

ARTIGO ORIGINAL

Carcinoma metaplásico de mama: a importância da confirmação anatomopatológica

Metaplastic breast carcinoma: the importance of anatomopathologic confirmation

Carina Meira Abrahão¹, Andrea Malta Ferriani², Jéssica Ribeiro Gomes¹,
Aline da Rocha Lino¹, Marcelo Rocha de Sousa Cruz³

Descritores

Neoplasias da mama
Neoplasias de mama
triplo negativas
Metaplasia

Keywords

Breast neoplasms
Triple negative breast neoplasms
Metaplasia

RESUMO

Objetivo: Comparar o diagnóstico inicial, geralmente a partir de serviços de patologia geral, com o laudo médico definitivo do serviço de patologia certificada. **Métodos:** Análise retrospectiva de pacientes em uma instituição com diagnóstico final de câncer de mama metaplásico (CMM) foi realizada entre janeiro de 2008 e janeiro de 2014. **Resultados:** Um total de 18 pacientes com diagnóstico de CMM do sexo feminino e idade média de 49,8 anos foi reportado. O tamanho tumoral foi menor do que 3,0 cm em 52,9% das pacientes. Linfadenopatia axilar não estava presente inicialmente em 72,2% das pacientes e, em nenhum caso, foi identificada metástase a distância ao diagnóstico. Diagnóstico prévio de carcinoma ductal invasivo (CDI) foi descrito em 60% dos casos. Cerca de 80% foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante e apresentaram progressão. Apenas um caso com diagnóstico de CMM antes do início da terapia recebeu quimioterapia neoadjuvante com platina e apresentou resposta clínica. **Conclusão:** Devido às características histopatológicas de triplo-negativos, o CMM pode ter sido subdiagnosticado em serviços de patologia geral. Nos casos de ausência de resposta ou progressão da doença frente ao tratamento tradicional, o diagnóstico de CMM deve ser considerado e o laudo médico deve ser revisado.

ABSTRACT

Objective: To compare the initial diagnosis, usually from community pathology services, with the final pathology report from certified pathology service. **Methods:** A retrospective analysis of patients in an institution with final diagnosis of metaplastic breast cancer (MBC) was conducted from January 2008 to January 2014. **Results:** There were 18 female patients diagnosed with MBC. Median age was 49.8 years old; 52.9% of the patients had a tumor size less than 3.0 cm; 72.2% had no axillary lymphadenopathy at diagnosis. None of them had distant metastases at presentation. Initial diagnosis of invasive ductal carcinoma (IDC) occurred in 60% of patients. Eighty percent of patients were treated with neo-adjuvant chemotherapy and presented progression. Only one case with diagnosis of MBC prior to therapy was submitted to neo-adjuvant chemotherapy with a platinum-based regimen and presented clinical response. **Conclusion:** Due to the triple-negative histopathology features, MBC might have been underdiagnosed in community pathology services. In cases of non-response or progression of the disease regarding the traditional treatment, MBC diagnosis should be considered and the medical report must be reviewed.

Trabalho realizado no Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência, São Paulo (SP), Brasil.

¹Residente de Oncologia Clínica do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência – São Paulo (SP), Brasil.

²Oncologista Clínica Assistente do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência – São Paulo (SP), Brasil.

³Oncologista Clínico Titular do Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 28/09/2014. Aceito em: 01/10/2014

Introdução

Carcinomas mamários metaplásicos são muito raros e representam menos de 1% de todos os carcinomas invasivos da mama. A idade média ao diagnóstico é de 47 anos¹, e mais de 50% das pacientes desenvolvem doença metastática em 5 anos do diagnóstico². A maioria dos casos se manifesta clinicamente com uma massa palpável de crescimento rápido, sem necessariamente ter envolvimento de gânglios linfáticos, uma vez que a metástase para os linfonodos axilares é incomum, com uma incidência que varia de 6 a 25%³.

Radiologicamente, a apresentação do carcinoma metaplásico é semelhante à do carcinoma ductal invasivo (CDI). Histologicamente, porém, apresenta algumas diferenças, sendo um tumor heterogêneo contendo células de carcinoma ductal entremeadas com áreas fusiformes, além de elementos escamosos, condroides ou adenoescamosos, provavelmente devido à sua origem mioepitelial⁴.

