

RELATO DE CASO

**CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA EM PACIENTE JOVEM:
UM RELATO DE CASO**
METAPLASTIC BREAST CARCINOMA IN A YOUNG PATIENT: A CASE
REPORT

Alice Assumpção Soares¹, Carolina Silva Delgado¹, Matheus Fávero Damasceno¹, Patricia Fraga Paiva¹, Emilio Augusto Campos Pereira de Assis².

RESUMO

CONTEXTUALIZAÇÃO: O câncer de mama é a 2ª neoplasia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo. Essa doença, relativamente rara antes dos 35 anos possui características altamente heterogêneas, patologia específica e comportamento biológico distinto. Dentre os Subtipos, o Carcinoma Mamário Metaplásico possui uma incidência de apenas 0,2-5% nos casos de câncer de mama. O objetivo desse estudo é relatar, a partir de uma comparação e revisão de literatura, o caso de uma paciente portadora do carcinoma mamário metaplásico, abaixo de 40 anos, pela raridade do tipo histológico e de seu comportamento agressivo. **DESCRIÇÃO DA EXPERIÊNCIA:** A paciente inicialmente aos 28 anos apresentou o Papiloma Atípico e 2 anos depois desenvolveu o Carcinoma Mamário Metaplásico, além de múltiplos nódulos metastáticos pulmonares, comum desse subtipo, e hepáticos. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Deve-se destacar que é difícil extrair conclusões definitivas quanto ao prognóstico e tratamento destas lesões, uma vez que elas são muito infrequentes na maior parte de série de casos publicados.

Palavras-chave: Carcinoma Mamário Metaplásico, Carcinoma Mamário, Neoplasia Mamária Maligna, Câncer de Mama.

 **ACESSO LIVRE**

Citação: Soares AA, Delgado CS, Damasceno MF, Paiva PF, Assis EACP (2018) Carcinoma metaplásico de mama em paciente jovem: um relato de caso. Revista de Patologia do Tocantins, 5(2): 41-46.

Instituição: ¹Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Juiz de Fora – MG, Brasil. ²Professor Adjunto responsável pela Disciplina de Patologia de Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Juiz de Fora – MG, Brasil.

Autor correspondente: Emilio Augusto Campos Pereira de Assis;
emilio@cidap.com.br

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 08 de setembro de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Soares et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

CONTEXT: The breast cancer is the 2nd most common neoplasia among women in Brazil and around the world. This disease, relatively rare before the age of 35 years, has highly heterogeneous characteristics, specific pathology and distinct biological behavior. Among the subtypes, the Metaplastic Breast Carcinoma has an incidence of only 0,2-5% between the breast cancer cases. The purpose of this study is to report, from a comparison and literature review, the case of a patient with Metaplastic Breast Carcinoma, below 40 years old, due to the rarity of the histological type and its aggressive behavior. **EXPERIENCE DESCRIPTION:** The patient, initially 28 years old presented the Atypical Papilloma and 2 years later developed the Metaplastic Breast Carcinoma, in addition to multiple metastatic pulmonary nodes, common of the type, and hepatic. **FINAL CONSIDERATIONS:** It should be noted that it is difficult to draw definitive conclusions about the prognosis and treatment of these lesions, since they are very infrequent in most of the series of published cases.

Keywords: Metaplastic Breast Carcinoma, Breast Carcinoma, Malign Breast Neoplasia, Breast Cancer.

CONTEXTUALIZAÇÃO

O câncer de mama é a 2ª neoplasia mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, perdendo apenas para o de pele não melanoma. Doença altamente heterogênea, detentora de características patológicas específicas e comportamentos biológicos distintos. Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento^{1, 2}. O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM/Datasus) informa o número de 14.388 mortes, sendo 181 homens e 14.206 mulheres e o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima para 2016, 57.960 novos casos de câncer de mama no Brasil.

