

CARCINOMAS MUCINOSOS PUROS

Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

**Jorge Piccolini,* Claudio Lorusso,* Roberto Orti,* Héctor Guixá,*
Francisco Corrao,* Florencia Ilzarbe,* Karina Pesce,*
Carola Allemand,* Alejandra Wernicke,** Mariana Castro Barba *****

RESUMEN

Objetivo

Determinar las características clínico-patológicas de las pacientes tratadas por carcinoma mucinoso puro (CMP) de mama en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Material y método

Análisis retrospectivo de todas las pacientes tratadas por CMP de mama, desde enero de 2001 a diciembre de 2010.

Resultados

Se registraron 56 casos de carcinomas mucinosos de mama, de los cuales 64,5% (36/56) fueron puros. La media de edad al diagnóstico fue de 67 años. En el 86,1% (31/36) de las pacientes se realizó tratamiento quirúrgico conservador. Las características anatomopatológicas más frecuentes fueron: tamaño tumoral medio de 2 cm, bajo grado histológico y estado de receptores hormonales positivo. Con un seguimiento de 41 meses no se observaron recurrencias locales/regionales ni a distancia.

Conclusiones

Los CMP de mama son una entidad poco frecuente, donde el compromiso metastásico de los ganglios axilares no es habitual. Se asocian a baja tasa de recurrencia local/regional y a distancia.

Palabras clave

Carcinoma mucinoso. Tratamiento. Estadificación axilar.

SUMMARY

Objective

To determine the clinical and pathological characteristics of patients presenting with pure mucinous breast cancer, treated at the Hospital Italiano in Buenos Aires.

Material and methods

Retrospective descriptive analysis of all patients treated for pure mucinous breast cancer between January 2001 and December 2010.

* Servicio Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

** Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

*** Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correo electrónico para el Dr. Jorge Piccolini: jorge.piccolini@hospitalitaliano.org.ar

Results

We documented 56 cases of mucinous breast carcinoma, of which 64.5% (36/56) were pure. The mean age at diagnosis was 67 years. In 86.1% (31/36) of cases, conservative surgical therapy was performed. The pathological characteristics most frequently described were: a mean tumor size below 2 cm, low histological grade, and positive hormone receptor status. No locoregional recurrences or distant site metastases were documented after 41 months of follow-up.

Conclusion

Pure mucinous breast cancer is an infrequent type of carcinoma. Metastatic axillary node compromise is rare. They are associated with a low rate of locoregional recurrence and distant site metastases.

Key words

Mucinous carcinoma, Axillary staging, Treatment.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas mucinosos de mama representan un tipo histológico poco habitual cuya frecuencia varía entre 1-6% en las distintas series.¹ Clásicamente se divide a dichos tumores en carcinomas mucinosos puros (CMP) y mixtos (CMM). Se denomina CMP cuando la totalidad de las células neoplásicas están rodeadas de mucina. En contrapartida, el CMM tiene parte del carcinoma invasor compuesto por elementos sólidos sin presencia de moco.² Esta diferenciación en subtipos tiene importancia clínica, puesto que los CMP tienen mejor pronóstico.³

Al tratarse de neoplasias infrecuentes, los trabajos publicados generalmente tienen pequeño tamaño muestral y corto tiempo de seguimiento. Esto lleva a que las guías utilizadas para su manejo se elaboren a partir de trabajos retrospectivos y que se utilicen datos extrapolados del tratamiento de otros subtipos histológicos. Es así como algunos autores cuestionan la utilidad de la estadificación quirúrgica de la axila en los CMP y la necesidad de terapia adyuvante sistémica luego del tratamiento primario.⁴⁻⁶

Este trabajo tiene por objetivo determinar las características clínico-patológicas de las pacientes tratadas por CMP en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron retrospectivamente los registros de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama, tratadas en forma consecutiva en el Hospital Italiano de Buenos Aires desde enero de 2001 a diciembre de 2010.

Se recolectó la siguiente información: edad al diagnóstico, tratamiento quirúrgico realizado, tamaño tumoral histológico, grado histológico, estado de receptores de estrógeno (RE), receptores de progestágeno (RP), HER2, realización de quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia. Se analizó también la presencia de recurrencia local/regional y a distancia.

Los tumores se clasificaron con relación a su tamaño histológico en cuatro grupos (acorde a clasificación TNM, AJCC 7ª edición): menores a 0,5 cm, 0,5-1,0 cm, 1-2 cm, 2-5 cm.