A imunoistoquímica (IH) evidencia reatividade para a queratina, antígeno da membrana epitelial (EMA), proteína S-100, sendo geralmente negativa para receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP)⁵. Rosen et al. observaram que a não reatividade aos RE e aos RP decorre da ausência de componentes glandulares nesses tumores. Aproximadamente 70 a 80% dos carcinomas metaplásicos expressam o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Assim, algumas pacientes podem se beneficiar de novas terapias com inibidores de tirosina quinase anti-EGFR⁶.

Como fatores de mau prognóstico, podem-se citar: tumores volumosos, metástase linfonodal, tumores pouco diferenciados, celularidade difusa da matriz estromal e metaplasia cartilaginosa atípica^{3,6}. O tratamento cirúrgico é indicado (mastectomia ou cirurgia conservadora da mama), mas não parece interferir com a sobrevida livre de doença ou sobrevida global, como descrito por Tseng e Martinez⁷.

Apesar do menor acometimento de linfonodos axilares no carcinoma metaplásico, o risco de doença metastática é maior. Isso ratifica o conceito de que o câncer de mama metaplásico (CMM) é um tumor agressivo com um alto risco de recorrência após o tratamento inicial. Em geral, radioterapia e quimioterapia têm eficácia limitada no tratamento da doença metastática. Atualmente, não existe padronização de agentes quimioterapêuticos no tratamento de carcinoma metaplásico⁸.

Embora a experiência com tratamento sistêmico para o câncer metaplásico seja limitada, aparentemente ele apresenta menor sensibilidade ao tratamento com regimes convencionais utilizados para os carcinomas ductais de mama. Assim, a quimioterapia neoadjuvante convencional parece ser ineficaz na redução da carga tumoral e da progressão de doença⁹. Recentemente, Tanabe et al.¹⁰ também reportaram maiores taxas de progressão de doença para pacientes com tumores metaplásicos durante quimioterapia neoadjuvante com esquema de tratamento utilizando

antraciclinas e taxanos em dose densa¹⁰. A eficácia na doença metastática também é limitada, como ilustrado no estudo de Cardoso et al.¹, onde a taxa de resposta foi de 16,7% nesse grupo de pacientes. Chen et al. relataram uma taxa de progressão de 83% em pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante, com resposta parcial em apenas 17,6% com o uso de taxanos¹¹.

Portanto, não é incomum observar pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma ductal de mama triplo-negativo apresentando pouca resposta à quimioterapia neoadjuvante, com divergência nas análises da patologia quando o material da biópsia é revisado, sugerindo tratar-se, na verdade, de um carcinoma metaplásico.

O presente estudo avaliou retrospectivamente os casos de carcinomas metaplásicos de mama, comparando o diagnóstico patológico inicial de serviços de patologia geral com os resultados de revisão anatomopatológica de laboratórios com maior experiência em oncologia mamária.

Pacientes e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, uni-institucional, realizado por meio da revisão dos prontuários médicos eletrônicos de pacientes atendidas no Centro Oncológico Antônio Ermírio de Moraes, Beneficência Portuguesa de São Paulo. Foram incluídas no estudo pacientes portadoras de câncer de mama, com resultado anatomopatológico confirmando o diagnóstico de carcinoma metaplásico, atendidas entre janeiro de 2008 e janeiro de 2014.

Os carcinomas metaplásicos dessa série apresentaram pelo menos 50% de elementos heterólogos na amostra da ressecção (tumorectomia ou mastectomia), incluindo componente sarcomatoide, ósseo, escamoso, condroide e carcinosarcoma.

O painel padrão de IH utilizado para definir os subtipos moleculares incluiu RE, RP, receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), citoqueratina 5/6 e EGFR.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Real e Benemerita Instituição Portuguesa de Beneficência em São Paulo.

