

## CARCINOMA MUCINOSO DE MAMA ESTUDIO RETROSPECTIVO

Apás Pérez de Nucci Pablo Agustín,\* Cohen Imach Guillermo,\* Gómez Alba Lorena,\*\*  
Japaze Hugo,\*\* Manfredi María Carolina.\*\*\*

---

### RESUMEN

#### Objetivo

Describir las características histopatológicas de presentación de los carcinomas mucinosos de mama de un centro de referencia anatomopatológico de la provincia de Tucumán.

#### Material y métodos

Evaluación retrospectiva de los casos con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama desde el punto de vista descriptivo y comparando los subtipos mixtos y puros de la cohorte.

#### Resultados

Se analizaron 54 casos de carcinoma mucinoso, 21 casos fueron puros y 33 mixtos. La media de edad al diagnóstico fue de 60,6 años, sin diferencias entre los dos subtipos. Se realizó tratamiento conservador en el 60% de los casos. En la anatomopatología predominaron los tumores de 2 a 5 cm, con tumores predominantemente del tipo luminal A, y hubo diferencias estadísticas a favor de una mayor frecuencia de bajo grado tumoral, menor invasión vascular y bordes tumorales circunscriptos en las formas puras.

#### Conclusiones

Los carcinomas mucinosos son una entidad infrecuente, en general de características anatomopatológicas poco agresivas, en especial en las formas puras. Criterios de diagnóstico unificados permitirían conocer mejor sus características.

#### Palabras clave

Carcinoma mucinoso. Puros. Mixtos. Características anatomopatológicas.

### SUMMARY

#### Objective

To describe the pathological characteristics at diagnosis of mucinous breast cancer from a reference center of pathology in the province of Tucuman.

#### Material and methods

Retrospective analysis of diagnosis of mucinous breast cancer from a descriptive point of view and comparing de mixed and pure subtypes.

---

\* Servicio de Ginecología, Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán.

\*\* Pat Lab, Patología, Tucumán.

\*\*\* Cemep (Clínica de Especialidades Médicas Privada).

Correo electrónico del Dr. Apás Pérez de Nucci Pablo Agustín: agustinapas@gmail.com

**Results**

Fifty four cases of mucinous breast cancer have been analyzed, 21 were pure and there were 33 mixed forms. The mean age at diagnosis was 60.6 years, without differences between the subtypes. In 60% of the cases conservative surgical therapy was performed. The most frequent pathological characteristics were, tumor size between 2 and 5 cm, luminal A type tumors, and the pure tumors were most frequently of low grade, of lesser frequency of vascular invasion, and circumscribed tumoral borders, with statically differences against the mixed subtypes.

**Conclusion**

Mucinous breast cancer is an infrequent type of carcinoma, most frequently with indolent pathological features, especially in the pure subtypes. Unified diagnostic criteria will allow a better knowledge of their characteristics.

**Key words**

Mucinous carcinoma. Pure. Mixed. Pathological characteristics

## INTRODUCCIÓN

A pesar que los registros históricos respecto al carcinoma mucinoso datan del año 1826, este tipo ha permanecido como un hallazgo patológico infrecuente con una incidencia baja que varía generalmente entre el 1% y 6% de todas las formas histológicas de cáncer de mama.<sup>1-3</sup>

La presencia de mucina en una pieza de carcinoma mamario fue, inicialmente, el criterio único para considerar a la misma como un carcinoma mucinoso. Posteriormente, publicaciones abocadas a este tema permitieron considerar la existencia de diferencias de pronóstico entre los tipos de carcinomas mucinosos que debían ser mejor caracterizadas, ya que revisiones de esta patología comenzaron a demostrar un pronóstico extremadamente bueno, mientras otros resultados opuestas.<sup>1</sup> A partir de este hecho, Lee y colaboradores permitieron caracterizar a los carcinomas mucinosos en dos subtipos, las lesiones puramente mucinosas, que demostraron un pronóstico predominantemente mejor que aquellas compuestas por mucina en conjunto con otras formas histológicas denominadas mixtas o también conocidos como carcinomas ductales invasivos con componente mucinoso, los cuales en general acarrear un pronóstico marcado por su componente no mucinoso.<sup>1,4,5</sup> De todas ma-

neras, en la actualidad no se encuentran claramente definidos puntos de corte estandarizados para definir uno u otro subtipo.<sup>3</sup>