El procesamiento anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó de la siguiente manera: el material remitido fue fijado en formol, incluido en parafina según procesamiento de rutina. Se realizaron cortes histológicos (4 µm) que se colorearon con H&E. Para la evaluación de la inmunoreacción de los RE y RP, se consideraron positivos los casos con tinción nuclear en más del 1% de las células neoplásicas. La eva-

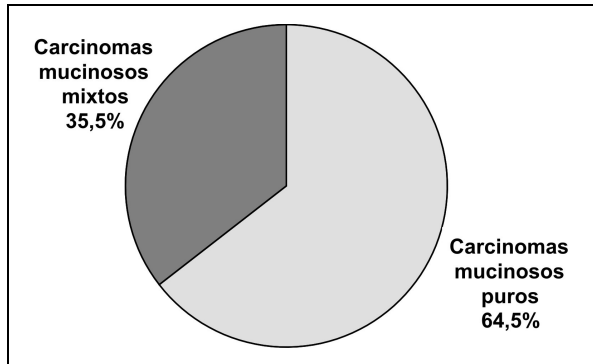


Figura 1

luación del HER2 se realizó de forma semicuantitativa y el marcaje se clasificó según la guía para el uso del HercepTest, propuesta por DAKO y aceptada por la FDA.⁷

Se consideró CMP a aquellos tumores donde la totalidad de las células neoplásicas estaban rodeadas de mucina, excluyendo del análisis los CMM.²

RESULTADOS

Se registraron 56 casos de carcinomas mucinosos en el período analizado. El 64,5% (36/56) de los tumores fueron puros mientras que el 35,5% (20/36) fueron mixtos (Figura 1). Para los fines de este trabajo se excluyeron los CMM y sólo se analizaron los CMP.

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 67 años, con un rango de 31 a 91 años.

En la Tabla I se analiza en detalle el tipo de

intervención quirúrgica efectuada. Se realizó tratamiento quirúrgico conservador en el 86,1% (31/36) de los casos, mientras que en el 11,1% (4/36) el tratamiento fue radical (mastectomía). En un caso no se realizó intervención alguna por tratarse de una paciente de 91 años con múltiples comorbilidades, realizando el diagnóstico mediante punción histológica.

En el subgrupo de pacientes tratadas en forma conservadora, se realizó cuantrectomía como único procedimiento en 25,8% (8/31), cuantrectomía con biopsia de ganglio centinela en el 58,0% (18/31) y cuantrectomía con vaciamiento axilar en 16,2% (5/31).

En el subgrupo de tratamiento radical, se realizó mastectomía radical modificada en 3 pacientes y mastectomía con biopsia de ganglio centinela en 1 paciente.

En la Tabla II se describen las características anatomopatológicas de las pacientes con diagnóstico de CMP. El tamaño tumoral más frecuentemente observado fue entre 2-5 cm en el 40,0% (14/35) de los casos, seguido por tumores de 1-2 cm en el 31,5% (11/35). Con respecto al grado histológico, predominaron los tumores con grado I (68,5%). El estado de receptores hormonales fue: 91,7% (33/36) RE/RP positivos; el 5,6% (2/36) RE positivo y RP negativo; y 2,7% (1/36) con RE/RP negativo. En ningún caso se expresó HER2.

La estadificación quirúrgica de la axila se analiza en la Figura 2. Se realizó alguna intervención axilar (biopsia de ganglio centinela o vaciamiento ganglionar axilar) en el 75% de los

Tratamiento conservador	86,1% (31/36)
Cuantrectomía	25,8% (8/31)
Cuantrectomía más biopsia del ganglio centinela	58,1% (18/31)
Cuantrectomía más vaciamiento axilar	16,2% (5/31)
Tratamiento radical	11,1% (4/36)
Mastectomía más biopsia del ganglio centinela	25,0% (1/4)
Mastectomía radical modificada	75,0% (3/4)

Tabla I. Tratamiento quirúrgico realizado.

Característica anatomopatológica	%	n
Tamaño tumoral		
<0,5 cm	8,5%	3/35
0,5-1,0 cm	20,0%	7/35
1-2 cm	31,5%	11/35
2-5 cm	40,0%	14/35
Grado histológico		
G I	68,5%	24/35
G II	28,5%	10/35
G III	3,0%	1/35
Receptores hormonales		
RE+/RP+	91,7%	33/36
RE+/RP-	5,6%	2/36
RE-/RP-	2,7%	1/36

Tabla II. Características histológicas de los CMP.

casos (27/36), observándose compromiso metastásico en 2 pacientes (2/27). En los 9 (25%) casos restantes no se realizó la misma.

Se indicó radioterapia en el 80,6% (25/31) de las pacientes con tratamiento conservador, mientras que en un solo caso del subgrupo radical se indicó radioterapia del lecho operatorio. Cinco pacientes (13,8%) realizaron quimioterapia adyuvante. El tratamiento hormonal adyuvante se indicó en 33/36 (91,6%).

