

Su un raro caso di neoplasia benigna della mammella simulante un carcinoma: il tumore a cellule granulose.

Case report



Ann. Ital. Chir., LXXI, 3, 2000

A. Fancellu, P. Cottu, A.M. Scanu, G. Guliani, A. Porcu

Università degli Studi di Sassari
Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Direttore: Prof. G. Dettori

Introduzione

Il tumore a cellule granulose (TCG) è una rara neoplasia dei tessuti molli descritta per la prima volta da Abrikossoff nel 1926 con il nome di "mioblastoma a cellule granulose". Le sedi più frequenti sono la cute e il tessuto sottocutaneo. Ad oggi, sono riportati in letteratura poco più di un centinaio di casi ben documentati di TCG della mammella, ma fra questi non tutti possono essere considerati di vera appartenenza mammaria, cioè situati nel contesto del parenchima ghiandolare e non nella cute o nel tessuto sottocutaneo (1, 2).

L'istogenesi è stata per lungo tempo oggetto di discussione, ma attualmente sembrano esservi dati immunohistochimici e ultrastrutturali sufficienti per considerare questa neoplasia di origine neurale.

Il comportamento biologico del TCG è in genere quello di una neoplasia benigna, con tendenza alla recidiva locale in caso di asportazione incompleta.

L'interesse di questa rara neoplasia, a livello mammario, risiede nel fatto che essa si presenta nella maggior parte dei casi con un quadro clinico, mammografico e perfino istologico (all'esame estemporaneo) evocativo di un carcinoma.

Viene riportato un caso di TCG della mammella con particolare riferimento alle implicazioni cliniche e terapeutiche.

Case report

Una donna di 42 anni giunge alla nostra osservazione in seguito alla recente comparsa di un nodulo mammario. All'anamnesi patologica non emergono dati rilevanti; l'anamnesi familiare risulta positiva per carcinoma mammario (madre). La paziente non aveva mai eseguito in precedenza esami strumentali senologici. All'esame clinico,

Abstract

GRANULAR CELL TUMOR OF THE BREAST. A RARE BENIGN NEOPLASMS MIMICKING MALIGNANCY: CASE REPORT.

Granular cell tumors are rare, usually benign neoplasms of soft tissues which most commonly occur in the tongue, skin and subcutaneous tissue. Although the histogenesis is still object of debate, recent immunohistochemical studies and ultrastructural findings support the origin of this neoplasm from the peripheral nervous tissue, most likely from Schwann's cells. Occurrence of this neoplasm in the breast, although uncommon, warrants special attention, since its clinical, mammographic and pathological appearances on frozen sections «may often closely resemble» those of breast malignancy. The authors analyze and comment on, with special reference to clinical aspects and surgical treatment, a case of benign granular cell tumor of the breast occurring in a 42 year-old woman. The mammographic and clinical findings suggested a breast carcinoma. The correct diagnosis was established by definitive microscopic examination of the paraffin-embedded specimens and the treatment was a simple local excision of the tumour and a small rim of surrounding breast parenchyma. Although the granular cell tumor of the breast is a rare entity, surgeons and pathologists should be aware of its existence in order to avoid inappropriate radical surgery not justified by the benign behavior of the neoplasm.
Key words: Granular cell tumour, breast carcinoma, surgical treatment.

nel quadrante infero-interno della mammella sinistra, a livello del solco sottomammario, si riscontra la presenza di una tumefazione non dolente del diametro di circa 1 cm, poco mobile sui piani profondi, di consistenza dura, a margini indistinti, con iniziali segni di retrazione cutanea. L'esame obiettivo del cavo ascellare risulta negativo. L'esame mammografico evidenzia, in corrispondenza del solco sottomammario, un'opacità nodulare a margini indistinti (Fig. 1). All'esame ecografico il nodulo si presenta come una lesione focale solida ipoecogena di 10,2 mm, a margini irregolari.