La presente hipótesis de pronóstico respecto de este subtipo histológico, no sufrió grandes modificaciones a lo largo del tiempo, ya que los carcinomas mucinosos puros han demostrado en general desde la histología, ser lesiones bien a semidiferenciadas, siendo infrecuentes los tumores pobremente diferenciados, una tendencia a baja expresión positiva axilar, incluso en lesiones de gran tamaño tumoral, lo cual suele ser frecuente como consecuencia de su lento crecimiento.<sup>4,5</sup> Otro dato característico es la alta frecuencia de expresión positiva de los receptores hormonales, bajos índices de proliferación y menos del 5% de carácter positivo de HER2/neu.<sup>4,5</sup> Por otro lado, el mismo no tendría las extensas alteraciones genómicas encontradas en variantes más frecuentes de cáncer de mama, teniendo menos inestabilidad genética, lo que incluso llevó a plantear la posibilidad de que éste no sea sólo una variante histológica, sino una entidad molecular diferente del carcinoma ductal.<sup>6,7</sup>

Además, existen datos de excelentes resultados en términos de recurrencia y sobrevida específicas, siendo infrecuente el hallazgo de compromiso axilar en las formas puras, lo que ronda el 2% al 14% de casos.<sup>1,5,8,9</sup> Es importante des-

taçar que el compromiso axilar aparenta ser el único elemento que impactaría negativamente en el pronóstico de estas pacientes.<sup>5,9</sup> Estos hallazgos han quedado de alguna manera remarcados por los datos provenientes de una revisión retrospectiva de base poblacional de más de 11.000 casos que confirmaron una baja tasa de compromiso axilar (12%) y excelente supervivencia a 20 años de seguimiento (81%), si lo comparamos, por ejemplo, con casos de carcinoma ductal NOS de la misma serie que exhibieron tasas de compromiso axilar y supervivencia de 36% y 65% respectivamente.<sup>5</sup>

Todo esto ha permitido que algunos investigadores incluso planteen la posibilidad de ofrecer a estas pacientes opciones de manejo menos agresivas en término de tratamiento adyuvante y disección axilar luego del tratamiento primario.<sup>8,10,11</sup>

Como consecuencia de la baja incidencia y la falta de una definición estándar que permita subdividir a estos dos subtipos, existen limitaciones al momento de comparar o combinar datos de diferentes estudios. En general, la clasificación de la histología mucinosa y la distinción entre los dos subgrupos está basada en la cuantificación celular, considerándose mucinosas aquellas neoplasias con al menos un 50% de componente mucinoso en la lesión.<sup>5</sup> El tipo puro consiste en tumor constituido exclusivamente por células con producción extracelular de mucina, mientras que las formas mixtas además presentan sectores con componente de epitelio ductal u otras histologías sin producción de mucina en diferentes proporciones.<sup>5,12</sup> Como ya se mencionó, no ha sido claramente establecido un porcentaje precisamente definido del componente mucinoso para separar estos dos subgrupos.<sup>5</sup>

El significado pronóstico de los hallazgos clínico-patológicos comúnmente utilizados en carcinoma ductal, no está claramente establecido para este subtipo y a su vez las sugerencias acerca de la mejor opción terapéutica en términos

de control local y sistémico, se construyen a partir de datos de trabajos retrospectivos o son extrapoladas de recomendaciones hechas para el carcinoma intraductal, sin un claro proceso de validación para este subtipo.<sup>5,10</sup>

A continuación presentamos una revisión retrospectiva de 54 casos consecutivos de carcinoma mucinoso de mama diagnosticados en un centro de referencia de anatomía patológica de la provincia de Tucumán. El objetivo del presente trabajo fue hacer un análisis descriptivo de los casos y secundariamente analizar las diferencias observadas desde lo anatomopatológico, entre los tipos puros y mixtos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación retrospectiva de todos los casos de diagnóstico de carcinoma de mama con componente mucinoso de uno de los centros anatomopatológicos de referencia de la provincia de Tucumán, mediante la revisión de protocolos anatomopatológicos por un período de 20 años (1993-2013). Para el análisis se consideró carcinoma mucinoso a aquellos tumores donde la neoplasia se caracterizó por pequeños acúmulos de células neoplásicas monomorfas flotando en grandes cantidades de mucina,