Se evaluó la presencia de recurrencia local/regional y a distancia en 29/36 (80,5%) pacientes. Con una media de seguimiento de 41 meses (rango 7-104 meses), no se observaron recaídas locales/regionales ni a distancia.

DISCUSIÓN

Los carcinomas mucinosos son un tipo histológico poco frecuente cuya incidencia varía del 1-6%, según las series y los criterios histológicos utilizados.¹

La edad promedio de nuestras pacientes al momento del diagnóstico fue de 67 años, lo que coincide con la literatura publicada.^{1,8}

Las características histopatológicas descritas previamente son similares a las publicadas por otros autores: tamaño tumoral promedio de

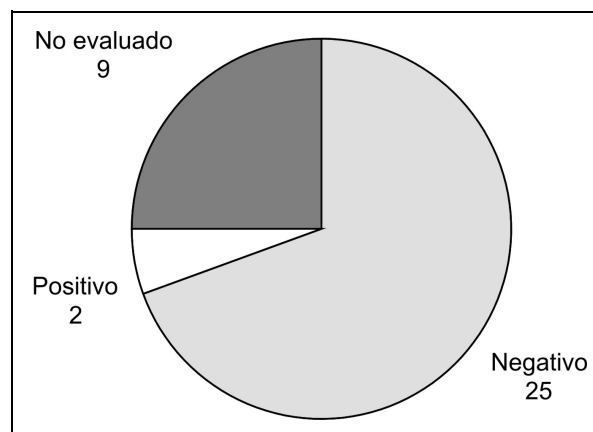


Figura 2. Estadificación quirúrgica axilar.

2 cm, bajo grado histológico y alta expresión de receptores hormonales.^{3,9}

En general se presentan al momento del diagnóstico como nódulo palpable, aunque el porcentaje de lesiones no palpables se encuentra en aumento, posiblemente consecuencia de las estrategias de tamización y de los avances imagenológicos.^{10,11}

Sabemos que el porcentaje de pacientes con CMP de mama que tienen compromiso metastásico de los ganglios axilares es bajo, entre el 2-14% según lo publicado.^{6,13-15} En nuestro trabajo el 7,5% (2/27) de las pacientes que realizaron estadificación axilar, tuvieron compromiso metastásico de la misma. Al comparar este resultado con el resto de la evidencia, hay que tener en cuenta que nosotros utilizamos un criterio muy estricto a la hora de definir los CMP. Posiblemente el porcentaje fuese mayor si hubiésemos utilizado un criterio menos estricto para diferenciarlos de los CMM.

Con respecto a la estadificación quirúrgica de la axila, algunos autores han propuesto no realizarla, mientras que otros se basan en el tamaño tumoral para decidir su ejecución (mayor a 1 cm.).^{4,5} En nuestra serie, 9 pacientes no realizaron estadificación axilar por tratarse de mujeres añosas con comorbilidades. La edad promedio de las mismas fue 79 años (rango 71-91 años). No se observó ninguna recaída en este

subgrupo Si bien la evidencia todavía es controvertida, posiblemente en un futuro pueda obviarse en determinadas circunstancias.

Dado el pronóstico más favorable, algunos autores se plantean omitir la radioterapia luego del tratamiento quirúrgico conservador.⁶ Al menos tres estudios han investigado la tasa de recurrencia local/regional posterior al tratamiento conservador con radioterapia, no observándose diferencias significativas para los distintos subtipos histológicos.¹⁶⁻¹⁸ Aún la evidencia es insuficiente para no realizar dicha instancia terapéutica.¹²

Al momento de indicar terapia sistémica adyuvante en los llamados “tipos histológicos favorables” (mucinoso y tubular) las guías de manejo del cáncer de mama de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se basan en el tamaño tumoral y en el estado de los ganglios axilares. Sin embargo, hacen referencia a la falta de datos provenientes de estudios prospectivos.¹⁹ En este punto creemos conveniente remarcar que Komenaka y col. postulan que el tamaño tumoral de los carcinomas mucinosos está dado en parte por el volumen de la mucina, perdiendo valor pronóstico.¹

En nuestro trabajo no encontramos recurrencias locales/regionales ni a distancia, luego de una media de seguimiento de 41 meses. Si bien es cierto que a fines de pronóstico pueda ser considerado poco tiempo, es coincidente con la literatura internacional. Al respecto, Di Saverio y col., luego de analizar retrospectivamente 11.400 casos de CMP, concluyen que el comportamiento es menos agresivo que el de los carcinomas ductales invasores, con un pronóstico y sobrevida global superiores, diferencia que se mantiene luego de 20 años.^{3,9}

Remarcamos entonces la importancia de diferenciar los carcinomas mucinosos en sus formas puras y mixtas, ya que en el último caso tanto las características clínicas como el pronóstico se asemejan más al carcinoma ductal no específico (NOS).