Il quadro clinico e gli esami strumentali suggeriscono dunque la diagnosi di carcinoma mammario. Un'agoaspirazione con ago sottile, eseguita sotto guida ecografica, da esito a materiale insufficiente per la diagnostica citologica.

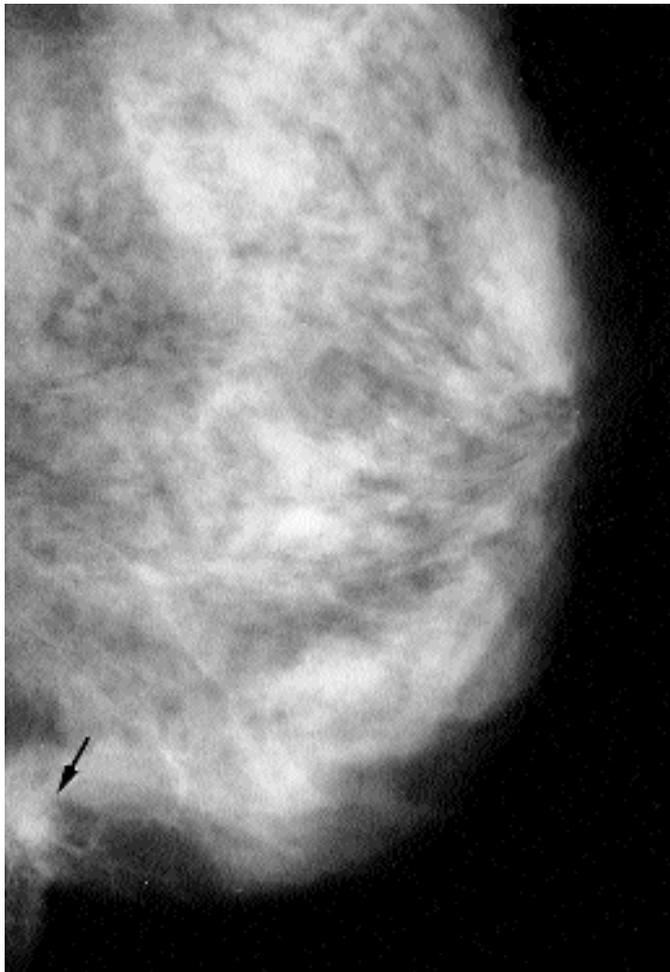


Fig. 1: La proiezione mammografica laterale evidenzia, in corrispondenza del solco sottomammario, una formazione nodulare, a margini mal definiti.

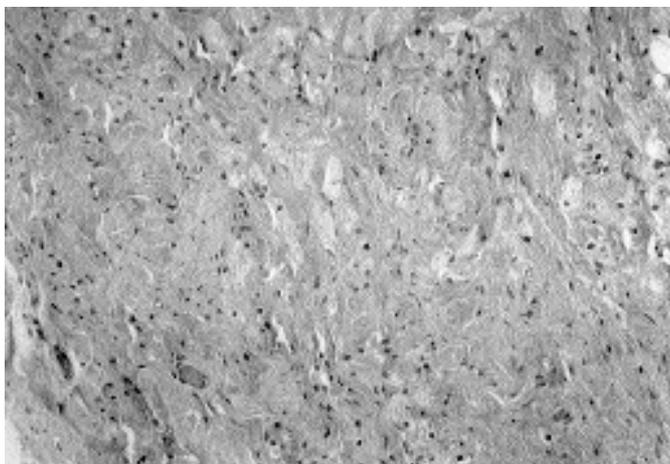


Fig. 2: L'esame istologico del pezzo operatorio incluso in paraffina mostra una proliferazione di elementi con nucleo piccolo e ampio citoplasma granuloso disposti in piccoli gruppi, separati da bande di collagene ialino. (Ematossilina-Eosina. $\times 100$).

In accordo con la paziente, si procede dunque all'escissione biottica della lesione in anestesia locale. All'esame macroscopico la lesione appare dura, non

capsulata, mal delimitata dal parenchima circostante, omogenea al taglio, di colorito bianco-grigiastro.

