



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PATOLOGIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA**

# **CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA: ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS**

***RESIDENTE:***

***Maria Cristina Yunes Abrahão***

***ORIENTADORA:***

***Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Graudenz***

**PORTO ALEGRE**

**2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PATOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA**

## **CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA: ASPECTOS CLÍNICO- PATOLÓGICOS**

*O presente trabalho de conclusão de residência é um dos requisitos para obtenção do título de Patologista no Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do*

***RESIDENTE:***

***Maria Cristina Yunes Abrahão***

***ORIENTADORA:***

***Profª. Drª. Márcia Graudenz***

**PORTO ALEGRE  
FEVEREIRO/2022**

## RESUMO

**Resumo:** O carcinoma metaplásico é um grupo heterogêneo de carcinomas invasivos de mama, que exibe transformação de parte ou todo o seu componente glandular carcinomatoso em um componente não glandular (escamoso) e/ou mesenquimal, incluindo diferenciação condróide, óssea, rabdomioide e glial. Na grande maioria dos casos, é triplo-negativo e os estudos sugerem uma taxa de sobrevivência inferior a de outros tipos de câncer de mama. A rara incidência dificulta o delineamento completo dos aspectos genéticos e moleculares e a implementação de uma terapêutica adjuvante bem delineada.

**Abstract:** Metaplastic carcinoma is a heterogeneous group of invasive breast carcinomas, which exhibits transformation of part or all of its glandular carcinomatous component into a nonglandular (squamous) and/or mesenchymal component, including condroid, bone, rhabdomyoid and glial differentiation. In the vast majority of cases, it is triple-negative and studies suggest a lower survival rate than other types of breast cancer. The rare incidence hinders the complete design of genetic and molecular aspects and the implementation of a well-delineated adjuvant therapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALDH	Álcool-Desidrogenase
ANC	Alteração do Número de Cópias
<i>BRCA1</i>	<i>Breast Cancer Gene 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast Cancer Gene 2</i>
CID 10	Código Internacional de Doenças 10ª Revisão2
<i>CCN6</i>	<i>Cellular Communication Network Factor 6</i>
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CK	Citoqueratina
CMTN	Carcinomas de Mama Triplo-Negativos
<i>CRYBG2</i>	<i>Crystallin Beta-Gamma Domain Containing 2</i>
CUP	Continuous Update Program
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DNA	Desoxirribonucleic Acid
<i>EGFR</i>	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<i>Gene ATM</i>	<i>Gene Ataxia Telangiectasia Mutado</i>
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
<i>HER-2</i>	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IACR	International Association of Cancer Registries
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
<i>MUC17</i>	<i>Mucin-17</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
p63	Proteína 63
<i>PD-L1</i>	<i>Programmed death ligand 1</i>
<i>PI3K</i>	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
<i>PI3KCA</i>	<i>Phosphatidylinositol 3-kinase gene</i>
<i>PLEC</i>	<i>Plectin</i>
RE	Receptores de Estrogênio
RP	Receptores de Progesterona
RT	Radioterapia

SOE	Sem outra especificação
TEH	Tipos Especiais Histológicos
TEM	Transição Epitelial-Mesenquimal
TP53	Tumor protein 53
WCRF	World Cancer Research Fund
<i>WISP3</i>	<i>Wnt-1-induced secreted protein 3</i>
WHO	World Health Organization
<i>ZNF681</i>	<i>Zinc Finger Protein 681</i>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ranking nacional de câncer como causa de morte em idades <70 anos - 2019.

Figura 2 - Distribuição geográfica mundial de novos casos e óbitos por câncer em 2020 - ambos os sexos.

Figura 3 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – ambos os sexos.

Figura 4 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – sexo masculino.

Figura 5 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – sexo feminino.

Figura 6 - [https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD\\_01-zoom.jpg](https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD_01-zoom.jpg)

Figura 7 - [https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD\\_02-zoom.jpg](https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD_02-zoom.jpg)

Figura 8 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

Figura 9 – Principais vias de carcinogênese do câncer de mama – Extraído de Robbins e Coltran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças – 9ª Edição.

Figura 10 – Classificação do Tumores de Mama – WHO/2019. FONTE: WHO – IARC/2019

Figura 11- Alterações genéticas encontradas nos carcinomas mamários metaplásicos que afetam vias de sinalização semelhantes. (extraído e adaptado de . Moukarzel LA et al. The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas. Mol Oncol. 2021;15(4):1024-1039).

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 – Alterações genéticas somáticas no carcinoma metaplásico de mama.

## SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

1. INTRODUÇÃO .....	10
1.1. Epidemiologia global das principais neoplasias malignas .....	10
1.2. Aspectos gerais do câncer de mama feminina .....	13
1.2.1. Estimativas globais .....	13
1.2.2. Estimativas para o Brasil .....	13
1.2.3. Fatores de risco .....	14
A. Sexo .....	14
B. Estilo de vida .....	15
C. Fatores genéticos .....	15
D. História reprodutiva .....	16
E. Fatores hormonais .....	17
F. Exposição à radiação .....	17
G. Densidade mamária .....	17
H. História familiar .....	17
1.2.4. Etiopatogenia .....	17
1.2.5. Classificação molecular .....	18
A. Subtipo luminal A .....	18
B. Subtipo luminal B.....	18
C. Subtipo triplo negativo .....	18
D. Subtipo com super-expressão de <i>HER-2</i> .....	18
E. Subtipo basal-símile .....	19
1.2.6. Classificação histopatológica .....	19
2. OBJETIVO .....	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	21
4. CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA .....	21
4.1. Aspectos gerais .....	21



4.2. Incidência .....	22
4.3. Etiologia .....	22
4.4. Patogênese .....	22
4.5. História clínica .....	22
4.6. Diagnóstico .....	22
4.6.1. Exames de imagem .....	22
4.6.2. Punção por agulha grossa .....	23
4.6.3. Exame anatomopatológico .....	23
A. Macroscopia .....	23
B. Microscopia .....	23
4.7. Classificação da OMS .....	23
4.7.1. Carcinoma adenoescamoso de baixo grau .....	23
4.7.2. Carcinoma metaplásico fibromatose-símile.....	24
4.7.3. Carcinoma de células escamosas .....	24
4.7.4. Carcinoma de células fusiformes .....	24
4.7.5. Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal .....	24
4.8. Biologia molecular .....	25
4.9. Características imunoistoquímicas .....	28
4.10. Tratamento .....	29
4.10.1. Cirurgia .....	29
4.10.2. Quimioterapia .....	30
4.10.3. Imunoterapia .....	30
4.10.4. Radioterapia .....	31
4.11.5. Prognóstico .....	31
5. CONCLUSÃO .....	31
CONFLITOS DE INTERESSES .....	32
BIBLIOGRAFIA .....	33

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. EPIDEMIOLOGIA GLOBAL DAS PRINCIPAIS NEOPLASIAS MALIGNAS

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam, atualmente, as maiores taxas de morbidade e mortalidade globais<sup>1</sup> e o câncer se destaca como uma das principais causas e é um importante obstáculo para o aumento da expectativa de vida, mundialmente.<sup>1,2</sup>

O impacto do câncer está aumentando globalmente - mas não igualmente - e projeta-se que o aumento mais rápido na carga de câncer nas próximas décadas ocorrerá em países de baixa e média renda, muitos dos quais já enfrentam dificuldades para lidar com a carga atual<sup>3</sup>.

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontavam, em 2019, que o câncer seria a primeira ou a segunda causa principal de morte antes da idade de 70 anos em 112 de 183 países (Figura 1).

