

Linfoma Mamário: Revisão de 24 Casos

Breast Lymphoma: Review of 24 Cases

Alexandra Borges¹, Teresa P. Cunha², Mário Tavares², Lurdes Orvalho³

¹Assistente de Radiologia

²Assistente Hospitalar Eventual de Radiologia

³Chefe de Serviço de Radiologia

Departamento de Imagiologia, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil Centro de Lisboa

Director: Dr. Armando Lacerda

Resumo

O envolvimento mamário por doenças linfoproliferativas é raro. Com o objectivo de determinar a prevalência de linfoma primário da mama e avaliar a importância da imagiologia mamária no seu diagnóstico e seguimento foram estudados 24 casos de linfoma (15 primários e 9 secundários) observados no I.P.O.F.G. - Centro de Lisboa no período entre 1950 e 1994. Conclui-se que, apesar da inespecificidade das alterações encontradas, a imagiologia permitiu fazer o diagnóstico de probabilidade apoiada em características positivas e negativas e foi um valioso método auxiliar de diagnóstico no seguimento destes doentes.

Palavras-chave

Linfoma Mamário; Mamografia; Ecografia Mamária.

Abstract

Twenty four cases of breast lymphoma were found in the files of the Radiology, Radiotherapy and Pathology Departments of IPOFG from 1950 to 1994. Among these, fifteen were primary and nine were secondary lymphomas according to the Wisemann and Liao criteria. The prevalence of breast lymphoma was determined in comparison to all breast cancers seen in the same period. Although unspecific, positive and negative imagiologic criteria determined by mammography and sonography allow a probable diagnosis and are a valuable tool in patients follow up.

Key-words

Breast Lymphoma; Mammography; Breast Sonography.

Introdução

O envolvimento mamário por doenças linfoproliferativas, linfoma, leucemia e plasmocitoma é raro, sendo mais frequente o envolvimento metastático ou secundário. No que diz respeito ao linfoma primário a sua prevalência é geralmente expressa em percentagem do total dos tumores malignos da mama e varia, nas diferentes séries publicadas na literatura, entre 0,04% e 0,52% [8]. Estas diferenças na prevalência explicam-se, pelo menos em parte, pelos diferentes critérios de definição de linfoma primário e pelas diferentes técnicas utilizadas no estadiamento da doença. Em relação às restantes formas linfomatosas extraganglionares o linfoma mamário constitui apenas 2,5% [5, 6, 11].

Material e Métodos

Com o objectivo de determinar a frequência de linfomas primários observados no I.P.O.F.G. Centro de Lisboa e a importância da imagiologia mamária no seu diagnóstico e seguimento foram procurados nos arquivos da Imagiologia, Patologia e Radioterapia, todos os doentes com o diagnóstico de doença linfoproliferativa com envolvimento mamário no período entre 1950 e 1994. Só foram incluídos no estudo os doentes com confirmação cito e/ou histológica do diagnóstico e dos quais foi possível ter acesso ao processo clínico. Foram encontrados 29 doentes, todos do sexo feminino e com idade média de 55 anos. Os diagnósticos cito e/ou histológicos foram de linfoma em 26 casos, plasmocitoma em 2 e leucemia o restante. Dos 26 linfomas mamários encontrados 2 foram excluídos do

estudo por se tratarem de linfomas T com envolvimento cutâneo mamário.

Aos restantes 24 linfomas não Hodgkin (LNH) foram aplicados os critérios de Wisemann e Liao [15] (Quadro I), tendo-se verificado que 15 (62,5%) eram primários e 9 (37,5%) secundários (Quadro II).

De 16 destes casos foi possível obter a iconografia e/ou respectivos relatórios (10 linfomas primários e 6 linfomas secundários) tendo sido analisados no sentido de determinar as características imagiológicas e erros diagnósticos mais frequentes.

Quadro I - Linfoma Primário da Mama

Crítérios de Wisemann e Liao:

- 1) Íntima relação entre tecido linfomatoso e tecido mamário normal
- 2) Ausência de linfoma extra-mamário prévio
- 3) Documentação clínica de envolvimento mamário inicial

Quadro II - Linfoma Secundário da Mama

- 1) Linfoma mamário e história prévia de linfoma extra-mamário
- 2) Linfoma mamário e extra-mamário simultâneos

Resultados

Prevalência

A prevalência relativa de linfoma primário face ao total de tumores malignos da mama observados no I.P.O.F.G. Centro de Lisboa no mesmo período foi de 0,12% (15 em 11850).