All'esame microscopico con Ematossilina-Eosina su sezioni incluse in paraffina la neoformazione si presenta come un nodulo non capsulato, costituito da una proliferazione di elementi con nucleo piccolo e ampio citoplasma granuloso disposti in piccoli gruppi, separati da bande di collagene ialino (Fig. 2).

Le indagini istochimiche evidenziano positività per il PAS, anche dopo diastasi, e l'immunoistochimica rivela positività per la proteina S-100. La diagnosi è stata quella di TCG. Poiché l'esame istologico indicava che la lesione giungeva ai limiti del prelievo inviato si è proceduto, a distanza di 15 giorni, all'ampliamento della precedente exeresi chirurgica in un secondo intervento ambulatoriale.

Discussione

In seguito alla prima descrizione di un TCG linguale da parte di Abrikosoff nel 1926, sono comparse in letteratura circa 1000 segnalazioni di questa rara neoplasia a localizzazione in diversi organi e apparati (3). Le sedi più frequenti sono la lingua (30-40%), la cute e il tessuto sottocutaneo (30%) e il tratto respiratorio (10%) (4). La localizzazione mammaria si riscontra nel 5-14% dei casi (1, 3, 5). La prima osservazione di un TCG della mammella risale al 1946 (6), mentre la casistica più ampia, contenente ben 19 casi, è stata pubblicata nel 1968 (7). Ad oggi, sono comparsi in letteratura poco più di un centinaio di casi ben documentati di TCG della ghiandola mammaria vera e propria (1, 2) e fra questi, non più di 15 nel sesso maschile (8). La neoplasia può insorgere a qualunque età, a partire dal menarca, ma il suo picco di incidenza si ha in età pre-menopausale, con un'età media alla diagnosi di 39 anni (1). Sebbene la localizzazione multipla del TGC si riscontri nel 15-20% dei casi, nella mammella esso è in genere unifocale (1, 7); nel caso da noi osservato, la paziente non presentava altre lesioni rilevabili all'esame clinico.

Nonostante le numerose segnalazioni e i molteplici studi effettuati, l'istogenesi del TCG è stata per lunghi anni dibattuta. Abrikosoff per primo, denominando la neoplasia "mioblastoma", ne aveva erroneamente individuato l'origine nel tessuto muscolare striato. In seguito, le diverse ipotesi su una probabile origine da cellule muscolari (lisce o striate), istiocitarie o fibroblastiche, sono state progressivamente abbandonate (3) e numerosi Autori, sulla base di studi immunostochimici e ultrastrutturali, attribuiscono al TGC un'origine neurale; in particolare numerosi dati supportano una probabile origine dalle cellule di Schwann (9, 10).

Gli studi immunostochimici mostrano infatti, nella totalità dei casi, la positività per la proteina S-100, marker per le cellule di Schwann e per altre cellule originanti dalla cresta neurale e la negatività per la citocheratina, marker per le cellule epiteliali. Spesso, viene rilevata anche la positività per la NSE, che conferma la presenza di fibre nervose (1, 3, 7). Anche l'esame al micro-

scopio elettronico rafforza le convinzioni circa un'origine dalle cellule di Schwann; si notano infatti delle strutture lamellari concentriche simili alla mielina e dei fenomeni di mielinizzazione assonale (1).

Nel contesto della mammella, la localizzazione più frequente si riscontra nel quadrante supero-interno, mentre la più rara è quella del quadrante infero-esterno. Diversi Autori hanno voluto spiegare questo singolare tipo di distribuzione, in armonia con la teoria dell'istogenesi neurogena, con il particolare decorso del nervo sopraclavicolare: le fibre di questo nervo sensitivo, infatti, si distribuiscono alla mammella a partire dal quadrante supero-interno (dove sono quindi maggiormente concentrate) e raggiungono solo in minima parte il quadrante infero-esterno (1, 11, 12). Nel caso da noi osservato la lesione si trovava nel quadrante infero-interno.

