

Carcinoma Papilífero Intracístico de Mama: Revisão de Literatura e Relato de Dois Casos

*Intraductal (intracistic) papillary carcinoma of the breast:
Review of Literature and Report of two cases*

**Mara Rejane Barroso Barcelos; Álvaro Lopes Vereno Filho; Antônio Chambô Filho;
Ronney A. Guimarães; Luiz Cálice Cintra**

Resumo

Neste trabalho nos propomos a fazer uma revisão de literatura sobre o carcinoma papilífero intracístico da mama e a avaliar sua freqüência em nosso serviço ao longo do período de 1980 a 1995. Fazemos o relato de dois casos recentes de nossa casuística. Objetivando tornar ainda mais conhecida essa patologia, abordamos suas características macro e microscópica e os métodos utilizados para seu diagnóstico e tratamento.

O carcinoma papilífero intracístico é o carcinoma mamário que cresce sob a forma papilar dentro de cistos. O subtipo mais recentemente reconhecido com estrutura de um papiloma com epitélio tem caráter distintivo o suficiente para um diagnóstico de carcinoma in situ. Apresenta uma estrutura claramente papilar e aspecto celular obviamente maligno⁽¹⁾. A abordagem diagnóstica poderá ser feita através da punção aspirativa com agulha fina, mamografia, pneumocistografia, ecomastografia, citometria de fluxo, imunohistoquímica e outros.

O diagnóstico diferencial se faz com o carcinoma colóide e com o carcinoma medular na imagem mamográfica e com o papiloma intraductal solitário benigno e papiloma intraductal múltiplo na histologia.

O prognóstico do carcinoma papilífero intracístico é excelente, com exceção das lesões com maior grau de atipia nuclear.

A terapêutica inclui o tratamento cirúrgico, que pode variar desde a tumorectomia até a mastectomia com ou sem dissecação axilar, a radioterapia e a quimioterapia, de acordo com cada caso. Nos dois casos que descrevemos, abordamos as condutas e a terapêutica utilizadas, que diferem entre si. Apesar de este tumor ser pouco freqüente, observa-se que a estratégia

*Serviço de Pós Graduação de Ginecologia e Obstetrícia da Emescan.
Serviço de Mastologia da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia.
Vitória, ES.*

*Endereço para correspondência :
Mara Rejane B. Barcelos
R das Plameiras , 795/209
29047-550 Vitoria -ES*

terapêutica deve ser baseada no seu comportamento biológico e na sua origem histogenética, inclusive quanto ao modo de disseminação. Logo, é de se enfatizar a importância e a publicação de relato de casos.

PALAVRAS-CHAVE: carcinoma de mama; carcinoma papilífero intracístico; patologia; diagnóstico; prognóstico; tratamento.

Abstract

In this report, we make a review of the literature on the intraductal intracystic papillary carcinoma of the breast and evaluate the frequency of these cases presenting in our clinic from 1982 to 1995. Because this is an uncommon disease, we report the two cases recently diagnosed, treated and followed by our clinic. In order to make this disease better known, we review its macro and microscopic characteristics, the methods used for its diagnoses as well as aspects related to its prognosis and treatment.

The intracystic papillary carcinoma is a breast carcinoma that grows under a papillary form inside cysts. It is a subtype of a recently recognized carcinoma, that has the structure of the papilloma with epithelium, which has enough distinctive characteristics for a diagnosis of in situ carcinoma. Its structure is clearly papillar and its cell aspect is obviously malign⁽¹⁾. The diagnosis will be established through fine needle aspiration, pneumocistography, flow cytometry, immunohistochemistry and others.

The differential diagnosis is made with the colloid carcinoma and with the medullary carcinoma, on mammography, and with the benign solitary intraductal papilloma and multiple intraductal papilloma, on histology.

The prognosis for intracystic papillar carcinoma is excellent, except for the lesions with a greater degree of nuclear atipia.

Therapy includes surgical procedures, which may vary from tumorectomy up to total mastectomy, with or without axillary dissection, radiotherapy and chemotherapy, according to each particular case. In two cases described in this paper, we approach the different modalities of treatment used. The intracystic papillar carcinoma is a rare tumor, and therapeutics should be based on its biological behavior and histogenetic origins, thus it should be highlighted the importance of publishing case report papers.