Alguns quesitos como fatores de risco, apresentação clínica, características histopatológicas, prognóstico e resposta a tratamentos sistêmicos são analisados para assim classificá-lo em subtipos e realizar a estratificação do mesmo³. A imuno-histoquímica a partir da identificação dos receptores hormonais e de crescimento será a responsável pela distinção dos subtipos moleculares Receptor de Estrogênio (ER), Receptor de Progesterona (PR) e o Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER2)^{1,3}.

A OMS⁴ classifica os tumores mamários, a partir do tipo histológico, em Carcinoma Mamário Invasor SOE, o mais incidente (75-80%), evolução heterogênea e definida pela morfologia e imuno-histoquímica, seguido pelo Carcinoma Lobular Invasor (5-15%). Acometendo cerca de 2% da população, temos Carcinoma Tubular e Cribriforme, prognóstico excelente, Carcinoma Colóide, pior estimativa do quadro quando mistos, a depender do que está combinado e melhor quando puro. Na categoria dos menos incidentes observamos Carcinoma Invasor Micropapilar (0,9-2%), prognóstico ruim, invasão angiolímfática e metástases linfonodal frequentes, Carcinoma com Características Neuroendócrinas (1%), importante diferenciar de metástase de outro sítio, Carcinoma medular Clássico (>1%), Carcinoma Metaplásico (0,2-5%), heterogêneo e metástases linfonodais menos frequentes, alguns subtipos possuem melhor prognóstico, como o Carcinoma Adenoescamoso. Não há informação epidemiológica acerca do Carcinoma Invasor Papilar, no entanto é fundamental diferenciar a metástase do mesmo da arquitetura papilar de outro lugar. Por fim, estão identificados o Carcinoma Polimorfo de Baixo Grau, 3 casos relatados na literatura, Carcinoma Mucoepidermóide (0,3%) e Carcinoma Adenóide Cístico (>1%) que são glândula salivar-like, possuem bons indicadores de cura, e não devem ser agrupados juntamente com o restante das neoplasias mamárias, em especial na classificação imunofenotípica e molecular.

OBJETIVO

A partir de uma comparação e revisão de literatura, relatar o caso de uma paciente portadora do câncer de mama, abaixo de 40 anos, pela raridade do tipo histológico carcinoma metaplásico, e de seu comportamento agressivo.

RELATO DE CASO

MRC, sexo feminino, 28 anos, apresentou em 2014 lesão em mama direita, que após exérese cirúrgica e análise histopatológica, foi diagnosticada como Papiloma Atípico (Papiloma Associado à Hiperplasia Ductal Atípica ou Lesão Papilífera Atípica e Complexa). A paciente prosseguiu em acompanhamento clínico, quando em 2016, identificou-se tumoração de 8 cm em QSL de mama esquerda. Tratava-se de uma lesão papilar com diferenciação escamosa no interior de um cisto, que possuía em torno de 5,5 cm, enquanto o componente escamoso, apresentava cerca de 2 cm. A análise histológica e imuno-histoquímica classificou a lesão como um Carcinoma Mamário com os seguintes componentes: Ductal *in situ* de alto grau, Lobular *in situ* e Carcinoma invasor com extensa diferenciação escamosa, sendo a lesão classificada como Carcinoma Metaplásico. O perfil imuno-histoquímico do tumor foi heterogêneo, com o componente ductal e lobular positivos para receptores hormonais, negativos para HER2 e um baixo índice proliferativo. Por sua vez, o componente escamoso foi negativo para receptores hormonais. A seguir, foram identificados múltiplos nódulos pulmonares e hepáticos, sendo feita biópsia de um dos nódulos pulmonares, que demonstrou positividade para GATA3 e fraca expressão de estrogênio e progesterona, sendo diagnosticado como metástase do carcinoma mamário. Em tempo, a paciente apresentou nova lesão mamária em 2017, desta vez do lado esquerdo, submetida à mastectomia e subsequente avaliação histológica e imunohistoquímica da peça. Os cortes histológicos revelaram parênquima mamário demonstrado neoplasia maligna de padrão bifásico representado por área focal de carcinoma com diferenciação escamosa e extenso componente constituído por células fusiformes e por cordões de células arredondadas, citoplasma escamoso, núcleo hiper cromático, dispostos em matriz de aspecto condromixoide. Sendo o tumor negativo para receptores tanto de estrogênio, quanto de progesterona, o mesmo revelou expressão difusa para citoceratinas e proteína P63 e S100. Diante deste contexto clínico-morfológico e imuno-histoquímico, definiu-se então que a paciente apresentou um Carcinoma Metaplásico da Mama com componente escamosos e mesenquimal com diferenciação condroide.