Distribuição etária

A idade média dos doentes foi de 55 anos não se tendo encontrado diferença significativa entre LNH primário e secundário (55,7 anos e 55,4 anos respectivamente). Apesar de entre os linfomas primários só se ter encontrado um linfoma tipo Burkitt manteve-se a distribuição bimodal descrita na literatura [3, 4, 5, 8], tendo-se identificado dois picos de prevalência antes e após os 45 anos (Quadro III).

Achados clínicos

Os mais prevalentes foram os nódulos únicos ou múltiplos; o aumento de volume mamário com sinais inflamatórios e o empastamento localizado (Quadro IV). Outras alterações associadas foram a aderência cutânea, ulceração, invaginação mamilar e as adenopatias axilares.

Quadro III - Distribuição Etária (LNH Primários)

< 45A	4(26,6%)
> 45A	11(73,3%)

A dimensão clínica média dos nódulos foi de 4,7 cm (variando entre 1 e 10 cm). Houve nesta série discreto predomínio direito nos linfomas primários (50% na mama direita vs 37,5% na mama esquerda e 12,5% bilaterais), coincidindo com o que está descrito em várias séries da literatura [3,4,5,6,8,9,10,11,12], ainda que não tenha sido encontrada explicação plausível para este facto.

Os diagnósticos propostos pela clínica nos casos de linfoma primário foram, na sua maioria, lesão neoplásica maligna mas também lesão benigna e doença metastática (Quadro V).

Nos doentes com envolvimento extra-mamário prévio ou síncrono em todos foi posta a hipótese clínica de envolvimento mamário linfomatoso.

Quadro IV - Achados Clínicos (n=24)

1. Nódulo único	11
2. Nódulos múltiplos:	
Unilaterais	2
Bilaterais	3
3. Aumento de volume mamário com sinais inflamatórios	5
4. Empastamento localizado	1
5. Aderência à pele	4
6. Ulceração cutânea	3
7. Invaginação mamilar	1
8. Adenopatias axilares:	
Unilaterais	8
Bilaterais	2

Quadro V - Diagnóstico Clínico - Linfoma Primário (n=15)

Lesão neoplásica maligna	8
Lesão mamária benigna	4
Carcinoma inflamatório	3
Metástases	1

Achados imagiológicos

Os exames imagiológicos requisitados foram por ordem decrescente de frequência: Mamografia (Senographe GE 600T Senix HF e Senographe GE 500T), Ecografia mamária (Toshiba Sonolayer SSA 250 A e Aloka SSD21 com sondas de 7,5 MHz) e TAC (GE CT 9800) para estadiamento.

Só foi possível ter acesso aos exames imagiológicos e/ou aos respectivos relatórios em 16 casos - 10 linfomas primários e 6 linfomas secundários.

Os motivos de referência para estudo imagiológico foram: nódulos únicos e múltiplos, aumento de volume mamário com sinais inflamatórios, empastamento localizado e adenopatias axilares (Quadro VI).

Quadro VI - Motivo de Referência para estudo Senológico (n=16)

Nódulo único	7
Nódulos múltiplos	4
Aumento de volume mamário com sinais inflamatórios	3
Empastamento localizado	1
Adenopatias axilares	1

As alterações mamográficas encontradas foram: nódulos únicos e múltiplos de limites bem e mal definidos (Figs. 1, 2, 3 e 4), aumento difuso da densidade mamária (Figs. 5, 6 e 7), espessamento cutâneo e densificação intersticial (Figs. 8 e 9), nódulo ulcerado com retração cutânea (Fig. 10) e adenopatias axilares uni e bilaterais (Figs. 11 e 12) geralmente associadas a alterações mamárias secundárias ao bloqueio da drenagem linfática (Quadro VII). Em nenhum dos casos observados foram encontradas calcificações ou distorções do estroma. Nalguns doentes foram detectadas alterações associadas: quistos simples (2 casos) e fibroadenomas (2 casos).

Foi efectuada Ecografia mamária complementar em 12 doentes tendo sido encontrados nódulos únicos e múltiplos de limites bem e mal definidos, todos sólidos e hipocogénicos, na sua grande maioria homogéneos independentemente da sua dimensão. Áreas hipocogénicas em toalha, sem constituírem verdadeiros nódulos, também fizeram parte das alterações ecográficas (Quadro VIII).

