

Carcinoma duttale infiltrante della mammella dopo radioterapia e chemioterapia per linfoma non Hodgkin in una giovane donna. Case report

M.G. ONESTI, M. MAZZOCCHI¹, S. DI RONZA, A. MARTANO, N. SCUDERI

RIASSUNTO: Carcinoma duttale infiltrante della mammella dopo radioterapia e chemioterapia per linfoma non Hodgkin in una giovane donna. Case report.

M.G. ONESTI, M. MAZZOCCHI, S. DI RONZA, A. MARTANO, N. SCUDERI

I linfomi furono tra i primi tumori dimostratisi curabili dalla sola radioterapia o dalla combinazione di chemioterapia e radioterapia, ma l'aumentato rischio di neoplasie secondarie nei sopravvissuti sembra essere il prezzo del successo di questi trattamenti. In particolare, il carcinoma mammario è la neoplasia di più frequente riscontro. In letteratura sono riportate numerose segnalazioni di neoplasie insorte in soggetti affetti da linfoma di Hodgkin, ma poco è riportato su neoplasie insorte in soggetti affetti da linfoma non Hodgkin.

Per la particolarità della patologia e le difficoltà incontrate nella diagnosi, vogliamo riportare il caso di un carcinoma duttale infiltrante della mammella insorto in una giovane donna già trattata per linfoma non Hodgkin insorto in età pediatrica.

Le donne sopravvissute a linfomi comparsi in età pediatrica hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore mammario se comparato a quello della restante popolazione e sono ad alto rischio di lesioni bilaterali. Molti studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un carcinoma mammario secondariamente a trattamento radioterapico per linfoma di Hodgkin inizia a crescere tra 5 e 9 anni, aumentando drammaticamente dopo 15-19 anni dal completamento della radioterapia.

I programmi di screening dovrebbero iniziare più precocemente nelle donne già affette da linfoma e dovrebbero includere l'autopalpazione ogni mese, iniziando dalla pubertà, un esame clinico ogni 6 mesi, un esame ecografico ogni anno, e un esame mammografico ogni 2-3 anni. Nelle pazienti ad alto rischio è consigliato un riscontro istologico in caso di lesioni sospette.

SUMMARY: Infiltrating ductal breast carcinoma after radiotherapy and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in a young woman. Case report.

M.G. ONESTI, M. MAZZOCCHI, S. DI RONZA, A. MARTANO, N. SCUDERI

Lymphoma was one of the first cancers curable by radiotherapy and/or chemotherapy. However the increased risk of second malignancies in lymphoma survivors appeared to be the price of success of modern treatment modalities. In particular, breast cancer has been a major concern among women irradiated for lymphoma at a young age. There are several reports of breast cancer after Hodgkin's lymphoma, but few after non-Hodgkin's lymphoma.

Owing to the particularity of this condition and the difficulties in its diagnosis and treatment, we wish to report the case of ductal infiltrant carcinoma of the breast in a young woman survived to a non-Hodgkin's lymphoma.

Women who are survivors of pediatric lymphoma have a significantly increased risk of subsequent breast cancer compared with the general population and are at a high risk of developing bilateral disease within a short interval. Several studies have shown that the relative risk for secondary breast cancer becomes significantly increased between 5 and 9 years and rises dramatically between 15 and 19 years after lymphoma treatment.

Screening programs to detect breast cancer should be initiated early after Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Screening have to include breast self examinations every month, clinical breast examinations every 6 months, and mammography every 2-3 years. The patients should start breast self-examination at puberty. In these high-risk patients, "aggressive" biopsy is appropriate for suspicious lesions.

KEY WORDS: Linfoma non Hodgkin - Tumore mammario - Radioterapia - Chemioterapia. Non-Hodgkin's lymphoma - Breast cancer - Radiotherapy - Chemotherapy.

Introduzione

I linfomi, distinti in Hodgkin (LH) e non Hodgkin (LNH), rappresentano un eterogeneo gruppo di neoplasie maligne del sistema linfatico. Furono i primi tumori curabili dalla sola radioterapia o dalla combinazione di che-

mioterapia e radioterapia ma l'aumentato rischio di tumori secondari nei sopravvissuti sembra essere il prezzo del successo di questi trattamenti (1). In letteratura sono riportati numerosi casi di sindromi mielodisplastiche e di leucemia mieloide acuta conseguenti al trattamento chemioterapico per linfoma non Hodgkin, mentre non è altrettanto chiara l'associazione tra tumori solidi secondari a radioterapia o chemioterapia per linfoma non Hodgkin.