REVISÃO DA LITERATURA

- Papiloma Atípico:

O papiloma atípico ou hiperplasia ductal atípico consiste em um crescimento excessivo de células que revestem os ductos mamários, no qual as células encontram-se com um padrão anormal, ou seja, com morfologia distorcida, havendo na histologia da peça, algumas características de um carcinoma ductal *in situ*. De forma, que embora não seja uma lesão pré-neoplásica, a ADH está associada a um maior risco de aparecimento do câncer de mama posteriormente (3,5 a 5 vezes maior em comparação com uma mulher que não apresentam anormalidades na mama).⁵⁻⁷

O diagnóstico de lesões papilíferas é cada vez mais prevalente, sendo que a maior preocupação é com a

subestimação dos mesmos, isto é, o negligenciamento de lesões malignas, que na literatura varia de 0 a 25%. Existe um consenso de que se deve realizar biópsia cirúrgica em todos os casos de papilomas com ADH na biópsia do fragmento. A subestimação na literatura, nestes casos, é estimada em torno de 38%; porém, quando revisados, os casos subestimados são aqueles que apresentam atipia na biópsia percutânea, o que demonstra que o fator mais relacionado à subestimação é a presença de atipia na biópsia inicial. Ademais, após o diagnóstico de ADH, recomenda-se visitas mais frequentes ao mastologista e mamografias anuais.⁵⁻⁷

– Carcinoma Metaplásico de Mama

Os carcinomas invasivos de mama correspondem a 2ª principal causa de mortalidade por câncer em mulheres no EUA e BR, conforme dados atuais do INCA e American Cancer Society.^{8,9} O termo “carcinoma metaplásico”, por sua vez, foi introduzido pela primeira vez por Huvos et al. em 1973, iniciando séries de estudos e relatos sobre o então novo tipo de câncer de mama, quando em 2000, a World Health Organization (WHO) reconheceu o carcinoma mamário metaplásico (CMM) como uma entidade patológica única. Desde então, a incidência parece aumentar, presumivelmente pelo aumento da sua identificação por parte dos patologistas.¹⁰ Junto a outras 17 entidades diferentes, ele compõe o grupo dos tipos especiais de câncer de mama, que corresponde a 25% do total de casos de tumores de mama.¹¹ CMM são muito raros, representando menos de 1% de todos os carcinomas invasivos da mama, além de agressivos e desprovidos de terapia-alvo.⁸ Sabe-se que o período de maior incidência situa-se entre os 50 e 65 anos de idade, sendo a idade média ao diagnóstico, 47 anos, e mais de 50% das pacientes desenvolvem doença metastática após 5 anos do diagnóstico.^{12,13}

Embora os cânceres de mama em mulheres jovens sejam raros, eles representam cerca de 30-40% de todos os cânceres em mulheres com menos de 40 anos de idade. Aproximadamente 7% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, todavia, têm menos de 40 anos, tendo havido um pequeno aumento na incidência nos últimos anos. Desde a década de 80, a relação entre incidência em menores idades e pior prognóstico já havia sido estabelecida, apesar da possibilidade de um tratamento mais intensivo, dado às características mais agressivas do tumor. Após inúmeras pesquisas, concluiu-se, que de fato as mulheres jovens com câncer de mama têm uma pior sobrevida em parte devido às características tumorais mais agressivas; no entanto, a sua resposta à quimioterapia parece melhor. As mulheres jovens com tumor triplo negativo, ademais, têm cerca de 4-5x mais chances de conseguir resposta patológica completa, após quimioterapia (QT), do que as mulheres jovens com tumores RH+/HER2-.^{14,15}