Houve uma boa correlação entre as dimensões clínicas e imagiológicas dos nódulos mamários, tendo sido a dimensão mamográfica média de 4,2 cm (variando entre 1 cm e 9 cm) e a dimensão ecográfica média de 3,4 cm (variando entre 1,2 e 6 cm).

Quadro VII - Alterações Mamográficas Encontradas

1. Nódulo único (6):	
Limites bem definidos	3
Limites mal definidos	3
2. Nódulos múltiplos (8):	
Limites bem definidos	3
Limites mal definidos	5
3. Espessamento cutâneo e edema intersticial	3
4. Aumento difuso da densidade mamária	2
5. Retração cutânea	1
6. Adenopatias axilares (8):	
Unilaterais	6
Bilaterais	2
7. Outras alterações associadas (4):	
Quistos simples	2
Fibroadenomas calcificados	2



Fig. 1 - Mamografia da mama esq. em incidência oblíqua externa.



Fig. 2 - Mamografia da mama esq. em incidência crânio-caudal. Identifica-se um nódulo único no quadrante supero-externo de limites mal definidos (diagnóstico: LNH secundário).

Quadro VIII - Alterações Ecográficas Encontradas

1. Nódulo único (5):	
Limites bem definidos	2
Limites mal definidos	3
2. Nódulos múltiplos(7):	
Limites bem definidos	2
Limites mal definidos	5
3. Sólidos	
	12

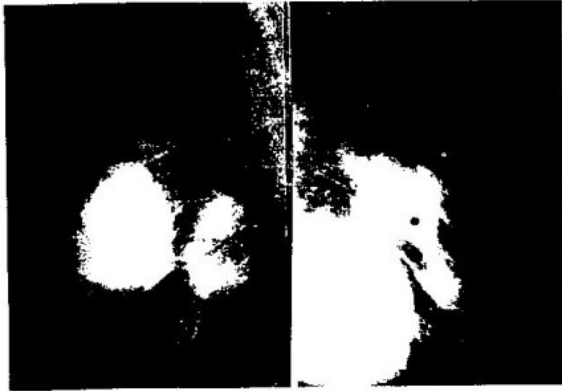


Fig. 3 - Mamografia: Incidências oblíquas da mama esq. e mama da.



Fig. 6 - Ecografia da mama esq. Há uma substituição do tecido mamário normal por formações sólidas, confluentes, de estrutura heterogênea.

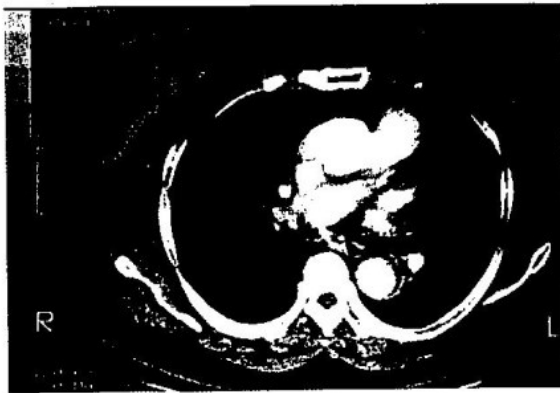


Fig. 4 - TAC torácica após administração de contraste endovenoso. Observam-se múltiplos nódulos bilaterais de dimensões variadas, de limites bem e mal definidos (diagnóstico: LNH primário).



Fig. 7 - TAC torácica (corte axial com contraste endovenoso). Observa-se um marcado aumento de volume da mama esq. que se encontra ocupada por formações nodulares confluentes e discretamente heterogêneas, bem como uma adenopatia axilar homolateral com as mesmas características (diagnóstico: LNH primário).