KEY WORDS: breast carcinoma; intracystic papillary carcinoma; pathology; diagnostic; prognostic; treatment.

Introdução

Os carcinomas papilíferos intracísticos compreendem apenas 0,5% a 2% dos cânceres de mama⁽²⁾. Em virtude de sua raridade, não há nenhum critério citológico específico para caracterizá-los. São considerados como infreqüentes pela classificação de Mc Divitt, Stewart e Berg (Bethesda, 1968)⁽³⁾. Nessa classificação apresentam-se todos os quadros microscópicos peculiares, e são de interesse acadêmico pela raridade com que aparecem na prática⁽⁴⁾. Segundo dados da literatura mundial, apresentam-se como tumores volumosos (em média 5 cm), podendo, porém variar entre 0,4 e 7,5cm⁽⁵⁾, e acometem com

mais freqüência mulheres de faixa etária maior (em média 65,4 anos)⁽¹⁾. O carcinoma papilífero intracístico tende a ser um tumor solitário, confinado no ducto dilatado, como uma massa bem circunscrita, fina, friável e de coloração rósea a parda⁽⁵⁾. Suas células apresentam-se com graus de atipia variando de leve à acentuada, com base na presença ou ausência de aumento nuclear, anisonucleose e nucléolos. Seu comportamento biológico é igual ao das demais variedades de carcinomas de ducto, fazendo-se o diagnóstico histológico ao acaso⁽⁴⁾. As características citológicas encontradas com maior freqüência nesse tumor são: complexo papilífero vascular (Figs. 1 e 2), numero-

sas células colunares, atipia citológica mínima, padrão cribiforme, diátese hemorrágica, macrófagos carregados de hemossiderina, núcleos hiper cromáticos com invasão epitelial do estroma (Figs. 3 e 4). Sua localização pode ser periférica, peri-areolar ou sub-areolar. Na maioria das vezes é um tumor identificado em um ducto dilatado e com menor frequência na papila. A parede do cisto é, comumente, espessa e fibrosa. Seu diagnóstico pode ser dado pela combinação de diversos métodos: citologia por aspiração com agulha fina, mamografia, ultra-sonografia, pneumocistografia, imunohistoquímica, citometria de fluxo e outros. Embora os carcinomas papilíferos intracísticos tendam a apresentar-se como tumores grandes de longa evolução, estão associados a bom prognóstico.

Dentre as suas características clínicas, podemos ter: derrame papilar, tumor palpável, retração (menos freqüente do que no carcinoma de mama comum). A diferenciação histológica entre o carcinoma papilífero bem diferenciado e o papiloma tem sido descrita em vários estudos, porém permanece difícil. Mesmo assim, o diagnóstico diferencial é feito com o papiloma intraductal múltiplo e com o papiloma solitário benigno ⁽¹⁾. Segundo Haagensen, uma pequena proporção de carcinomas papilíferos evolui de papilomas intra-ductais múltiplos, podendo estes serem encontrados simultaneamente numa mesma lesão ⁽¹⁾. O diagnóstico diferencial do carcinoma papilífero intracístico na imagem mamográfica é feito com o carcinoma colóide e com o carcinoma medular ⁽⁶⁾. O estadiamento do carcinoma papilífero intracístico, à semelhança das outras neoplasias, é baseado no tamanho do tumor, no seu tipo histológico e na extensão das metástases para os nódulos linfáticos ⁽⁷⁾. O prognóstico do carcinoma papilífero intracístico em geral é excelente e sua terapêutica será definida de acordo com cada caso. Neste trabalho fizemos a análise de todos os casos de carcinoma mamário de nosso serviço no período de 1980 a 1995. Selecionamos os dois casos de carcinoma papilífero intracístico, procurando descrevê-los com a maior riqueza possível de detalhes.

