

Metaplastic Breast Cancer. About 5 cases and review of the literature

J.ABBOU, J. RAHMOUNI, M. BENDAHHOU IDRISSE, N.MAMOUNI, S .ERRARHAY, C.BOUCHEKHI, A.BANANI

Obstetrics Gynecology I Department of the CHU HASSAN II, Faculty of Medicine, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, FES, Morocco

Abstract: Metaplastic breast cancer is a rare entity. A rare subtype (less than 1% of invasive breast cancers) and aggressive form of invasive breast carcinoma, characterized by rapid growth, a relatively large tumor, and a tendency to metastasize to distant organs. In this study, we report on 5 patients diagnosed with metaplastic carcinoma of the breast in our department. Through this case study and a literature review, the anatomoclinical, radiological, therapeutic, and evolutionary characteristics will be discussed.

Keywords—Breast cancers; Breast surgery; Metaplastic.

Carcinome Métaplasique du Sein

À propos de 5 cas et revue de la littérature

Résumé: Le carcinome métaplasique du sein est une entité rare. Un sous-type rare (moins de 1% des cancers invasifs du sein) et agressif du carcinome invasif du sein, caractérisé par une croissance rapide, une tumeur relativement large et une tendance à métastaser dans les organes distants, nous rapportons une étude de 5 patientes pour lesquelles on a diagnostiqué un carcinome métaplasique du sein dans notre service, à travers cette étude de cas et une revue de la littérature, les caractéristiques anatomocliniques, radiologique, thérapeutiques et évolutives seront discutées.

Mots clefs—Cancers du sein; Chirurgie du sein ; métaplasique.

1. INTRODUCTION

Le cancer métaplasique du sein (CMS) est une entité rare et agressive qui représente de 0,2 à 5 % de tous les cancers du sein. En tant que tel, le CMS présente le pire pronostic par rapport aux autres types de cancer du sein et joue un rôle significatif dans la mortalité mondiale liée au cancer du sein [1]. Dans la base de données SEER de 1973 à 2015, il y avait moins de 10 000 cas de CMS aux États-Unis chaque année [2]. Cette malignité se caractérise par la présence histologique d'au moins deux types cellulaires, généralement des composants épithéliaux et mésenchymateux [3]. Le CMS est généralement un cancer du sein triple négatif (TNBC), ce qui signifie que la tumeur ne présente pas d'expression des récepteurs d'œstrogènes (RO), des récepteurs de progestérone (RP) et du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) [3]. Malheureusement, le CMS présente un pronostic plus sombre par rapport au cancers du sein triple négatif non métaplasique, avec un risque de récurrence deux fois plus élevé et une survie sans maladie et une survie globale (OS) plus courtes [4]. Le terme "carcinome métaplasique" a été publié pour la première fois par Huvos et ses collègues en 1973 [5]. En raison de sa nature rare et agressive, il y a eu de nombreuses limites dans la délimitation complète du paysage moléculaire et génétique du CMS. Cependant, un nombre croissant d'études de cas de CMS, une technologie améliorée dans la recherche et une sensibilisation accrue à cette rare néoplasie mammaire ont permis aux cliniciens et aux chercheurs de mieux comprendre la morphologie, le pronostic,

les altérations moléculaires et les options de traitement potentielles. L'objectif de cette revue est de fournir un aperçu du CMS, y compris ses caractéristiques cellulaires et moléculaires, son histopathologie, les options de traitement et les essais cliniques en cours.

2. ÉTUDE DE CAS:

Nos patients étaient jeunes avec un âge moyen de 39,8 ans (32-52 ans), 100% des patientes avaient des enfants dont 60% étaient paucipares, une patiente primipare soit 20% et une patiente multipare soit 20% ; 80% des patientes étaient toujours en activité génitale et 20% ménopausée.

Le motif de consultation était principalement une masse du sein droit dont 40% étaient classées T2 de la classification TNM 8^{ème} édition, 20% T3 (figure1) et 40% T4 (1 patiente T4b et une patiente T4c), l'évaluation du statut ganglionnaire ayant objectivé 60% N1 et 40% N0, toutes nos patientes étaient M0.



Figure 1 : Examen objectivant une masse du sein gauche classée cT3N1Mx

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une échomammographie qui était suspecte chez toutes les patientes dont 60% ACR4 et 40% ACR5.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur, revenant en faveur d'un carcinome métaplasique, l'étude immunohistochimique pratiquée chez toute nos patientes, avec un index de prolifération cellulaire relativement élevé chez toutes nos patientes >30%.