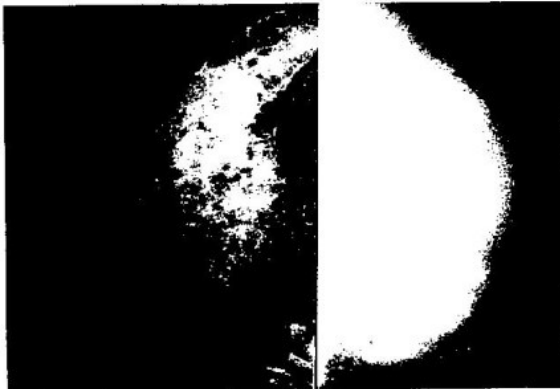
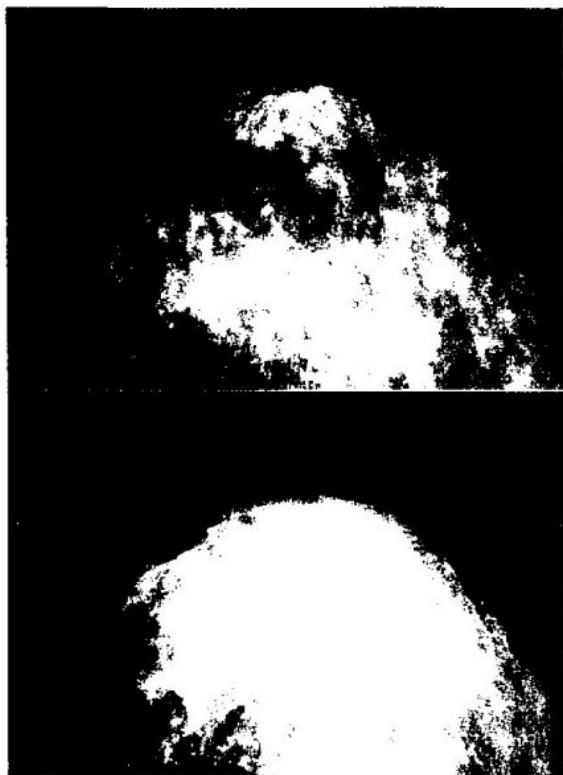


Fig. 5 - Mamografia: Incidências crânio-caudais da mama esq. e mama da. Aumento evidente da densidade da mama esq. condicionando assimetria com o lado oposto e tornando difícil a individualização de nódulos.

A Tomografia Axial Computorizada foi efectuada em 12 casos para estadiamento da doença e em todos os exames realizados foram encontradas as alterações mamárias previamente identificadas pelas outras técnicas de imagem, Mamografia e Ecografia, bem como adenopatias axilares.

O estudo imagiológico mamário (mamográfico e ecográfico) mostrou alterações em todos os doentes referenciados, permitiu detectar lesões infraclínicas em 17% dos casos e foi utilizado para orientação de punções-biopsia aspirativas em 8,3% (Figs. 13 e 14). As lesões infraclínicas detectadas pela mamografia e/ou ecografia foram todas nódulos não palpáveis clinicamente, na mama homo ou contralateral, em doentes referenciados por empastamentos localizados ou por nódulos com outras localizações. Relativamente aos linfomas primários, dos exames realizados com intenção diagnóstica (n=10) apenas em 2 casos foi posta a hipótese de linfoma. Dos restantes, 6 foram consideradas lesões neoplásicas malignas (das quais 2 em PEV), num caso foi posta a hipótese de envolvimento mamário metastático, já que se tratava de uma doente com antecedentes de adenocarcinoma do endométrio, e no restante foi colocado o diagnóstico de doença fibroquística. Em todos os casos foi sugerida pelo imagiologista a realização de exame cito/histológico.



Figs. 8 e 9 - Mamografias: Incidências crânio-caudais da mama esq. e mama dt. mostrando uma acentuação da trabeculação mamária e espessamento cutâneo a traduzir edema intersticial (diagnóstico: LNH primário).



Fig. 11 - Mamografia: Incidência oblíqua externa da mama dt.



Fig. 10 - TAC (corte axial com contraste endovenoso) Há um aumento da densidade da mama esq. sem definição de verdadeiros nódulos, com invasão e ulceração cutânea (diagnóstico LNH secundário).

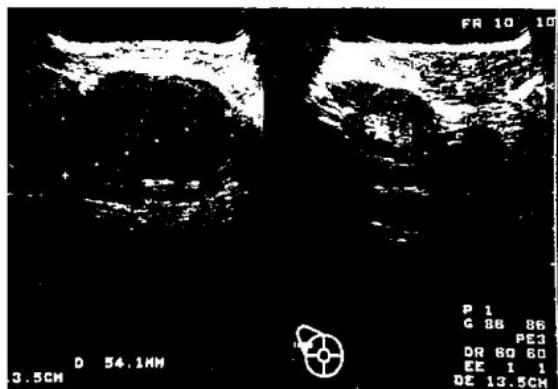


Fig. 12 - Ecografia axilar dt. Identificam-se volumosas adenopatias axilares nesta doente com um nódulo único nos quadrantes centrais da mama dt. (diagnóstico: LNH secundário).

