

CARCINOMA ESCAMOSO PURO PRIMÁRIO DA MAMA

Pedro MANSO, Cátia CARNIDE, Joana RAPOSO, Fátima PERALTA, Isabel BOTTO

RESUMO

O carcinoma escamoso puro primário da mama é uma entidade muito rara com prevalência inferior a 0,1% de todos os cancros da mama. O seu diagnóstico obedece a critérios histológicos e clínicos muito precisos, com a finalidade de se excluir o carcinoma ductal da mama com componente epidermóide, invasão directa de carcinoma epidermóide da pele suprajacente, ou metástases de outros órgãos. Clinicamente, trata-se de uma neoplasia com comportamento agressivo, quase sempre refractária ao tratamento e por isso com mau prognóstico quando comparada com tumores malignos não escamosos da mama. Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com o diagnóstico de carcinoma escamoso puro primário da mama, indicando os critérios de diagnóstico utilizados e fazem uma revisão da literatura no que diz respeito à morfologia, histogénese, prognóstico e hipóteses terapêuticas.

SUMMARY

PURE PRIMARY BREAST SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Pure and primary breast squamous cell carcinoma is a very rare entity, with a prevalence rate of less than 0.1% of all breast carcinomas. Its diagnosis has strict histologic and clinical diagnosis criteria, in order to exclude ductal breast carcinoma with squamous differentiation, squamous carcinoma originated from the breast skin and metastasis from non-mammary tissues. Described as an aggressive disease, often treatment-refractory, it has a significantly worse prognosis than other nonsquamous cell tumours of the breast. The authors present a case report of a women diagnosed in our institution with breast pure primary squamous cell carcinoma and review the literature for diagnosis criteria, morphological features, histogenesis, prognosis, and therapy.

P.M., C.C., J.R., F.P., I.B.: Serviço de Ginecologia. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra. Portugal

INTRODUÇÃO

A neoplasia primitiva da mama representa cerca de um terço das neoplasias na mulher, sendo a segunda causa de morte no sexo feminino, precedida apenas pelo cancro do pulmão. O carcinoma ductal permanece como a entidade histológica mais frequente¹.

O carcinoma escamoso puro primário da mama (CEPM) foi descrito pela primeira vez em 1908 por Troell². É uma entidade muito rara, com uma prevalência inferior a 0,1% de todas as neoplasias malignas na mama. Na classificação da Organização Mundial de Saúde pertence ao grupo dos carcinomas metaplásicos da mama, embora a sua histogénese seja controversa²⁻⁶.

O diagnóstico histológico assenta em quatro critérios obrigatórios: (1) o tumor é **independente da pele suprajacente** e do mamilo; (2) as células com diferenciação escamosa representam mais de 90% do componente invasivo da neoplasia; (3) ausência de outros componentes invasivos (ductais ou mesenquimatosos) no tumor; e (4) exclusão da presença de carcinoma escamoso noutras localizações.²⁻⁶

Clinicamente, trata-se de uma neoplasia com comportamento agressivo, quase sempre refractária ao tratamento, e por isso com mau prognóstico quando comparada com tumores malignos não escamosos da mama²⁻⁸.

CASO CLÍNICO

Uma mulher de 63 anos foi orientada para a nossa consulta por formação tumoral na mama direita associada a mastalgia. A doente negava corrimento mamilar ou alterações cutâneas locais, excepto eritema.

Os antecedentes pessoais e familiares não apresentavam interesse clínico. Referia menarca aos 13 anos, com três gestações (a primeira aos 28 anos), um aborto espontâneo precoce e dois partos a termo sem intercorrências, tendo amamentado por dez meses os dois filhos. A menopausa foi espontânea aos 53 anos, sem realização posterior de terapêutica hormonal de substituição.

Ao exame objectivo observou-se eritema cutâneo no quadrante **ífero-externo da mama direita, sem envolvimento do complexo aréolo-mamilar**. No mesmo quadrante, palpou-se um nódulo firme com 5,0 cm de maior diâmetro, pouco móvel e de contornos irregulares. Não se observou corrimento mamilar. Palparam-se várias adenopatias axilares ipsilaterais **móveis. Não se palparam outras adenopatias**. A mama esquerda não tinha quaisquer alterações, nem se observaram outras lesões.

O estudo imagiológico demonstrou uma massa volumosa quística com vegetações no seu interior. Foi efectuada punção aspirativa com agulha fina e requisitado estudo citológico do líquido que apenas demonstrou células inflamatórias e necrose. Dadas as características morfológicas das imagens radiológicas serem sugestivas de malignidade,

optou-se por se realizar biópsia incisional da lesão.