80% de nos patiente ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant sauf une seul patiente car le diagnostic a été posé sur une pièce de tumorectomie en dehors de notre structure ayant bénéficié d'un traitement chirurgical radical après réunion pluridisciplinaire RCP.

80% de nos patientes ont bénéficié d'une chirurgie mammaire type Patey, une patiente est toujours sous traitement néoadjuvant.

80% de nos patientes ont bénéficié d'un traitement adjuvant type chimiothérapie et radiothérapie, une patiente n'est toujours pas opérée (sous CMT néoadjuvante).

3. DISCUSSION

L'identification du cancer métaplasique du sein (CMS) a évolué au cours des deux dernières décennies depuis la reconnaissance officielle de ce sous-type par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [6].

Cliniquement, la plupart des patients atteints de CMS présentent une masse palpable bien circonscrite, et la présentation ressemble à un carcinome canalaire infiltrant.

Cependant, des études antérieures ont rapporté des tailles de tumeur plus importantes, supérieures à 5 cm, ce qui est associé à des résultats plus défavorables [7-9]. Une vaste étude de base de données nationale menée par Pezzi et al. a rapporté une proportion accrue de CMS chez les patients plus âgés, avec un âge moyen de 61,1 ans, et une prévalence plus élevée chez les patients afro-américains et hispaniques [9]. Dans notre cohorte d'étude, l'âge médian au moment du diagnostic était de 39,8 ans (32-52 ans), et la plupart des tumeurs ont été diagnostiquées au stade T4 et T2 selon la classification TNM 8^{ème} édition chez 40% chacune, suivie d'une patiente au stade T3 soit 20%.

Actuellement, le cancer métaplasique du sein (CMS) est classé en composants purement épithéliaux et en composants épithéliaux et mésenchymateux mixtes, selon la quatrième édition mise à jour de la classification de l'OMS pour les tumeurs du sein [10]. Il s'agit d'une tumeur hétérogène avec divers sous-types histologiques. Des études antérieures ont démontré des variations dans la prévalence des sous-types histologiques dans différentes populations ethniques. Le sous-type à cellules fusiformes ressemble à un sarcome de faible

grade, étant le sous-type histologique le plus courant chez les patients occidentaux et étant associé à un mauvais pronostic [11,12]. Le sous-type squameux était plus fréquent dans la population asiatique [4,8]. Cependant, Zhang et al. ont trouvé le sous-type histologique le plus courant du carcinome à cellules fusiformes (34%), suivi du sous-type squameux (31%) dans la population chinoise [13].

3.1. ORIGINE CELLULAIRE DU CMS

La clonalité et l'origine du CMS ont fait l'objet de débats pendant des années, et il existe au moins trois hypothèses pour expliquer pourquoi le CMS est une tumeur biphasique, signifiant la présence de composants sarcomateux et carcinomateux au sein de la même tumeur.

- La théorie de la collision suggère que les tissus carcinomateux et sarcomateux proviennent de cellules progénitrices distinctes [14],
- tandis que la théorie de l'origine monoclonale combinée suggère qu'une cellule progénitrice multipotente commune est responsable de donner naissance à la fois aux cellules sarcomateuses et carcinomateuses.
- La théorie de la conversion/métaplasie suggère que les composants sarcomateux proviennent du composant carcinomateux via un processus métaplasique.

Des preuves en faveur de la théorie métaplasique proviennent de données montrant que les composants épithéliaux et mésenchymateux de la tumeur présentent une expression positive de la cytokeratine, de la S-100 et de la vimentine [15]. De plus, il a également été suggéré que le CMS pourrait provenir de cellules myoépithéliales, étant donné que les tumeurs sont fréquemment positives pour des marqueurs myoépithéliaux tels que le CD10, la p63 et l'actine musculaire lisse [16].

3.2. L'ÉTUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE :

Le CMS est connu pour sa croissance tumorale rapide et une tendance accrue à la récurrence [6,17].

Typiquement, les tumeurs présentent un grade nucléaire élevé et se caractérisent par l'absence d'expression des récepteurs d'œstrogènes (ER), des récepteurs de progestérone (PR) et du récepteur HER2/neu [10,18,19].

De plus, le pronostic du cancer du sein métaplasique triple négatif est plus sombre comparé au cancer du sein triple négatif non métaplasique [20].