A maioria dos casos de CMM se manifesta clinicamente com uma massa palpável de crescimento rápido, sem necessariamente envolver de gânglios linfáticos, uma vez que a metástase para os linfonodos axilares é incomum, com uma incidência que varia de 6 a 25%. Radiologicamente, sua apresentação é semelhante à do carcinoma ductal invasivo (CDI). Histologicamente, porém, apresenta diferenças, tal como a presença de diferenciação celular divergente e presença de elementos heterólogos, incluindo diferenciações escamosas, fusiformes, sarcomatoides/pleomórficas, condroide e óssea. Podem surgir com ou sem componente de CDI, associado e algum grau de clonalidade. Os estudos de imuno-histoquímica (IHQ) tendem a classificar os CMMs como membros de ambos os subtipos moleculares: basal-like ou claudin-low, com características de transição entre epitelial a mesenquimal, além de características semelhantes às de células-tronco (aumento da presença de CD44p / CD24, presentes nos tumores de células tronco).⁸

A IHQ evidencia reatividade para a queratina, antígeno da membrana epitelial (EMA), proteína S-100, mas a maioria dos CMMs não expressam RE, RP ou HER2, isto é, são triplos negativos.⁸ Os receptores de estrogênio e progesterona são positivos apenas em 3,9 e 5,9% dos casos, respectivamente, enquanto o HER-2 é positivo em apenas 15,7% dos tumores. EGFR foi identificado em 70 a 80% dos casos, havendo ainda maior expressão de KI-67 em mais de um terço dos cânceres desta natureza. Estes fatores se associam a um mau prognóstico da doença, sendo frequente o aparecimento de metástases à distância, de rápido crescimento.¹⁰ O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo de câncer de mama notável por sua propensão à metástase precoce, bem como por exibir um curso comparativamente mais agressivo do que os não-CMTN, além de tenderem a acometer indivíduos mais jovens e serem mais agressivos, desde o início.^{11,16}

Devido à grande heterogeneidade e ao diferente perfil evolutivo dos CMM, o Comitê de Consenso da OMS propôs subclassificá-los de forma descritiva, conforme descrito na Tabela 1. O subtipo fibromatose-símile, por exemplo, foi reconhecido e ganhou nova codificação, sendo um importante subtipo, e diagnóstico diferencial com lesões e tumores fusocelulares benignos, principalmente em biópsias por agulha com amostra limitada ou quando estes ocorrem associados à lesões esclerosantes/cicatrizes radiais ou papilomas. Estudos recentes empregando microarranjos de DNA demonstraram que os CMM são, preferencialmente, classificados como subtipo basal. Além disso, os CMM fusocelulares exibem marcadores de células-tronco tumorais e de transição epitélio-mesenquimais, sendo enquadrados no subtipo referido como *claudin-low*, descrito mais recentemente.⁴

Tabela 1 Tipos de tumores epiteliais segundo a 3ª e 4ª edições da Classificação Histológica de Tumores da Mama da OMS (cont.)

3ª edição (2003)	4ª edição (2012)
Carcinoma metaplásico	Carcinoma metaplásico sem tipo especial
Carcinoma metaplásico epitelial puro	Carcinoma adenoescamoso de baixo grau
Carcinoma de células escamosas	Carcinoma metaplásico fibromatose-símile
Adenocarcinoma com metaplasia de células fusiformes	Carcinoma de células escamosas
Carcinoma mucoepidermoide	Carcinoma de células fusiformes
Carcinomas metaplásicos mistos epiteliais/mesenquimais	Carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal
	Diferenciação condroide
	Diferenciação óssea
	Diferenciação em outros tipos mesenquimais
	Carcinoma metaplásico misto
	Carcinoma mioepitelial

Em se tratando da fisiologia do tumor, nos CMM há também um *downregulation* significativo nas vias de reparação de DNA, incluindo a via responsável pelo reparo de dano no BRCA1. Há ainda o acometimento do PTEN, um gene possivelmente envolvido na resposta à quimioterapia, bem como do TOP2A, um alvo molecular relacionado à resposta a Antraciclina. Não obstante, o CMM mostrou maior expressão de genes ligados à diferenciação mioepitelial quando comparado com o carcinoma ductal basal-like.¹¹

