

# Carcinoma apócrino de mama: relato de caso e revisão de literatura

## *Apocrine breast carcinoma: a case report and literature review*

Cristiano Devenci Vendrame<sup>1</sup>, Tiago Jacometo Coelho de Castilho<sup>1</sup>, João Augusto Bahr<sup>2</sup>, Reitan Ribeiro<sup>3</sup>, Juliana Elizabeth Jung<sup>4</sup>, Camila Gadens Zamboni<sup>5</sup>, Sérgio Bruno Bonatto Hatschbach<sup>6</sup>

### Descritores

Neoplasias da mama  
Glândulas apócrinas  
Adenocarcinoma  
Diagnóstico  
Terapia combinada

### Keywords

Breast neoplasms  
Apocrine glands  
Adenocarcinoma  
Diagnosis  
Combined modality therapy

### RESUMO

O carcinoma apócrino de mama é raro e, por esse motivo, permanece com origem e definição controversas. Há quem acredite que se trate de uma variante do carcinoma invasivo. Apresenta-se em cerca de 0,5 a 8% dos casos de carcinoma mamário, não sendo possível sua diferenciação em relação aos carcinomas usuais da mama por meio de exames radiológicos. O diagnóstico pode ser realizado pela citologia, que é típica desse tumor. Geralmente é positivo para a GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein-15*), marcador de diferenciação apócrina mais confiável do que a morfologia. A imunistoquímica costuma ser negativa para estrógeno e progesterona e positiva para o receptor de andrógênio. A taxa de positividade para a p53, HER-2 e BCL-2 em carcinomas apócrinos é quase a mesma que para os carcinomas não apócrinos. O tratamento é cirúrgico; a adjuvância costuma ser a mesma do carcinoma ductal invasor e, ao que tudo indica, também tem o mesmo prognóstico.

### ABSTRACT

*Apocrine carcinoma of the breast is a rare condition, and for this reason its origin and definition remains controversial. Some believe that is a variant of invasive carcinoma. The incidence of this disease is about 0.5 to 8% of the new diagnosed cases of breast carcinoma. Since it is not possible to differentiate the apocrine carcinoma from the usual breast carcinomas by using radiological images, diagnosis can be made by cytology showing typical alterations of this tumor. It is usually positive for GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15), a marker of apocrine differentiation more reliable than morphology. This type of tumor is often negative for estrogen and progesterone and positive for the androgen receptor. The rate of positivity for p53, HER-2 and BCL-2 in apocrine carcinomas is almost the same as for non-apocrine carcinomas. The surgical and adjuvant treatment is normally the same as invasive ductal carcinoma, and both seem also to have the same prognosis.*

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup>Cirurgião Geral; Residente de Cancerologia Cirúrgica do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Residente de Patologia do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>3</sup>Preceptor do Programa de Cancerologia Cirúrgica e Cirurgião do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>4</sup>Preceptora do Serviço de Patologia e Patologista do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>5</sup>Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba (PR), Brasil.

<sup>6</sup>Chefe do Serviço de Ginecologia e Mama do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Reitan Ribeiro – Hospital Erasto Gaertner – Rua Ovideu do Amaral, 201 – Jardim das Américas – CEP: 81520-060 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: reitanribeiro@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar.

Recebido em: 31/05/2012 Aceito em: 12/06/2012

## Introdução

As glândulas de secreção apócrina em humanos são representadas pelas glândulas sudoríparas apócrinas localizadas nas axilas, na região anogenital e nas auréolas mamárias, além das glândulas de Moll nas pálpebras e das glândulas ceruminosas nas orelhas<sup>1,2</sup>.