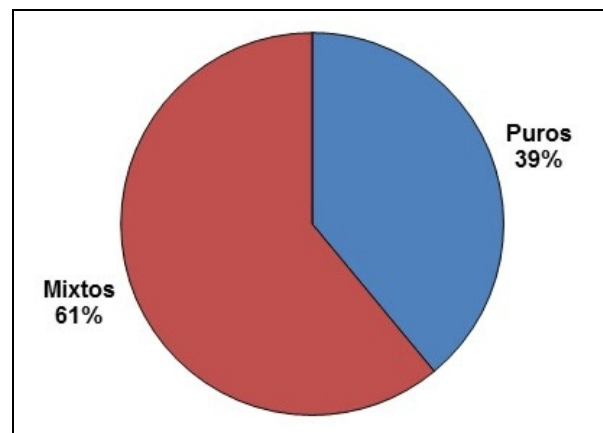
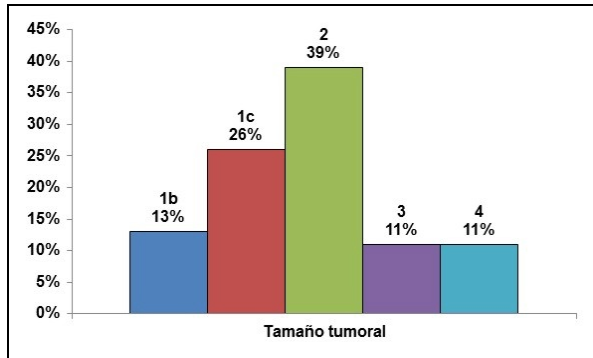


Figura 1. Porcentaje de tumores puros y mixtos de la población en estudio.



**Figura 2.** Distribución del tamaño tumoral de la población en estudio.

que representan a más del 50% del carcinoma, el mismo se considera puro cuando el 90% del tumor tiene los criterios diagnósticos del carcinoma mucinoso y mixto cuando el mismo está constituido además por otro tipo histológico en más del 10% de la lesión.<sup>22</sup>

Se realizó una evaluación de las características anatomopatológicas de los tumores, contemplando la información respecto de las siguientes variables: edad de las pacientes, tamaño tumoral, características de los bordes tumorales, grado histológico, nuclear, diferenciación e índice mitótico, presencia de invasión vascular. Por otro lado, también se evaluó el estado de los márgenes en las pacientes sometidas a cirugía conservadora. Posteriormente se evaluó la presencia o no de compromiso axilar. Finalmente, para aquellos casos donde estaba disponible el dato, se evaluó la inmunohistoquímica (IHQ).

Los tumores se clasificaron con relación a su tamaño histológico en cuatro grupos acorde a clasificación TNM, AJCC 7<sup>a</sup> edición.<sup>13</sup> Los bordes tumorales fueron clasificados en dos tipos, circunscriptos o infiltrantes en base al criterio anatomopatológico; para la evaluación del grado histológico se realizó el cálculo acorde a los lineamientos establecidos por el AJCC 7<sup>a</sup> edición y score de Bloom y Richardson, modificado por Elston y Ellis, que consiste en la suma de la graduación obtenida por las categorías diferenciación, grado nuclear e índice mitótico, las cua-

les también fueron evaluadas de manera individual.<sup>13</sup> Se consideró margen negativo a aquellos casos donde se ha logrado un margen de resección anatomopatológico libre de enfermedad.<sup>14</sup> El compromiso axilar fue considerado positivo en aquellos casos donde se encontró compromiso axilar metastásico por la neoplasia mamaria primaria en ganglio linfático axilar y negativo donde la evaluación no demostró evidencia del mismo.

El procesamiento de inmunohistoquímica se realizó por técnica automatizada con Sistema Ventana Benchmark. El sistema de detección fue *ultraview* (Ventana) y revelado con DAB. Se utilizaron testigos de antigenicidad conocida. Se realizó determinación con anticuerpos monoclonales para receptores de estrógeno (SP1 Ventana), receptores progesterona (1E2 Ventana), HER2/neu (4B5 Ventana) y Ki67 (30-9 Ventana), y se clasificó a los tumores de acuerdo a su tipo molecular, en concordancia con los criterios establecidos por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Americanos.<sup>15</sup>

En una primera instancia se realizó una evaluación descriptiva de todos los tumores incluidos en la cohorte en estudio, para luego realizar una evaluación comparativa en busca de diferencias en las características de presentación anatomopatológicas entre los carcinomas mucinosos puros y los mixtos.

Respecto al análisis estadístico de los datos, el mismo fue realizado utilizando el software para análisis estadístico SPSS 19.0 (SPSS Inc. Chicago. IL.). Se utilizaron los test de chi cuadrado, test t no pareado y exacto de Fischer, considerando significativos aquellos resultados donde se obtuvo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se registraron en total 54 carcinomas mucinosos; sobre el total 21 casos (39%) fueron puros y 33 casos (61%) fueron mixtos (Figura 1).

