

RELATO DE CASO

Linfoma secundário da mama com apresentação clínica diferenciada

Secondary breast lymphoma with differentiated clinical presentation

Juliana Carvalho Penha Pereira¹, Juvenal Mottola Junior¹,
Jorge Yoshinori Shida¹, Raquel Civolani Marques Fernandes², Luiz Henrique Gebrim³

Descritores

Linfoma não Hodgkin
Mama
Mastite

Keywords

Lymphoma, non-Hodgkin
Breast
Mastitis

RESUMO

Linfomas são doenças sistêmicas e podem ser classificados como nodais ou extranodais, dependendo do sítio de origem. A estimativa da taxa de incidência, pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Brasil, para 2014, dos linfomas não Hodgkin (LNH) e dos linfomas de Hodgkin (LH) foi de 4.850 e 880 casos em mulheres, respectivamente. Linfomas da mama são tipos raros de linfoma extranodal, constituindo em 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1,0 a 2,0% de todos os linfomas. Relatou-se caso de paciente com linfoma secundário de mama, de apresentação clínica diferenciada, com edema difuso, dor e hiperemia de pele da mama acometida simulando mastite. O diagnóstico foi feito por meio de estudo imuno-histoquímico do fragmento obtido por intermédio de *core biopsy* da mama. A paciente foi encaminhada para tratamento em centro especializado em onco-hematologia. O intuito do relato deste caso foi ressaltar a importância do diagnóstico dessa patologia rara, com apresentação clínica incomum, evitando-se tratamentos inadequados que possam piorar o prognóstico da doença.

ABSTRACT

Lymphomas are considered systemic diseases, and may be classified as nodal or extranodal, depending on their origin. The estimated incidence rate by José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA), Brazil, in 2014 of non-Hodgkin lymphomas (NHL) and Hodgkin lymphomas (HL) was 4,850 cases and 880 cases in women, respectively. Breast lymphomas are rare types of extranodal lymphoma, constituting 0.4 to 0.7% of breast cancers and approximately 1.0 to 2.0% of all lymphomas. A case of a 32-year-old patient with secondary breast lymphoma with differentiated clinical presentation was reported. Examination showed diffuse swelling, pain and hyperemia of the breast skin simulating mastitis. The diagnosis was made through immunohistochemical study of fragment obtained through core biopsy. The patient was referred to specialized treatment center in oncology and hematology. The aim of this report was to highlight the importance of diagnosing this rare pathology, with unusual clinical presentation, in order to avoid inappropriate treatments that may worsen the prognosis of the disease.

Trabalho realizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

¹Serviço de Mastologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

²Núcleo de Patologia do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

³Departamento de Saúde do Hospital Pérola Byington – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Juliana Carvalho Penha Pereira – Rua Rio Grande do Norte, 1.813, apto 310, bloco 3, – Nossa Senhora das Graças – CEP: 38402-016 – Uberlândia (MG), Brasil – E-mail: penhajuliana@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 03/08/2016. **Aceito em:** 22/09/2016

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Brasil, a estimativa da taxa de incidência para 2014 dos linfomas não Hodgkin (LNH) e dos linfomas de Hodgkin (LH) foi de 4.850 e 880 casos em mulheres, respectivamente. Esses números correspondem ao risco estimado de 5,04 casos novos de LNH para cada 100 mil mulheres

LNH é o nono câncer mais prevalente no sexo feminino e corresponde a 1,8% dos casos em comparação com o câncer de mama, que corresponde a 20,8% de todos os cânceres na distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes, exceto pele não melanoma¹.

Os autores tiveram por objetivo relatar um caso de linfoma secundário da mama com comprometimento linfonodal e apresentação clínica diferenciada como mastite infecciosa.

Relato do caso

Paciente E. M. G. C., 32 anos, sexo feminino, gerente administrativa, menarca aos 14 anos, sexarca aos 17 anos, com cesariana prévia. Negava antecedentes pessoais e familiares. Assistida em outro serviço com história de aparecimento de nódulo mamário de 3 cm na mama direita de início havia dois meses, que progrediu com hiperemia de toda a mama. Após um mês de tratamento com antibióticos, houve regressão espontânea, possibilitando a realização de mamografia categorizada, como *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS®) IV. Foi realizada citologia por meio de punção aspirativa por agulha fina (PBAF), que foi inconclusiva.

Paciente encaminhada ao Centro de Alta Resolutividade em Mastologia (CARE), do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM), Hospital Pérola Byington (HPB), Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP), com quadro clínico de nova progressão de hiperemia difusa, edema, dor e endurecimento de toda a mama direita, além de dor torácica, que dificultava a respiração. Negava febre ou perda de peso.

