

Linfoma Primário de Mama: um raro relato de caso

Primary Breast Lymphoma: a rare case report

DOI:10.34119/bjhrv6n3-032

Recebimento dos originais: 04/04/2023

Aceitação para publicação: 05/05/2023

Wellington Lombardi

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: wellom@terra.com.br

Cibele Repele Duch

Doutora em Hematologia e Hemoterapia
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: crduch@uniara.edu.br

Luciana Borges Lombardi

Mestre em Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: lulom@terra.com.br

Flávia Vicentim Silva

Residente de Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: flavia_fvs@hotmail.com

Carla de Freitas

Residente de Ginecologia e Obstetrícia
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: cahfreitas2812@hotmail.com

João Ramalho Borges

Residente de Cirurgia Geral
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara
E-mail: joaoramalhoborges@gmail.com

Thalita Andrade Marcos Basilio de Oliveira

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Araraquara
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP
E-mail: thalitaandrade641@gmail.com

Marina Guidorizzi Advincula

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: marinadivincula@hotmail.com

Thainá Giachini Segantini

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: thainasegantini26@gmail.com

RESUMO

Os linfomas primários da mama (LPM) são neoplasias incomuns, representando aproximadamente 0,5% das neoplasias mamárias e 2% dos linfomas extra nodais. Os sintomas associados ao LPM são semelhantes aos encontrados em outras lesões malignas da mama. A histologia associada à imuno-histoquímica (IHQ) é fundamental para o diagnóstico desses tumores, os quais, em sua maioria, apresentam-se imunofenotipicamente derivados da linhagem B. A sua raridade ainda não permitiu a padronização da terapêutica mais apropriada. O presente relato consiste em uma paciente apresentando nódulo em mama direita há aproximadamente seis meses, de grande volume, acometendo toda a extensão da mama direita e parte da mama esquerda, endurecido, fixo em plano profundo e infiltrando parte da pele sobre o tumor. O exame de ultrassonografia mamária mostrou a presença de nódulo heterogêneo, irregular, com espessamento de pele, ocupando toda a mama direita, de aproximadamente 16,0 cm de diâmetro, infiltrando parte do seio intermamário. A core-biopsy da lesão foi inconclusiva e a imunoistoquímica foi positiva para CD 20, Bcl-2, MUM-1 e 50% para Ki-67, sendo compatível com infiltração por linfoma não Hodgkin de grandes células B, não centro germinativo. Após avaliação dos exames, a paciente foi estadiada como IVa de Ann Harbor sendo programado tratamento com quimioterapia. No momento, a paciente encontra-se em vigência do tratamento proposto.

Palavras-chave: Linfoma Mamário, Linfoma Extra-Nodal, tumores mamários.

ABSTRACT

Primary breast lymphomas (PML) are uncommon neoplasms, representing approximately 0.5% of breast neoplasms and 2% of extranodal lymphomas. Symptoms associated with PML are similar to those found in other malignant breast lesions. Histology associated with immunohistochemistry (IHC) is fundamental for the diagnosis of these tumors, which, for the most part, are immunophenotypically derived from the B lineage. Their rarity has not yet allowed for the standardization of the most appropriate therapy. The present report consists of a patient with a nodule in the right breast for approximately six months, of large volume, affecting the entire extension of the right breast and part of the left breast, hardened, fixed in a deep plane and infiltrating part of the skin over the tumor. Breast ultrasound examination showed the presence of a heterogeneous, irregular nodule with skin thickening, occupying the entire right breast, measuring approximately 16.0 cm in diameter, infiltrating part of the intermammary sinus. Core-biopsy of the lesion was inconclusive and immunohistochemistry was positive for CD 20, Bcl-2, MUM-1 and 50% for Ki-67, compatible with infiltration by large B-cell non-Hodgkin's lymphoma, not germinal center. After evaluation of the exams, the patient was staged as Ann Harbor IVa and treatment with chemotherapy was scheduled. At the moment, the patient is undergoing the proposed treatment.

Keywords: Breast Lymphoma, Extra-Nodal Lymphoma, breast tumors.

1 INTRODUÇÃO

Os linfomas primários da mama (LPM) 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. (Joks et cols, 2011).