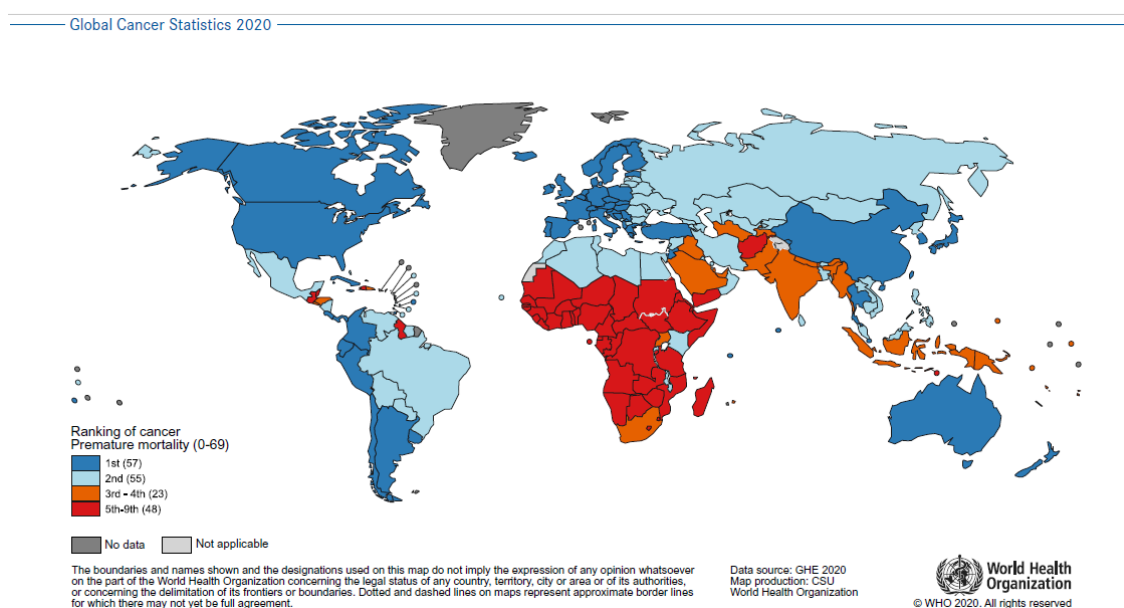


Figura 1 - Ranking nacional de câncer como causa de morte em idades <70 anos em 2019. O número de países representados em cada grupo de classificação é incluído na legenda. Fonte: Organização Mundial da Saúde.

Essa crescente ascensão do câncer como uma das principais causas de morte reflete, em parte, o declínio acentuado nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares, em muitos países, nos últimos anos, associados ao envelhecimento e ao crescimento da população, além das mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco, sendo que muitos estão associados ao desenvolvimento socioeconômico<sup>3</sup>.

A distribuição das taxas de incidência e mortalidade dos diferentes tipos de câncer é influenciada por vários fatores, com discrepâncias entre as diversas regiões do mundo (países de alta renda *versus* países de renda média ou baixa), tais como<sup>4</sup>:

- a) métodos de prevenção,
- b) métodos de detecção,
- c) possibilidade ou não de acesso ao tratamento,
- d) raça,
- e) sexo,
- f) demografia e
- g) exposições a agentes como: bactérias, produtos químicos, radiações, agentes farmacêuticos, síndromes hereditárias e exposições ambientais.

Segundo as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do *International Association of Cancer Registries (IACR)* do Global Cancer Observatory, 2020 (GLOBOCAN, 2020) ocorreram cerca de 19,3 milhões de novos casos de neoplasias malignas e 9,9 milhões de mortes, em todo o mundo, em 2020 (Figura 2)<sup>3</sup>.

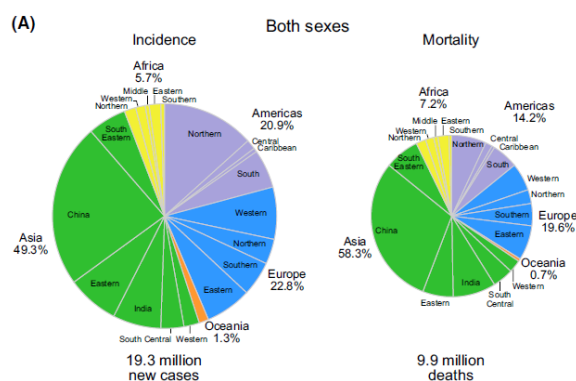


Figura 2 - Distribuição geográfica mundial de novos casos e óbitos por câncer em 2020 - ambos os sexos.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.

Considerando-se ambos os sexos, o câncer de mama foi a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada (11,7% do total de casos), seguida por pulmão (11,4%), cólon-reto (10,0%), próstata (7,3%) e estômago (5,6%). O câncer de pulmão foi a principal causa de morte por câncer (18,0% do total) seguido por de cólon-reto (9,4%), fígado (8,3%), estômago (7,7%) e mama feminina (6,9%)<sup>3</sup> (Figura 3).

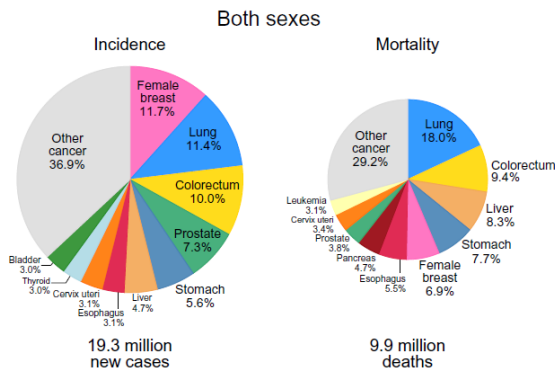


Figura 3 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – ambos os sexos.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.

No sexo masculino, o câncer de pulmão foi o de maior incidência (14,3%) e, também, a principal causa de morte (21,5%), seguido pelo de próstata (14,1%) e cólon-reto (10,6%) – incidência -; e, fígado (10,5%) e cólon-reto (9,3%) – mortalidade.<sup>3</sup> (Figura 4).

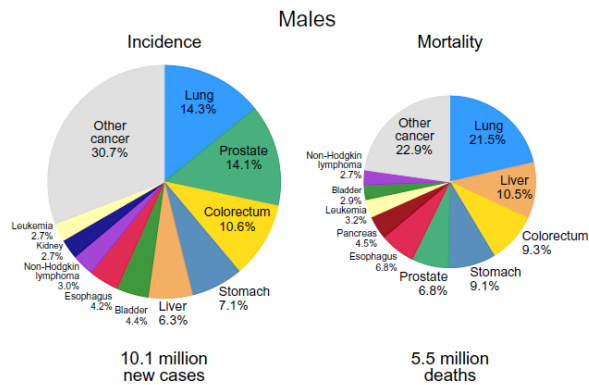


Figura 4 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – sexo masculino.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.

No sexo feminino, o câncer de mama foi a neoplasia maligna mais incidente (24,5%) e, também, a principal causa de mortalidade (15,5%), seguido pelos de cólon-reto (9,4%) e pulmão (8,4%) – incidência -; e de pulmão (13,7%) e cólon-reto (9,5%) – mortalidade<sup>3</sup> (Figura 5).

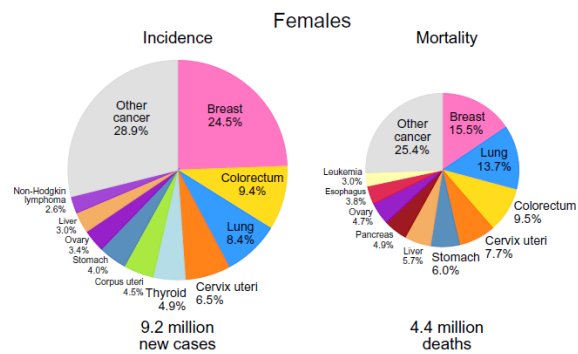


Figura 5 – Número estimado de incidência e mortalidade globais dos dez principais cânceres em 2020 – sexo feminino.

Fonte: Organização Mundial da Saúde.

## 1.2. ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE MAMA FEMININA

### 1.2.1. ESTIMATIVAS GLOBAIS

Dentre os principais cânceres, o de mama feminina representa um dos grandes desafios deste século, em termos de morbidade, incidência e mortalidade<sup>1</sup>.

Recentes estimativas globais de câncer da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) mostraram que ele se tornou o tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo: aproximadamente 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas em 2020 e, pela primeira vez, o número de novos casos de câncer de pulmão foi excedido<sup>5</sup> (Figura 6).

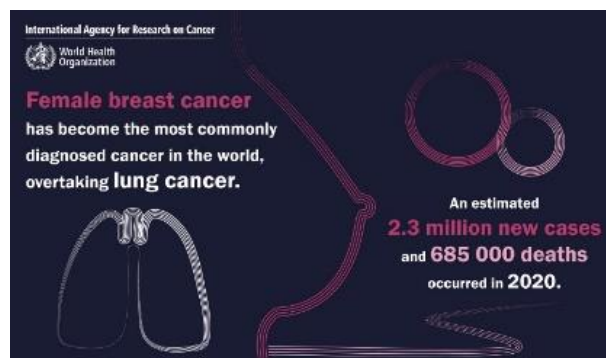


Figura 6 - [https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD\\_01-zoom.jpg](https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD_01-zoom.jpg)

O câncer de mama causou cerca de 685.000 mortes em 2020 e foi a causa mais comum de morte por câncer em mulheres, sendo a quinta causa mais comum de morte por câncer, em geral (Figura 7)<sup>5</sup>.