Edad (años)	Media (DS) Rango	60,6 (16,2) 29-93
Tipo de cirugía (%)	Mastectomía Cirugía conservadora Sin dato	22 (40,70) 29 (53,70) 3 (5,50)
Estado de los márgenes en cirugía conservadora n=29 (%)	Libres Comprometidos Sin dato	21 (72,00) 6 (20,60) 2 (6,80)
Estatus axilar n=26	Ganglios positivos Ganglios negativo	13 (50,00) 13 (50,00)
Tamaño tumoral (%)	1a 1b 1c 2 3 4 Sin dato	0 (0,00) 6 (13,04) 12 (26,08) 18 (39,00) 5 (11,00) 5 (11,00) 8
Grado histológico (%)	1 2 3 Sin dato	19 (38,00) 25 (50,00) 6 (12,00) 4
Índice mitótico (%)	1 2 3 Sin dato	40 (87,00) 4 (9,00) 2 (4,00) 8
Grado nuclear (%)	1 2 3 Sin dato	18 (39,00) 19 (41,00) 9 (20,00) 8
Grado de diferenciación (%)	1 2 3 Sin dato	0 (0,00) 6 (13,00) 49 (87,00) 8
Bordes tumorales (%)	Infiltrantes Circunscriptos Sin dato	22 (51,00) 14 (33,00) 18
Invasión vascular (%)	Presente Ausente Sin dato	18 (39,00) 28 (61,00) 8

**Tabla I.** Características generales de la población en estudio.

La edad media de la población en estudio fue 60,6 años con un desvío estándar de 16,2 años y un rango entre los 93 y 29 años.

En la Tabla I podemos observar datos acerca de la evaluación descriptiva realizada a la totalidad de la población en estudio. Se realizó

mastectomía en 22 casos (40,7%) y cirugía conservadora en 29 pacientes (53,7%). De las pacientes sometidas a cirugía conservadora, 21 casos (72%) tuvieron márgenes libres, 6 casos (20,6%) estuvieron comprometidos y en 2 casos (6,8%) no se dispuso del dato. Respecto del es-

Receptor de estrógeno (%)	Positivo	13 (92,85)
	Negativo	1 (7,14)
Receptor de progesterona (%)	Positivo	10 (71,42)
	Negativo	4 (28,57)
Ki67 (%)	>15%	2 (14,28)
	<15%	12 (85,71)
HER2/neu (%)	Negativo	12 (85,71)
	Positivo	2 (14,28)

**Tabla II.** Resultados de la evaluación por inmunohistoquímica (n=14).

Tamaño tumoral	Estatus ganglionar		Total general	Valor p
	Negativo	Positivo		
1	6	3	9	
2	6	6	12	
3	0	4	4	
4	1	0	1	
Total general	13	13	26	0,1

**Tabla III.** Evaluación comparativa entre tamaño tumoral y compromiso axilar.

tatus axilar, se conoció el dato en 26 pacientes, de las cuales 13 casos (50%) tuvo compromiso axilar.

Con relación a la evaluación anatomopatológica podemos mencionar que el tamaño tumoral más frecuente fue de entre 2 y 5 cm (T 2) en 18 casos (39,00%), seguidos por los tumores de entre 1 y 2 cm (T1c) en 12 casos (26,08%) (Figura 2). Respecto al grado histológico, predominaron los tumores de grado 2 en 25 casos (50%). Los bordes tumorales fueron predominantemente infiltrantes en 22 casos (51%); más de la mitad de los casos no presentó invasión vascular, 28 pacientes (61%).

Para concluir la evaluación descriptiva, podemos mencionar que sólo se dispuso del dato respecto a la inmunohistoquímica en 14 casos, predominando tumores de tipo luminal A en 11 casos (78,5%), sólo 2 tumores fueron HER2 positivo y hubo 2 casos con mediciones de ki67 por encima del 15% (Tabla II).

Posteriormente se realizó un análisis para determinar si existía una relación entre el tama-

ño tumoral al diagnóstico y la probabilidad de compromiso axilar. Para efectuar la comparación y por las características del tamaño muestral, se subdividió a los tumores en T1 (menor a 2 cm), T2 (2-5 cm), T3 (mayor a 5 cm) o T4 (con compromiso de pared axilar o piel), no habiéndose encontrado asociación estadística entre estas dos variables ( $p=0,1$ ). La totalidad de pacientes con T3 tenían ganglios positivos (4/4) (Tabla III).

Como se mencionó previamente, luego de realizar el análisis descriptivo de la población total en estudio se realizó un subanálisis comparando los resultados con relación al subtipo histológico mucinoso puro o mixto. El primer dato analizado fue la media de edad al diagnóstico entre los dos subtipos histológicos, no encontrándose diferencias significativas en la edad media de los dos subgrupos (puros 57,9 años, DS 19,45 versus mixtos 62,5 años, DS 14,20;  $p=0,4$ ).