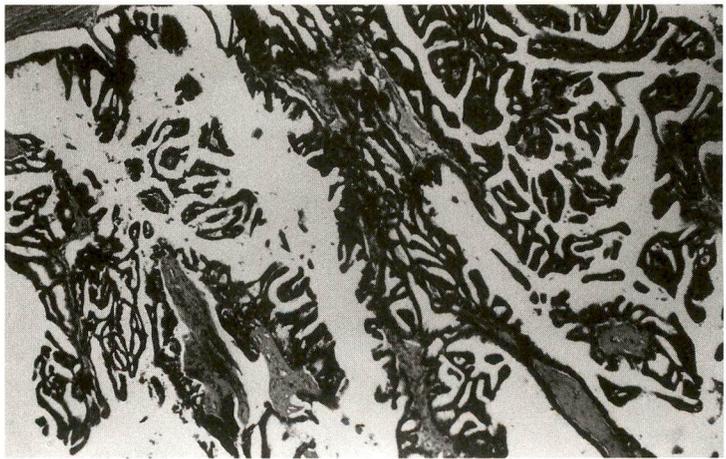


Figura 1 – Mostra crescimento arboriforme intracístico com papilas vascularizadas. (H.E, 40x)



Figura 2 – Mostra aumento maior da figura 1; nota maior evidência das papilas e as características das atipias (H.E, 200x)

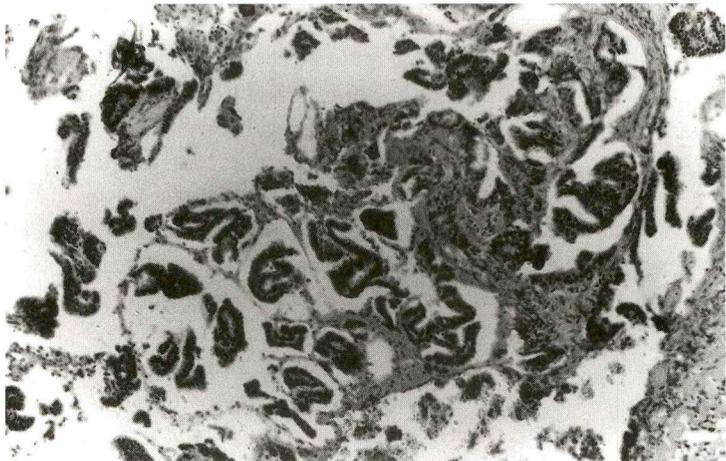


Figura 3 – Mostra micropapilas divulsionando o estroma, caracterizando sinais de invasão. (H.E, 100x)



Figura 4 – Mostra micropapilas vistas na figura 3 e as características de invasão estromal mais evidentes. (H.E, 200x)

Caso I

A. J., de 60 anos, parda, solteira, do lar. Natural do Espírito Santo e residente em Vila Velha, Espírito Santo. Procurou nosso serviço com queixa de nódulo de mama esquerda há cerca de um ano. Havia feito mamografia no dia 18/08/92 cujo laudo mostrava: mamas com padrão arquitetural fibroadiposo, levemente irregular simétrico; lesão expansiva nodular medindo aproximadamente 4 cm, bem delimitada, situada no QII da mama esquerda, com ausência de microcalcificações espontaneamente visíveis ou alterações na pele, aréola e mamilos. Trouxe também laudo de ecomastografia: massa de contornos regulares, anecóide com volume de 50 cm³ na mama esquerda. Ao exame clínico apresentava: abaulamento no QII da mama esquerda, tumoração móvel, indolor, de consistência endurecida, medindo aproximadamente 8 cm de diâmetro, papável no QIIE, expressão positiva bilateralmente (mama direita: descarga amarelada em pequena quantidade pelo ducto principal e na mama esquerda, descarga esbranquiçada em pequena quantidade, pelo ducto principal), ausência de linfonodos axilares supra e infra-claviculares palpáveis. Foi realizada a punção aspirativa com agulha fina cujo laudo revelou presença de várias células espumosas, ocasionais linfócitos e fundo proteico, e ausência de hemácias e sinais de malignidade. Foi realizada a tumorectomia da mama esquerda, cujo laudo histopatológico da peça