Ao exame físico, apresentava mama direita difusamente edemaciada, hiperemiada e dolorosa à palpação, linfonodos axilares à direita e à esquerda endurecidos palpáveis com 5 e 3 cm, respectivamente (Figura 1). Paciente foi internada para antibioticoterapia sistêmica sob orientação da comissão de controle de infecção hospitalar do CRSM/HPB/SES-SP. Não houve melhora do quadro clínico após 14 dias de antibioticoterapia com clindamicina endovenosa 2.400 mg/dia.

Aventou-se a hipótese de mastite infecciosa não responsiva ao tratamento antibiótico ou carcinoma inflamatório. Procedeu-se ao rastreamento sistêmico com exames de imagem. A tomografia de tórax demonstrou linfonodomegalia supraclavicular e retropeitoral à direita, axilar bilateral, mediastinal, hilar e cardiofrênica, com derrame pleural moderado à direita (Figura 2).

Estudo histológico de fragmento mamário obtido por *core biopsy*, realizado com pistola Bard®, agulha número 14, mostrou linfoma difuso de grandes células B com infiltração de tecido mamário (Figura 3); e o estudo imuno-histoquímico exibiu os marcadores positivos BcL-2, CD20, oncogene de mieloma múltiplo 1 (MUM-1) (Figura 4) e Ki-67 90%, sendo, portanto, confirmado o diagnóstico de LNH difuso de grandes células B, estágio clínico IV.

Com esse diagnóstico, a paciente foi encaminhada para centro especializado em onco-hematologia da SES-SP.

Discussão

Nos últimos 50 anos, muitas classificações de linfoma têm sido propostas. Linfoma é caracterizado como uma doença sistêmica diferentemente dos tumores sólidos, como os de mama e de estômago. A maioria dos linfomas origina-se nos linfonodos ou no tecido linfático, quando são denominados de linfomas nodais, podendo também se originar de células linfáticas de alguns órgãos como estômago ou intestino. Já os linfomas que ocorrem em sítios específicos são chamados de extranodais ou extralinfáticos².

O LNH mamário é definido como o linfoma que envolve as mamas e classificado como linfoma primário da mama (LPM) e linfoma secundário da mama (LSM). O critério para essa classificação tem sido controverso, como o que ocorre com outros linfomas extranodais (LEN). Wiseman e Liao foram os primeiros autores a propor um critério — nomeado como critério estrito — para classificação de LPM, caracterizado por: adequado espécime patológico, presença de tecido mamário e infiltrado linfocitário, não existência de diagnóstico prévio de linfoma extramamário (LEM) e não existência concomitante de LNH (exceto em linfonodos axilares do lado correspondente à mama comprometida). De acordo com esses autores, não sendo encontrados todos esses



Figura 1. Aspecto clínico da mama direita difusamente edemaciada e hiperemiada. Linfonodomegalia axilar direita evidente.

critérios, é diagnosticado LSM. Os LPM, portanto, são todos aqueles que se enquadram nos critérios mencionados, com ou sem envolvimento regional dos linfonodos³.

Esse estrito critério de categorização para definir LPM, além de controverso, foi criticado por não refletir o comportamento

biológico da doença, por representar uma manifestação localizada de um diferente linfoma primário extranodal (LPEN) e ainda pela falta de pesquisas científicas investigando critérios que reflitam resultados de tratamento e prognóstico em pacientes com LNH e o comprometimento da glândula mamária.