Respecto al tamaño y la diferencia entre subtipos, para efectuar la comparación se utilizó

Subtipo histológico	Tamaño tumoral				Total general	Valor p
	1	2	3	4		
Puro	7	8	1	2	18	
Mixto	11	10	4	3	28	
Total general	18	18	5	5	46	0,3

**Tabla IV.** Comparación del tamaño tumoral según subtipo histológico.

Subtipo histológico	Estatus ganglionar		Total general	Valor p
	Negativo	Positivo		
Puro	6	1	7	
Mixto	7	12	19	
Total general	13	13	26	0,07

**Tabla V.** Comparación del estatus ganglionar según subtipo histológico.

el mismo criterio que en la Tabla III por el tamaño muestral, no encontrándose diferencias significativas en el tamaño según el subtipo histológico ( $p=0,3$ ; Tabla IV).

Con relación al estatus axilar, podemos observar que no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de pacientes con compromiso axilar según el subtipo histológico ( $p=0,07$ ; Tabla V).

Con relación al estado de los márgenes, en el grupo de pacientes sometidas a cirugía conservadora, tampoco se encontraron diferencias con respecto al subtipo histológico ( $p=0,5$ ; Tabla VI).

Con relación a los parámetros anatomopatológicos comparados, se pudo evidenciar que los carcinomas mucinosos puros tuvieron significativamente menos invasión vascular que los mixtos ( $p=0,03$ ; Tabla VII) y que en estos pre-

dominan los grados histológicos 1 *versus* el grado histológico 2 en los mixtos ( $p=0,03$ ; Tabla VII), como así también una mayor frecuencia de bordes circunscriptos ( $p=0,04$ ; Tabla VII). Finalmente, el resto de los parámetros anatomopatológicos comparados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas según el subtipo histológico al diagnóstico (Tabla VII).

## DISCUSIÓN

El carcinoma mucinoso es uniformemente considerado una enfermedad indolente por los especialistas. En general existe en la literatura limitada información acerca de marcadores de pronóstico o de la presencia de factores de riesgo específicos de este subtipo.<sup>16</sup>

La presente evaluación retrospectiva corresponde a una base de datos histórica de un cen-

Subtipo histológico	Estado de los márgenes			Total general	Valor p
	Mastectomías (no evaluables)	Libres	Comprometidos		
Puro	10	10	1	21	
Mixto	12	12	5	29	
Total general	22	22	6	50	0,5

**Tabla VI.** Comparación del estado de los márgenes según subtipo histológico.

Parámetros anatomopatológicos		Carcinoma mucinoso puro	Carcinoma mucinoso mixto	Total	Valor p
Grado de diferenciación	1	0	0	0	1,00
	2	3	3	6	
	3	17	23	40	
Índice mitótico	1	19	21	40	0,20
	2	0	4	4	
	3	1	1	2	
Grado nuclear	1	11	7	18	0,15
	2	8	11	19	
	3	1	8	9	
Grado histológico	1	12	7	19	0,03
	2	7	18	25	
	3	1	2	3	
Invasión vascular	Presente	4	14	18	0,03
	Ausente	16	12	28	
Borde tumoral	Infiltrante	6	16	22	0,04
	Circunscripto	9	5	14	
	No evaluable	1	6	7	

**Tabla VII.** Análisis según subtipo histológico de diferentes parámetros anatomopatológicos.

tro de referencia de anatomía patológica de la provincia de Tucumán. Según los registros de los años 2011, 2012 y 2013 del presente centro, los diagnósticos de carcinoma mucinoso de mama representan aproximadamente el 0,8% del total de diagnósticos anuales de cáncer de mama, lo que es relativamente cercano a las tasas de la literatura internacional que hablan de 1% a 6% y que presentan variaciones según las series, su metodología y los criterios histológicos utilizados para el diagnóstico.<sup>1,10</sup>

Respecto de los hallazgos, podemos considerar en primer lugar que la media de edad de las pacientes está un poco por debajo a publicaciones nacionales donde la misma es de entre 67 y 71 años, pero no se encuentra muy distante de los rangos expresados por otras publicaciones internacionales que coinciden en el hecho de que la gran mayoría de estos casos aparece en mujeres posmenopáusicas y menos del 1% de casos se presentó en pacientes menores de 35 años, como así también, al hecho de que en general estos tumores aparecen a una media

de edad superior que las formas intraductales clásicas.<sup>1,3-5, 9,10,16,17</sup>

Por otro lado, también podemos considerar que al realizar el subanálisis según el subtipo histológico, no se encontraron diferencias significativas en la edad entre los dos subgrupos, lo que concuerda con publicaciones sobre el tema, aunque la edad media de diagnóstico de nuestros carcinomas puros fue muy inferior, casi 10 años, a las presentadas en otras series nacionales.<sup>4,10</sup>