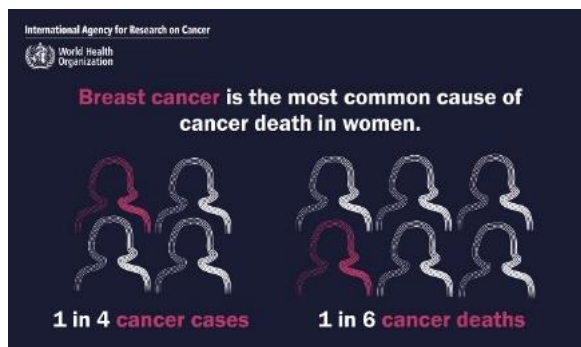


Figura 7 - [https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD\\_02-zoom.jpg](https://iarc.fr/wp-content/uploads/2021/02/WCD_02-zoom.jpg)

### 1.2.2. ESTIMATIVAS PARA O BRASIL

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para cada ano do triênio 2020-2022 é de 66.280 casos novos de câncer de mama, o que corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres<sup>6</sup>. E, excetuando os tumores de pele não melanoma, ocupa em todas as Regiões brasileiras, a posição de neoplasia maligna mais frequente, nas mulheres com riscos estimados de 81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte (Figura 8)<sup>6</sup>.

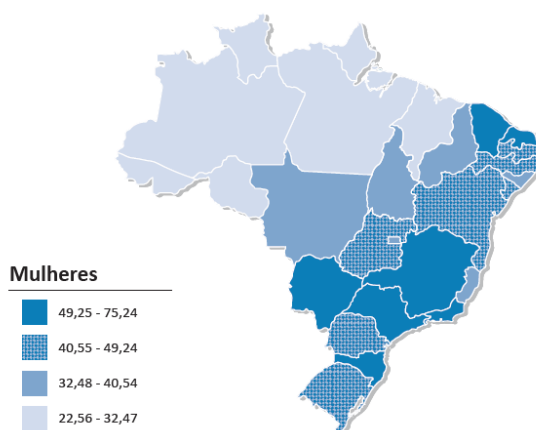


Figura 8 - Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

FONTE: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)

### 1.2.3. FATORES DE RISCO

#### A. SEXO:

Ser do sexo feminino significa um grande fator de risco, visto que 99% dos pacientes são mulheres<sup>10</sup>.

## **B. ESTILO DE VIDA**

O câncer de mama é uma das doenças crônicas de sociedades que adquiriram o estilo de vida “ocidentalizado” e que envolve uma dieta com alto teor calórico, rica em gorduras e proteínas animais, combinada com a falta de exercício físico<sup>1,2,3,5,7</sup>.

Estudos epidemiológicos, desde a década de 80 do século 20, suportam fortes evidências da associação entre obesidade e o risco e progressão de alguns tipos de câncer. Outros estudos também mostraram que a o excesso de gordura abdominal está associado com maior risco, independente da obesidade corporal<sup>8</sup>. No entanto, a associação entre peso corporal, medidas antropométricas e câncer de mama é complexa e ainda não totalmente compreendida<sup>8</sup>. O Continuous Update Program (CUP) do World Cancer Research Fund (WCRF), que analisa o risco de câncer e a relação com a dieta, nutrição e atividade física ao redor do mundo, encontrou fortes evidências de que<sup>9</sup>:

- a) ter excesso de peso ou obesidade durante a vida adulta aumentaria o risco de câncer de mama, na pós-menopausa;
- b) grande ganho de peso na idade adulta aumenta o risco para câncer de mama na pós-menopausa.
- c) estar acima do peso ou obesa quando adulta antes da menopausa diminui o risco de câncer de mama na pré-menopausa.
- d) ter excesso de peso ou obesidade no período dos 18 aos 30 anos diminui o risco de câncer de mama na pré e na pós menopausa.

É importante notar, porém, que mulheres na pré-menopausa, incluindo as que estão acima do peso adequado, costumam ter ciclos menstruais irregulares e anovulatórios, indicando que este menor risco poderia ser devido a poucos ciclos ovulatórios e à menor exposição dos hormônios ovarianos<sup>7</sup>.

Assim, é necessária a integração dessa evidência a estudos experimentais, aspectos genéticos, hormonais e outros aspectos para que possa ser melhor avaliado o mecanismo de desenvolvimento e progressão da doença.

## **C. FATORES GENÉTICOS**

Cerca de 10% das neoplasias mamárias malignas atingem pacientes portadoras de mutações hereditárias nos genes supressores dos tumores<sup>10</sup> e estão relacionados a genes de alta penetrância, sendo os atualmente conhecidos o *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* e *CHEK2*, além de outros polimorfismos e genes adicionais, que são de média ou baixa penetrância e parecem transmitir riscos mais baixos. Os produtos codificados por tais genes desempenham papéis importantes no reparo de danos ao DNA, preservando a integridade do genoma durante o ciclo celular. Logo, uma mutação que altere a função da proteína, pode modular o risco para o desenvolvimento de células cancerosas. Assim, tais evidências sugerem uma origem poligênica<sup>9</sup>.

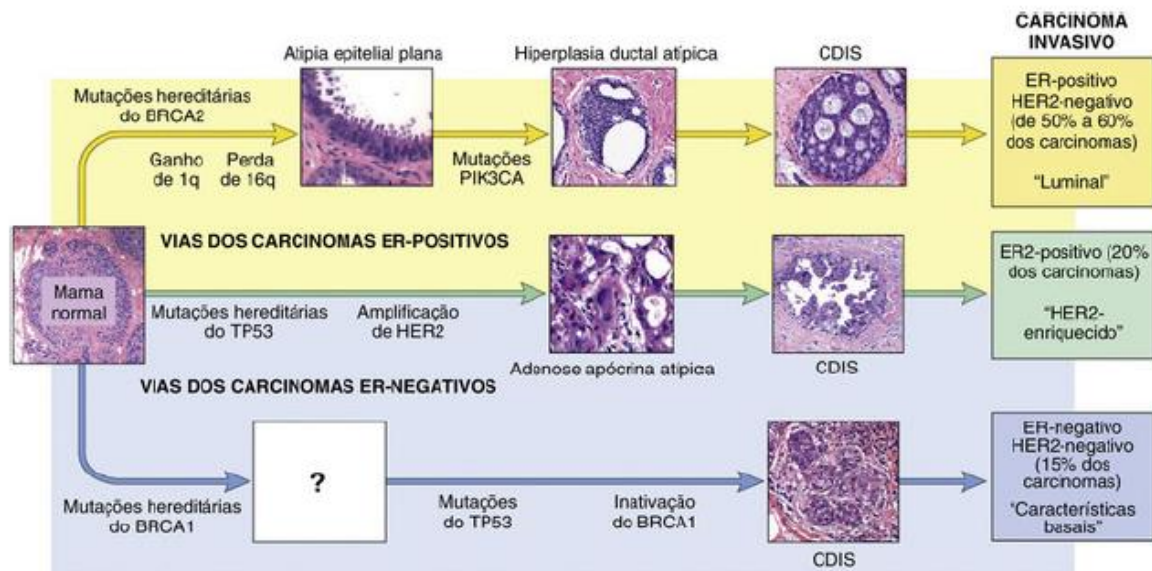


Figura 9 – Principais vias de carcinogênese do câncer de mama - três vias foram identificadas: a) A via mais comum - seta amarela – origina carcinomas RE positivos e as lesões precursoras reconhecidas incluem a atipia epitelial plana e hiperplasia atípica. b) A segunda via - seta verde - compreende os carcinomas *HER2* positivos, que podem ser RE negativos ou RE positivos. c) A terceira via é menos comum - seta azul - origina os carcinomas RE e *HER2* negativos. O esquema com o ponto de interrogação indica que nenhuma lesão precursora foi identificada, talvez porque a lesão progrediu rapidamente para um carcinoma. (Extraído de e adaptado de Robbins e Coltran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças – 9ª Edição).

#### D. HISTÓRIA REPRODUTIVA

A história reprodutiva de uma mulher é altamente associada ao risco de câncer de mama e inclui<sup>1,2,3,5,7,10</sup>:

- a) menarca precoce – antes dos 11 anos de idade;
- b) nuliparidade;
- c) idade tardia na primeira gestação;
- d) infertilidade,
- e) falta de amamentação;



f) idade tardia da menopausa.