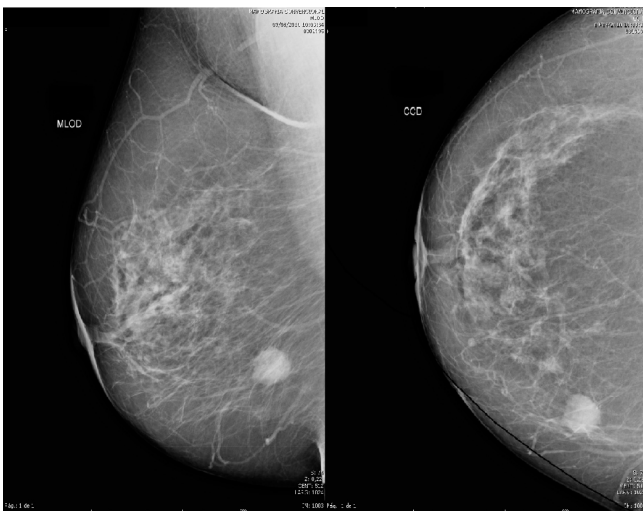
O carcinoma de glândulas sudoríparas é um tumor raro e heterogêneo, mais frequentemente encontrado nas axilas, nas quais as glândulas apócrinas são abundantes. Foram relatados, porém, casos de carcinoma apócrino em outras regiões do corpo, nas quais, geralmente, a concentração de glândulas apócrinas é menor<sup>3</sup>. Devido à raridade desse achado<sup>4</sup>, o carcinoma apócrino permanece com origem<sup>5</sup> e definição controversas<sup>4,5</sup>.

Alguns autores acreditam que o carcinoma apócrino de mama seja uma variante rara do carcinoma mamário invasivo, compreendendo de 0,3 a 0,4% de todas as neoplasias malignas da mama<sup>4,6</sup>. Ocorre em ambos os sexos e se manifesta como uma massa sólida ou cística, variando de 0,5 a 5 cm de diâmetro<sup>7</sup>.

O presente relato tem por objetivo detalhar um caso típico de carcinoma apócrino de mama, bem como revisar a literatura.

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 65 anos, branca, G9P9, menopausa aos 45 anos sem terapia hormonal (TH), foi encaminhada por queixa de nódulo na mama direita há 1 mês, associado à dor esporádica na mesma mama. Na história mórbida progressiva relatou a retirada de lesão benigna da mama direita há 5 anos, com anatomopatológico negativo para neoplasia malignas. Sem história familiar de câncer. Os exames físico e ginecológico não apresentaram alterações. A mamografia demonstrou a presença de nódulo em quadrante ínfero-medial da mama direita, microlobulado, medindo cerca de 20 mm



**Figura 1.** Mamografia digital: imagem mostra nódulo microlobulado em quadrante ínfero-medial à direita, medindo cerca de 20 mm BIRADS 4C

BIRADS<sup>®</sup> 4C (Figura 1). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) foi insatisfatória, e a biópsia com agulha grossa, representada por tecido adiposo.

A paciente foi, então, submetida à intervenção cirúrgica com exérese do nódulo, que teve congelação positiva para carcinoma ductal infiltrante; seguiu-se, então, à quadrantectomia e à linfadenectomia axilar direita.

Ao exame macroscópico da peça cirúrgica, foi evidenciada lesão irregular, esbranquiçada e padrão infiltrativo, medindo 2,3x1,6x1,6 cm. A avaliação histológica demonstrou carcinoma mamário invasor com células de características apócrinas em mais de 90% da neoplasia. As células apócrinas apresentaram citoplasma amplo, granular e eosinofílico com núcleos globosos e nucléolos evidentes. Por meio de exame imunoistoquímico, evidenciou-se que os receptores de estrogênio e progesterona foram negativos, já os receptores de androgênio e para p53 foram positivos; quanto ao HER-2, este foi moderadamente positivo (escore 2+). O Ki67 mostrou-se positivo em 60% dos núcleos das células neoplásicas; as imagens da histologia podem ser vistas na Figura 2.

A amplificação do oncogene pela técnica de FISH (hibridação *in situ* de fluorescência) foi positiva. Com o diagnóstico de carcinoma apócrino invasor estadiamento patológico IIA (pT2pN0M0), a paciente foi submetida à quimioterapia adjuvante com 5-fluoracil, ciclofosfamida e doxorrubicina, e, após, completou a adjuvância com radioterapia na dose de 4.500 cGy com Boost de 1.400 cGy, totalizando 5.900 cGy. Após 1 ano de seguimento, a paciente apresentava-se assintomática e foi encaminhada para protocolo com trastuzumabe.