Il rischio di insorgenza di tumori secondari a radioterapia o a terapia combinata (radioterapia e chemioterapia) per il trattamento del linfoma di Hodgkin è ampiamente riportato in letteratura; in particolare, le donne trattate in età pediatrica con radioterapia sopradiaphragmatica per malattia di Hodgkin presentano un'aumentata incidenza di carcinoma della mammella rispetto alla popolazione generale (2-4).

Gli Autori riportano un caso di carcinoma duttale infiltrante della mammella in una giovane donna trattata in età pediatrica con radio- e chemioterapia per linfoma non Hodgkin.

Case report

Nel mese di luglio 2008 giungeva alla nostra osservazione una paziente di 33 anni per sospetta rottura di protesi mammaria destra e tumefazione palpabile a livello del quadrante supero-esterno (QSE) della stessa mammella.

La paziente riferiva anamnesi familiare positiva per patologie neoplastiche (fratello deceduto per linfoma), pubertà precoce, terapia ormonale per amenorrea iatrogena e diagnosi, su estesa biopsia mammaria destra, di linfoma non Hodgkin all'età di sette anni, trattato con radioterapia a mantellina (20 Gy) e con sei cicli di chemioterapia (ciclofosfamide).

Dopo 10 anni dal trattamento per linfoma, al fine di ridurre la differenza volumetrica post-biopsia tra i due seni, la paziente si sottoponeva a intervento chirurgico di simmetrizzazione mediante inserimento di protesi mammaria. A 7 anni da questo intervento, per un normale controllo di follow-up, la paziente si sottoponeva a ecografia e mammografia che evidenziavano la sospetta rottura della protesi mammaria e la presenza di formazione nel QSE destro adiacente alla protesi. Le caratteristiche radiologiche non consentivano diagnosi differenziale tra "siliconoma" e neoformazione benigna o maligna; per tale motivo la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico per l'asportazione della lesione e la sostituzione dell'impianto mammario.

All'intervento la protesi non mostrava segni macroscopici di rottura, ma si procedeva comunque alla sua sostituzione, oltre all'asportazione della neoformazione nodulare, con margine di resezione di 2 cm di tessuto ghiandolare apparentemente sano.

L'esame istologico poneva diagnosi di carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato.

La paziente veniva quindi inviata ai colleghi dell'oncologia per ulteriori accertamenti e le eventuali terapie del caso.

Discussione

I più frequenti tumori dell'età pediatrica (0-14 anni)

sono le leucemie, le neoplasie del sistema nervoso centrale e i linfomi (5). I bambini con pregressi leucemia o linfoma rappresentano la popolazione più numerosa fra i sopravvissuti al cancro in età infantile e anche quella a maggior rischio di sviluppare una seconda neoplasia maligna.

Con lo scopo di quantificare questo rischio sono stati effettuati degli studi che ne evidenziano un aumento, rispetto alla popolazione generale, in bambini guariti da leucemie e linfomi grazie al trattamento chemio- e/o radioterapico (6). In particolare, la radioterapia per il trattamento dei linfomi può curare la neoplasia primaria ma spesso comporta l'insorgenza di tumori solidi secondari a livello o ai margini delle zone irradiate (7). È stato evidenziato che il rischio è più elevato nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin e le neoplasie maligne secondarie più frequenti sono, in ordine decrescente, neoplasie cerebrali, linfomi non Hodgkin e cancro della tiroide dopo leucemia, ovvero cancro della tiroide, cancro della mammella femminile e cancro della cute diverso dal melanoma dopo linfoma di Hodgkin, e ancora cancro della tiroide e neoplasia cerebrale dopo linfoma non Hodgkin (8-11).

Le neoplasie secondarie maligne rappresentano la principale causa di morte fra i sopravvissuti a lungo termine per linfoma di Hodgkin, e il cancro della mammella è il più frequente secondo tumore maligno nelle donne (12).

Studi retrospettivi hanno confermato che donne che ricevono radioterapia per il trattamento di un linfoma di Hodgkin hanno un aumentato rischio di sviluppare un cancro della mammella. Tale rischio cresce con l'aumento della dose di irradiazioni ed è strettamente correlato con l'età al momento dell'irradiazione e l'intervallo di tempo tra l'irradiazione e la comparsa del cancro (2-4).

La correlazione tra l'insorgenza di un tumore solido e la dose di radiazioni potrebbe non essere altrettanto rilevante nelle pazienti con linfoma non Hodgkin.