## **E. FATORES HORMONAIS**

Os fatores hormonais são uma forte e consistente ligação entre as concentrações sanguíneas de estrogênio e testosterona em mulheres pós-menopáusicas:

a) a reposição hormonal na pós-menopausa gera “*a relação positiva entre as concentrações de hormônio circulante e o câncer de mama; é dominante e independente do nível de obesidade e outros fatores de risco*”<sup>7</sup>.

b) a ooforectomia diminui o risco em cerca de 70%<sup>1,2,8,9,10</sup>.

## **F. EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO**

A radiação nuclear aumenta o risco para o câncer de mama, especialmente na faixa etária dos 10 aos 20 anos, quando a chance aumenta cerca de 30%, nos próximos 30 anos<sup>10</sup>.

## **G. DENSIDADE MAMÁRIA**

O aumento da densidade mamária na mamografia aumenta de 4 a 6 vezes o risco para desenvolver câncer de mama, pode ser hereditária e se mostra relacionada a outros fatores hormonais<sup>10</sup>.

## **H. HISTÓRIA FAMILIAR**

O acometimento em parentes em primeiro grau do sexo feminino – mãe, irmã ou filha – está presente em cerca de 20% das pacientes com câncer de mama que não portam mutação genética. Provavelmente, pode se dever à associação de fatores ambientais e genes que aumentam a suscetibilidade de baixo risco<sup>10</sup>.

### **1.2.4. ETIOPATOGENIA**

O câncer de mama, como todos os outros cânceres, é o resultado de uma proliferação clonal que se origina em células com várias mutações genéticas hereditárias, que ocorrem como resultado de instabilidade gênica e/ou fatores ambientais<sup>10,11</sup>.

A hereditariedade contribui para, aproximadamente, 12% dos casos e está relacionada à mutação dos genes supressores tumorais que participam no processo de reparo do DNA e na manutenção da integridade dos genes. Os genes *BRCA1*, *BRCA2*, e o *CHEK2*

têm ação no reparo da cadeia dupla de ácido desoxirribonucleico (DNA), enquanto que os genes *TP53*, *CHEK2*, associados ao *Gene Ataxia Telangiectasia Mutado (ATM)* interrompem o ciclo celular, caso mutações sejam detectadas. A completa perda de função desses genes pode criar um “fenótipo mutante” com a sobrevivência e duplicação das células alteradas.

### **1.2.5. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR**

O câncer de mama, por ser uma doença complexa, com grandes heterogeneidades clínica, morfológica e biológica, pode apresentar diferentes prognósticos e diferentes respostas terapêuticas, ainda que apresente histologia e clínica semelhantes<sup>12</sup>.

Existem cinco subtipos principais intrínsecos ou moleculares de câncer de mama que são baseados nos genes que um câncer expressa:

#### **A. SUBTIPO LUMINAL A:**

Os subtipos luminais recebem essa denominação devido à similaridade que as células neoplásicas desses grupos possuem com as células luminais (células mamárias normais, que ficam em contato direto com o lúmen dos ductos mamários).

São positivos para receptor de hormônio: receptor de estrogênio (RE) e / ou receptor de progesterona (RP) positivo, amplificação e/ou de *Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER-2)* negativa e tem níveis baixos da proteína Ki-67 (até 14%)<sup>12</sup>.

Apresentam baixo grau, tendem a crescer lentamente e têm o melhor prognóstico<sup>12,13</sup>.

#### **B. SUBTIPO LUMINAL B**

É positivo para receptor de hormônio: RE e / ou RP positivo e *HER-2* positivo / negativo, com altos níveis de Ki-67, geralmente cresce um pouco mais rápido do que o câncer luminal A e seu prognóstico é um pouco pior<sup>12,13</sup>.

#### **C. SUBTIPO TRIPLO NEGATIVO**

É negativo para receptor de hormônio RE e / ou RP negativo e *HER-2* negativo e é mais comum em mulheres com mutações no gene *BRCA1*<sup>12,13</sup>.

#### **D. SUBTIPO COM SUPER-EXPRESSÃO DE HER-2**

É negativo para receptor de hormônio RE e / ou RP negativo e *HER-2* positivo, tendem a crescer mais rápido do que os cânceres luminais e podem ter um pior prognóstico, mas são frequentemente tratados com sucesso com terapias direcionadas à proteína *HER-2*, como Herceptin (nome químico: trastuzumabe), Perjeta (nome químico: pertuzumabe), Tykerb (nome químico: lapatinib) e Kadcylla (nome químico: T-DM1 ou ado-trastuzumab emtansina)<sup>12,13</sup>.

### **E. SUBTIPO BASAL-SÍMILE**

Apresenta receptores hormonais negativos RE e / ou RP negativo, *HER-2* negativo e tem níveis altos da proteína Ki-67.

Caracteriza-se por apresentar expressão de vários genes em células basais/mioepiteliais, demonstra padrão prognóstico mais reservado, associado a menor sobrevida livre da doença e a menor sobrevida global.

Morfológicamente, é caracterizado por alto grau histológico, por elevado índice mitótico, pela presença de áreas de necrose central e pelo destacado infiltrado linfocitário. Apresenta negatividade tanto para os receptores hormonais, quanto para a superexpressão de *HER-2*. Espera-se assim, que pacientes com esse perfil, não se beneficiem do uso do trastuzumabe, nem de terapias hormonais, como o tamoxifeno, e nem dos inibidores de aromatasas<sup>12,13</sup>.

### **1.2.6. CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA**

Em 2019, foi divulgada a nova Classificação dos Tumores de Mama da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>9</sup>. Nesta atualização da quarta edição, publicada em 2012, ocorreu a abordagem sistemática familiar de volumes anteriores organizando, inicialmente e em sequência desde as proliferações epiteliais benignas e precursores, passando pelas neoplasias benignas, os carcinomas in-situ até chegar ao câncer invasivo (Figura 10). Os carcinomas invasivos de mama foram classificados como:

- Carcinoma ductal invasivo de tipo não especial;
- Carcinoma oncocítico;
- Carcinoma rico em lipídeos;
- Carcinoma rico em glicogênio;
- Carcinoma sebáceo;
- Carcinoma lobular;

- Carcinoma tubular;
- Carcinoma cribiforme SOE;
- Cistoadenocarcinoma SOE;
- Carcinoma micropapilar invasivo;
- Carcinoma apócrino;
- Carcinoma metaplásico SOE

## WHO classification of epithelial tumours of the breast

<b>Benign epithelial proliferations and precursors</b>		<b>Invasive breast carcinoma</b>	
	Usual ductal hyperplasia	8500/3	Infiltrating duct carcinoma NOS
	Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia	8290/3	Oncocytic carcinoma
	Atypical ductal hyperplasia	8314/3	Lipid-rich carcinoma
<b>Adenosis and benign sclerosing lesions</b>		8315/3	Glycogen-rich carcinoma
	Sclerosing adenosis	8410/3	Sebaceous carcinoma
8401/0	Apocrine adenoma	8520/3	Lobular carcinoma NOS
	Microglandular adenosis	8211/3	Tubular carcinoma
	Radial scar / complex sclerosing lesion	8201/3	Cribiform carcinoma NOS
<b>Adenomas</b>		8480/3	Mucinous adenocarcinoma
8211/0	Tubular adenoma NOS	8470/3	Mucinous cystadenocarcinoma NOS
8204/0	Lactating adenoma	8507/3	Invasive micropapillary carcinoma of breast
8503/0	Duct adenoma NOS	8401/3	Apocrine adenocarcinoma
<b>Epithelial-myoepithelial tumours</b>		8575/3	Metaplastic carcinoma NOS
8940/0	Pleomorphic adenoma	<b>Rare and salivary gland-type tumours</b>	
8983/0	Adenomyoepithelioma NOS	8550/3	Acinar cell carcinoma
8983/3	Adenomyoepithelioma with carcinoma	8200/3	Adenoid cystic carcinoma
8562/3	Epithelial-myoepithelial carcinoma		Classic adenoid cystic carcinoma
<b>Papillary neoplasms</b>			Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
8503/0	Intraductal papilloma		Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
8503/2	Ductal carcinoma in situ, papillary	8502/3	Secretory carcinoma
8504/2	Encapsulated papillary carcinoma	8430/3	Mucoepidermoid carcinoma
8504/3	Encapsulated papillary carcinoma with invasion	8525/3	Polymorphous adenocarcinoma
8509/2	Solid papillary carcinoma in situ	8509/3	Tall cell carcinoma with reversed polarity
8509/3	Solid papillary carcinoma with invasion	<b>Neuroendocrine neoplasms</b>	
8503/3	Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion	8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
<b>Non-invasive lobular neoplasia</b>		8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
	Atypical lobular hyperplasia	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
8520/2	Lobular carcinoma in situ NOS	8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
	Classic lobular carcinoma in situ	8041/3	Neuroendocrine carcinoma, small cell
	Florid lobular carcinoma in situ	8013/3	Neuroendocrine carcinoma, large cell
8519/2	Lobular carcinoma in situ, pleomorphic		
<b>Ductal carcinoma in situ (DCIS)</b>			
8500/2	Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS		
	DCIS of low nuclear grade		
	DCIS of intermediate nuclear grade		
	DCIS of high nuclear grade		

Figura 10 – Classificação do Tumores de Mama – WHO/2019.