Dal punto di vista clinico in oltre la metà dei casi il TCG mammario si presenta come un nodulo duro, a margini indistinti, indolore, ipomobile o fisso sui piani profondi o superficiali, talvolta con segni di retrazione cutanea. In circa un terzo dei casi le caratteristiche cliniche evocano invece un fibroadenoma (1). In meno del 10% dei casi la lesione non ha espressione clinica e viene rilevata occasionalmente ad un esame mammografico di screening o nel contesto di un pezzo operatorio (1, 13, 14).

L'esame mammografico mostra nel 60% dei casi un'opacità nodulare a margini irregolari o stellati, suggestiva di una neoplasia maligna, mentre nel 25% visualizza una lesione nodulare ben delimitata che orienta verso una lesione benigna; l'ecografia evidenzia in genere una lesione focale solida ipoecogena senza specifiche caratteristiche (1). L'aspetto macroscopico è quello di una tumefazione mal delimitata dal circostante parenchima, di colorito variante dal grigio al giallastro. Raramente, al momento della diagnosi, supera il diametro di due centimetri (1, 11). L'esame istologico estemporaneo offre a considerare una proliferazione cellulare monomorfa, a limiti mal definiti, costituita da cordoni di cellule voluminose separate da tralci fibrosi che richiamano la reazione stromale del carcinoma (1, 2, 14).

All'esame istologico in paraffina la lesione si presenta come una neoplasia costituita da voluminose cellule ovalari o poligonali, a limiti poco netti, monomorfe, organizzate in lobuli o cordoni, con nucleo piccolo, centrale o periferico, e abbondante citoplasma eosinofilo PAS-positivo (sia prima che dopo diastasi), contenente fini granulazioni eosinofile; nelle lesioni francamente benigne l'attività mitotica è nulla o scarsa, e non sono presenti atipie. Le cellule tumorali possono essere disposte a formare nidi o cordoni separati da tralci fibrosi; è frequente la presenza di elastina interstiziale o settale (1, 3, 11).

La diagnosi istologica può essere ottenuta con un'agobiopsia oppure con l'escissione bioptica a cielo aperto. L'esame citologico mediante agoaspirazione, metodica di elevata attendibilità nella diagnostica dei noduli mammari (15), è di dubbia attendibilità nel TCG (1, 16), sebbene alcuni Autori lo giudichino affidabile, grazie alle peculiari carat-

teristiche del citoplasma e alla piccola taglia del nucleo (17). Nel caso da noi osservato l'esame citologico non si è rivelato di utilità per la diagnosi.

Recentemente, la corretta diagnosi pre-operatoria di benignità, in un caso di TCG della mammella, è stata correttamente posta con la FDG-PET, metodica che avrebbe un'alta sensibilità nella diagnosi differenziale fra lesioni mammarie benigne e maligne (18).

Soltanto l'esame microscopico in paraffina e l'indagine immunoistochimica conducono alla diagnosi di certezza. L'esame estemporaneo al congelatore, in mani esperte, permette la corretta identificazione del TGC, anche se in un terzo dei casi riportati in letteratura si è rivelato fallace. L'errore diagnostico è favorito dalla mancata definizione dei margini, dall'assenza di capsula e soprattutto della prominente fibrosi, che ricorda da vicino la tipica reazione desmoplastica di un carcinoma infiltrante (14). L'errata diagnosi all'esame estemporaneo conduce ad eseguire interventi di mastectomia o quadrantectomia, associati alla dissezione ascellare, che costituiscono indubbiamente forme di sovra-trattamento (7, 13, 19). Il comportamento biologico del TGC è infatti quello di una neoplasia benigna. Il riscontro di forme maligne è da considerarsi un evento del tutto eccezionale; sono noti soltanto 5 casi ben documentati di TCG della mammella con metastatizzazione a distanza (20, 21, 22, 23, 24). Le forme maligne, in genere di dimensioni maggiori, sono contraddistinte da una rapida crescita e da un elevato indice mitotico, e si diffondono sia per via linfatica, alla stazione ascellare, che per via ematica, principalmente ai polmoni, al fegato e alle ossa. La ricerca dei recettori ormonali per gli estrogeni è negativa, nonostante in molti, vista la maggiore incidenza in età pre-menopausale, avessero ipotizzato un ruolo ormonale nell'eziopatogenesi del TCG mammario (9). Il trattamento del mioblastoma mammario consiste in una escissione completa della lesione (1, 7, 13), con margine di parenchima circostante indenne; esiste infatti la possibilità di recidive locali anche a distanza di molti anni dalla prima escissione (12, 25). La paziente da noi osservata non presenta segni di recidiva locale dopo un follow-up clinico e strumentale di 16 mesi. Un'eventuale recidiva locale può essere trattata con un'ulteriore escissione bioptica.