Resultados

Identificamos 18 pacientes com diagnóstico de CMM (Tabela 1). As pacientes tinham uma idade mediana de 49,8 anos (27 a 79 anos), sendo 44% com idade superior a 50 anos. Aproximadamente 53,3% das pacientes encontravam-se na pré-menopausa ao diagnóstico e 47% eram nulíparas, com média de um filho por mulher (0 a 4 filhos).

Com relação às características do tumor no momento do diagnóstico, 52,9% tinham um tamanho inferior a 3,0 cm, 10% entre 3,1 e 6,0 cm e 16% tinham tamanho superior a 6,0 cm. A maioria das pacientes não apresentava envolvimento linfonodal

axilar à apresentação (72,2%) e apenas uma paciente possuía acometimento de 4 linfonodos. Nenhuma paciente apresentou metástase a distância ao diagnóstico. Todas tinham características IH de triplo-negativo, sendo que, em 11 pacientes (61%), o diagnóstico inicial era de CDI (classificação atual: de tipo não especial) triplo-negativo.

De 18 pacientes, 14 foram submetidas a algum tratamento cirúrgico. Realizou-se quadrantectomia em seis pacientes, com dissecação axilar em apenas uma delas. Além disso, oito pacientes foram submetidas a mastectomia radical modificada, sendo que, em 6, associou-se a dissecação axilar.

Quinze pacientes foram submetidas a quimioterapia: 6 (40%) em caráter neoadjuvante e 9 no tratamento adjuvante. Uma paciente não realizou tratamento sistêmico porque apresentava doença em estadio inicial, e duas pacientes não continham dados adequados para análise nos seus registros de quimioterapia por terem realizado tratamento fora de nossa instituição.

A radioterapia foi realizada em 50% dos casos, sendo 40% nos submetidos a terapia adjuvante e em todas as pacientes submetidas a tratamento neoadjuvante.

Tabela 1. Características das pacientes

Idade (média)	27–79 anos (49,8)
Tamanho do tumor (cm)	0,6–12
Tamanho do tumor (cm)	
<1	1
1–2	4
2–3	1
3–4	4
>4	5
NA	3
Linfonodos	
Negativo	13
Positivo	5
Estadio	
I	5
II	8
III	5
Cirurgia	
Lumpectomia	8
Mastectomia	7
NA	2
Patologia prévia com carcinoma ductal invasivo	11
Quimioterapia	
Neoadjuvante	6
Adjuvante	10
NA	2
Radioterapia	
Sim	9
Não	1
NA	7

NA: não avaliado.

Como regime inicial de quimioterapia, o esquema com taxano foi realizado em combinação com outros agentes: antraciclina em oito pacientes (três no tratamento neoadjuvante e cinco no adjuvante); carboplatina em duas pacientes; em um caso, a paciente recebeu inicialmente doxorubicina neoadjuvante com progressão de doença e, após revisão anatomopatológica que constatou tratar-se de CMM, recebeu carboplatina com taxano adjuvante. Outros esquemas utilizados foram: carboplatina e paclitaxel em 6%, como tratamento neoadjuvante; 5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida (FAC) em 2 pacientes (13,3%); e docetaxel e ciclofosfamida (TC) em 6%, em regime adjuvante. Em um caso, iniciou-se antraciclina neoadjuvante, mas a paciente apresentou progressão de doença, tendo, então, recebido docetaxel, carboplatina e trastuzumabe adjuvantes.

Em 80% dos casos de terapia neoadjuvante, houve progressão de doença (Tabela 2). Em apenas um caso, obteve-se resposta clínica completa, sendo que esse era o único caso que apresentava diagnóstico revisado de carcinoma metaplásico antes de iniciar a quimioterapia, a qual incluiu um agente platinante (carboplatina).

O tempo médio para recidiva foi de 16 meses (4 a 36 meses). Em 60% dos casos submetidos a quimioterapia, o esquema foi de taxano e antraciclina. Os sítios mais comuns de metástases foram os linfonodos (axilar, subclávia e carinal), seguidos de plastrão e ossos. Em 40% dos casos, a quimioterapia de resgate incluiu cisplatina associada a gencitabina ou combinação de gencitabina com taxano.