FONTE: WHO – IARC/2019

O carcinoma ductal invasivo de tipo não especial corresponde à maioria dos carcinomas invasivos da mama e são originados das células epiteliais mamárias e, portanto, classificados histologicamente como adenocarcinomas. No entanto, há lesões malignas com padrões histológicos específicos e diferenciados, que correspondem a cerca de 25% dos casos

e categorizados como Tipos Especiais Histológicos (TEH)<sup>8</sup>. O carcinoma metaplásico de mama está classificado dentro da categoria de TEH<sup>6,8,9,10,11</sup>.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo é o de rever as classificações histopatológicas, prognóstico, estudos genômicos e imunoistoquímicos e terapias atualizadas do carcinoma metaplásico mamário.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A revisão da literatura foi realizada em artigos científicos pesquisados através das bases de dados da LILACS, PubMed, MEDLINE, SCIELO e do site de buscas do Google Acadêmico, no período de janeiro a novembro de 2021. Foram utilizadas como palavras-chave para a pesquisa termos em inglês e suas respectivas traduções em português, incluindo: “adenosquamous”, “basal-like”, “breast”, “*BRCA1*”, “*BRCA2*”, “*CHEK2*”, “cancer”, “carcinoma”, “carcinosarcoma”, “chondroid”, “ductal”, “epitelial mesenchymal transition”, “*HER-2*”, “malignant mixed”, “matrix-producing type”, “metaplastic breast carcinoma”, “molecular subtypes”, “myoepithelial”, “*PI3K*”, “*PI3KCA*”, “receptor,” “signalling pathways”, “spindle cell”, “squamous cell”, “stem cell”, “*TP53*”, “triple negative” e “*Wnt/β-catenina*”. Foi efetuada, também, busca nas listas de referências dos artigos, para selecionar outros estudos adicionais relevantes não identificados através da pesquisa das palavras-chave.

## **4. CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA**

### **4.1. ASPECTOS GERAIS**

O termo "carcinoma metaplásico" foi publicado pela primeira vez por Huvos e colegas em 1973<sup>20</sup> e se refere a um grupo heterogêneo de carcinomas invasivos de mama, que exibe transformação de parte ou todo o seu componente glandular carcinomatoso em um componente não glandular (escamoso) e/ou mesenquimal, incluindo diferenciação condróide, óssea, rabdomióide e glial<sup>9</sup>. Na grande maioria dos casos, é triplo-negativo e os estudos sugerem uma taxa de sobrevivência inferior a de outros tipos de câncer de mama<sup>9</sup>.

A diversidade de achados histológicos gerou vários sinônimos na literatura científica, incluindo carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide, carcinoma com estroma sarcomatoide, carcinoma produtor de matriz, carcinoma adenoescamoso, tumor metaplásico semelhante à fibromatose, carcinoma com metaplasia pseudocarcinomatosa e carcinoma com estroma pseudossarcomatoso<sup>7,21</sup>.

## **4.2. INCIDÊNCIA:**

A incidência varia entre 0,5 e 2%, entre todos os cânceres de mama<sup>9,14,15,16,17,20</sup>.

## **4.3. ETIOLOGIA**

A etiologia é multifatorial e parece ser semelhante à dos Carcinomas de Mama Triplo-Negativos (CMTN), o que significa que o tumor, geralmente, não tem a expressão do RE, RP e *HER-2*<sup>9,20,23,24,25</sup>, embora a positividade possa ocorrer em alguns casos<sup>25</sup>.

## **4.4. PATOGÊNESE**

Os carcinomas metaplásicos da mama formam um grupo heterogêneo de lesões com características morfológicas individuais, cuja rara incidência dificulta o delineamento completo dos aspectos genéticos e moleculares. Há indícios que apontam para uma origem monoclonal para seus componentes heterogêneos<sup>9</sup>, enquanto alguns pesquisadores defendem o conceito de uma desdiferenciação do tumor, ao invés de uma origem de uma célula tronco *basal- símile*<sup>9</sup>.

## **4.5. HISTÓRIA CLÍNICA**

Em 85% dos casos, a apresentação clínica é de um nódulo<sup>9</sup>, em estágio já avançado, visto que cerca 50% das pacientes já apresentam metástases à distância, no momento do diagnóstico e, ao contrário de outros cânceres mamários, as metástases para linfonodos axilares são menos frequentes<sup>9,16,17</sup>. Os sítios mais comuns de metástases são pulmões e cérebro, através da via hematogênica<sup>9,17</sup>.

## **4.6. DIAGNÓSTICO**

### **4.6.1. EXAMES DE IMAGEM**

À mamografia, pode aparecer como uma massa mal delimitada com alta densidade, bem como circunscrita, obscurecida, irregular e/ou com margens espiculadas e, na maioria das vezes, sem calcificações presentes<sup>22</sup>.

O exame ultrassonográfico pode mostrar características mais benignas caracterizadas por uma massa hipocóica sólida, oval, redonda ou lobular com margens circunscritas ou indistintas e com sombra acústica posterior<sup>22</sup>.

Estes achados mamográficos e sonográficos podem levar a um erro diagnóstico, considerando a lesão do carcinoma metaplásico como provavelmente benigna ou um BI-RADS categoria 3.

#### **4.6.2. PUNÇÃO POR AGULHA GROSSA**

Um estudo realizado por Park *et al*<sup>23</sup> demonstrou que há dificuldade fazer um diagnóstico pré-cirúrgico preciso com biópsia de agulha grossa, devido aos componentes histológicos distintos e que o número de amostras obtidas pode ser insuficiente para a avaliação diferencial, entre carcinoma metaplásico e os tipos mais comuns de câncer de mama.

#### **4.6.3. EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**

##### **A. MACROSCOPIA**

Macroscopicamente, o carcinoma metaplásico pode ser indistinguível dos outros tipos e os tumores podem se apresentar bem circunscritos, ou, com margens indistintas e irregulares<sup>9</sup>.

A superfície de corte apresenta lesões peroladas, ou, brancacentas, brilhantes, nas áreas de metaplasia condroide, enquanto que as de metaplasia óssea são duras e foscas<sup>9</sup>.

##### **B. MICROSCOPIA**

À histologia, o carcinoma metaplásico pode ser **monofásico**, associando o componente glandular a um componente metaplásico, ou, **bifásico**, mostrando dois ou mais componentes metaplásicos<sup>9,15,17</sup>. Quando bifásico, pode haver associação de um componente epitelial glandular a um componente escamoso, ou, fusiforme formador de matriz.<sup>9,14,15</sup>.

#### **4.7. CLASSIFICAÇÃO DA OMS**

O carcinoma metaplásico foi oficialmente reconhecido pela OMS, como subtipo histológico distinto no ano de 2000. A classificação da OMS é baseada nos componentes histológicos encontrados e divide o carcinoma metaplásico em cinco tipos: carcinoma adenoescamoso de baixo grau, carcinoma metaplásico fibromatose-símile, carcinoma de células escamosas, carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal e carcinoma metaplásico misto<sup>7,9</sup>.

#### **4.7.1. CARCINOMA ADENOESCAMOSO DE BAIXO GRAU**

Caracteriza-se por apresentar glândulas bem formadas e formações tubulares entremeadas a ninhos sólidos de células escamosas e com estroma de células fusiformes<sup>9</sup>, podendo apresentar pérolas córneas e cistos escamosos<sup>7,9</sup>.

O componente invasor mostra delgados prolongamentos celulares e, na periferia da lesão, agregados linfóides com padrão de “cannonball-like”<sup>7,9</sup>.

Apresenta altas taxas de mutações de *PIK3CA* com perda da mutação de *TP53* (presente em outras variantes de carcinomas metaplásicos), o que pode contribuir para os baixos graus de atipias e melhor prognóstico que possui<sup>7,9</sup>.