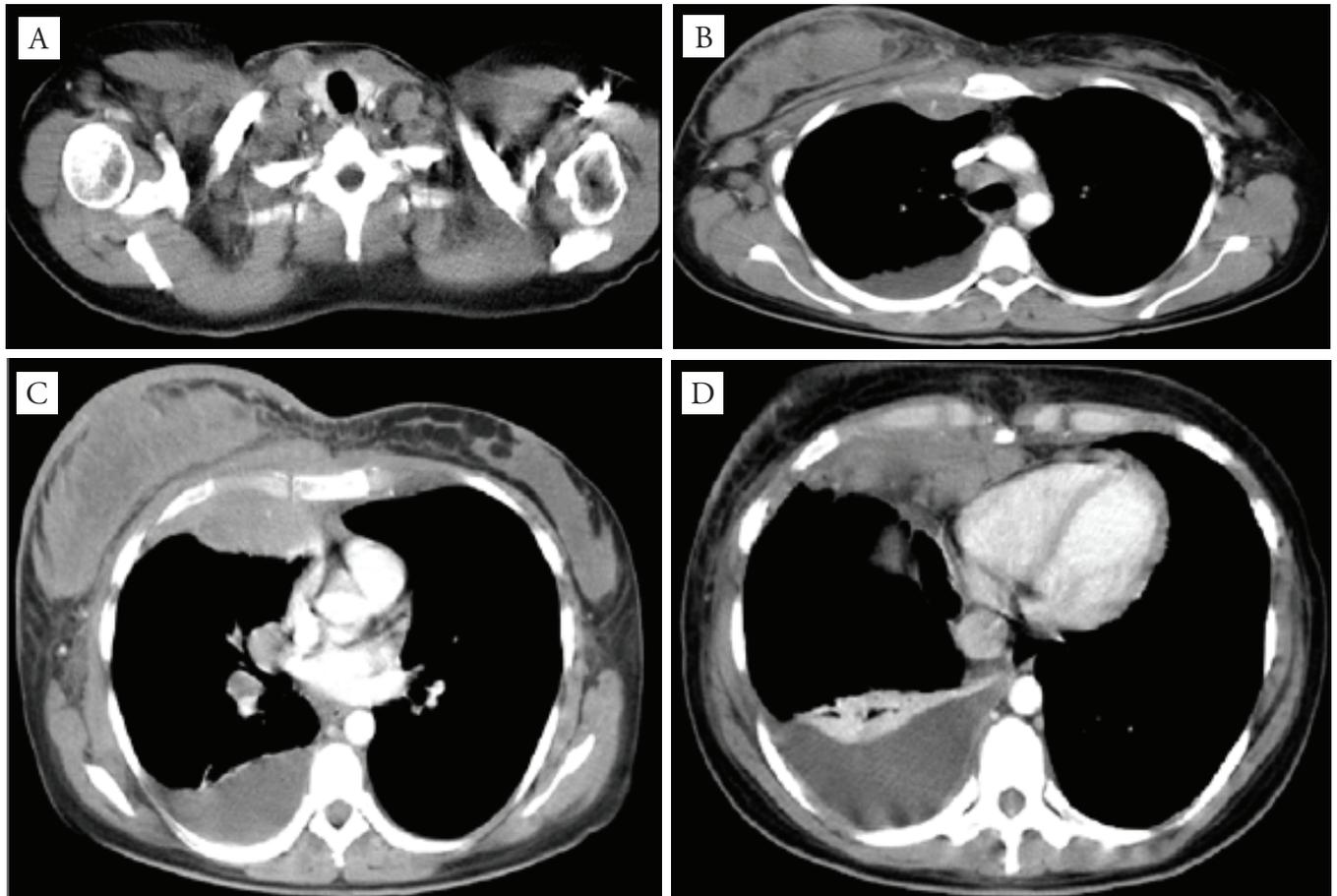


Figura 2. Tomografia de tórax com cortes axiais e técnica helicoidal. (A) Linfonodomegalia supraclavicular à direita; (B) linfonodomegalia mediastinal em cadeia pré-traqueal direita e axilar bilateral; (C) densificação e realce heterogêneo difuso do parênquima mamário à direita, linfonodomegalia hilar e derrame pleural à direita; (D) derrame pleural direito com atelectasia pulmonar restritiva.