CONCLUSIÓN

Los CMP de mama son una entidad poco frecuente. En nuestra casuística se presentan en mujeres en posmenopausia con una media de 67 años. Desde el punto de vista histopatológico suelen tener un tamaño tumoral medio de 1,5 a 2,0 cm, con bajo grado histológico y alta expresión de receptores hormonales. Según lo expuesto en la evidencia científica disponible, se trataría de un subtipo histológico de buen pronóstico, con bajo riesgo de recurrencia local/regional y a distancia.

REFERENCIAS

1. Komenaka IK, El-Tamer MB, Troxel A, et al. Pure mucinous carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2004; 187: 528-532.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization: Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lion: IARC press, 2003; p.30.
3. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 541-547.
4. Paramo JC, Wilson C, Velarde D, Giraldo J, RJ, Mesko TW. Pure mucinous carcinoma of the breast: is axillary staging necessary? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 161-164.
5. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg* 2008; 196: 549-551.
6. Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JP, Lampejo O. Mucoïd breast carcinomas: histology and prognosis. *Br J Cancer* 1997; 75: 1061-1065.
7. 2002 Dako Herceptest. A manual for interpretation. Available at: <http://www.pri.dako.com/herceptestmanual.pdf>
8. Ranade A, Batra R, Sandhu G, Chitale RA, Balderacchi J. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol* 2010; 63: 1043-7.
9. Park S, Koo J, Kim JH, Yang WI, Park BW, Lee KS. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in Korea: comparison with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 361-368.

10. Wilson TE, Helvie MA, Oberman HA, Joynt LK. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 285-289.
11. Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Mucinous (colloid) breast cancer: clinical and mammographic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1077-1079.
12. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Enfermedades de la mama. 4ª ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010; pp.382-383.
13. Rasmussen BB, Rose C, Christensen IB. Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 155-160.
14. Lam WWM, Chu WCW, Tse GM, Ma TK. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR* 2004; 182: 1069-1074.
15. Anan K, Mitsuyama S, Tamae K. Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 459-63.
16. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, Yeh IT, Schultz DJ. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 941-947.
17. Haffty BG, Perrotta PL, Ward BE, et al. Conservatively treated breast cancer: outcome by histologic subtype. *Breast J* 1997; 3: 7-14.
18. Kurtz JM, Jaquemier J, Torhorst J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 1630-1635.
19. 2011 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

DEBATE

Dr. Etkin: Lo felicito por el trabajo. Lo mío no es una pregunta sino un pedido de aclaración. Cuando hacemos mención a una mastectomía radical con ganglio centinela, una mastectomía radical no lleva centinela.

Dr. Piccolini: Exactamente.

Dr. Etkin: Quiere decir que en este caso es una mastectomía simple que se puede resolver con ganglio centinela.

Dr. Piccolini: En realidad lo que quisimos expresar es que en un grupo habíamos hecho tratamiento conservador y en otro grupo no habíamos hecho tratamiento conservador.

Dr. Etkin: Es decir, radical con mastectomía simple con ganglio centinela.

Dr. Piccolini: Tiene razón. En realidad era para diferenciar el hecho de conservador o no conservador.

Dr. Uriburu: Mencionaba al inicio que dado el buen pronóstico o buen comportamiento había tendencia a hacer tratamiento de la axila. Mencionó un 7,5% de compromisos axilares en los casos que se estudiaron. La pregunta es ¿hicieron un subanálisis, por ejemplo, del tamaño tumoral? ¿A qué tamaño tumoral correspondió ese subgrupo de axilas positivas?

Dr. Piccolini: No se incluyó; en realidad, son tumores mayores a 2 cm. La literatura dice que en la mayoría de los trabajos no encuentran una correlación entre tamaño tumoral y el compromiso de los ganglios axilares, puesto que el componente mucinoso hace que sean tumores grandes por la mucina, no por el tumor en sí. La mayoría de los trabajos no encuentran una correlación entre tamaño tumoral y compromiso axilar; sin embargo, es muy pequeño. De las 2 pacientes que tuvieron compromiso axilar, no me animaría a decir que es por el tamaño. Otros autores plantean que en los tumores mucinosos menores a 1 cm, no distinguiendo puros o mixtos, no estudiar la axila o diferir el estudio de la axila. Pareciera que no hay una relación tan directa con el tamaño tumoral.