cirúrgica revelou, à macroscopia, massa irregular de tecido medindo 9,5 x 8,0 x 2,0 cm, amarela, com áreas hiperemiadas, sendo parcialmente recoberta por fragmento irregular de tecido medindo 7,0 x 6,0 cm, tendo sido observada aos cortes formação cística, medindo 4,0 x 3,5 x 2,5 cm, exibindo em sua superfície interna lesão elevada, irregular, com aspecto discreto de couve-flor, medindo 2,5 x 1,5 x 1,0 cm, friável e, à microscopia, a lesão foi identificada como adenocarcinoma papífero intracístico. Seguiu-se esvaziamento axilar esquerdo, cuja patologia mostrou linfonodos em estado reativo sem comprometimento neoplásico. Fez uso de tamoxifeno por 02 anos e até novembro 98 encontrava-se sem evidência de doença.

Caso II

R.S.F., de 76 anos, cor parda, casada, do lar, natural do Rio de Janeiro e residente em Cariacica, E.S. Procurou nosso serviço no dia 26/07/93 com queixa de “caroço” no seio esquerdo. Ao exame apresentava retração no QII da mama esquerda, ausência de linfonodos axilares palpáveis, nódulo de aproximadamente 5 cm de diâmetro localizado no mesmo quadrante, não aderido a planos profundos. Foi submetida à tumorectomia cujo laudo histopatológico mostrou tratar-se de carcinoma papífero intracístico na mama esquerda com margens cirúrgicas livres. Seguiu-se mastectomia à Patey, que não evidenciou doença residual ou comprometimento axilar. Até fevereiro 97 estava sem evidência de doença, quando foi a óbito por outra causa.

Discussão

Haagensen, durante um período de 39 anos (entre 1936 e 1974), atendeu no “Columbia-Presbyterian Hospital” 173 casos de carcinoma papífero e afirmou ser esta patologia muito infrequente e constituir apenas 2% de todos os casos de carcinomas mamários. Desse montante, apenas 22 casos eram císticos (0,25% de um total de 8650) ⁽⁶⁾. Ao longo de 16 anos a Santa Casa de Misericórdia de Vitória teve 297 casos de carcinoma mamário. Dentre esses, apenas 2 casos foram

carcinomas papilíferos intracísticos, totalizando 0,67% dos casos. Pode ser que na continuidade desse estudo nos aproximemos mais da frequência encontrada por Haagensen.

No estudo dessa patologia há diversas informações importantes que não devem ficar despercebidas e que passamos a descrever.

Os cistos de mama são geralmente de pequena significância, sendo a aspiração tanto para fins diagnósticos como terapêuticos.

Na pesquisa do carcinoma papilífero intracístico, os cistos que são refeitos em duas semanas após aspiração requerem cuidado maior para reavaliação.

Todos os cistos em mulheres na pós menopausa, especialmente aquelas que não fizeram terapia hormonal, devem ser vistos como suspeitos, dada a maior incidência do carcinoma papilífero intracístico na idade média de 65 anos.

Há três situações em que uma lesão cística pode ser associada a malignidade: quando há invasão do carcinoma na área de doença cística (nesse caso o câncer é geralmente óbvio no exame de imagem), quando há degeneração cística com um maior grau de malignidade e quando há a presença de carcinoma papilífero intracístico (que é distinguido das outras lesões no exame histopatológico como um cisto solitário contendo uma lesão papilífera que não invade os tecidos ao redor) ⁽⁶⁾.

No diagnóstico do carcinoma papilífero intracístico podem ser utilizados diversos recursos.

A punção aspirativa com agulha fina é um método de importância inquestionável. Se na punção aspirativa fluido sangüíneo é obtido, há uma chance significativa da lesão ser maligna. A presença de massa residual após a aspiração pode também representar malignidade. No caso do carcinoma papilífero intracístico, o fluido é muitas vezes hemorrágico e marrom escuro, mas a ausência de sangue no fluido cístico não exclui malignidade, particularmente em pacientes idosas, e estas merecem uma avaliação posterior, por

um método de imagem. A citologia do fluido cístico pode ser falsamente negativa. Dawson e colaboradores analisaram 29 punções com agulha fina, avaliando-as de acordo com a celularidade, presença de células epiteliais, grau de atipia, fragmentos papilares e outros materiais ao redor (sangue, células apócrinas, células espumosas, etc.) ⁽⁷⁾. O padrão mais comum encontrado nos carcinomas papilíferos foi o aumento de celularidade ⁽⁷⁾.