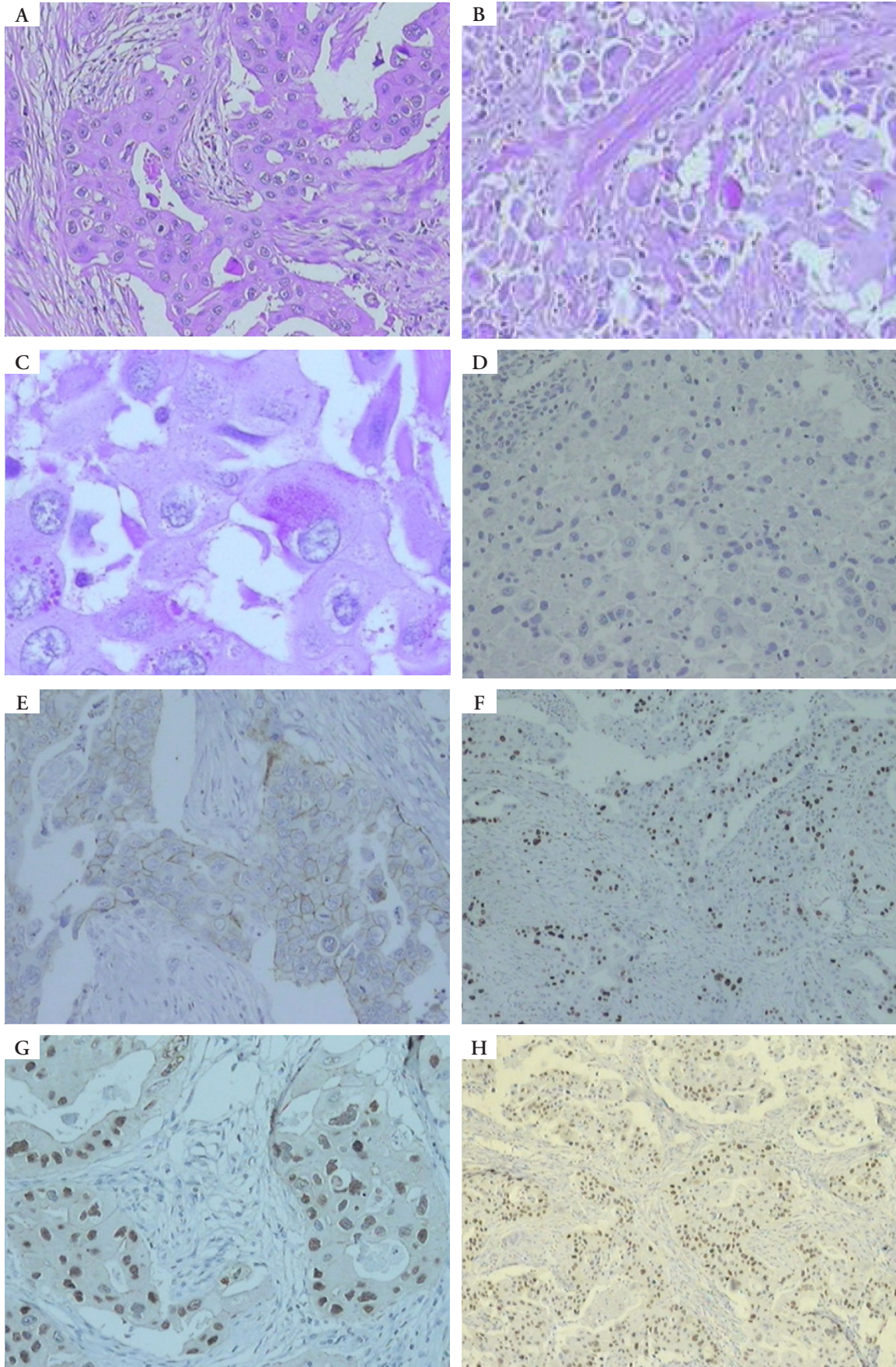
## Discussão

O espectro de alterações das glândulas apócrinas da mama é formado por lesões benignas e também por carcinomas *in situ* e invasores. As proliferações apócrinas benignas correspondem aos cistos apócrinos, às alterações apócrinas papilares, às proliferações apócrinas não atípicas e às proliferações apócrinas atípicas. No grupo de lesões apócrinas malignas estão o carcinoma ductal apócrino *in situ* e o carcinoma apócrino invasivo<sup>8</sup>.

