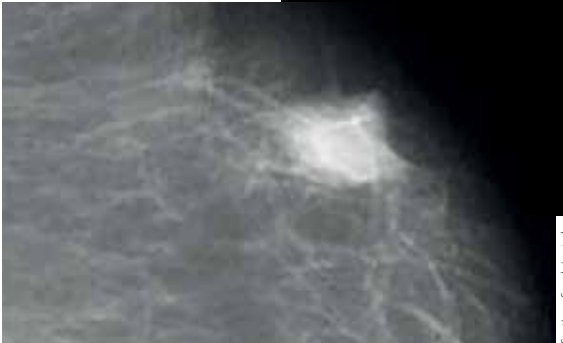


Carcinoma mucinoso de mama: una estirpe histológica rara de pronóstico favorable

Leopoldo Santiago Sanabria^{a,†,*}, Gina Daniela Porras Ibarra^a,
Montserrat Malfavón Farías^b, Gustavo Méndez Hirata^c



Santiago Sanabria et al.

Resumen

El carcinoma mucinoso es una estirpe poco frecuente de cáncer de mama, la cual representa menos del 4% de todos los cánceres primarios. Suele presentarse en pacientes postmenopáusicas, alrededor de la séptima década de la vida. Clínicamente se caracteriza por manifestarse como un nódulo palpable, rara vez acompañado de otra sintomatología.

Las herramientas de imagen, como la mastografía y el ultrasonido, son fundamentales para su diagnóstico; sin embargo, en algunas situaciones se puede subestimar el diagnóstico dado a las características similares que comparte con otras lesiones benignas. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de histopatología.

Debido a la rareza de estos tumores, no existe un con-

senso sobre el tratamiento más adecuado. Muchos autores concuerdan que la intervención quirúrgica continúa siendo la piedra angular, ya que tiene un impacto positivo en la supervivencia y baja incidencia de recurrencias. Esta se puede acompañar posteriormente de terapias endocrinas adyuvantes. Afortunadamente, el pronóstico de este tipo de tumores suele ser favorable, incluso la supervivencia supera el 90% a los 5 años.

Palabras clave: Cáncer de mama; carcinoma mucinoso; características clínico-patológicas; subtipos histológicos.

Mucinous Carcinoma of the Breast: A Rare Histological Type with a Favorable Prognosis Abstract

Mucinous carcinoma is a rare type of breast cancer, which represents less than 4% of all primary cancers. It usually occurs in postmenopausal patients, around the seventh decade of life. Clinically, it is characterized by the presence of a palpable nodule, rarely accompanied by other symptoms.

Imaging tools, such as mammogram and ultrasound, are essential for its diagnosis, however, in some situations the diagnosis can be underestimated due to the similar characteristics that it shares with other benign lesions. Definitive diagnosis is made by histopathology.

Regarding treatment, there is no consensus on the most appropriate, due to the low incidence of these tumors. Many

^a Residente de cuarto año. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas. Huixquilucan, Estado de México, México. / Universidad Autónoma de México.

^b Residente de cuarto año. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico ABC. Santa Fe, Ciudad de México, México. / Universidad Autónoma de México.

^c Médico Pasante de Servicio Social. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Panamericana. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Leopoldo Santiago Sanabria. Correo electrónico: leopoldosanitagosanabria@gmail.com

[†] <https://orcid.org/0000-0002-6287-5932>

Recibido 22-junio-2022. Aceptado 10-diciembre-2022.

authors agree that surgical intervention continues to be the best option, showing a positive impact on survival and low recurrences. This can be accompanied later by adjuvant endocrine therapies. Fortunately, the prognosis of this type of tumor is usually favorable, even survival exceeds 90% at 5 years.

Keywords: Breast cancer; mucinous carcinoma; clinicopathological features; histological subtypes.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por una diferente biología, clínica y pronóstico. El carcinoma mucinoso de mama, también conocido como coloide, representa un subtipo histológico raro, abarcando el 2-4% de todos los cánceres de mama. Generalmente, contienen abundante mucina extracelular, en más del 90% de las células¹⁻³.