A revisão da patologia foi discordante em 60% dos casos, sendo 45% dos pacientes na terapia neoadjuvante. Todas essas pacientes não apresentavam reatividade na IH para RE, RP e para proteína HER-2.

Discussão

O CMM é caracterizado como um tumor de comportamento agressivo, uma vez que corresponde a um grupo heterogêneo, consistindo de adenocarcinoma com padrões de diferenciação escamosa, células fusiformes e/ou mesenquimais. São classificados de acordo com o fenótipo de apresentação, conforme Wargotz e Norris: escamosos, células fusiformes, produtores de matriz e carcinossarcoma adenoescamoso¹². Em análise

Tabela 2. Pacientes que receberam terapia neoadjuvante

Paciente com diagnóstico inicial - CDI TN	n=6
Resposta completa*	1
Progressão ou não resposta**	5

*Com adição de carboplatina ao paclitaxel semanal; **com quimioterapia baseada em antracíclico e taxano.

CDI TN: carcinoma ductal invasivo triplo negativo.

multivariada, carcinossarcoma está associado a pior sobrevida global (HR: 1,52; IC95% 1,13–2,04, $p=0,005$) e sobrevida doença-específica (HR: 1,63; IC95% 1,16–2,31, $p=0,005$), o que reflete a diferença biológica entre os elementos não epiteliais sarcomatosos encontrados nos carcinossarcomas em comparação com os componentes não epiteliais de outras variantes histológicas^{9,6}.

Essas variações na histologia determinam um alto risco de recorrência após o tratamento inicial, porque podem determinar resistência à quimioterapia padrão, resultando em pior sobrevida⁹. A maioria dos tumores metaplásicos não apresenta expressão por IH dos receptores hormonais e HER-2, com um comportamento biológico pior do que os carcinomas ductais com expressão de receptores hormonais ou mesmo os carcinomas triplo-negativos^{6,13}.

Sabe-se que o resultado anatomopatológico é de extrema importância para o oncologista e serve como base para definir a terapia. Encontramos uma diferença de resultados na ordem de 60% entre a patologia inicial, reportando tratar-se inicialmente de CDI triplo-negativo, e a patologia do centro de referência. Apesar de a literatura sobre esse problema ser escassa, um estudo publicado no *MD Anderson Cancer Center* mostrou uma discrepância de 25% entre as patologias, sendo que, em 6,2%, a mudança no diagnóstico poderia afetar o tratamento da paciente¹⁴.

A porcentagem de pacientes com acometimento linfonodal é consistente com a literatura. De acordo com Pezzi et al.¹⁵, envolvimento linfonodal estava presente em 22% dos casos, como demonstrado por Tseng e Martinez⁶ e não houve diferença com dissecação linfonodal ou biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma metaplásico em comparação com aqueles com CDI^{9,16}.

Com relação ao tratamento, a maioria dos pacientes foi submetida à mastectomia radical com dissecação axilar. De acordo com Tseng e Martinez⁶ e Dave et al.¹⁷, não houve diferença em sobrevida livre de doença ou sobrevida global em relação ao tipo de cirurgia de mama realizada.

Em nosso estudo, todas as pacientes com doença linfonodal metastática foram submetidas à radioterapia adjuvante de mama. A literatura a respeito de radioterapia em carcinoma metaplásico é escassa, porém, de acordo com Tseng et al., radioterapia em mulheres submetidas à mastectomia pode reduzir em 33% o risco de morte por qualquer causa. Contudo, pacientes com tumores menores do que 5,0 cm e menos do que 4 linfonodos axilares acometidos não se beneficiam de tratamento local^{6,9}.

O melhor regime de quimioterapia para carcinoma metaplásico não é conhecido, por se tratar de uma doença rara e, muitas vezes, refratária aos regimes padrões. Um estudo mostrou que o carcinoma metaplásico apresenta apenas 10% de taxa de resposta patológica completa, obtida com esquema FAC 20, além de ter uma histologia heterogênea, dificultando a padronização de agentes antineoplásicos^{2,8}.