Dans notre étude, toutes nos patientes avaient un cancer du sein métaplasique triple négatif.

3.3. LE RÔLE DE LA THÉRAPIE SYSTÉMIQUE

Il est probable que le CMS se présente avec une maladie localement avancée et un pronostic plus sombre par rapport au cancer du sein triple négatif (TNBC).

Les protocoles actuels de prise en charge du CMS suivent les mêmes directives que celles du TNBC, cependant le CMS répond mal à la plupart des chimiothérapies systémiques et présente des résultats cliniques plus défavorables que le TNBC [21-23].

Chen et al. ont examiné 46 cas de CMS et ont constaté que les taux de réponse partielle pour les patients atteints de CMS recevant une chimiothérapie néoadjuvante et une chimiothérapie de première ligne étaient respectivement de 18,2% et 8,3% [21]. Aucun des patients n'a répondu aux traitements à base d'anthracycline, de cyclophosphamide et de vinorelbine, mais une petite cohorte de patients atteints de CMS a présenté une réponse partielle à une thérapie à base de taxane.

Aydiner et ses collègues ont réalisé une étude observationnelle évaluant la survie et la réponse au traitement de 54 patients atteints de CMS et 51 patients atteints de TNBC [46]. L'étude a montré que les patients atteints de CMS avaient une réponse diminuée à la chimiothérapie néoadjuvante (anthracycline et thérapie à base de taxane) par rapport aux patients atteints de TNBC (12,5% vs 75%) et qu'aucun des patients atteints de CMS n'a obtenu une réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante.

Par rapport au TNBC, le CMS tend à se présenter avec une taille de tumeur primaire plus importante, moins d'implication nodale, un grade histologique plus élevé, une hétérogénéité, ainsi qu'une surexpression de p53 et Ki-67 [23].

Ces caractéristiques peuvent contribuer à expliquer pourquoi le CMS est plus chimiorésistant que le TNBC. Malgré de nombreuses études suggérant que le CMS est plus chimiorésistant que le TNBC, il existe un sous-groupe de patients atteints de CMS qui peuvent bénéficier d'une thérapie systémique. Schroeder et ses collègues ont réalisé une étude rétrospective sur une cohorte d'étude de patients atteints de CMS à partir de la base de données du programme de Surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) [24]. La cohorte d'étude comprenait 1516 patients diagnostiqués avec CMS et 220 375 patients atteints de carcinome canalaire infiltrant (CCI). Parmi les cas de CMS examinés, 64,1% étaient des TNBC, 5,2% étaient HER2+, et 23,0% étaient des cancers du sein HER2-/HR+. La survie à 3 ans pour les cas de CMS HER2+ était significativement plus élevée que pour le CMS triple négatif ou HR+ (91,8% vs 75,4% vs 77,1%, $p = 0,025$).

3.4. LA RADIOTHÉRAPIE

Il existe peu d'études et de directives sur l'utilisation de la thérapie par rayonnement (RT) en adjuvant pour le CMS, et malheureusement, les études publiées portent généralement sur des cohortes de patients de taille limitée.

Tseng et Martinez ont réalisé une étude rétrospective dans laquelle ils ont examiné une cohorte de patients atteints de CMS traités de 1998 à 2006 (base de données SEER) et ont constaté que la RT améliorait la survie globale des patients

atteints de CMS après une tumorectomie ou une mastectomie [25], à noter que dans notre série toutes nos patientes opérées ont été adressées en radiothérapie.

Une série de cas portant sur 18 patients atteints de CMS a montré que les patients ayant subi une RT postopératoire avaient une survie globale plus longue que ceux qui n'avaient pas reçu de RT [26].

Une étude de cohorte rétrospective menée par Li et ses collègues en 2019 a examiné 2267 patients diagnostiqués avec CMS entre 1998 et 2015 à partir de la base de données SEER et a constaté que les patients atteints de CMS qui avaient reçu une RT présentaient une meilleure survie globale et une meilleure survie spécifique au cancer du sein par rapport à ceux qui n'avaient pas été traités par RT, et cet effet était particulièrement observé chez les patients avec de grandes tumeurs et les patients âgés [27].

Cependant, ces études doivent être interprétées avec prudence car ce sont soit des études rétrospectives, soit les études présentent une petite taille d'échantillon. Pour obtenir une compréhension plus approfondie de la manière dont la RT peut réellement bénéficier aux patients atteints de CMS en situation adjuvante, il serait utile de mener des études prospectives avec des tailles d'échantillon suffisantes et de développer des directives normalisées pour la RT.