O estudo histológico dos fragmentos de biópsia mostrou um carcinoma invasor com diferenciação escamosa em toda a sua extensão (figura 1). Dado não ter havido representação da totalidade da lesão, este aspecto histológico poderia corresponder a carcinoma metaplásico da mama com diversos componentes ou a um carcinoma escamoso puro. Por esse motivo, foi realizado extenso estudo com a finalidade de se excluir outros carcinomas primários e estadiar a doença, que incluiu tomografia por emissão de positrões de corpo inteiro (PET-CT), cintigrafia óssea, e teleradiografia do tórax.

No estudo com PET-CT detectaram-se três focos em gânglios linfáticos axilares direitos, captação anormal na região ífero-externa da mama direita e um foco no lobo esquerdo da tiróide. O estudo ecográfico cervical posterior revelou um bócio multinodular, mergulhante à esquerda, sem características suspeitas de malignidade, não justificando estudo citológico ou histológico. Não houve alterações nos restantes exames efectuados ($T_2N_1M_0$).

De acordo com estes elementos foi decidida mastectomia radical modificada direita. Não se optou pela quimioterapia neoadjuvante pela habitual ausência de resposta neste tipo de neoplasia.

No estudo anátomo-patológico da peça operatória observou-se uma neoplasia de contornos bem definidos mas irregulares, de aspecto denso e firme.

No estudo histológico da totalidade da lesão observou-se um carcinoma invasor composto predominantemente por ninhos de células grandes, eosinofílicas, com núcleos pleomórficos e nucléolo eosinofílico central, com formação de pérolas de queratina (figura 2). Focalmente, observavam-se agregados de células neoplásicas fusiformes (figura 3). Identificou-se, ainda, uma área com diferenciação glandular inespecífica e que representava cerca de 1% da neoplasia (figura 4). Não se observou envolvimento tumoral na pele suprajacente ou do complexo aréolo-mamilar. A margem cirúrgica profunda estava livre de lesão.

Estes aspectos permitiram o diagnóstico de carcinoma escamoso puro da mama.

Efectuou-se estudo imuno-histoquímico com os anticorpos anti-receptores de estrogéneos, receptores de progesterona, HER2, Ki67 e p53. Não se identificou reactividade para os receptores hormonais nem para o HER2 (*score 1*); o Ki67 documentou alta proliferação (reactividade em cerca de 25% das células neoplásicas) e observou-se imuno-marcação com a p53 em mais de 75% das células neoplásicas. Isolaram-se 21 gânglios linfáticos axilares, quatro dos quais metastizados pela neoplasia descrita acima (estádio IIB, $pT_2N_1M_0$).

Perante estes dados, foram prescritos seis ciclos de quimioterapia (docetaxel, epirrubicina e ciclofosfamida) e radioterapia adjuvantes.

A doente apresenta-se livre de doença um ano após a

conclusão da terapêutica adjuvante.

DISCUSSÃO

O CEPM é uma entidade rara. A incidência desta patologia no nosso hospital é de 0,1%, valor sobreponível ao descrito na literatura. Habitualmente surge após a menopausa e, no momento do diagnóstico, tende a ter dimensões superiores às de outros tipos de carcinomas da mama. Em mais de metade dos casos o diâmetro excede 4,0 cm³⁻⁴.

Esta neoplasia ocorre em duas circunstâncias clínicas: pode complicar metaplasia escamosa no contexto de patologia mamária benigna ou pode ocorrer metaplasia escamosa proeminente em carcinoma ductal prévio. Stevenson et al⁹ descreveram, em 1996, o CEPM como uma forma extrema de metaplasia escamosa num adenocarcinoma, com vários graus de metaplasia pavimentosa e características glandulares. Estes autores concluíram que o CEPM

não deve ser considerado como uma entidade clínica independente, mas antes uma parte integrante do espectro nosológico do adenocarcinoma da mama^{4,7,9}.

Alguns CEPM ocorrem num contexto clínico inflamatório (como, por exemplo, abscesso num quisto mamário). Esta observação suporta a possibilidade de a inflamação crónica ser um factor contributivo para o desenvolvimento deste tipo de tumor⁷. A **clínica de dor e eritema local** associada a componente quístico inflamatório no tumor descrito sugerem a presença de inflamação associada.

A idade, o tamanho do tumor e a presença de metastização ganglionar axilar parecem ser os factores de prognóstico mais relevantes⁹.