Algumas séries mostram que eles os CMM têm pior resposta à QT adjuvante comparados a outros CMTN. No entanto, estudos independentes mostram que os subtipos fibromatose-símile e adenoescamoso exibem melhor prognóstico que outros subtipos, e mostram maior tendência à recidiva local do que à sistêmica.^{11, 4} Os dados disponíveis na literatura são limitados a estudos retrospectivos incorporando 100 ou menos pacientes com CMM cada um. Estes consistentemente corroboram o padrão de metástases destes tumores e reafirmam que os CMM associam-se a um mau prognóstico, mesmo tendo um baixo envolvimento nodal. Ademais, a maioria dos pacientes destas séries apresentara alto grau histológico, CMTN e foram tratados com a terapia ideal, sendo que piores resultados associaram-se com o tamanho do tumor, história familiar de câncer de mama positiva e a histologia mista no tumor.⁸

No entanto, não existe atualmente qualquer valor prognóstico amplamente aceito para qualquer subtipo metaplásico ou graduação histológica em CMM.⁸ Em se tratando do prognóstico o fator de risco mais importante, que certamente exerce influência na evolução, é o tamanho do tumor no momento do diagnóstico, sendo observando que quando maior que 5 cm, tem-se um pior prognóstico associado.^{16, 17}

A evidência a respeito de como lidar com pacientes com CMM provém em grande parte de um número de série de casos e, geralmente, segue o paradigma do tratamento para CDI convencional. No entanto, a taxa de sobrevida em 5 anos para este subtipo de câncer de mama raro é cerca de 65% em comparação com 89% do CDI convencional, apesar de tratamentos local e sistêmico agressivos. Devido à raridade da

doença, apenas alguns relatos de casos e ensaios clínicos fase I relataram estratégias de tratamentos experimentais em pacientes com CMM. Outros estudos são claramente necessários para otimizar os resultados para estes pacientes.⁸

Embora a experiência com tratamento sistêmico para o CMM seja limitada, aparentemente ele apresenta menor sensibilidade ao tratamento com regimes convencionais utilizados para os CDIs. Assim, a QT neoadjuvante convencional parece ser ineficaz na redução da carga tumoral e da progressão de doença. Estudos relataram uma taxa de progressão de cerca de 83% em pacientes que receberam QT neoadjuvante, com resposta parcial em apenas 17,6% com o uso de taxanos. Portanto, não é incomum observar pacientes com diagnóstico inicial de CMTN ductal apresentando pouca resposta à QT neoadjuvante, com divergência nas análises da patologia quando o material da biópsia é revisado, sugerindo tratar-se, na verdade, de CMM.¹²

O melhor regime de QT para CMM não é conhecido, por se tratar de uma doença rara e, muitas vezes, refratária aos regimes padrões. Um estudo mostrou que o CMM 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. Assim, a QT para o CMM ainda é a mesma utilizada para CDI, 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.¹²

Relatos de casos sugerem também que a administração de terapias, normalmente utilizados no tratamento dos sarcomas, em CMM com características sarcomatoides, pode ser benéfica. Além disso, existe agora a possibilidade de ensaiar pequenas quantidades de tecido de tumor para muitos genes e produtos de genes que podem levar à identificação de novos alvos e tratamentos.⁸

Estudos defendem ainda que a dissecação de linfonodos axilares (DLNA) parece influenciar de forma positiva a sobrevida global, bem como o tempo livre de recorrência de câncer de mama. Estes dados destacam os benefícios duradouros da DLNA em uma era onde terapias

adjuvantes estão sendo promovidas para gerir a doença regionalmente avançada ou metastática.¹⁸

Deve-se por fim destacar que é difícil extrair conclusões definitivas quanto ao prognóstico e tratamento destas lesões, uma vez que elas são muito infrequentes na maior parte de série de casos publicados.^{10,9,19} Estudos maiores incorporando amostras de biópsias do tumor são claramente necessários em um esforço para identificar potenciais biomarcadores prognósticos e preditivos neste subtipo raro e agressivo de câncer de mama, com o objetivo final de guiar os ensaios clínicos com novos agentes de investigação nesta área de necessidade não atendida.⁸