Achados patológicos

Foi utilizada a classificação proposta pela Working Formulation [11, 12, 17] em 18 dos casos, tendo-se verificado que 4 eram de baixo grau de malignidade, 5 de grau intermédio e 9 de alto grau. Os restantes 6 casos foram catalogados como linfossarcomas não tendo sido possível rever as lâminas em questão nem

efectuar imunofenotipagem. Todos os linfomas encontrados eram do fenótipo B.

Terapêutica e seguimento

Na maioria dos casos de linfoma primário a terapêutica efectuada foi cirúrgica com ou sem radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes, ao passo que no linfoma secundário predominou a associação radio-quimioterapia (Quadros IX e X).

O seguimento médio dos doentes (até Maio de 1994) foi de 51 meses nos casos de linfoma primário, variando



Fig. 13 - Mamografia: Incidência crânio-caudal da mama esq. mostrando um nódulo único de limites bem definidos em localização retromamilar.



Fig. 14 - Citologia orientada por estereotaxia (diagnóstico: LNH secundário).

Quadro IX - Terapêutica - Linfoma Primário

Tumorectomia	7
Tumorectomia com esvaziamento ganglionar	1
Mastectomia simples	1
Mastectomia radical modificada	3
Radioterapia adjuvante	4
Quimioterapia adjuvante	4
Radioterapia primária	1
Quimioterapia primária	2

Quadro X - Terapêutica - Linfoma Secundário

Tumorectomia	2
Radioterapia primária	2
Quimioterapia primária	2
Radioterapia + Quimioterapia	6
Quimioterapia adjuvante	2

entre 2 e 255 meses e de 44,7 meses para os linfomas secundários com uma variação de 2 a 216 meses. Foram detectadas recidivas mamárias em 12 doentes dos quais 6 com linfoma primário e 5 com linfoma secundário, 3 das quais por exames imagiológicos (Mamografia - Quadro XI). A situação actual dos doentes incluídos nesta série é apresentada no Quadro XII.

Quadro XI - Recidiva Mamária

	Homolateral	Controlateral	Bilateral	Cicatriz mastec.	Total
LNH Primário	4	1	0	1	40%
LNH Secundário	3	0	2	0	55,5%

Quadro XII - Situação Actual

	LNH Primário	LNH Secundário
Vivos sem doença	4	2
Vivos com doença	2	2
Mortos com doença	6	4
Mortos por outras causa	0	0
Perdidos	3	1

Conclusões

O linfoma primário da mama é raro tendo sido a prevalência relativa ao total das neoplasias mamárias malignas de 0,08%, valor que se encontra dentro da ampla variação encontrada nas séries publicadas na literatura (0,04% a 0,52%) (8). A diferença de prevalência entre linfomas primários e secundários, 62,5% e 37,5% respectivamente, apesar de contrariar aquilo que está descrito nos livros de texto, verifica-se na maioria das séries publicadas [13]. As razões prendem-se com o facto da maior parte dos doentes com o diagnóstico prévio de linfoma extra-mamário não ser submetida a exames de diagnóstico, quer imagiológico quer patológico, sendo este feito por prova terapêutica.

A distribuição por grupo etário não difere das séries consultadas apesar de neste estudo se ter encontrado apenas um linfoma tipo Burkitt no grupo etário inferior a 45 anos (tratava-se de uma doente com 13 anos com envolvimento mamário bilateral seguido de envolvimento do sistema nervoso central e evolução rapidamente fatal).

O predomínio direito das lesões linfomatosas mamárias, apesar de descrito nas diferentes séries consultadas, não tem explicação plausível e não se verificou no envolvimento linfomatoso secundário. Relativamente à forma de apresentação clínica salientamos a presença de um caso com aderência e ulceração cutânea e outro com invaginação mamilar sem corrimento, alterações que só foram encontradas numa das séries consultadas [4] e que levou ao diagnóstico de lesão neoplásica maligna.

O estudo imagiológico, apesar de inespecífico [6, 9, 13], permite um diagnóstico de suspeição através de algumas características positivas e negativas, dizendo respeito às positivas à presença de nódulos uni ou bilaterais com densidade homogênea, independentemente da sua dimensão, e adenopatias axilares bilaterais de grandes dimensões e sem evidência ecográfica de necrose. Há ainda a acrescentar a detecção de lesões infraclínicas (o que aconteceu em 4 dos casos desta série) as quais foram submetidas a punção aspirativa orientada pela imagiologia. Relativamente às características negativas há a destacar a ausência de calcificações e espiculação peri-tumoral [4, 9, 11, 12].