Devido ao fato de uma pequena proporção das lesões clinicamente císticas serem neoplásicas, a biópsia excisional tem sido aconselhada se o líquido intra-cístico for sanguinolento, se houver nódulo residual após a aspiração ou se o cisto se reorganizar em mais de duas ocasiões. A biópsia cirúrgica deve ser feita em pacientes com citologia e ou imagem positivas.

O uso comum do rastreio mamográfico resultou em um vasto aumento da descoberta do carcinoma papilífero intracístico na forma in situ. ⁽⁶⁾ A sensibilidade da mamografia na detecção do câncer de mama é de 91,0% e a sua especificidade é de 97,8% ⁽⁸⁾.

A pneumocistografia consiste na aspiração do cisto seguida de insuflação de ar na cavidade cística seguida de mamografia. Pode conferir um aumento na precisão do diagnóstico por permitir uma delineação da parede interna do cisto. Pode também reduzir a repetição dos cistos simples ^(6, 9).

A ecomastografia pode ser usada para guiar a agulha na citologia da aspiração nas áreas sólidas na parede do cisto e tem também um valor particular na demonstração de uma lesão sólida na parede do cisto, freqüente no carcinoma papilífero intracístico ⁽⁶⁾. O estudo ultrassonográfico tridimensional tem vantagens sobre o bidimensional: a melhor avaliação da infiltração local do tumor e melhor identificação da existência e da formação de estruturas intracísticas e menor duração do exame ⁽¹⁰⁾. A sensibilidade do ultrassom na detecção do câncer de mama é de 88,5% e a especificidade é de 96,5% ⁽⁸⁾.

A citometria de fluxo também pode ser utilizada no diagnóstico do carcinoma papilí-

fero intracístico. O estudo citométrico pode demonstrar a aneuploidia existente nas células tumorais e é muito útil no diagnóstico diferencial entre papiloma intraductal e carcinoma papilífero intracístico ⁽¹¹⁾.

Ainda podemos lançar mão da imunohistoquímica na diferenciação entre as células tumorais dismórficas e células mioepiteliais ⁽¹²⁾.

Os dois casos de carcinoma papilífero intracístico diagnosticados em nosso serviço, foram utilizados os seguintes métodos diagnósticos, após o exame físico. No 1º caso, punção aspirativa, biópsia excisional, mamografia e ecomastografia, no 2º caso, biópsia excisional apenas.

O prognóstico do carcinoma papilífero intracístico é excelente, a percentagem de sobrevivida é melhor que a maioria dos carcinomas de mama ⁽¹³⁾, mas o prognóstico de lesões de maior grau de atipia nuclear, com áreas de degeneração cística, é ruim, assim como naqueles tumores com invasão ao redor do parênquima mamário ou associados ao carcinoma ductal in situ. Aqueles com invasão fora da parede do cisto podem ter mais de 30% de metástases para linfonodos axilares e exigirão uma dissecação axilar. Lefkowitz e colaboradores, numa análise de 77 casos de carcinoma papilífero intraductal intracístico, observaram 91% de percentagem de sobrevivida livre de doença em 10 anos ⁽⁵⁾. Há, contudo, a possibilidade de infiltração metastática do carcinoma papilífero em um ou mais linfonodos. Quando isso ocorre, ele conserva sua típica arquitetura papilífera. Há também a possibilidade de ocorrerem metástases à distância, preferencialmente para pulmão, ossos e cérebro, e a recorrência local na parede torácica. Os dois casos estudados de carcinoma papilífero intracístico não apresentaram metástases à distância e nem recorrência local. Em nenhum dos dois casos houve infiltração metastática para linfonodos. Contudo ainda temos um período curto de seguimento no caso I e o caso II foi a óbito por outras causas, impossibilitando-nos de continuar o seguimento. O tratamento cirúrgico é preconizado de acordo com a avaliação de cada caso. Lefkowitz e colaboradores relataram que dos 77 casos de

carcinoma papilífero intracístico analisados por eles no período de 1970 a 1979, 72% foram submetidos a tratamento com mastectomia ⁽²⁾. Porém, segundo alguns autores a mastectomia garante a grande duração da sobrevivida livre de doença mas provavelmente é um tratamento excessivo para a maior parte dos casos.