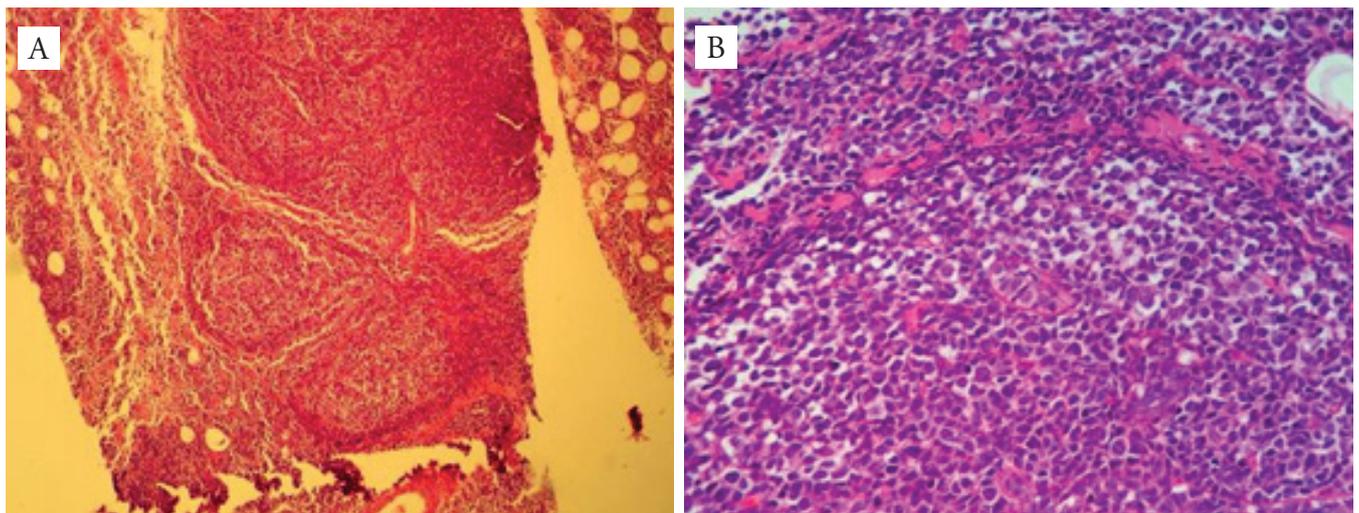


Figura 3. Aspecto histológico da biópsia de fragmento da mama. (A) Proliferação folicular linfóide em parênquima mamário (H+E x 10); (B) atipias, cariomegalia e monotonia celular (H+E x 40).

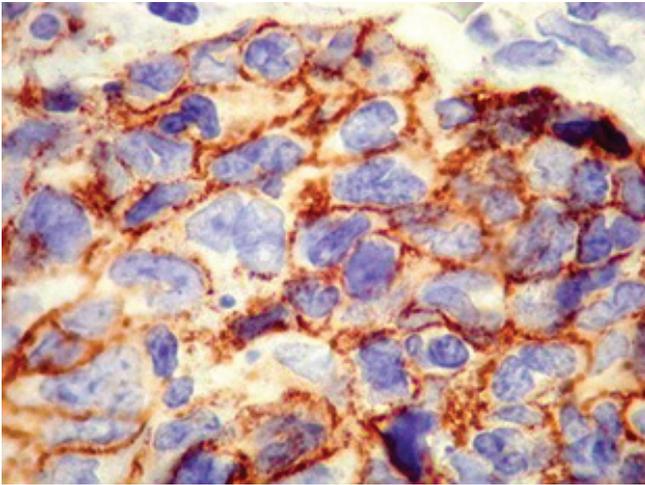


Figura 4. Estudo imuno-histoquímico apresentando CD20 difuso nas células neoplásicas.

A definição de LPEN também é controversa, especialmente em pacientes com doença linfonodal e em sítios extralinfonodais^{4,5}.

Este relato de caso apresenta paciente com um tipo raro de linfoma extranodal cujo sítio específico foi a mama, porém é difícil prever se o órgão foi sítio primário ou secundário da doença, já que a definição de LPEN é controversa segundo a literatura^{4,5}. Atualmente, não há critérios confiáveis para distinguir linfoma primário da mama de metástase⁶. Como a paciente apresentou evidências de envolvimento extramamário por linfoma, é mais provável que a doença seja sistêmica com comprometimento secundário da mama, mas existe uma chance de que possa ter surgido na mama com subsequente disseminação.

De acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores de mama, os linfomas da mama são subdivididos em linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt, linfoma de células B marginal tipo MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) e linfoma folicular. Os linfomas de mama constituem 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1,0 a 2,0% de todos os linfomas. Eles podem ocorrer em qualquer idade, no entanto são mais frequentes na pós-menopausa⁷⁻⁹.

Além de relatar uma doença rara e fora da faixa etária mais comum, a apresentação clínica deste caso foi diferenciada, com características clínicas de mastite difusa ou carcinoma inflamatório mamário com edema difuso, dor e hiperemia de pele da mama, diferentemente das apresentações clínicas descritas na literatura, as quais descrevem que os sintomas mais comuns são tumores mamários volumosos e indolores com dor em 4 a 25% dos casos. Outros sinais locais como retração de mamilo, fluxo papilar ou alterações de pele são raros, assim como sintomas sistêmicos como perda de peso, sudorese e febre¹⁰.

Esta apresentação clínica rara gera um desafio à diferenciação entre linfoma mamário e outras doenças inflamatórias, como mastite ou carcinoma inflamatório, especialmente para pacientes com mama dolorosa, eritema e espessamento de pele⁶.

Quanto ao diagnóstico anatomopatológico, a biópsia de fragmento por agulha grossa (*core biopsy*) é superior à punção por agulha fina e semelhante à biópsia excisional ou por mamotomia para diagnosticar os subtipos de linfoma⁹.