A cirurgia é considerada a principal escolha para o tratamento desta doença. São obrigatórias margens cirúrgicas livres de doença, o que, dado o tamanho do tumor, frequentemente implica a realização de mastectomia total. Para além disso, é necessário o estudo histológico da tota-

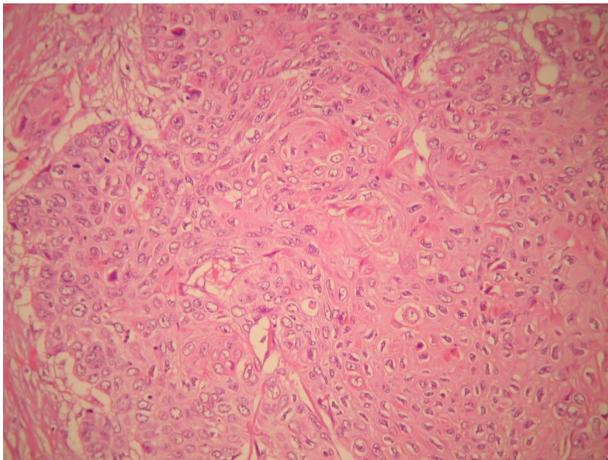


Fig. 1 - Na biópsia da lesão observa-se carcinoma invasor com diferenciação escamosa e formação de pérolas de queratina (coloração com hematoxilina e eosina, ampliação de 200x).

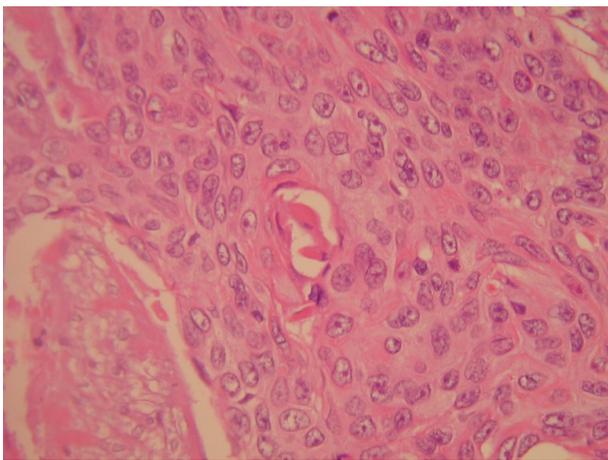


Fig. 2 - Na peça de mastectomia observou-se carcinoma invasor predominantemente constituído por ninhos de células poligonais, com diferenciação escamosa e formação de pérolas de queratina (coloração com hematoxilina e eosina, ampliação de 400x).

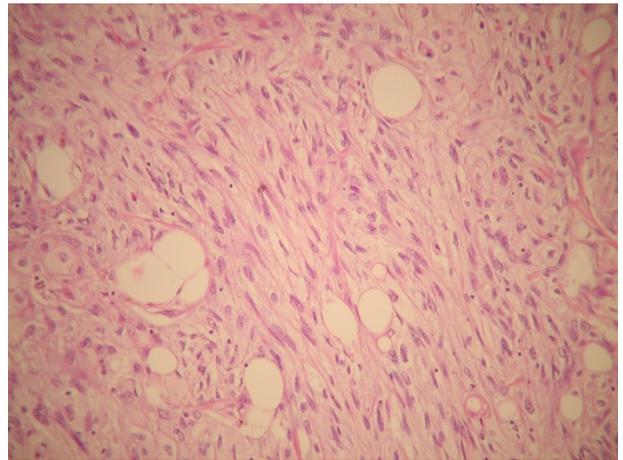


Fig. 3 - Observam-se vários focos de células neoplásicas fusiformes (coloração com hematoxilina e eosina, ampliação de 400x).

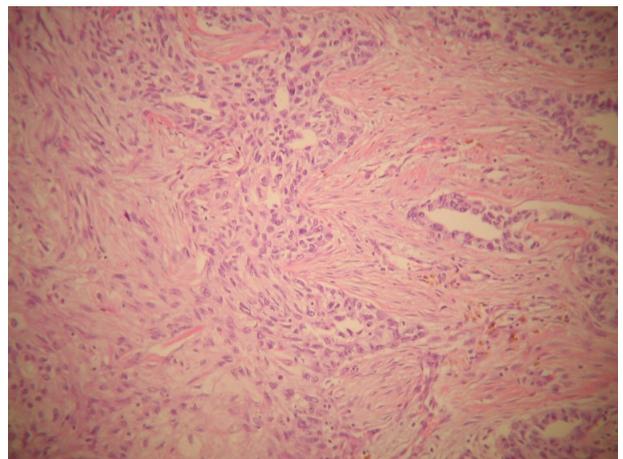


Fig. 4 - Identifica-se um pequeno foco com formação de glândulas neoplásicas no seio da área de células fusiformes (coloração com hematoxilina e eosina, ampliação de 200x).

lidade da lesão para se estabelecer este diagnóstico, dada a obrigatoriedade de se documentar que mais de 90% da lesão é constituída por carcinoma escamoso^{6,9}.