Conclusioni

Il TCG della mammella, sebbene possa essere considerato una lesione di raro riscontro, riveste tuttavia una notevole importanza nella diagnosi differenziale con il carcinoma mammario. Il caso clinico oggetto della presente segnalazione, unitamente ai dati della letteratura, consente di affermare che la neoplasia offre ben pochi elementi che possano evitare l'errore diagnostico, essendo le caratteristiche clinico-radiologiche fortemente evocative di un carcinoma.

Ciononostante, il chirurgo e il patologo, dovrebbero comprendere nel proprio background la conoscenza di questa forma di neoplasia, al pari di quella di altre for-

me di patologia mammaria benigna, come la "radial scar", la necrosi adiposa o l'adenosi sclerosante, per citare le più comuni, che possono simulare un carcinoma (26).

Qualora di fronte ad una lesione con caratteristiche cliniche e radiologiche di malignità, un esame citologico o un esame istologico estemporaneo intra-operatorio pongano un sospetto, anche minimo, di mioblastoma della mammella è opportuno ottenere una diagnosi istologica di certezza con l'esame in paraffina, onde evitare interventi demolitivi assolutamente ingiustificati dal comportamento biologico della neoplasia.

La forma di trattamento è costituita dalla semplice escissione, comprendente un margine di parenchima mammario indenne.

Riassunto

Gli Autori riportano un caso di TCG della mammella recentemente osservato in una donna di 42 anni. L'aspetto clinico e strumentale erano suggestivi di un quadro di carcinoma mammario. La corretta diagnosi è stata posta con l'esame istologico in paraffina della lesione asportata mediante biopsia escissionale. Vengono discusse le peculiarità cliniche, strumentali, istologiche e le implicazioni terapeutiche correlate di questa rara neoplasia che, sebbene di raro riscontro, riveste una notevole importanza fra le lesioni mammarie benigne che possono essere erroneamente interpretate come carcinomi.

Parole chiave: Tumore o cellule granulose, carcinoma mammario, trattamento chirurgico.