Podemos considerar también que se reporta un elevado porcentaje de pacientes sometidas a cirugías radicales, un 40%, lo que no concuerda con las cifras de cirugía conservadora publicadas en la literatura para las histologías convencionales, donde se espera una tasa de cirugía conservadora de entre 60% y 80%, y es también superior a las tasas de mastectomía de otras series nacionales.<sup>10,18</sup> De todas maneras, existen cifras de mastectomía aún más elevadas en otras publicaciones que según algunos autores podrían explicarse por el hecho de que este subti-



po histológico por su gran contenido de mucina suele presentarse con tamaños tumorales que muchas veces limitan la posibilidad de conservación de la mama por demoras en el diagnóstico.<sup>19</sup> Otro dato que podría considerarse en este punto, es que la tasa de mastectomía podría ser un reflejo de una muestra compuesta por pacientes diagnosticadas por el mismo equipo de patología, pero durante un período prolongado, reflejando los ya conocidos cambios en la práctica quirúrgica de nuestra especialidad.<sup>3,5,10</sup> De hecho, resulta interesante que otras revisiones retrospectivas sobre este tema con porcentajes de mastectomía similares a los nuestros, plantean el tema del tiempo de recolección de casos como un factor a considerar por la baja frecuencia de este subtipo histológico.<sup>1,20</sup>

Probablemente el mismo comentario puede hacerse respecto del tamaño tumoral, donde la literatura muestra un elevado porcentaje de pacientes con tumores menores a 2 cm, mientras que en nuestra serie este grupo representó el 39% de la muestra y otro 39% fueron tumores de 2-5 cm, que puede también estar reflejando casos de la era premamográfica y de alguna manera concuerda con las cifras publicadas por otro centro de referencia nacional.<sup>1,2,10</sup> Incluso, la evaluación comparativa entre subtipos histológicos no demostró diferencias significativas en cuanto al tamaño tumoral. De todos modos existen en la literatura datos que ponen en duda al tamaño tumoral como elemento de pronóstico, por el hecho de que en general mucho del volumen de estos tumores está constituido por mucina y por esto algunos tumores de este tipo podrían lograr un gran tamaño sin estar reflejando claramente la carga tumoral del mismo y así no impactar en la sobrevida de la paciente.<sup>1,19</sup>

Respecto de las cifras de compromiso axilar, si bien sólo se obtuvo dicho dato de una parte de la muestra, al ver la elevada cifra global de compromiso axilar (50%), debemos hacer algunas consideraciones; en primer lugar, reiteramos lo planteado previamente respecto al momento

del diagnóstico y la posibilidad de que existan casos de la era premamográfica; en segundo lugar, el hecho de que la evaluación descriptiva incluye tumores puros y mixtos, hecho que en general eleva las cifras de compromiso axilar. Como sabemos las cifras respecto a las formas puras hablan en general de un bajo porcentaje de compromiso axilar, entre 2% y 14% según las series.<sup>2,8,10</sup> En nuestra población sólo una de las siete pacientes con subtipo puro presentó compromiso axilar (14%) y en las formas mixtas más de la mitad de las pacientes presentaron compromiso axilar (63%), incluso en el análisis comparativo, si bien hubo una tendencia hacia reflejar este hecho, el escaso tamaño de la muestra puede haber limitado los hallazgos y no nos permite profundizar nuestras conclusiones.

También y continuando con el estudio del estatus axilar, conocemos que en la literatura está planteada la hipótesis acerca de que la mucina extra celular podría servir como un obstáculo para el acceso linfovascular y el desarrollo de metástasis ganglionares, como así también existe evidencia de una falta de correlación entre el tamaño tumoral al diagnóstico y el compromiso axilar, por la hipótesis acerca de que la presencia de mucina en la pieza puede sobrevalorar el tamaño del tumor, haciendo que el mismo pierda valor de pronóstico tanto en términos de sobrevida como de posibilidad de compromiso axilar.<sup>1,4,5,10,21</sup>

De todos modos resulta interesante mencionar que la presencia de metástasis axilares es mencionada uniformemente por diferentes autores como uno de las más fuertes predicciones de sobrevida en este subtipo histológico.<sup>2,4,9</sup> Con relación a este punto, nuestro análisis si bien mostró que todos los tumores T3 tuvieron ganglios comprometidos, no hubo diferencias significativas entre las formas puras y mixtas.