Assim, a quimioterapia para o carcinoma metaplásico ainda é a mesma utilizada para carcinomas ductais, e as baixas taxas de resposta podem ser explicadas pela quimiorresistência, relatada em estudos genéticos, pelos subclones com fenótipos distintos e pela heterogeneidade do tumor^{6,16}.

Em nosso estudo, apenas um paciente apresentou resposta completa após a terapia neoadjuvante ao receber esquema com carboplatina e paclitaxel. Um estudo da Clínica Mayo com 27 pacientes tratados durante 20 anos, com 10 diferentes regimes de quimioterapia, também resultou em apenas uma resposta parcial. O esquema utilizado nesse paciente continha platina e, como a maioria dos carcinomas metaplásicos são classificados como tumores *basal-like*, possivelmente a resposta desse paciente foi devido ao sinergismo dos taxanos com platinantes⁶.

Uma estratégia a ser realizada é a utilização de quimioterapia específica para o componente não epitelial do carcinoma metaplásico, tal como ifosfamida para o componente de carcinossarcoma, assim como foi realizado em uma paciente do nosso estudo¹⁸.

Conclusão

O CMM é uma entidade pouco conhecida e estudada, provavelmente devido à escassa quantidade de casos diagnosticados ou aos casos erroneamente interpretados como carcinoma ductal triplo-negativo. Este estudo, apesar de conter um pequeno número de pacientes, demonstrou a importância da confirmação do diagnóstico por um laboratório de patologia central de referência, a fim de se utilizar um esquema de quimioterapia sistêmica que proporcione maior taxa de resposta, menos recorrência e maior chance de sobrevida.

Referências

- Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, Kyriakides S, Costa A, Cufer T, Albain KS; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(17):1174-81.
- Amini A, Kakkis J, Reitherman R, Ibarra J, Sanati H. Near-complete pathological response with preoperative chemotherapy in a patient with metaplastic breast carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2013;24(7):765-8.
- Bhosale SJ, Kshirsagar AY, Sulhyan SR, Sulhyan SR, Jagtap SV. Matrix-producing metaplastic breast carcinoma – a rare malignancy. *Am J Case Rep*. 2013;14:213-5.
- Esbah O, Turkoz FP, Turker I, Durnali A, Ekinci AS, Bal O, et al. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4645-9.
- Catropo JF, Lara JF. Metastatic metaplastic carcinoma of the breast (MCB): an uncharacteristic pattern of presentation with clinicopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 2001;25(5):285-91.

6. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol.* 1999;10(4):413-9.
7. Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(1):94-103.
8. Yilmaz KB, Pak I, Irkkan C, Ozaslan C, Atalay C. Metaplastic carcinoma of the breast: clinicopathological features and immunohistochemical analysis. *J BUON.* 2011;16(4):652-6.
9. Shah DR, Tseng WH, Martinez SR. Treatment options for metaplastic breast cancer. *ISRN Oncol.* 2012;2012:706162.
10. Tanabe Y, Tsuda H, Yoshida M, Kinoshita T, Kodaira M, Yunokawa M, et al. Histopathologic and immunohistochemical findings in triple-negative breast cancers showing clinical progressive disease during neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32:5s.
11. Chen IC, Lin CH, Huang CS, Lien HC, Hsu C, Kuo WH, et al. Lack of efficacy to systemic chemotherapy for treatment of metaplastic carcinoma of the breast in the modern era. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):345-51.
12. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol.* 1989;20(7):628-35.
13. Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):627-37.
14. Middleton LP, Feeley TW, Albright HW, Walters R, Hamilton SH. Second-opinion pathologic review is a patient safety mechanism that helps reduce error and decrease waste. *J Oncol Pract.* 2014;10(4):275-80.
15. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):166-73.
16. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg.* 2006;191(5):657-64.
17. Dave G, Cosmatos H, Do T, Lodin K, Varshney D. Metaplastic carcinoma of the breast: a retrospective review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):771-5.
18. Brown-Glaberman U, Graham A, Stopeck A. A case of metaplastic carcinoma of the breast responsive to chemotherapy with Ifosfamide and Etoposide: improved antitumor response by targeting sarcomatous features. *Breast J.* 2010;16(6):663-5.