No que se refere aos exames de imagem, usualmente os aspectos mamográficos dos linfomas de mama se apresentam como tumores ovoides, esféricos, circunscritos ou com margens indistintas e não calcificadas, podendo incluir áreas de várias densidades. Achados ultrassonográficos típicos são tumores hipocogênicos, ovais, circunscritos e microlobulados. Imagens de rotina, em geral não ajudam a diferenciar tumores primários de secundários^{10,11}.

O valor da ressonância magnética das mamas para avaliação de linfomas de mama ainda não está bem estabelecido. A combinação tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é realizada para estadiamento inicial e para avaliar a recorrência da doença¹¹.

Hoje em dia ainda não existe tratamento padrão para o linfoma de mama, porque a raridade da doença dificulta a realização de estudos randomizados. O tratamento mais importante para pacientes com linfoma mamário são ciclos completos de quimioterapia com antraciclina, sobretudo o esquema com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (CHOP)⁵. Linfomas agressivos recidivados geralmente são tratados com quimioterapia baseada em platina, seguido de transplante autólogo de medula. A taxa de resposta à quimioterapia é de 60%, e os pacientes não responsivos têm prognóstico reservado¹².

O tratamento radioterápico pode ser individualizado, de maneira especial nos casos de linfoma agressivo localizado, e o tratamento cirúrgico como a mastectomia deve ser evitado, pois tem sido associado a piora na sobrevida global, provavelmente por atrasar o início da quimioterapia^{9,13}.

Análise multivariada demonstrou que a mama contralateral é o principal sítio de recorrência para pacientes com linfoma mamário e que pacientes jovens com estágio clínico maior que estágio II estão significativamente associados a pior prognóstico. A maior análise clínico-patológica descrita com 106 casos de linfoma de mama não demonstrou diferença significativa na sobrevida global entre pacientes com doença localizada ou disseminada, sendo apenas o tempo livre de doença maior naqueles com linfoma restrito à mama^{14,15}.

Conclusão

Este relato mostra que LPM é uma doença rara, constituindo 0,4 a 0,7% dos cânceres de mama e aproximadamente 1 a 2% de todos os linfomas. A apresentação clínica do caso é atípica, podendo levar a falsos diagnósticos e, por conseguinte, a tratamentos inadequados. O principal tratamento do LM é a quimioterapia com antraciclina. Cirurgias radicais podem ser bastante prejudiciais, não são indicadas e devem ser evitadas por meio da diferenciação suspeita clínica e do diagnóstico correto.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2014 [cited 2014 Nov. 15]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>
2. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al., Editors. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. International classification of diseases for oncology (ICD-O) [Internet]. 3rd edition, 1st revision. Geneva: WHO; 2012 [cited 2014 Nov. 18]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>
3. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29(6):1705-12.
4. Rol AD, le Cessie, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Noordijk EM. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol*. 2003;14(1):131-9. DOI: 10.1093/annonc/mdg004
5. Ho-Young Y, Hye Jk, Yoon HC, Seok JK, Won SK, Yee SC, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse B cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *BMC Cancer*. 2010;10:321-32. DOI: 10.1186/1471-2407-10-321
6. Surov A, Houzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol*. 2012;85:e195-e205. DOI: 10.1259/bjr/78413721
7. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast. In: World Health Organization classification of tumours, editor. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC; 2003. 9-112.
8. Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, Christopher K, Moses CK, Rumboldt T, et al. Rare breast lesions: correlation of imaging and histologic features with WHO classification. *Radiographics*. 2008;28(5):1399-414. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.285075743>
9. Ryan G, Martinelli G, Kupper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Roos D, 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(2):233-41. DOI: 10.1093/annonc/mdm471
10. Lyou CY, Yang SK, Choe DH, Lee BH, Kim KH. Mammographic and sonographic findings of primary breast lymphoma. *Clin Imaging*. 2007;31(4):234-38. DOI: 10.1016/j.clinimag.2007.02.028
11. Shim E, Song SE, Seo BK, Kim YS, Son GS. Lymphoma affecting the breast: a pictorial review of multimodal imaging findings. *J Breast Cancer*. 2013;16(3):254-65. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.3.254
12. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9806):1858-67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4)
13. Andrea KN, Peter MM, Farber D. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(7):757-9.
14. Lin YC, Tsai CH, Wu JS, Huang CS, Kuo SH, Lin CW, et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma of the breast: a review of 42 primary and secondary cases in Taiwanese patients. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(6):918-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10428190902777475>
15. Sameer ST, Miranda RN, Valbuena JR, Routbort MJ, Martin AW, Medeiros LJ. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(9):1299-309. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318165eb50