Os sintomas associados ao LPM são semelhantes aos encontrados em outras lesões malignas da mama. O sintoma mais frequente é de massa palpável, que se localiza mais comumente no quadrante superior externo da mama. (Villalón-López, 2016)

Geralmente são tumores únicos, indolores, bem delimitados, com consistência elástica e crescimento rápido. Outros achados inespecíficos são: descarga mamilar, retração cutânea, edema tipo “peau d’orange” e eritema local. (Scheliga et al, 2012)

Apesar do grande volume local que a doença pode alcançar, normalmente não apresentam fixação à parede torácica. (Scheliga et al, 2012). Já o comprometimento da pele, inclusive com ulceração, pode existir (Smith et cols, 1987). O tumor é habitualmente solitário, porém pode associar-se à nódulos subcutâneos periféricos com ou sem infiltração difusa da mama. (Scheliga et al, 2012)

Em relação ao diagnóstico do LPM, deve-se seguir os seguintes critérios, estabelecidos desde 1972: a mama ser o sítio inicial de apresentação, ausência de história progressiva de linfoma, ausência de doença disseminada ao diagnóstico, apresentar associação do linfoma com o tecido mamário na análise histopatológica e os linfonodos axilares podem estar comprometidos desde que o envolvimento seja simultâneo ao da mama. (Villalón-López, 2016). 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).

A histologia associada à imuno-histoquímica (IHQ) é fundamental para o diagnóstico desses tumores, os quais, em sua maioria, apresentam-se imunofenotipicamente derivados da linhagem B (Jeanneret-Sozzi et cols, 2008).

O estadiamento é necessário para excluir a presença de doença disseminada, confirmando que trata-se de um LPM, e não uma infiltração secundária da mama associada à um linfoma disseminado (Domchek et cols, 2002).

A sua raridade ainda não permitiu a padronização da terapêutica mais apropriada, mas acredita-se que quimioterapia seguida de radioterapia da área envolvida são necessárias, enquanto a cirurgia radical deve ser abandonada (Jennings et cols, 2007).

Segundo Villalón-López (2016) o tratamento de eleição está baseado na quimioterapia que contenha antraciclinas e rituximab. A cirurgia está limitada a ser minimamente invasiva e somente para propósitos de diagnóstico. Já a radioterapia tem papel importante, particularmente em pacientes com gânglios negativos.

2 RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 83 anos, branca, foi encaminhada ao serviço de mastologia devido a um nódulo em mama direita há aproximadamente seis meses. Ao exame, apresentava nódulo de grande volume, acometendo toda a extensão da mama direita e parte da mama esquerda, endurecido, fixo em plano profundo e infiltrando parte da pele sobre o tumor, principalmente no quadrante inferior medial, com axilas livres bilateralmente (Figura 1).

O exame de ultrassonografia mamaria mostrou a presença de nódulo heterogêneo, irregular, com espessamento de pele, ocupando toda a mama direita, de aproximadamente 16,0 cm de diâmetro, infiltrando parte do seio intermamário (Figura 2).

Foi solicitado core-biopsy da lesão com resultado inconclusivo. A imunoistoquímica foi positiva para CD 20, Bcl-2, MUM-1 e 50% para Ki-67, sendo compatível com infiltração por linfoma não Hodgkin de grandes células B, não centro germinativo.

Diante do quadro, a paciente foi encaminhada, imediatamente, ao serviço de hematologia para tratamento específico. A Tomografia Computadorizada (TC) de abdome e pelve não mostrou outras adenopatias ou massas. A TC de pescoço mostrou linfonodomegalia patológica infraclavicular à direita, medindo cerca de 1,3 cm e, a TC de tórax evidenciou espessamento nodular com densidade de partes moles na mama direita, compatível com linfoma, nódulos pulmonares em lobo superior direito, de 1,0 cm, sugerindo lesões secundárias e linfonodomegalia patológica axilar, compatível com infiltração neoplásica (Figura 3).

Após avaliação dos exames, concluiu-se estadiamento IVa de Ann Harbor, sendo programado tratamento com quimioterapia, prescrito R-COP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) com dose reduzida em 30 %, devido a idade da paciente.

Figura 1. A. Imagem panorâmica do LPM em mama esquerda, mostrando extensão para a mama direita. B. Imagem em *closed* do LPM, mostrando o eritema e o espessamento da pele, principalmente no QIM.



Figura 2. Exame de ultrassonografia mamária mostrando nódulo heterogêneo, irregular, com espessamento de pele, ocupando toda a mama direita, de aproximadamente 16,0 cm de diâmetro.