Pode-se lançar mão desde a tumorectomia com linfadenectomia, quadrantectomia e mastectomia total, com ou sem dissecação axilar, até a mastectomia radical.

A radiação ionizante também pode ser utilizada em casos selecionados.

A quimioterapia adjuvante está indicada quando há metástases axilares homolaterais.

Após tratamento cirúrgico e radioterápico, o tamoxifeno pode ser administrado com o objetivo de diminuir a incidência da metástase, do câncer na mama contralateral, de doenças cardiovasculares e de osteoporose ⁽¹⁶⁾.

Referências

- 1- Haagensen, C.D. Doenças da Mama, Por: Haagensen, C.D.- Carcinoma Papilífero. Roca, 751-56, 1989.
- 2- Jeffrey, P.B; Britt-Marie, L. Benign and malignant papillary lesions of the breast. American Journal of clinical Pathology, 101(4): 500-7, 1994.
- 3- Souza, A, Z; Salvatore, C. A. - Mastologia Prática . Por: Souza, AZ.; Salvatore, C.A - Carcinoma Manole, 182-88, 1979.
- 4- Mc Divit, R.W.; Stewart, F.W.; Berg, J.W.- The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Câncer, 8: 776, 1955. Tumour of the breast. Atlas of tumour pathology. Bethesda, 1968.
- 5- Lefkowitz, M.; Lefkowitz, W.; Wargotz, E.S.- Intraductal (intracistic) papillary carcinoma of the breast and its variants: clinicopathological study of 77 cases. Human Pathology, 25(8): 802-1994.
- 6- Ravichandran, D; Carty, N.J.; Al. Talib, R.K. Cystic carcinoma of the breast: a trap for the unwary. Annals of the Royal. Col-

- lege of Surgeons of England, 77(2): 123-6, 1995.
- 7- Dawson, A. E.; Mulford, D.K. Benign versus malignant papillary neoplasms of the breast. Diagnostic clues in fine needle aspiration cytology. *Acta cytologica*, 38(1): 23-8, 1994.
 - 8- Vetshev, P.S.; Kusnetsov, N.S.; Beltshevich, D.G. et al.- Potentialities of ultrasound examination in differential diagnosis of benign nodules and breast cancer. *Khirurgiia-Mosk*, (6): 15-20, 1997.
 - 9- Fallentin, E.; Rothman, L. Intracystic carcinoma of the male breast. *Journal of Clinical Ultrasound*, 22(2): 118-20, 1994.
 - 10- Blohmer, J.V.; Bollmann, R.; Paepke, S. et al.- Three-dimensional ultrasound study (3-D sonography) of the female breast. *Geburtshilfe - frauenheilkd*, 56(4): 161-5, 1996.
 - 11- Tsuda, H.; Takarabe, T.; Susumu, N. et al.- Detection of numerical and structural alterations and fusion of chromosomes 16 and 1 in low-grade papillary breast carcinoma by fluorescence in situ hybridizations. *American Journal of Pathology*, 151(4): 1027-34, 1997.
 - 12- Hayes, M. M. M.; Jeffrey, D. S.; Ashton, M. A - Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 21 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 19(8): 904-11, 1994.
 - 13- Soo, M. S.; Williford, M. E.; Walsh R. et al. - Papillary Carcinoma of the breast: imaging findings. *American Rontgen Society*, 164: 321-26, 1995.
 - 14- Berg, J. W. - The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*, 8: 776, 1955.
 - 15- Caruso, F; Catalano, F; Ferrara, M. et al. - Intracystic papillary carcinoma of the breast. Personal experience. *Giornale Di Chirurgia*, 19(4): 149-52, 1998.
 - 16- Camus, M. G.; Joshi, M. G; Mackaren, G. et al. - Ductal carcinoma in situ of the male breast. *Cancer*, 74(4): 1289-93, 1994.