#### **4.7.2. CARCINOMA METAPLÁSICO FIBROMATOSE-SÍMILE**

Apresenta-se composto por células fusiformes com citoplasma eosinofílico pálido e distribuídas em fascículos longos, ondulados e entrelaçados em meio a um estroma com diferentes graus de colageneização<sup>9</sup>. Pode mostrar diferenciação escamosa focal. Possui, normalmente, um grau nuclear com atipias de baixo grau e prognóstico favorável. No entanto, pode ser localmente agressivo e alta propensão à recorrência local.

O diagnóstico diferencial inclui fascíte nodular, miofibroblastoma, hiperplasia estromal pseuangiomasiosa, tumor filóides e sarcomas de baixo grau, entre outros<sup>9</sup>.

#### **4.7.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

Esse subtipo se caracteriza por ser uma lesão cística circundada por células escamosas com atipias nucleares de variados graus e pleomorfismo celular<sup>7</sup>. Infiltra o estroma adjacente, que mostra infiltrado inflamatório acentuado.

Possui variados graus de diferenciação escamosa, podendo ainda mostrar padrão acantolítico com formação de pseudoglândulas ou padrão pseudoangiossarcomatoso<sup>7</sup>.

É uma forma agressiva de carcinoma metaplásico, cuja etiologia é desconhecida, embora alguns estudos sugiram uma origem do epitélio escamoso metaplásico ductal.

#### **4.7.4. CARCINOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES**

É outra forma agressiva de carcinoma metaplásico e é formado por células fusiformes atípicas, com padrões arquiteturais em forma de fascículos longos com padrões de espinha de peixe ou entrelaçados, fascículos curtos em um padrão estoriforme (estrela)<sup>7,9</sup> ou, em arranjos ondulados e apresentando áreas de necrose e muitas figuras mitóticas.



O grau de pleomorfismo nuclear varia de moderado a alto.

Este grupo de tumores inclui lesões que, provavelmente, podem representar o fim do espectro de carcinomas espinocelulares fusiformes, por um lado e mioepitelioma maligno / carcinoma mioepitelial, por outro. Não há critérios definitivos para diferenciar essas duas lesões, nem dados que sugiram elas exibem comportamentos clínicos distintos<sup>9</sup>.

#### **4.7.5. CARCINOMA METAPLÁSICO COM DIFERENCIAÇÃO MESENQUIMAL**

Esse subtipo é composto componentes epiteliais - diferenciação glandular, túbulos e/ou focos de diferenciação escamosa<sup>7</sup> - associados a componentes mesenquimais (incluindo diferenciação condroide, óssea, rabdomioide e glial), que, quando têm características francamente malignas, podem mimetizar os verdadeiros sarcomas de tecidos moles. Nestes casos, a expressão de citoqueratinas de alto peso podem fazer a diferenciação entre as duas neoplasias<sup>7</sup>.

Dentre os raros casos citados na literatura médica, Guillén-Paredes et al<sup>26</sup> descreveram o caso de uma paciente de 61 anos com diagnóstico de um carcinoma metaplásico com elementos heterólogos de tipo condrossarcoma pouco diferenciado. Já Muñoz et al<sup>17</sup> fizeram um estudo retrospectivo, no Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” durante o período 1999-2014 e encontraram apenas nove casos diagnosticados. Párraga et al<sup>27</sup> descreveram o caso de uma paciente de 79 anos com diagnóstico de carcinoma metaplásico de células fusiformes.

Com exceção dos carcinomas adenoescamoso de baixo grau e o fibromatose-símile, as demais variantes metaplásicas são agressivas, quimiorresistentes e têm alta propensão à metástase<sup>20</sup>.

#### **4.8. BIOLOGIA MOLECULAR**

Devido à raridade, poucos estudos conseguiram investigar as características genômicas e transcriptômicas do carcinoma metaplásico, os perfis proteicos que determinam os seus subtipos histológicos<sup>20,28</sup> e as alterações moleculares que distinguem o carcinoma metaplásico de mama e o carcinoma do tipo não especial. Até o presente momento, já foi determinado que<sup>20,28,30,31,32</sup> estas neoplasias:

- a) Têm um alto nível de instabilidade genômica;

b) Exibem um alto e complexo padrão de Alteração do Número de Cópias (ANC), incluindo ganho de 1q, 3q e 8q, perda de 3p e 8p, ampliações recorrentes em 8q12.1 e 8q24,1-22, abrangendo os oncogenes *CHCHD7*, *PLAG1*, *MYC* e *NDRG1*<sup>31</sup>.

c) Exibem mutações somáticas em *FAT3*, *ABCA13*, *FAT1*, *CHERP* e *RYR1*.

d) Apresentam recorrentes alterações genéticas somáticas que afetam as vias *p53*, *PI3K*,

*Wnt* e *NOTCH* (Tabela 1<sup>9,31</sup>).

VIAS DE SINALIZAÇÃO	GENES ALVO AFETADOS
- <i>P53</i>	- <i>TP53</i> e <i>MDM2/4</i>
- <i>PI3K/AKT/Mtor</i> e <i>PTEN</i>	- <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>PI3K</i> , <i>PPP2R1A</i> , <i>AKT2</i> , <i>AKT3</i> e <i>INPP4B</i> .
- <i>Wnt/β-catenina</i>	- <i>ARID1A</i> , <i>MYC</i> , <i>FAT1</i> , <i>APC</i> , <i>CTNNB1</i> E <i>CCN6/WISP3</i> .
- <i>Notch</i>	- <i>NOTCH1</i> , <i>NOTCH2</i> , <i>NOTCH3</i> , <i>DNER</i> , <i>EP300</i> , <i>CUL1</i> , <i>HEY1</i> e <i>HES1</i>

TABELA 1 – Alterações genéticas somáticas no carcinoma metaplásico de mama<sup>31</sup>.

e) Têm resposta imune alterada, principalmente com aumento de resposta inflamatória nos subtipos fusocelular e escamoso;

f) Têm sinalização no óxido nítrico (ON) com aumento da sua produção;

g) Mostram desregulação do ciclo celular;

h) Apresentam perda de *CDKN2A*;

i) Apresentam superexpressão e amplificação de *EGFR*;

j) O proteoma tem um fenótipo de Transição Epitelial-Mesenquimal (TEM) altamente enriquecido;

k) Apresentam fosforilação oxidativa reduzida.

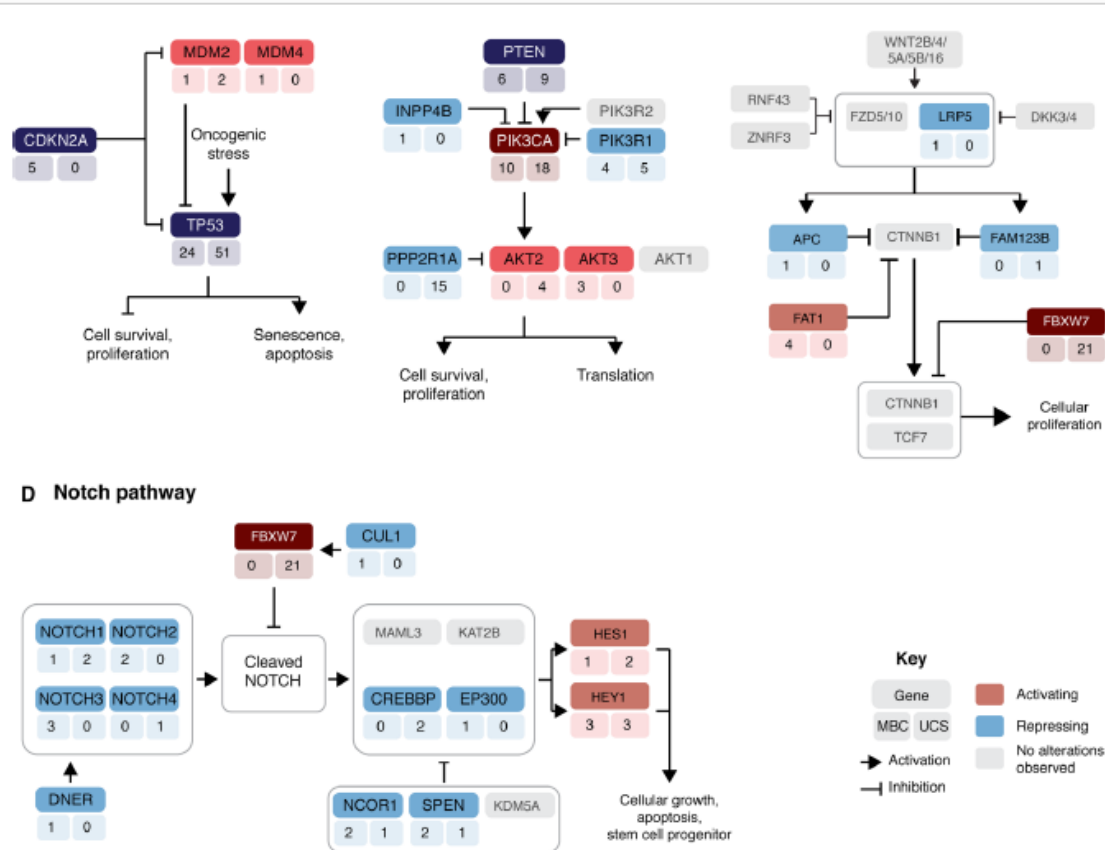


Figura 11 - Alterações genéticas encontradas nos carcinomas mamários metaplásicos e carcinosarcomas uterinos que afetam vias de sinalização semelhantes. Frequência de ativação (vermelho) ou perda de função (azul) alterações genéticas somáticas que afetam genes no (A) *p53*, (B) *PI3K/AKT/mTOR*, (C) *Wnt* e (D) Entalhe de vias de sinalização. (Extraído e adaptado de . Moukarzel LA et al. The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas. Mol Oncol. 2021;15(4):1024-1039).