O seguimento imagiológico é ainda útil na avaliação da resposta à terapêutica e na detecção de recidiva (3 casos nesta série).

Na série estudada os erros diagnósticos mais frequentes foram a neoplasia mamária epitelial e lesão mamária benigna, os quais são sobreponíveis aos das séries consultadas [5, 11].

Não foram encontradas diferenças entre as formas de apresentação quer clínica quer imagiológica, entre os linfomas primários e secundários, nem se conseguiu estabelecer correlação entre o grau histológico de malignidade e as características imagiológicas. No linfoma secundário o diagnóstico imagiológico está facilitado pelo conhecimento da doença de base, mas deve ser confirmado cito-histologicamente quando o envolvimento mamário pode condicionar alteração da terapêutica.

Neste estudo 2 das doentes com linfoma secundário referenciadas para estudo imagiológico mamário apresentavam nódulos benignos: uma com quistos mamários simples e outra com fibroadenoma, o que ainda torna mais premente a avaliação imagiológica sistemática prévia à iniciação de terapêuticas agressivas.

Bibliografia

1. Bannerman, R. H. O.; *Burkitt's Tumour in Pregnancy*. Brit. Med. J., 1966, 1136-7.
2. Bobrow L. G. et al - *Breast Lymphomas: A Clinicopathologic Review*. Human Path, 1993, 24, 3:274-8.
3. Cabanilla, F. et al - *The Radiologic Assessment of the Lymphoma Patient from the Stand Point of Clinician*. Rad. Clin. of North Am., Vol. 28, nº 4, 1990.
4. Carrasco, Humberto C. et al - *Fine Needle Aspiration Biopsy in Lymphoma*. Rad. Clin. of North Am., vol 28, nº 4, 1990.
5. Cohen, Patti L. et al - *Lymphomas of the Breast: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Primary and Secondary Cases*. Cancer, 1991, 67, 5:1359-69.
6. El-Ghazawy, Ibrahim M. H. et al - *Surgical Management of Primary Lymphoma of the Breast*. Ann. Surg, 1991, 214, 6:724-6.
7. Fenaux-Allard, I. et al - *Les Lymphomes Primitifs du Sein - A propos de 9 observations*. J. Gynecol. Obst. Biol. Reprod., 1991, 20:163-7.
8. Jeon, Ho Jong, 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, vol. 70, 10:2451-9.
9. Knowles, Daniel M., *Neoplastic Hemopathology*. William and Wilkins, Baltimore-Maryland, 1992.
10. Lamovec, Janez, et al - *Primary Malignant Lymphoma of the Breast - Lymphoma of the Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*. Cancer, 1987, vol. 60, 12:3033-41.
11. Lee, G. Richard, Bithell, Thomas C., Foerster, John, Lukens, John, *Winrobe's Clinical Hematology*. Lea and Febiger, Philadelphia and London, 1993.
12. Liberman, Laura, et al - *Non-Hodgkin Lymphoma of the Breast: Imaging Characteristics and Correlation with Histopathologic Findings*. Radiology, 1994, 192, 1:157-60.
13. Mambo, Nobby C., et al - *Primary Malignant Lymphomas of the Breast*. Cancer, 1987, 39, 5:2033-40.
14. Osborne, Barbara M.; - *Contextual Diagnosis of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma*. Rad. Clin. of North Am., vol. 28, nº 4, 1990.
15. Paulus, David D., - *Lymphoma of the Breast*. Rad. Clin. of North Am., vol. 28, nº 4, 1990.
16. Saralegui, I., et al - *Diagnóstico por Imagen en el Linfoma Mamario: A proposito de un caso*. Rev. de Senologia y Patol. Mam., 1994, 7, 1:28-33.
17. Shepherd, J. J., et al - *Burkitt's Tumour Presenting as Bilateral Swelling of the Breast in Women of Childbearing Age*. Brit. J.Surg., 1967, 54:9.
18. Wiseman, et al - *Primary Lymphoma of the Breast*. Cancer, 1992, 29:1705-12.

Correspondência

Alexandra Borges
Departamento de Imagiologia
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil
Rua Professor Lima Basto
1093 Lisboa Codex