La heterogénea distribución de las cifras de grado de diferenciación, índice mitótico y grado nuclear, con la resultante final de un predominio de tumores con grado histológico 2, probable-

mente sea la consecuencia de una evaluación descriptiva que incluyó en su conjunto tumores puros y mixtos, y por este motivo difiere con publicaciones que incluyen cohortes sólo de tumores puros, que demostraron en general un bajo grado histológico.<sup>10</sup> Incluso, si nos circunscribimos al análisis comparativo que se realizó entre los dos subgrupos, vemos que hubo diferencias significativas entre ellos con una mayor tendencia a grado histológico bajo en las formas puras, lo que concuerda con otras series retrospectivas que apoyan la hipótesis acerca de que las formas puras en general presentan tumores de bajo grado y baja agresividad.<sup>5,10,19</sup>

Si bien sólo se dispuso de un escaso número de casos con diagnóstico por inmunohistoquímica, podemos afirmar que el perfil reportado está en concordancia con la literatura internacional, que marca una elevada frecuencia de tumores de tipo luminal, con bajo porcentaje de casos con expresión negativa de receptores hormonales y bajo porcentaje de índice de proliferación.<sup>1,4,5,10,17,19</sup>

Finalmente, el análisis descriptivo de las variables de los bordes tumorales y la presencia de invasión vascular, muestra alta frecuencia de bordes infiltrantes y de invasión vascular presente, 51% y 39%, respectivamente; la evaluación comparativa según subtipo histológico demuestra diferencias significativas hacia menos frecuencia de estos hallazgos en las formas tumorales puras, lo que concuerda con la literatura internacional.<sup>4</sup>

Nos parece importante remarcar la importancia de subclasificar los carcinomas mucinosos en sus dos subtipos, puros y mixtos, y de lograr en algún momento un criterio diagnóstico unificado para estandarizar los casos, lo cual permitirá conformar series con un número elevado de pacientes que permitan determinar claramente el pronóstico de este infrecuente subtipo y de este modo lograr un manejo que refleje su real biología, como así también poder explicar algunas de las hipótesis existentes en la literatura que inten-

tan explicar el buen pronóstico de este subtipo. En la actualidad las decisiones terapéuticas para estos tumores se hacen generalmente a partir de cifras extrapoladas de otros variantes histológicas y se agrupan dentro de los llamados subtipos favorables, haciendo recomendaciones en base a marcadores anatomopatológicos clásicos, como consecuencia de la falta de datos provenientes de estudios prospectivos que nos permitan identificar y validar los marcadores más importantes para este subtipo. Por esto, carecemos de un manejo individualizado que se base en el conocimiento claro de los factores de pronóstico más trascendentales para este subtipo histológico.<sup>5,10,14</sup>

## CONCLUSIÓN

Muchos de los hallazgos de nuestra serie concuerdan en las características anatomopatológicas de baja agresividad demostradas generalmente por las formas puras, lo que se torna más claro al analizar comparativamente con formas mixtas.

## REFERENCIAS

1. Komenaka IK, El-Tamer MB, Troxel A, Hamele-Bena D, Joseph KA, Horowitz E, Dittkoff BA, Schnabel FR. Pure mucinous carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2004; 187(4): 528-32.
2. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg* 2008; 196(4): 549-51.
3. 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(3): 361-8.
4. 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(12): 1043-7.
5. 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(3): 541-7.

6. Fujii H, Anbazhagan R, Bornman DM, Garrett ES, Perlman E, Gabrielson E. Mucinous cancers have fewer genomic alterations than more common classes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 255-60.
7. Lacroix-Triki M, Suarez PH, MacKay A, Lambros MB, Natrajan R, Savage K, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol* 2010; 222: 282-98.
8. Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, Lipsitz S, Smith BL, Golshan M. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg* 2008; 196(4): 549-51.
9. Bae SY, Choi MY, Cho DH, Lee JE, Nam SJ, Yang JH. Mucinous carcinoma of the breast in comparison with invasive ductal carcinoma: clinicopathologic characteristics and prognosis. *J Breast Cancer* 2011; 14(4): 308-13.
10. Piccolini J, Lorusso C, Orti R, Guixá H, Corrao F, Ilzarbe F, Pesce K, Allemand C, Wernicke A, Castro Barba M. Carcinomas mucinosos puros. Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 2012; 31: 69-74.
11. Paramo JC, Wilson C, Velarde D, Giraldo J, Mesko TW. Pure mucinous carcinoma of the breast: is axillary staging necessary? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 161-164.
12. World Health Organization. Histological typing of breast tumors. *Tumori* 1982; 68: 181-198.
13. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY. Springer, 2010.
14. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goldstein LJ, Hayes DF, Hudis CA, Isakoff SJ, Ljung BM, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Miller RS, Pegram M, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Ward JH, Wolff AC, Zellars R, Shead DA, Kumar R. Breast cancer version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(4): 542-90.
15. Hammond ME. American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guidelines for breast predictive factor testing: an update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 499-500.
16. Cao AY, He M, Liu ZB, Di GH, Wu J, Lu JS, Liu GY, Shen ZZ, Shao ZM. Outcome of pure mucinous breast carcinoma compared to infiltrating ductal carcinoma: a population-based study from China. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9): 3019-27.
17. Ha KY, Deleon P, Deleon W. Invasive mucinous carcinoma of the breast. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2013; 26(3): 295-7.
18. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi7-23.
19. Peng L, Sun Q, Liang ZY, Zhou YD, Mao F, Guan JH. Pure mucinous carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis with 56 patients. *Chin Med Sci J* 2010; 25(2): 115-8.
20. Yang M, Li X, Chun-Hong P, Lin-Ping H. Pure mucinous breast carcinoma: a favorable subtype. *Breast Care (Basel)* 2013; 8(1): 56-9.
21. Barbashina V, Corben AD, Akram M, Vallejo C, Tan LK. Mucinous micropapillary carcinoma of the breast: an aggressive counterpart to conventional pure mucinous tumors. *Hum Pathol* 2013; 44(8): 1577-85.
22. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver-MJ. WHO Classification of Tumours of the breast. Volume 4 IARC WHO Classification of Tumours, No 4, 2012; 60-61.