Comparações de análises de sequenciamento genético, realizadas por emparelhamento de amostras de tecidos normais de mama e com carcinoma metaplásico das mesmas pacientes, realizadas por Djomehri et al<sup>28</sup> identificaram mutações somáticas comuns a todos os metaplásicos em cinco genes:

- *TP53* em 70%,
- *MUC17* em 60%,
- *CRYBG2* em 40%,
- *PLEC* em 30% e
- *ZNF681* em 30%.

Nesse mesmo estudo, dados da comparação entre os cinco subtipos mostraram que:

a) o carcinoma escamoso tem respostas inflamatórias reguladoras (por exemplo, *IFN- $\gamma$* , *TNF $\alpha$*  e *PI3K/MTOR*), queratinização, expressão generalizada do marcador de adesão

celular (por exemplo, junção apical, adesões, CAMs e proteínas citoesqueleto) e vias de fosforilação oxidativa reduzidas, *MYC* e *E2F*, em relação a outros subtipos.

b) o subtipo sarcomatoide, que inclui diferenciação condroide e óssea, apresenta uma predominância em cascatas de sinalização de matriz extracelular e um programa de TEM amplificado, aumento da fosforilação oxidativa e diminuição da resposta inflamatória, provavelmente devido à sua diferenciação ao longo das linhagens mesenquimais.

c) Não houve diferença significativa em *TP53* e *PI3K* entre metaplásicos e não especiais, neste estudo.

d) Esta análise proteômica sugeriu que, enquanto os carcinomas metaplásicos fusocelular, escamoso e sarcomatoide podem compartilhar eventos neoplásicos iniciais com o não especial, **cada subtipo parece ter uma programação de diferenciação única e ativa**<sup>20,28</sup>, o que pode explicar a grande capacidade de diferenciação deste tipo de câncer mamário.

e) As expressões de marcadores clássicos de células-tronco de mama os classificam em três categorias:

- uma categoria epitelial-símile que é ALDH+;
- uma categoria de células-tronco mesenquimal-símile que expressa CD44+/CD24-; e,
- um híbrido epitelial/mesenquimal-símile que é ALDH+/CD44+/CD24-.

Todas essas características até agora descobertas nos perfis genômicos dessas neoplasias podem, não só justificar as diferentes variantes histológicas e influenciarem na agressividade e letalidade deste raro subconjunto de câncer de mama, como também, fornecerem uma melhor compreensão de como tais diferenças influenciarão nos prognósticos clínicos e nas potenciais opções terapêuticas<sup>20,28</sup>.

#### 4.9. CARACTERÍSTICAS IMUNOISTOQUÍMICAS

O carcinoma metaplásico é um câncer de mama triplo negativo, isto é, não expressa, na maior parte das lesões, receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e/ou receptor do *HER-2*<sup>20,21</sup>.

No entanto, diferente de outros cânceres, a imunoistoquímica (IHC) não tem um painel característico para o diagnóstico de carcinoma metaplásico. Há alguns marcadores que podem auxiliar no diagnóstico<sup>9,17</sup>:

- Negatividade para RE, RP e *HER-2*, em 90% das pacientes;
- Positividade para citoqueratinas: AE1 / AE3, MNF116, 34βE12, CK5/6, CK7, CK8/18, CD10, CK14, CK 17 e CK 19.
- Positividade para marcadores mioepiteliais, particularmente p63.
- Positividade para *EGFR*.
- Positividade alta para p53 (fator prognóstico muito ruim)<sup>30,32</sup>.

#### **4.10. TRATAMENTO**

O carcinoma metaplásico é uma forma muito rara de câncer de mama, o que dificulta ensaios clínicos randomizados para comparar modalidades de tratamento. As terapias aplicadas são as mesmas de outros tipos de neoplasia maligna: a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia<sup>17,18,19</sup>. Entretanto, as respostas a estes tratamentos ainda são pobres e se refletem nas baixas taxas de sobrevida, em cinco anos (aproximadamente, 50% das pacientes)<sup>17,18,19</sup>.

##### **4.10.1. CIRURGIA**

Os resultados são conflitantes em relação ao efeito do tipo de cirurgia mamária na sobrevivência global. Em comparação com carcinoma ductal invasivo, as pacientes com carcinoma metaplásico são tratadas mais frequentemente com mastectomia com ou sem esvaziamento axilar, devido ao maior tamanho do tumor, à maior graduação da lesão, à negatividade de receptores hormonais e pela faixa etária acima de 50 anos, que são dados relacionados a desfechos sombrios sobre a sobrevivência<sup>19,30,32,33</sup>.

Em recente estudo, publicado em abril de 2021, Zhang *et al*<sup>34</sup> compararam os desfechos de sobrevivência entre cirurgia conservadora de mama versus mastectomia para pacientes com carcinoma metaplásico em estágio inicial (T1-3 N0-3 M0), cujos dados foram extraídos de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), no período de janeiro de 2001 a novembro de 2016, num total de 2.412 pacientes. Destas, 881 pacientes (36,5%) foram submetidas ao tratamento conservador e 1531 pacientes (63,5%) foram submetidas à mastectomia, com tempo médio de seguimento de 73 meses. Os resultados foram mais favoráveis para a cirurgia conservadora do que para a mastectomia, com as seguintes taxas de sobrevivência global:

- em 5 anos - 84,3% para as pacientes com cirurgia conservadora contra 62,5% das mastectomizadas;

- em 10 anos - 73,0% para as pacientes com cirurgia conservadora contra 52,1% das mastectomizadas.
- Esta melhoria permaneceu significativa para todas as etapas T e N, exceto para a fase N2-3<sup>34</sup>.

Já Ong *et al*<sup>29</sup> encontraram, em acompanhamento de 2451 pacientes, 59.0% de mastectomia contra 44,9% de cirurgia conservadora. E, apesar de uma boa proporção de pacientes apresentarem axila negativa, visto que a disseminação é maior por via hematogênica, houve maiores taxas de esvaziamento axilar, inclusive em pacientes axila-negativa (cN0). E concluem que os dados da pesquisa mostraram a possibilidade de uma abordagem terapêutica mais personalizada, potencialmente menos mórbida e que pode envolver uma ressecção cirúrgica menos extensa.

#### 4.10.2. QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia continua sendo o tratamento de escolha, associada à cirurgia e, eventualmente, à radioterapia, ainda que a neoplasia muitas vezes se mostre quimiorresistente à neoadjuvância convencional, comparativamente aos outros tipos de cânceres mamários. Possivelmente, pode se dever à complexa genética deste tipo de neoplasia, que determina um diversificado fenótipo tumoral, bem como uma heterogeneidade intratumoral<sup>30</sup>.

Alguns estudos demonstraram uma relativa suscetibilidade à quimioterapia baseada em taxanos e a um regime composto por doxorubicina lipossomal, bevacizumabe e everolimus<sup>29</sup>, especialmente nos estágios 1 e 2<sup>30</sup>.

Wong *et al*<sup>35</sup> utilizaram um esquema de quimioterapia composto por doxorubicina, ciclofosfamida e taxol, em um grupo de 44 pacientes, no período de 2002 a 2018. Em 39 pacientes, foi possível o seguimento, com uma média de 34,9 meses. Segundo eles, a resposta ao tratamento foi “muito pobre”: apenas uma paciente (2%) alcançou uma resposta patológica completa, enquanto 22% das pacientes não apresentaram resposta clínica e radiológica, 27% tiveram progressão da doença na vigência da neoadjuvância e 33% desenvolveram metástases à distância.