Em sua maioria, os carcinomas apócrinos são variantes dos carcinomas ductais; foram relatadas, porém, áreas de diferenciação apócrina em carcinomas lobulares pleomórficos<sup>7,9-11</sup> e papilares<sup>7,12</sup>.

O carcinoma apócrino de mama foi primeiramente descrito por Krompecher<sup>13</sup>, em 1916, ao observar a transformação maligna do epitélio apócrino da mama<sup>14</sup>; no entanto, a primeira descrição detalhada foi feita por Ewing<sup>15</sup>, em 1928<sup>16</sup>.

Apesar de a maioria dos autores concordar com uma prevalência entre de 0,3 a 0,4%<sup>4,6</sup>, alguns afirmam que o carcinoma apócrino pode constituir 8% do total de carcinomas mamários, essa discrepância pode ser atribuída à falta de critérios objetivos para o diagnóstico dessa neoplasia<sup>17</sup>.



**Figura 2.** (A) Hematoxilina-eosina 100x; (B) punção aspirativa por agulha fina com digestão 100x; (C) punção aspirativa por agulha fina com digestão 400x (granulações intracitoplasmáticas); (D) receptor estrógeno negativo; (E) Cerb-2 (positivo 2+); (F) Ki-67 (positivo em 60% das células neoplásicas); (G) receptor androgênio positivo; (H) positividade para P53

Uma comparação com 14 estudos, totalizando 441 pacientes, também observou que: a incidência de carcinoma apócrino invasivo foi de 1,2%, a idade média ao diagnóstico foi de 57,1 anos, o tamanho do tumor foi de 2,4 cm, a positividade de metástases nodais ocorreu em 29%, a positividade para o receptor de estrógeno ocorreu em 21% e em 20% para o receptor de progesterona<sup>18</sup>.

O carcinoma apócrino não apresenta diferenças mamográficas em relação ao carcinoma ductal<sup>7,19</sup>. Microscopicamente, o carcinoma apócrino invasivo mostra o mesmo padrão de crescimento arquitetônico que o carcinoma ductal invasivo não especificado<sup>8</sup> diferindo apenas em sua aparência citológica. As células são tipicamente apócrinas, com citoplasma eosinofílico granular abundante e proeminente e, muitas vezes, com nucléolos múltiplos<sup>8</sup>.

O diagnóstico é feito por meio de características citológicas, como o pleomorfismo, o *crowding* e a sobreposição nucleares, a irregularidade na membrana nuclear, o aumento da relação núcleo-citoplasmática, e as figuras de mitose ocasionais, que têm sido consideradas como indicativas de malignidade. Haji et al.<sup>20</sup> encontraram em todos os casos de carcinoma apócrino (n=9) esfregaços com celularidade moderada a alta e predomínio de células apócrinas anormais perdendo a coesão, com pleomorfismo em grau moderado a alto e nucléolos proeminentes. Células neoplásicas individualmente dispersas foram observadas em cerca de 89% dos casos e lúmen intracitoplasmático com secreção, e irregularidade na membrana nuclear foram observadas em aproximadamente 68% dos casos, sendo que 33,3% apresentaram formação acinar.

O carcinoma apócrino da mama geralmente é positivo para a GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein-15*)<sup>21</sup>. Essa glicoproteína é um marcador imunocitoquímico de diferenciação apócrina mais confiável do que a morfologia<sup>7,22-24</sup>, mas que parece ter positividade transitória nos carcinomas apócrinos. Em estudo realizado por Honma et al.<sup>21</sup>, 75% dos carcinomas apócrinos foram positivos para a GCDFP-15; os autores concluíram que casos compatíveis com carcinomas apócrinos que apresentam baixa expressão de GCDFP-15 devem ser considerado como carcinomas apócrinos avançados.

Em relação aos receptores hormonais, estes normalmente são negativos para o estrógeno e progesterona e positivos para o receptor de andrógeno<sup>7,25,26</sup>. Existem relatos de que a taxa de positividade para a p53, HER-2 e BCL-2 em carcinomas apócrinos é quase a mesma que para os carcinomas não apócrinos<sup>4,7</sup>. O'Malley e Bane<sup>8</sup>, ao revisarem a literatura, apresentaram os seguintes valores em relação à positividade para os receptores no carcinoma apócrino invasivo: de 3,8 a 60% para o receptor de estrógeno, de 5,8 a 40% para o receptor de progesterona, de 6,9 a 23% para o índice de proliferação, de 56 a 100% para o receptor de andrógeno, de 50% para o BCL-2, de 46 a 50% para a p53 e de 50% para a superexpressão da proteína HER-2.