## DEBATE

**Dr. Elizalde:** Ha sido un trabajo muy detallado, realmente lo felicito. Hay algunas observaciones que podríamos hacer. Primero, ¿qué es una enfermedad indolente?

**Dr. Apás:** Es un término, un anglicismo mal traducido. En general las publicaciones hablan de que son tumores que tienen baja agresividad en comparación con otras formas.

**Dr. Elizalde:** Me pareció que la palabra podría mejorarse. Segundo, ¿tuvieron un compromiso axilar muy alto? Para un T1 un 30% es muy alto y para un T2 un 50% de compromiso ganglionar es alto.

**Dr. Apás:** Sí, es verdad.

**Dr. Elizalde:** Con lo cual, no concuerda con el bajo grado de agresividad supuesto de la enfermedad. Por último, yo sé que el número es bajo, pero deberían ver la sobrevida que hubo en todo esto. Si hubieran sacado la sobrevida de esto, nos hubiera permitido saber si realmente lo que están afirmando es cierto o no.

**Dr. Apás:** Voy a empezar por la última. Respecto al trabajo y al tema sobrevida, la realidad es que el objetivo del trabajo era hacer un análisis de la presentación anatomopatológica fundamentalmente; o sea, las características anatomopatológicas porque no teníamos posibilidad de llegar a todos los datos respecto del seguimiento de las pacientes. Las pacientes son del interior, mezcla de privado y público, y los seguimientos son complicados. Parte del espíritu del trabajo tenía que ver con los que yo decía; sería interesante poder establecer una serie multicéntrica que permita seguir estos casos y conocerlos con más detalle, porque un carcinoma infrecuente en donde conocer la real evolución de las pacientes sería muy útil. Con respecto al compromiso axilar, nosotros también lo hemos analizado, pero no hemos encontrado una respuesta clara para ver por qué hemos tenido tanto compromiso, sobre todo en las formas mixtas, si bien las formas puras tuvieron un compromiso similar a lo de las publicaciones, las formas mixtas tuvieron una tasa bastante elevada. Tratamos de analizar algunos datos y no le encontramos una respuesta clara, fue un hallazgo del trabajo que nos llamó la atención también.

**Dr. Elizalde:** El compromiso axilar sigue siendo de peor pronóstico.

**Dr. Apás:** Sí, y de hecho las publicaciones remarcan que hoy quizás el único factor que es-

tá claramente establecido que empeora el pronóstico a una paciente es el compromiso axilar, fundamentalmente la forma pura.

**Dr. Lebrón:** Quisiera felicitar a los autores por la presentación tan detallada, han hecho un análisis del material interesante. Coincido con el Dr. Elizalde que es una pena que no hayan hecho una evaluación de la sobrevida, porque también las conclusiones más interesantes de todos los tipos diferentes histológicamente de los cánceres de mama es saber qué sobrevida tiene cada tipo histológico; hubiera sido interesante. Por eso el seguimiento es tan importante en cualquier serie de pacientes.

**Dr. Apás:** De hecho, con respecto a eso, la publicación a la que hice referencia, fue una de las publicaciones que aportó muchos datos a este trabajo, porque la mayoría de las series que hay de carcinomas mucinosos son series de este tipo, retrospectivas, con varios años de recolección de casos donde no siempre se completan todos los seguimientos de las pacientes por la infrecuencia de este subtipo. Revisamos historias de 20 años para atrás del centro del Dr. Apás; hasta el año 2003.

**Dr. Elizalde:** En realidad el *end-point* del trabajo es el estudio anatomopatológico y es entendible cuando pasan tantos años del seguimiento y mucho más cuando provienen de lugares distintos; lo que afirma tiene razón.