DISCUSSÃO

O caso apresentado demonstra a baixa probabilidade de acontecimento de dois eventos: Primeiramente, o aparecimento de câncer a partir de uma lesão considerada não pré-neoplásica, mas que sabidamente, está associada a um maior risco de aparecimento de câncer de mama. E o diagnóstico de um tumor raro, cuja prevalência se faz menor que 1%. Ambos eventos revelam um aspecto extremamente importante: a necessidade de se fazer o diagnóstico correto e não negligenciamento de lesões; para isso, obviamente, deve-se lançar mão de todo aparato técnico-científico disponível.

Num primeiro momento, é imprescindível ressaltar que nas lesões do tipo papiloma com hiperplasia ductal atípicas a correta condução clínica dessa paciente, permitiu o diagnóstico em tempo hábil de se promover a terapêutica. Nessas pacientes, realizar a biópsia do fragmento é primordial e após a evidência de ausência de malignidade pelo estudo histopatológico, o seguimento regular das mesmas, com exames é particularmente intrínseco ao desfecho clínico.

Seguindo a tendência elucidada pela revisão de literatura dos CMM, a paciente apresentou-se clinicamente com massa palpável de rápido crescimento. À análise histológica, seguiu também o padrão de heterogeneidade de tecidos presentes, havendo-se encontrado os subtipos ductal *in situ* de alto grau, lobular *in situ* e carcinoma invasor com extensa diferenciação escamosa. O perfil de IHQ revelou a diferenciação heteróloga, haja vista a presença de componente ductal e lobular positivos para receptores hormonais, negativos para HER2 e com baixo índice proliferativo, bem como componente escamoso negativo para receptores hormonais.

Como esperado para os CMM, a metástase à distância precoce e o rápido crescimento evidenciaram a extrema agressividade do tumor. Este fato correlaciona-se, direta e intrinsecamente com o fato de esses tumores serem majoritariamente CMTN, como apresentado pela nossa paciente. Cabe ressaltar também que a idade da paciente ao diagnóstico está ligada à ambos fatos: o CMTN e a agressividade. Todos esses fatores corroboram para o desfecho clínico desfavorável.

A subclassificação desses tumores ainda exhibe barreiras a serem extrapoladas, como a necessidade de

marcadores de IHQ mais específicos e pouco aplicados na prática; bem como necessidade de melhores tecnologias não acessíveis em pequenos centros, como técnicas de microarranjos de DNA. Outra questão a ser elucidada é que, por um lado, não existe um valor prognóstico amplamente aceito para qualquer subtipo ou graduação histológica em CMM e embora, os diferentes subtipos exibam prognósticos e história da doença atual diferentes, na prática, os esquemas convencionais de QT acabam sendo a única opção a ser lançada e sequer exibem boa resposta. Isso, porque como visto, os CMM possuem *downregulation* nas vias de reparação de DNA, possuem acometimento do PTEN, gene envolvido na resposta à quimioterapia (QT), bem como do TOP2A, alvo molecular relacionado à resposta à antraciclinas. Por isso, deve-se promover a mais pesquisa e insumos no tratamento personalizado e de terapia-alvo dos mesmos.

Como fator de risco mais importante, o tamanho do tumor ao diagnóstico, relaciona-se diretamente com o prognóstico no CMM, sendo que tumores acima de 5 cm, como aquele apresentado pela paciente – cujo tinha 8 cm ao diagnóstico, comportam-se de forma pior.