Tutti gli istotipi di carcinoma mammario possono svilupparsi dopo irradiazione a mantellina per linfoma di Hodgkin, anche se studi istopatologici dimostrano che il carcinoma duttale invasivo è il tipo di cancro della mammella più frequente post-radioterapia per linfoma. Uno studio retrospettivo con analisi istopatologica del cancro della mammella in pazienti irradiate a mantellina per trattare il linfoma di Hodgkin ha rilevato un'incidenza del 3% di carcinoma midollare (13, 14).

Le caratteristiche cliniche e l'incidenza dei tumori della mammella secondari a irradiazione in pazienti con storia di linfoma di Hodgkin sono simili ai casi sporadici riguardo a istopatologia, stadio e prognosi; ci sono differenze nell'età al momento della diagnosi, nella sede del tumore e nell'incidenza di bilateralità (3, 4, 15).

Il ruolo della sola chemioterapia nello sviluppo di tumori solidi in pazienti con linfoma Hodgkin e linfoma non Hodgkin è meno chiaro. In un gruppo di pazienti con linfoma di Hodgkin studiato dal *British Lymphoma Investigation Group*, il rischio relativo di sviluppare un cancro polmonare dopo la sola radioterapia o la sola chemioterapia era significativamente aumentato del 2.9% e del 3.3% rispettivamente (16). Come dimostrato, entità e fattori di rischio per lo sviluppo di tumori solidi secondari (in pazienti trattati per linfoma non Hodgkin) sono assimilabili a quelli di pazienti affetti da linfoma di Hodgkin. I fattori favorevoli allo sviluppo di tumori solidi secondari in pazienti con linfoma non Hodgkin sono l'età avanzata, il sesso maschile e pregressi trattamenti con fludarabina (agente alchilante).

Nel nostro caso la paziente ha sviluppato un carcinoma duttale invasivo della mammella dopo chemioterapia e radioterapia mediastinica per linfoma non Hodgkin. Macroscopicamente il carcinoma duttale infiltrante si presenta in genere come un nodulo solido, o un addensamento parenchimale, con misure che variano da pochi millimetri fino a diversi centimetri, e a margini irregolari. All'interno del nodo non è raro trovare delle calcificazioni, di regola visibili all'esame mammografico e non infrequentemente si trovano focolai della sua variante *in situ*. Il carcinoma duttale infiltrante è di regola una lesione molto aggressiva, anche quando non vi sono metastasi linfonodali (soprattutto per le forme poco differenziate), sia in termini di intervallo libero da malattia che di sopravvivenza complessiva. L'età media di insorgenza è circa 50-55 anni (17).

Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario secondario a trattamento radioterapico per linfoma di Hodgkin inizia ad aumentare dopo 5-9 anni, con un incremento massimo dopo 15-19 anni dal completamento della radioterapia, è più elevato fra le ragazze di età superiore ai 10 anni ed è più basso nelle donne la cui diagnosi è stata effettuata dopo i 30 anni d'età (18). Donne sottoposte a radioterapia per linfoma di Hodgkin nell'adolescenza (entro i 20 anni) hanno un rischio del 20-30% di sviluppare un carcinoma della mammella da 10 a 30 anni dopo il trattamento (4). L'effetto "oncogeno" della radioterapia è probabilmente più elevato durante la pubertà, quando le cellule mammarie proliferano rapidamente a causa della stimolazione ormonale.

La principale preoccupazione per i sopravvissuti al linfoma di Hodgkin è quindi il rischio di un successivo cancro mammario, massimo nelle adolescenti e nelle giovani donne trattate con radioterapia mediastinica (19). Per tale motivo dovrebbero essere proposte strategie di sorveglianza attiva a lungo termine con prevenzione primaria e secondaria (20): si raccomanda quindi alle donne sottoposte a radioterapia per linfoma prima dei 30 anni di sottoporsi a screening per can-

cro mammario più precocemente rispetto alla popolazione generale. Il programma di screening dovrebbe includere un' autopalpazione ogni mese, iniziando al momento della pubertà, un esame clinico ogni 6 mesi, un esame ecografico ogni anno ed un esame mammografico ogni 2-3 anni. Nelle pazienti ad alto rischio è consigliata una riscontro istologico in caso di lesioni sospette (21, 22).

In letteratura è ampiamente riportata la descrizione di casi di carcinoma mammario insorto in pazienti con linfoma di Hodgkin mentre non sono noti casi di correlazione tra carcinoma mammario e linfoma non Hodgkin. Nel nostro caso appare fondata l'ipotesi che la paziente abbia sviluppato un tumore solido secondario al pregresso trattamento radio- e chemioterapico per linfoma non Hodgkin in età pediatrica.