4. CONCLUSION

Malgré la rareté du CMS, il existe des mécanismes moléculaires bien établis de ce sous-type agressif et chimiorésistant, fréquemment triple négatif.

En plus des traitements standard, cibler ces altérations moléculaires, que ce soit en monothérapie ou en combinaison, est justifié pour améliorer le pronostic sombre de ces patients.

Des stratégies innovantes visant les voies PI3K et NOS, ainsi que l'immunothérapie et la radiothérapie, devraient être testées en tant que thérapies rationnelles chez les patients atteints de CMS.

5. REFERENCES

- [1] Lakhani SR EI, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ WHO classification of tumours of the breast, vol. 4, 4th edn. Geneva, Switzerland WHO Press 2012.
- [2] Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). : SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. In. Bethesda: National Cancer Institute.
- [3] Weigelt B, Eberle C, Cowell CF, Ng CK, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):147-8.
- [4] Nelson RA, Guye ML, Luu T, Lai LL. Survival outcomes of metaplastic breast cancer patients: results from a US population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):24-31.

- [5] Huvos AG, Lucas JC Jr, Foote FW Jr. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cancer. *N Y State J Med.* 1973;73(9):1078–82.
- [6] Metaplastic breast cancer: clinical overview and molecular aberrations for potential targeted therapy. Abouharb S, Moulder S. *Curr Oncol Rep.* 2015;17:431.
- [7] The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the breast (MCB)--a case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. Lai HW, Tseng LM, Chang TW, et al. *Breast.* 2013;22:968–973.
- [8] Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. Song Y, Liu X, Zhang G, et al. *World J Surg Oncol.* 2013;11:129.
- [9] Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, Franko J, Klimberg VS, Bland K. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:166–173.
- [10] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. Lyon, France: World Health Organization; 2012. WHO classification of tumours of the breast who classification of tumours, 4th edition, volume 4.
- [11] Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. Rakha EA, Tan PH, Varga Z, et al. *Br J Cancer.* 2015;112:283–289.
- [12] Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. *Exp Hematol Oncol.* 2013;2:31.
- [13] Clinicopathological features and prognosis of metaplastic breast carcinoma: experience of a major Chinese Cancer Center. Zhang Y, Lv F, Yang Y, et al. *PLoS One.* 2015;10:0.
- [14] Schwartz TL, Mogal H, Papageorgiou C, Veerapong J, Hsueh EC. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol.* 2013;2(1):31.
- [15] Chhieng C, Cranor M, Lesser ME, Rosen PP. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(2):188–94.
- [16] Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, Denk H, Moinfar F. Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation?: immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(3):347–53.
- [17] Metaplastic carcinoma of the breast. McKinnon E, Xiao P. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:819–822.
- [18] Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. *J Clin Pathol.* 2006;59:1079–1083.
- [19] Predictive factors on outcomes in metaplastic breast cancer. Leyrer CM, Berriochoa CA, Agrawal S, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:499–504.
- [20] The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. Bae SY, Lee SK, Koo MY, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:471–478
- [21] Chen IC, Lin CH, Huang CS, Lien HC, Hsu C, Kuo WH, Lu YS, Cheng AL. Lack of efficacy to systemic chemotherapy for treatment of metaplastic carcinoma of the breast in the modern era. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):345–51.
- [22] Invasive Breast Cancer (Version 3.2020) [<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/breast-invasive-patient.pdf>].
- [23] Jung SY, Kim HY, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, Kwon Y, Kim EA, Ko KL, Shin KH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):627–37.
- [24] Schroeder MC, Rastogi P, Geyer CE Jr, Miller LD, Thomas A. Early and locally advanced metaplastic breast cancer: presentation and survival by receptor status in surveillance, epidemiology, and end results (SEER) 2010-2014. *Oncologist.* 2018;23(4):481–8.
- [25] Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: to radiate or not to radiate? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(1):94–103.
- [26] Nowara E, Drosik A, Samborska-Plewicka M, Nowara EM, Stanek-Widera A. Metaplastic breast carcinomas - analysis of prognostic factors in a case series. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18(2):116–9.
- [27] Li Y, Chen M, Pardini B, Dragomir MP, Lucci A, Calin GA. The role of radiotherapy in metaplastic breast cancer: a propensity score-matched analysis of the SEER database. *J Transl Med.* 2019;17(1):318.