#### 4.10.3. IMUNOTERAPIA

Os inibidores imunes de *checkpoint* mostraram eficácia no tratamento de doença metastática dos cânceres de mama triplo negativo, sendo que combinação de

atezolizumabe com nab-paclitaxel em *PD-L1* positivo foi o primeiro esquema aprovado pela Food and Drug Administration (FDA)<sup>30</sup>.

É possível que essas terapias-alvo possam ser aproveitadas contra o carcinoma metaplásico, visto que há a superexpressão frequente do *PD-L1*, levando à possibilidade de combinar inibidores de checkpoint com quimioterapia convencional<sup>29,36</sup>.

Gorshein *et al*<sup>36</sup> descreveram o caso de uma paciente de 72 anos com carcinoma metaplásico de mama, estágio IV, que está com uma resposta de 2 anos de sobrevida, com pembrolizumabe.

Evidências emergentes demonstraram que os subtipos abrigam mutações somáticas nas vias *PI3K*, *mTOR* e *EGFR* e com respostas favoráveis às terapias-alvo correspondentes<sup>29</sup>.

#### **4.10.4. RADIOTERAPIA**

Radioterapia adjuvante (RT) também é recomendada em pacientes que foram submetidas apenas à cirurgia conservadora e naquelas pacientes com tumores acima de 4 cm e/ou com 4 ou mais metástases linfáticas<sup>30</sup>.

A aplicação de novas terapêuticas necessita de mais investigações, visto o carcinoma metaplásico ser uma doença com prognóstico ruim e estratégias terapêuticas limitadas<sup>29</sup>.

#### **4.11. PROGNÓSTICO**

O carcinoma metaplásico de mama é mais agressivo do que outros tipos de cânceres de mama e a incidência da doença em estágios mais avançados na apresentação parece ser mais comum<sup>9,23,24</sup>, o que pode induzir a um pior prognóstico em relação ao não metaplásico. Os fatores de risco para este desfecho incluem um tamanho tumoral de 4,0 cm ou maior, invasão cutânea e metástase do linfonodo<sup>23,24</sup>, alto grau de atipia nuclear alto índice de proliferação expresso pelo Ki-67<sup>24</sup>.

O risco de recidiva é duas vezes maior e a sobrevida livre de doença é mais curta<sup>23</sup>.

### **5. CONCLUSÃO**

O carcinoma metaplásico de mama é um subtipo agressivo de câncer de mama associado a um prognóstico geral pobre. A maioria dos estudos sugere uma taxa de sobrevivência inferior a de outros tipos de câncer de mama.

Por ser uma doença heterogênea e rara, tornou-se um desafio para o tratamento e sobrevida das pacientes acometidas, tendo em vista a dificuldade diagnóstica, os diferentes subtipos com variados perfis genômicos e a baixa capacidade de resposta desses tumores à terapia sistêmica contemporânea.

É, pois, necessário aprofundar o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos dessa neoplasia, para aprimorar os tratamentos-alvo e melhorar as taxas de sobrevida e aprimorar a qualidade de vida das pacientes.

### **CONFLITOS DE INTERESSES**

As autoras declaram não ter conflitos de interesses.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Bray F, Ferlay J, CA: Cancer J Clin. Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA e Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018; 68:394-424.
2. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 0:1-41. © 2021 American Cancer Society.
3. World Health Organization – WHO. International Agency for Research on Cancer - IARC. World Cancer Report – Cancer Report for Cancer Prevention 2020. Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass and Bernard W. Stewart. LYON, 2020.
4. Hess SC, Trevisan OP, Alvarenga AP, Rosa AMA, Ivo ML, Pessoa SSE, et al. A mortalidade por neoplasias no Brasil de 2003 a 2007. Revista Baiana de Saúde Pública. 2011;35(2).
5. World Cancer Day 2021: Spotlight on IARC research related to breast cancer – IARC. <https://www.iarc.who.int/infographics/world-cancer-day-2021/>
6. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
7. WHO Classification of Tumours. Breast Tumors – 5<sup>th</sup> edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2019.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report 2018. Body fatness and weight gain and the risk of cancer. Acessível em [dietandcancerreport.org](http://dietandcancerreport.org).
9. McMullen et al. – Metaplastic breast carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. Arch Pathol Lab Med. 2019;143:1492-1496.
10. Robbins and Cotran – Patologia – Bases patológicas das doenças – 9<sup>a</sup>. Edição . 2016. Capítulo 23 – A mama. Editora Elsevier.
11. Cariati M and Purushotham AD. Stem cells and breast cancer. 2008; Histopathology 52, 99–107.
12. Cerqueira MB, Moreira MAR, Soares LR e Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. Revista FEMINA. 2011; 39 (10):499-503.
13. Serra KP *et al.* Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o Luminal A. Rev Bras Ginecol Obstet. 2014; 36(12):575-80.
14. Alvarenga CA. Tipos especiais histológicos de carcinomas de mama: perfil imunohistoquímico com ênfase na classificação molecular. 2011. Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas – SP.
15. Muñoz V et al. Carcinoma metaplásico de mamas. Rev Venez Oncol. 2016;28(2):87-91.

16. Abrahão CM, Ferrian AM, Gomes JR, Lino AR, Cruz MRS. Carcinoma metaplásico de mama: a importância da confirmação anatomopatológica. *Rev Bras Mastologia*. 2014;24(2):47-51.
17. Tray N, Taff J e Adams S. Therapeutic landscape of metaplastic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;79:1-6.
18. Al-Hilli et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;176:709–716.
19. Pezzi CM et al. Characteristics and Treatment of Metaplastic Breast Cancer: Analysis of 892 Cases from the National Cancer Data Base. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(1):166–173.
20. Reddy TP et al. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Research*. 2020; 22:121.
21. Weigelt B, Eberle C, Cowell CF, Ng CK, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nat Rev Cancer*. 2014 Mar;14(3):147-8.
22. Yang WT et al. Imaging Differences in Metaplastic and Invasive Ductal Carcinomas of the Breast. *AJR*. 2007;189:1288-1293.
23. Park HS *et al.* Clinicopathologic Features and Outcomes of Metaplastic Breast Carcinoma: Comparison with Invasive Ductal Carcinoma of the Breast. *Yonsei Med J*. 2010; 51(6):864-869.
24. Kitada, M., Yasuda, S., Takahashi, N., Okazaki, S., Ishibashi, K. and Hayashi, S. Clinicopathological Study of Epithelial Metaplastic Breast Cancer. *Journal of Cancer Therapy*. 2016;7:1039-1044.
25. McCart Reed et al. An Update on the Molecular Pathology of Metaplastic Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021;13 161–170.
26. Guillén-Paredes P et al. Carcinoma metaplásico condrosarcomatoide de mama, una entidad inusual. *Radiología*. 2014;56(5):9-11.
27. Párraga KA et al. Carcinoma metaplásico de mama. Revisión a propósito de un caso *Oncología*, 2004; 27 (9):548-552
28. Djomehri SI et al. Quantitative proteomic landscape of metaplastic breast carcinoma pathological subtypes and their relationship to triple-negative tumors. *Nat Commun*. 2020;11(1):1723.
29. Ong CT. Metaplastic breast cancer treatment and outcomes in 2.500 patients: a retrospective analysis of a national oncology database. *Ann Surg Oncol*. 2018 August; 25(8): 2249–2260.

30. Afkhami M et al. Mutation and immune profiling of metaplastic breast cancer: Correlation with survival. *PLoS ONE* 2019;14(11):e0224726.
31. Moukarzel LA et al. The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas. *Mol Oncol.* 2021;15(4):1024-1039).
32. Acar T et al. Treatment choice in metaplastic breast cancer: A report of 5 cases. *North Clin Istanbul.* 2018;5(4):365–369.
33. So-Youn Jung et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat .* 2010;120:627–637.
34. Zhang J et al. Survival outcomes after breast-conserving therapy compared with mastectomy for patients with early-stage metaplastic breast cancer: a population-based study of 2412 patients. *The Breast* 2021;58:10-17.
35. Wong W et al. Poor response to neoadjuvant chemotherapy in metaplastic breast carcinoma. *Breast Cancer* 2021;7(96):1-5.
36. Gorshein et al. Durable Response to PD1 Inhibitor Pembrolizumab in a Metastatic, Metaplastic Breast Cancer. *Case Rep Oncol* 2021;14:931–937.