O carcinoma apócrino invasivo parece ter o mesmo prognóstico do carcinoma ductal invasivo<sup>7,18</sup>, tal observação, porém, é baseada em estudos realizados com um pequeno número de indivíduos.

Estudo que comparou retrospectivamente 57 pacientes que apresentavam carcinoma apócrino invasivo com 1.583 pacientes diagnosticados com carcinoma ductal invasivo, no mesmo período (1995 a 2005), evidenciou idade média ao diagnóstico de 58,5±10,9 para o carcinoma apócrino invasivo e de 54,4±11,0 para o carcinoma ductal invasivo, sendo essa diferença estatisticamente significativa. Foram comparados: o *status* menopausal, a presença de metástases nodais, a positividade do receptor de estrógeno, a positividade do receptor de progesterona, a presença de invasão linfática, a presença de invasão vascular, o grau histológico, o estadiamento tumoral, o tamanho do tumor e a expressão de HER-2. Destes, os cinco primeiros apresentaram diferença estatisticamente significativa para um pior prognóstico nas pacientes com carcinoma apócrino invasivo, comparando com o carcinoma ductal invasivo. Ao avaliar a taxa de recidiva e a sobrevida não houve diferença entre os grupos. O estudo concluiu que o carcinoma apócrino invasivo parece ter o mesmo prognóstico do carcinoma ductal invasivo, concordando com a literatura<sup>18</sup>.

Japaze et al.<sup>28</sup>, no entanto, ao comparar 37 casos de carcinoma apócrino puro invasivo com 68 casos de carcinoma ductal infiltrante não especificado, encontraram um prognóstico significativamente melhor para o primeiro em comparação ao segundo. A sobrevida global em 6 anos foi de 72% no carcinoma apócrino puro invasivo e de 52% no carcinoma ductal infiltrante. Em relação à sobrevida em 6 anos de acordo com o grau do tumor, para lesões moderadamente diferenciadas (grau 2), a sobrevida foi de 53% no carcinoma apócrino puro invasivo e de 68% no carcinoma ductal infiltrante; para lesões pouco diferenciadas (grau 3), a sobrevida foi de 83% no carcinoma apócrino e de 51% no carcinoma ductal infiltrante.

Devido ao pequeno número de casos encontrados de carcinoma apócrino de mama, torna-se difícil a realização de estudos prospectivos para comparar a eficácia do tratamento. Em linhas gerais, a remoção cirúrgica é a peça fundamental para a cura dessa neoplasia; no que diz respeito à adjuvância, esta tem sido realizada conforme o protocolo de cada serviço para o tratamento do carcinoma ductal invasor<sup>4,16</sup>.

## Conclusão

O carcinoma apócrino de mama, apesar de raro, provavelmente é subdiagnosticado. Sua diferenciação em exames de imagem não é possível, pois é muito semelhante as outras neoplasias da mama; já sua diferenciação com o carcinoma ductal pela histologia é difícil, porém, pela citologia é facilmente diagnosticado. Normalmente é positivo para receptores de androgênio e negativo para receptores de estrogênio e progesterona, em relação ao HER-2. Cerca de 50% dos tumores têm superexpressão. O tratamento é cirúrgico e a adjuvância, realizada conforme o protocolo para o tratamento de carcinoma ductal.