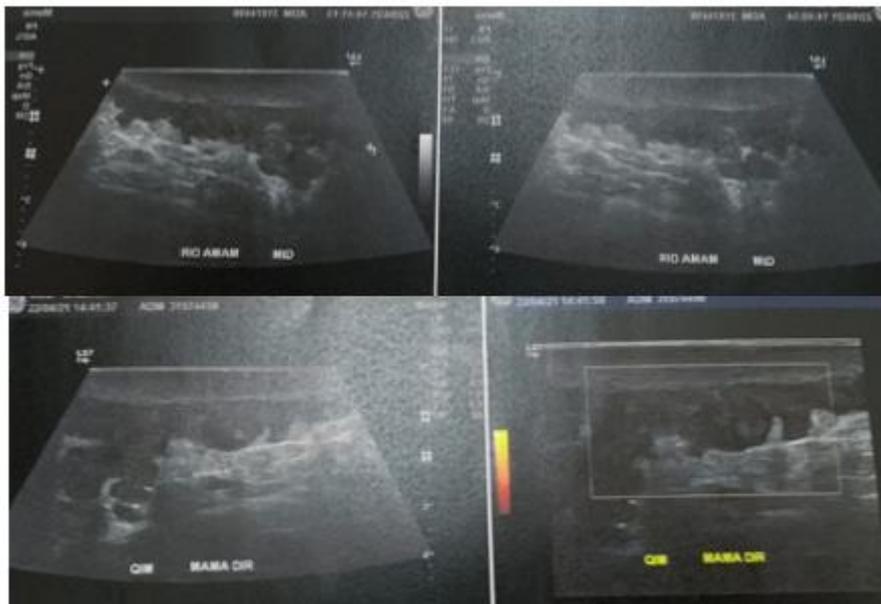
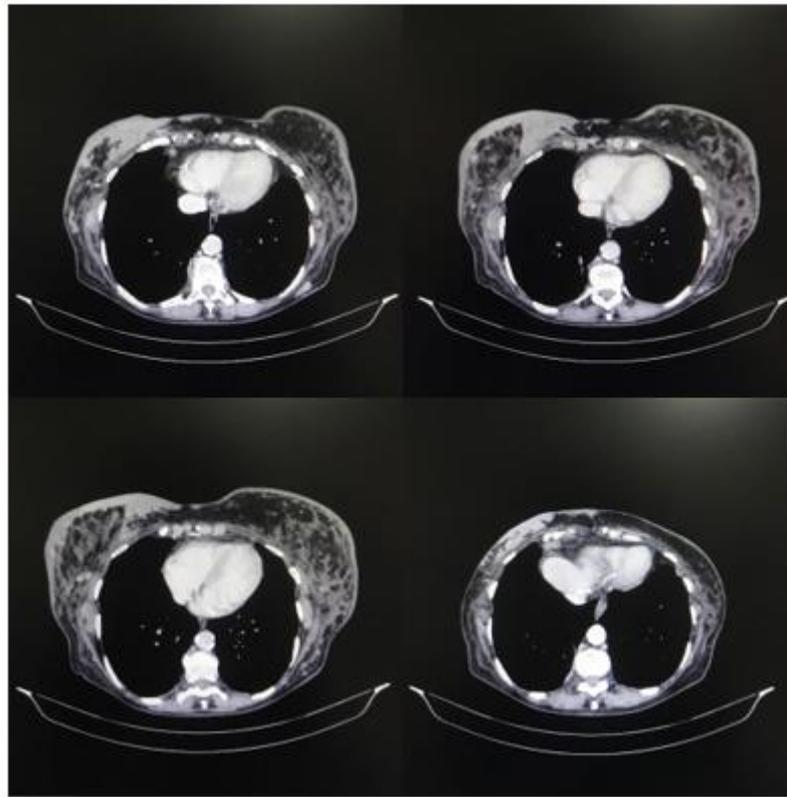


Figura 3. Tomografia de tórax, sem contraste, em corte transversal, evidenciando espessamento nodular de partes moles da mama direita.



3 DISCUSSÃO

O linfoma não Hodgkin (LNH) com envolvimento mamário é uma apresentação extranodal extremamente rara (Kwak et al,2009). Apresenta similaridades clínicas e radiográficas que comumente se parecem com câncer de mama. (Villalón-López, 2016)

Os LPMs são heterogêneos quanto às características morfológicas, fenotípicas e moleculares. O subtipo histológico mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), com uma frequência que varia de 45 a 70% (Scheliga et al, 2012)

Foi demonstrado que estes linfomas apresentam um fenótipo de células B pós-centro germinativo (CG) ou não-CG (caracteristicamente CD10(-)/MUM1(+), demonstrado por imuno-histoquímica), um elevado índice de proliferação (60 a 95%) e um prognóstico desfavorável (Yoshida et al 2005; Validire et cols 2009). No presente caso, semelhante à literatura, a IHQ também foi positiva para CD 20, Bcl-2, MUM-1.

