fornire una corretta tipizzazione della lesione (19).

Ad eccezione dei rarissimi casi riconosciuti ad uno stadio estremamente iniziale in cui l'intervento chirur-

gico potrebbe avere un valore curativo, la guarigione definitiva è praticamente sempre affidata ai successivi trattamenti radio-chemioterapici (20). Il ruolo del chirurgo è, pertanto, limitato all'asportazione del tumore primitivo ed alla stadiazione della malattia (21).

L'estensione dell'exeresi può variare da caso a caso, a seconda delle dimensioni, della sede del tumore e dei rapporti tra le dimensioni della massa neoplastica e il volume della mammella, orientandosi di volta in volta il chirurgo verso una tumorectomia, una quadrantectomia o una mastectomia semplice (22). La linfectomia, come si è detto, non riveste alcun significato terapeutico (23) e, se necessario, la biopsia linfonodale può avere unicamente un significato di stadiazione (24).

Bibliografia

1. Eric P. Winer, M. Morrow, C.K. Osborne, J. R. Harris: Cancer of the breast. Chapter 37 section 2 in Cancer Principles and practice of oncology. 6th Ed By De Vit V.T. jr., Lippincott Williams & Wilkins 2001, pp. 1653, 1706.
2. Casolo P, Mosca D, Amorotti D, Drei B, Raspadori A, Di Blasio P, Ganz E, De Luca G, De Maria R, Aruso B. Il linfoma primitivo della mammella a proposito di 3 casi di LNH. *Ann Ita Chir* LXVIII 1997; 68, 207.
3. Hartge P, Devesa S.S, Fraumeni JFJ, Hodgkin and non Hodgkin lymphomas. Trends in cancer incidence and mortality cancer survey. In: Doll R, Fraumeni J.F.F, Muir C. (eds), 1994 pp. 423-453, Cold spring harbor laboratory press.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Le basi patologiche della malattie. Ed. It.: 2000, 764-776, vol. 1.
5. Dieters RS, Duque K. Enteropathy associated T-cell lymphoma: a case report and literature review *WMJ* 2000; 99 (7): 28.
6. Veronesi U. *Oncologia Chirugia*. Masson Ed 1999, Milano.
7. André JM, Contesso G. Lymphomes malins et autres ematosarcomes a localisation mammaire initiale. *Bull Cancer* 1998; 70: 401.
8. Dixon JM, Lumsden AB. Primary lymphoma of the breast. *Br J Surg* 1987; 74: 214.
9. Mambo NC, Burke JS, Butler JJ. Primary lymphosarcoma of the breast. *Cancer* 1977; 39: 2033.
10. Veronesi U. *Manuale di Senologia*. Ed Masson 1995, Milano.
11. Wiseman C, Liao T. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 6.
12. Sonnenblick M, Abraham A.S.: Primary lymphosarcoma of the breast: review of the literature on occurrence in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1976; 24: 225.
13. Domcheck SM, Hecht JD. Lymphomas of the breast. *Cancer* 2002; 94: 1.
14. Brustein S. Malignant lymphoma of the breast. *Ann Surg* 1987; 205: 2.
15. Lamavec J, Jancar J. Primary malignant lymphomas of the breast. *Cancer* 1987; 60: 3033.
16. D'Angelo C, Giardini C, Calvano D. LNH primitivo della mammella. *Min Med* 1987; 78: 1783.
17. Sokolov T.: A primary lymphoma of the breast: Unusual presentation of breast cancer. *Eur Surg* 2000; 166: 390.
18. Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute. Sponsored study of classifications of non Hodgkin lymphomas, summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112.
19. Wong WW. Primary NHL of the breast: the Mayo clinic experience. *J Surg Oncol* 2002; 80: 19.
20. Specht LI. Staging system and staging investigation in the NHL. Magrat I Ed. Arnold, 1997, London.
21. Giardini R, Piccolo C, Riike F. Primary malignant lymphomas of the breast. *Cancer* 1992; 69: 725.
22. De Cosse JJ. Primary lymphosarcoma of the breast. *Cancer* 1962; 15: 1264.
23. Carbone A, Volpe R, Tirelli U. Primary lymphoblastic lymphoma of the breast. *Clin Oncol* 1982; 367.
24. Carbone PP, Kaplan HS, Mussoff K. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.