CONCLUSÃO

Quando comparados com pacientes diagnosticados com CDI convencionais, aqueles diagnosticados com CMM são menos propensos a ter comprometimento linfonodal axilar, são ainda mais propensos a ter doença metastática à primeira apresentação, como já dito. Além disso, os pacientes com CMM têm uma menor taxa de resposta patológica completa para QT neoadjuvante estando isso associado a uma pior sobrevida global. O prognóstico dos CMM é ainda pouco conhecido e parece variar de acordo com os diferentes subtipos, de tal modo que a presença de certos elementos metaplásicos tem sido associada com prognósticos variados, mesmo sabendo-se que não há um valor prognóstico definido pelo estado da arte entre os subtipos. Quanto ao prognóstico, o fator de risco mais importante, que exerce influência na evolução, é o tamanho do tumor no momento do diagnóstico.

A paciente relatada no caso, seguiu exatamente a tendência evidenciada pelas poucas pesquisas que há em relação aos CMM, dada a raridade dos mesmos. Vale-se ressaltar que foi imprescindível o papel do patologista no diagnóstico do papiloma com hiperplasia ductal atípica, num primeiro momento, que permitiu o correto seguimento clínico da paciente pelo mastologista e, então, identificação precoce da lesão maligna agressiva. Cuja identificação correta do raro CMM é imprescindível, uma vez que não é incomum pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma ductal exibindo pouca resposta à QT neoadjuvante, apresentarem, na verdade, CMM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Daí X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. *Journal of Cancer* 2016; 7(10): 1281 - 94.

- 2- Organização Mundial da Saúde. Mulheres e Saúde: evidências de hoje agenda de amanhã. Available from: URL: http://www.who.int/ageing/mulheres_saude.pdf. Accessed December 12, 2016.
- 3- Kos Z, Dabbs D J. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. *Histopathology* 2016; 68: 70 - 85.
- 4- Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação de Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Pato I Med Lab* 2012; 48 (6): 463-74.
- 5- American Cancer Society. Como entender su informe de patología: Hiperplasia atípica. Available from: URL: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/comocomprendersu diagnostico/entiendasuinformedepatologia/patologiadel seno/patologia-hiperplasia>. Accessed October 17, 2016.
- 6- American Cancer Society. Hiperplasia (ductal o lobular). Available from: URL: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/recursos adicionales/fragmentado/condiciones-no-cancerosas-del-seno-hyperplasia>. Accessed October 17, 2016.
- 7- Freitas GB, Ruiz CA, Filassi JR, Carvalho FM. Papiloma Intraductal. *Rev Bras Mastologia* 2015; 25(1): 1-2.
- 8- Cimino-Mathews A, et. al. A clinicopathologic analysis of 45 patients with metaplastic breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2016; 145: 365-72.
- 9- Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro: 2015.
- 10- Morriilo AMC, et. al. Carcinoma metaplásico de la mama tipo produtor de matriz: presentación de um caso. *Ver Pat Tocantins* 2014; 1 (3): 2-6.
- 11- Colleoni M, Russo L, Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special type of breast cancer. *The Breast* 2011; 20 (3): 153-157.
- 12- Abrahão CM, Ferrián AM, Gomes JR, Lino AR, Cruz MRS. Carcinoma metaplásico e mama: a importância da confirmação anatomopatológica. *Rev Bras Mastologia* 2014; 24 (2): 47-51.
- 13- Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Paula EC, et al. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(2) :54-60.
- 14- Loibl S, et. al. Outcome after neoadjuvant chemotherapy in young breast cancer patients: a pooled analysis of individual patient data from eight prospectively randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 152(2): 377-87.
- 15- Stival RSM, Prestes ALO, Mansani FP. Câncer de mama em mulheres jovens: uma análise do estadiamento clínico inicial e dos subtipos moleculares dos tumores. *Rev Bras Mastologia* 2014; 24(1): 17-22.
- 16- Bramati A, et. Al. Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 605-613.
- 17- De Brot M, Soares FA, Stiepchich MMA, Cúrci VS, Gobbi H. Carcinomas mamários de tipo basal: perfil clínico-patológico e evolutivo. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(5): 529-34.
- 18- Joyce DP, Manning A, Carter M, Hill AD, Kell MR, Barry M. Meta-analysis to determine the clinical impact of axillary lymph node dissection in the treatment of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 153 (2): 235-40.
- 19- Cancer Facts & Figures. American Cancer Society Inc. Atlanta: 2016.