Com relação a idade, 98 pacientes com LPM foram estudados, em 16 hospitais coreanos, entre janeiro de 1994 a junho de 2009 e, encontraram que a média de idade foi de 45 anos (variando de 17 a 83), sendo, no caso descrito, semelhante ao limite superior encontrado (83 anos). (Kwak et al, 2009)

Os achados mamográficos são inespecíficos. A maioria das lesões são massas ovalóides (71%) e com densidade aumentada (90%). No exame ultrassonográfico (US), 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).

No presente caso, o US mamário mostrou a presença de nódulo heterogêneo, irregular, com espessamento de pele, ocupando toda a mama direita, de aproximadamente 16,0 cm de diâmetro, infiltrando parte do seio intermamário.

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. (Brogi, 1999). Na maioria dos casos relatados, o tipo de tratamento utilizado foi variável, porém sempre envolveu radioterapia ou quimioterapia. (Scheliga et al, 2012)

A mastectomia era um componente do tratamento do LPM por décadas e diversos estudos mostraram que a cirurgia não oferecia benefício no tratamento. Idealmente, a cirurgia deve ser limitada a biópsia para estabelecer o padrão histológico para determinar o melhor tratamento com radioterapia e quimioterapia. (Bhutani et al, 2016)

O tratamento com regime semelhante ao CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona) em LPM difuso de grandes células B (Primary breast lymphoma with diffuse large B-cell - PBL-DLBCL) permanece insatisfatório com taxas de sobrevida livre, progressiva em 5 anos, de aproximadamente 50-65%, que geralmente é pior do que a doença nodal localizada ou outra doença extranodal. No entanto, a recente análise de pares combinados mostrou taxa de sobrevida global de 3 anos semelhante ao DLBCL nodal se estiver usando rituximabe e CHOP. (Kuan et al, 2012).

Após avaliação dos exames e estadiamento da lesão (IVa de Ann Harbor), a paciente foi submetida à tratamento com quimioterapia, com R-COP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) com dose reduzida em 30 %, devido a idade.

Com relação à sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) estimada em 5 anos, 98 pacientes foram analisados e encontraram taxas de $51,2\% \pm 6,8$ e $61,3\% \pm 6,0$, respectivamente. A taxa de resposta geral (ORR) de 93 pacientes avaliáveis foi de 91,4% (CR, 76,3%; PR, 15,1%).(Kwak, 2009)

4 CONCLUSÃO

Os linfomas primários de mama são um diagnóstico diferencial importante, já que apresentam características semelhantes, tanto clínica quanto radiologicamente, aos tumores de mama.

A suspeição clínica de LPM nos ajuda a realizar diagnósticos precoces, lembrando sempre da necessidade da evidência histopatológica e imunohistoquímica; e auxilia a evitar mastectomias desnecessárias, já que hoje o tratamento mais recomendado é a quimioterapia, em alguns casos, associado a radioterapia, dependendo das características de cada tumor.

REFERÊNCIAS

- [1] Bhutani, N. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of breast – A rare cause of breast lump. **Human Pathology: Case Reports.** (7): 47-50. Mar 2016.
- [2] Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol* 1999; 26: 357-64.
- [3] Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, et al. Lymphomas of the breast : primary and secondary involvement. *Cancer* 2002; 94: 6.
- [4] Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R, et al. Primary breast lymphoma: Patient profile, outcome and prognostic factors. *BMC Cancer* 2008; 8: 86-93.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] KUAN, Jew Win et al. Case Series of Primary Breast Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Ampang Hospital, Malaysia. **American Society of Hematology.** 120 (21): 5113. Nov 2012.
- [8] KWAK, jae-yong et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Non-Hodgkin's Lymphoma with Breast Involvement; Multi-Institutional Analysis of 98 Patients in Korea. **American Society of Hematology.** 114 (22) 5024. Nov. 2009.
- [9] Lektus JB, Peralta OM, Ivanova G, et al. Linfoma primário de la mama. *Rev Chil Obst Ginec* 2002; 67 (2) 148-52.
- [10] Lyou CY, Yang SK, Choe DH, et al. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clin Imaging* 2007; 31: 234-8.
- [11] Scheliga, A.A.S et al. Linfoma primário da mama: apresentação clínica e características histopatológicas e moleculares. In: *Revista Brasileira de Oncologia clínica.* Vol 8. N 28. Ano 2012.
- [12] Smith MR, Brustein S, Straus DJ. Localized non-Hodgkin's lymphoma of the breast. *Cancer* 1987; 59:351-4.
- [13] Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast nonHodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Am J Hematol* 2009; 84(3):133-9.
- [14] Villalón-López, J.S et al. Linfoma no Hodgkin primario de la glándula mamaria, Reporte de un caso. **Cirugía y Cirujanos.** 85 (1): 70-75. Jan 2016.
- [15] 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.