Ad avvalorare l'ipotesi possono essere elencati vari fattori di rischio, quali l'irradiazione mediastinica e la sede del tumore, l'epoca in cui è stata sottoposta a radioterapia, anche perché nel periodo compreso fra il 1970 ed il 1980 i "pesanti" trattamenti radio- e chemioterapici davano esito ad un elevato numero di neoplasie secondarie (23, 24), la ridotta latenza di tempo tra l'irradiazione e lo sviluppo del carcinoma mammario, il più elevato rischio per la terapia combinata rispetto alla sola chemioterapia o alla sola radioterapia. È pur vero che la nostra paziente presentava fattori predisponenti l'insorgenza di un carcinoma mammario primitivo, quali la familiarità, la pubertà precoce, una biopsia "aggressiva" della mammella e la terapia ormonale per il trattamento dell'amenorrea iatrogena (17). Non possiamo quindi stabilire con assoluta certezza se la neof ormazione sia un carcinoma della mammella primitivo o secondario a trattamento radio- e chemioterapico.

Conclusioni

Nonostante il programma di screening mammografico nelle donne affette in età pediatrica da LNH trattato con radioterapia debba essere più precoce rispetto alla popolazione generale per l'aumentato rischio di sviluppare un carcinoma mammario, allo stato attuale non esistono metodiche in grado di stabilire se, in caso di comparsa di neoplasia, si tratti di un carcinoma della mammella primitivo o secondario a terapia radiante per linfoma non Hodgkin. Comunque è sempre necessario considerare che il carcinoma della mammella secondario a irradiazione ha una prognosi peggiore del carcinoma primitivo della mammella, in quanto presenta un aumentato rischio di insorgenza di tumore nella mammella controlaterale, oltre che in altre sedi corporee. È quindi di fondamentale importanza un accurato follow-up a lungo termine nei sopravvissuti a linfoma.

Bibliografia

1. Tarbell NJ, Gelber RD, Wenstein HJ, et al. Sex Differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 1993; 241:1928-1432.
2. Carmichael A, Sami AS, Dixon JM. Breast cancer risk among the survivors of the atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionizing radiation. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:475-9.
3. Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A, Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2003 ;4:207-14.
4. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:291-302.
5. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-105.
6. Maule M, Scélo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 790-800.
7. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290:465-75.
8. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 1993; 307: 1030-36.
9. Jazbec J, Ecimovic P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 574-81.
10. Bhatia S, Meadows AT. Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 143-8.
11. de Vathaire F, François P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D, Oberlin O, Beurthelet C, Dutreix A, Flamant R. Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer* 1989; 59: 448-52.
12. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Döllner H, Hertz H, Kreuger A, Langmark F, Lanning M, Möller T, Tulinius H. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1442 – 6
13. Cutuli B, Dhermain F, Borel C, de Larochefordiere A, Graic Y, de Lafontan B, Dilhyudy JM, Mignotte H, Tessier E, Tortochaux J, N'Guyen T, Bey P, Le Mevel-Le Pourhiet A, Velten M, Arriagada R. Breast cancer in patients treated for Hodgkin's disease: Clinical and pathologic analysis of 76 cases in 63 patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2315-20.
14. Hwang KW, Woo OH, Koo BH, Yong HS, Kim A, Kang EY. Medullary carcinoma of the breast after radiation therapy for Hodgkin's disease in a young woman: report of a case. *Surg Today* 2006;36: 1105-1107.
15. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, Kessler S, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1674-81.
16. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 498-509.
17. Lester SC La mammella. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N eds.. Robbins e Cotran Le basi patologiche delle malattie Elsevier Italia, Milano 2006: 1120-1154.
18. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002 ; 100 : 1989-96.
19. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, Meadows AT, Friedman D, Robison LL, Diller L. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004; 141: 590-7.
20. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, Aisenberg AC, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's Lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 73: 69-74.
21. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, Kessler S, Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP, Kinne DA, Rosen PP. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1674-81.
22. O'Brien PC, Barton MB, Fisher R. Breast cancer following treatment for Hodgkin's disease: the need for screening in a young population. *Australas Radiol* 1995; 39:271-6.
23. Inskip PD. Second cancers following radiotherapy. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E eds.. Multiple primary cancers. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999: 91-136.
24. Pizzo PA, Poppack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2006.