## Referências

- Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1990.
- Francisco JS, Alfaro SEN, Oliveira DCCM, Tonon S, Dias EP. Carcinoma apócrino na glândula parótida e na região submandibular. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71(2):224-27.
- de la Torre Fernández de Vega J, Hugué P, Santana A, de Miguel CR, Rojo F, Ramón y Cajal S, et al. Apocrine carcinoma of the anogenital region. A case report including immunohistochemical and molecular study, discussion of differential diagnosis and a review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(1):121-3.
- Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2002;9(1):43-9.
- Onoue S, Katoh T, Chigira H, Matsuo K, Suzuki M, Shibata Y, et al. A case of apocrine carcinoma of the breast presenting as two cysts. *Breast Cancer*. 1997;4(3):193-6.
- Mossler J, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty Jr KS. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer*. 1980;46(11):2463-71.
- Zagorianakou P, Zagorianakou N, Stefanou D, Makrydimas G, Agnantis The enigmatic nature of apocrine breast lesions. *N J Virchows Arch*. 2006;448:525-31.
- O'Malley FP, A Bane. An update on apocrine lesions of the breast. *Histopathology*. 2008;52(1):3-10.
- Eusebi V, Betts CM, Haagensen DE, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine differentiation in lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1984;15(2):134-40.
- Kaya H, Aribal E, Yegen C. Apocrine differentiation in invasive pleomorphic lobular carcinoma with in situ ductal and lobular apocrine carcinoma: case report. *Pathol Oncol Res*. 2002;8(2):151-2.
- Tashiro T, Hirokawa M, Iuchi K, Emoto K, Tanaka T, Monobe Y, et al. Cytology of pleomorphic lobular carcinoma with apocrine cell differentiation of the breast. A case report. *Acta Cytologica*. 2003;47(2):265-9.
- Papotti M, Eusebi V, Gugliotta P, Bussolati G. Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(5):451-61.
- Krompecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Cystenmamma (maladie Kystique reclus, Cystadenoma Schimmelbuscin, Mastitis chronica cystic König) des intrakanaliken Kystadenomas und der Kystadenokarzinome der Brustdrüse (Hidrokytoma, Kystoadenoma, Hidrokytadenocarcinoma Mammae). *Beitr Pathol Anat*. 1916;62:403.
- Kim YB, Jung WH, Park CI. Apocrine carcinoma of the breast: report of two cases. *Korean J Pathol*. 1986;20(2):240-2.
- Ewing J. *Neoplastic diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1928.
- Jung KH, Lee ES, Bae JW, Koo BH. Apocrine Carcinoma of the Breast: The report of 2 cases. *J Korean Surg Soc*. 1997; 52(5):755-9.
- Gupta RK, Mc Hutchinson AGR, Simpson JS, Dowle CS. Fine needle aspiration cytodiagnosis of apocrine carcinoma of the breast. *Cytopathology*. 1992;3(5):321-6.
- Tanaka K, Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe K. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J*. 2008;14(2):164-8.
- Gilles R, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1994;191(3):633-8.
- Haji BE, Das DK, Al-Ayadhy B, Pathan SK, George SG, Mallik MK, et al. Fine-needle aspiration cytologic features of four special types of breast cancers: mucinous, medullary, apocrine, and papillary. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(7):408-16.
- Honma N, Takubo K, Akiyama F, Sawabe M, Arai T, Younes M, et al. Expression of GCDFP-15 and AR decreases in larger or node-positive apocrine carcinomas of the breast. *Histopathology*. 2005;47(2):195-201.
- Eusebi V, Damiani S, Losi L, Millis RR. Apocrine differentiation in breast epithelium. *Adv Anat Pathol*. 1997;4:139-55.
- Pagani A, Sapino A, Eusebi V, Bergnolo P, Bussolati G. PIP/GCDFP-15 gene expression and apocrine differentiation in carcinomas of the breast. *Virchows Arch*. 1994;425(5):459-65.
- Losi L, Lorenzini R, Eusebi V, Bussolati G. Apocrine differentiation in invasive carcinoma of the breast. Comparison of monoclonal and polyclonal gross cystic disease fluid protein-15 antibodies with prolactin-inducible protein mRNA gene expression. *Appl Immunohistochem*. 1995;3:91-8.
- Gatalica Z. Immunohistochemical analyses of apocrine breast lesions. Consistent over-expression of androgen receptor accompanied by the loss of estrogen and progesterone receptors in apocrine metaplasia and apocrine carcinoma in situ. *Pathol Res Pract*. 1997;193(11-12):753-8.
- Sapp M, Malik A, Hanna W. Hormone receptor profile of apocrine lesions of the breast. *Breast J*. 2003;9(4):335-6.
- O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol*. 2004;11(1):1-9.
- Japaze H, Emina J, Diaz C, Schwam RJ, Gercovich N, Demonty G, et al. 'Pure' invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? *Breast*. 2005;14(1):3-10.