Bibliografia

- 1) Boulat J., Mathoulin M.P., Vacheret H., Andrac L., Habib M.C., Pellissier J.F., Piana L., Carpin C.: *Tumeurs à cellules granuleuses du sein*. Ann Pathol, 14:93-100, 1994.
- 2) Rickard M.T., Sendel A., Burchett I.: *Case report: granular cell tumor of the breast*. Clin Radiol, 45:347-8, 1992.
- 3) Morrison J.G., Gray G.F., Dao A.H., Adkins R.B.: *Granular cell tumors*. Am Surg, 53:156-60, 1986.
- 4) Peterson L.J.: *Granular cell tumor: Review of literature and report of a case*. Oral Surg, 37:728-735, 1974.
- 5) DeMay R.M., Kay S.: *Granular cell tumor of the breast*. Path Annu, 19:121, 1984.
- 6) Haagensen C.D., Stout A.P.: *Granular cell myoblastoma of the mammary gland*. Ann Surg, 124:218-27, 1946.
- 7) Umansky C., Bullock W.K.: *Granular cell myoblastoma of the breast*. Ann Surg, 168:810-7, 1968.
- 8) Calò P.G., Porcu G., Pollino V., Cabula C., Mallocci A.: *Il tumore a cellule granulari della mammella maschile. Descrizione di un caso clinico*. Minerva Chir, 53:1043-1046, 1998.
- 9) Ingram D.L., Mossler J.A., Snowwhite J., Leight G.S., McCarty K.S.: *Granular cell tumor of the breast. Steroid receptor analysis and localisation of carcinoembryonic antigen, myoglobin and s-100 protein*. Arch Pathol Lab Med, 108:897-901, 1984.
- 10) Fisher E.R., Wechsler H.: *Granular cell myoblastoma: a misnomer. Electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma)*. Cancer, 15:936-54, 1962.
- 11) Damiani S., Koerner F.C., Dickersin G.R., Cook M.G., Eusebi V.: *Granular cell tumor of the breast*. Virchows Archiv A Pathol Anat, 420:219-26, 1992.
- 12) Lellè R.J., Park H., Brow C.A.: *Benign granular cell tumor mimicking carcinoma of the breast*. Eur J Gynaecol Oncol, 13:390-3, 1992.
- 13) Mulcare R.: *Granular cell myoblastoma of the breast*. Ann Surg, 168:262-8, 1968.
- 14) Kragel P.J., Fiorella R.M., Kremer H.: *Tumor fibrosis and lack of circumscription in granular cell tumor of the breast*. Sout Med J, 88:1146-8, 1995.
- 15) Tucci L., Docimo C.: *La citopatologia nella diagnostica delle lesioni mammarie benigne*. Ann Ital Chir, 68(2):179-186, 1997.
- 16) Sirgi K.E., Sneige N., Fanning T.V., Fornage B.D., Ordóñez N.G., Swanson P.E.: *Fine needle aspirates of granular cell lesions of the breast: report of three cases, with emphasis on differential diagnosis and utility of immunostaining for CD68(KP1)*. Diagn Cytopathol, 15:403-8, 1996.
- 17) Hahn H.J., Iglesias J., Flenker H., Kreuzer G.: *Granular cell tumor in differential diagnosis of tumors of the breast. The role of fine needle aspiration cytology*. Res Pract, 188:1091-4, 1992.
- 18) Hoess C., Freitag K., Kolben M., Allgayer B., Laemmer-Skarke I., Nathrath W.B.J., Avril N., Roemer W., Schwaiger M., Graeff H.: *FDG PET evaluation of granular cell tumor of the breast*. J Nucl Med, 39:1398-1401, 1998.
- 19) Gordon A.B., Fisher C., Palmer B., Greening W.P.: *Granular cell tumor of the breast*. Eur J Surg Oncol, 11:269-73, 1985.
- 20) Chetty R., Kalan M.R.: *Malignant granular cell tumor of the breast*. J Surg Oncol, 49:145-7, 1992.
- 21) Gamboa L.G.: *Malignant granular-cell myoblastoma*. Arch Pathol, 60:663-8, 1995.
- 22) Uzauru I., Firfer B., Ray V., Hubbard Shappard M., Rhee H.: *Malignant granular cell tumor*. Arch Pathol Lab Med, 116:206-208, 1992.
- 23) Crawford E.S., De Bakey M.E.: *Granular cell myoblastoma: two unusual cases*. Cancer, 6:786-789, 1953.
- 24) Khansur T., Balducci L., Tavassoli M.: *Granular cell tumor. Clinical spectrum of the benign and malignant entity*. Cancer, 60:220-222, 1987.
- 25) Strong E.W., Mc Divitt R.W., Brasfield R.D.: *Granular cell myoblastoma*. Cancer, 22:415-422, 1970.
- 26) Pettinato G., Panico L., De Rosa N., A'Antonio A., Bifano D., Avallone M.: *Lesioni benigne della mammella*. Ann Ital Chir, 68(2):151-166, 1997.

Autore corrispondente:

Dott. Alessandro FANCELLU
 Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
 Università di Sassari
 V.le San Pietro, 43
 07100 SASSARI
 e-mail:mafancel@tin.it