Na literatura, a metastização ganglionar axilar está descrita em apenas 10% a 30% das doentes. Por isso, muito embora o tamanho da massa tumoral superior a 3 cm seja uma contraindicação para a pesquisa de gânglio sentinela, esta prática deve ser considerada na abordagem terapêutica do carcinoma escamoso da mama.⁶ No caso clínico relatado, a presença de adenopatias axilares palpáveis e de hiper captação axilar direita na PET-CT, ditaram a linfadenectomia axilar sem pesquisa de gânglio sentinela.

Em geral, esta neoplasia não apresenta receptores para estrogêneos ou progesterona, pelo que a hormonoterapia raramente é uma opção. A quimioterapia adjuvante é administrada frequentemente. Os regimes de quimioterapia utilizados no carcinoma da mama comum têm resultados limitados, não existindo recomendações de tratamento padrão para este tumor. No entanto, dentro dos agentes citotóxicos, as platinas e os taxanos parecem apresentar os melhores resultados^{4,6}. O papel da radioterapia adjuvante permanece questionável na ausência de ensaios clínicos.

Apesar do carcinoma escamoso ser geralmente radiossensível, a radioterapia parece apresentar pouco benefício na sobrevida e no tempo livre de doença^{4,6}. Recentemente foi demonstrado que os carcinomas metaplásicos da mama apresentam frequentemente uma alta proliferação de EGFR (*epidermal growth factor receptor*)¹¹. Este dado sugere que alguns pacientes poderão beneficiar de novas opções terapêuticas dirigidas a estes receptores. Contudo esta opção ainda não é contemplada nos protocolos de tratamento de carcinoma da mama.

CONCLUSÕES

O carcinoma escamoso primário e puro da mama é uma doença extremamente agressiva quando comparada com o adenocarcinoma pouco diferenciado, com frequentes

recidivas loco-regionais e à distância, apresentando um mau prognóstico. A cirurgia mantém-se como a melhor arma terapêutica. Dada a fraca resposta aos tratamentos adjuvantes, o uso de fármacos antiEGFR em conjunto com agentes citotóxicos, como platinas e taxanos, poderá vir a ser uma opção terapêutica mais eficaz.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. BEREK JS: Breast cancer. In Calhoun KE, Giuliano AE. Berek & Novak 14th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2007;8(38):1606-1632
2. TROELL A: Zwei Falle von Plattenepithelcarcinom. Nord Med Ark 1908;1:1-11
3. GRABOWSKI J, SALTZSTEIN SL, SADLER SL et al: Squamous cell carcinoma of the breast: a review of 177 cases. Am Surg 2009;75(10):914-7
4. HENESSY BT, KRISHNAMURTHY S, GIORDANO S et al: Squamous Cell Carcinoma of the Breast. J Clin Oncol 2005;23:7827-7835
5. MURIALDO R, BOY D, MUSIZZANO Y et al: Squamous cell carcinoma of the breast: a case report. Cases J 2009;2:7336
6. APARICIO I, MARTINEZ A, HERNANDEZ G et al: Squamous cell carcinoma of the breast. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137(2):222-226
7. BEHRANWALA KA, NASIRI N, ABDULLAH N et al: Squamous cell carcinoma of the breast: clinico-pathologic implications and outcome. Eur J Surg Oncol 2003;29(4):386-9
8. GUPTA C, MALANI AK, WEIGAND RT et al: Pure primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast. Pathol Res Pract 2006;202(6):465-9
9. STEVENSON JT, GRAHAM DJ, KHIYAMI A et al: Squamous cell carcinoma of the breast: A clinical approach. Ann Surg Oncol 1996;3(4):367-74
10. OKADA N, HASEBE T, IWASAKI M et al: Metaplastic carcinoma of the breast. Hum Pathol 2010;41(7):960-970
11. REIS-FILHO JS, PINHEIRO C, LAMBROS MB et al: EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. J Pathol 2006;209(4):445-453