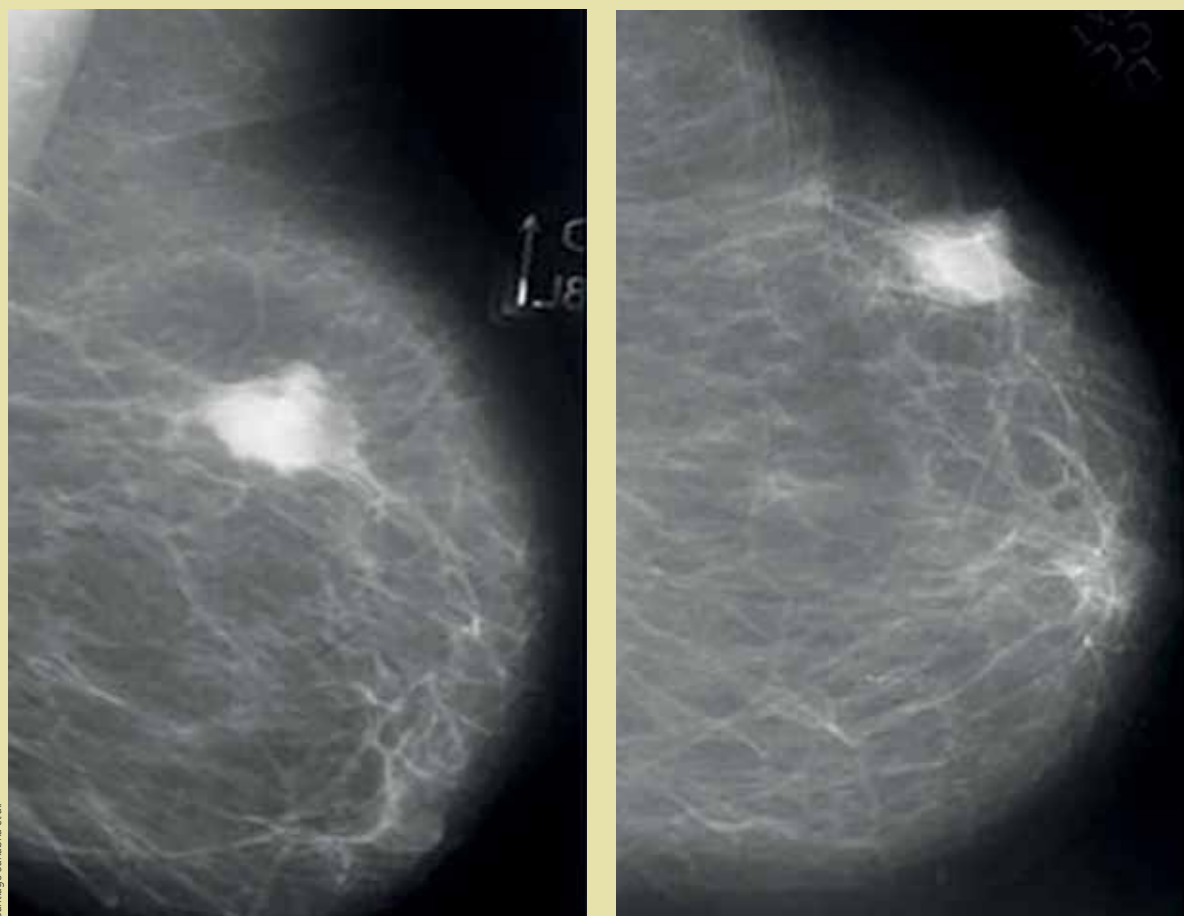
Dependiendo del componente mucinoso, se puede subdividir en dos tipos: puro y mixto. Es necesario realizar esta distinción, dado que las manifestaciones clínicas y patológicas son diferentes. Por ejemplo, los subtipos puros suelen tener un crecimiento más lento, menos metástasis a ganglios y menor recurrencia en comparación a los mixtos⁴.

Para considerar un carcinoma mucinoso de tipo puro, el componente mucinoso debe ser al menos del 90% del tumor⁵. La mayoría suele presentar receptores positivos de progesterona y estrógenos, en contraparte, suelen ser negativos para receptores de andrógenos, por lo que su pronóstico suele ser favorable⁶⁻⁸.

Por otra parte, los carcinomas mucinosos de tipo mixto suelen contener 50-90% de áreas de mucina y su pronóstico suele ser peor que los de tipo puro⁷.

Clínicamente, suele presentarse en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas^{6,9}. La etiología acostumbra ser multifactorial y los factores de riesgo asociados son similares a otros cánceres de mama; sin embargo, los eventos reproductivos suelen contribuir menormente en este tipo de tumores¹.

La mastografía es el estudio de imagen de elección, los hallazgos más característicos suelen ser masas bien definidas, multilobuladas, asociadas a calcificaciones pleomórficas. En el ultrasonido es



Santiago Sanabria et al.

Figura 1. Mastografía. Se localiza nódulo en mama izquierda de alta densidad, de densidad aproximada de 32 x 21 mm en sus diámetros mayores, acompañada de calcificaciones.

posible apreciar quistes calcificados o no calcificados¹⁰.

La supervivencia a 10 años reportada para los carcinomas mucinosos puros es de 87-90%, mientras que en los subtipos mixtos es de 54-66%⁸.

Dada la baja incidencia de este tipo de tumor, el objetivo del presente reporte de caso es presentar el abordaje diagnóstico y terapéutico en un caso de carcinoma mucinoso de mama en un centro de referencia, así como revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 84 años, con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama. Sin an-

tecedentes médicos de importancia. Un año previo al diagnóstico, la paciente comenzó a percibir un tumor de crecimiento lento y progresivo en el cuadrante superior externo de la mama izquierda. A la exploración clínica se palpa un tumor de 3 x 3 cm de diámetro, de bordes irregulares, móvil, asociada a leve retracción de la piel circundante. No se palpan adenopatías axilares ni supraclaviculares. Se solicitó una mastografía bilateral y se realizó una biopsia guiada por ecografía.

Se realizó mastografía por tomosíntesis con un equipo Selenia (**figura 1**) en donde se evidencian áreas dispersas de tejido fibroglandular (patrón mamario tipo B), se localizó nódulo en mama

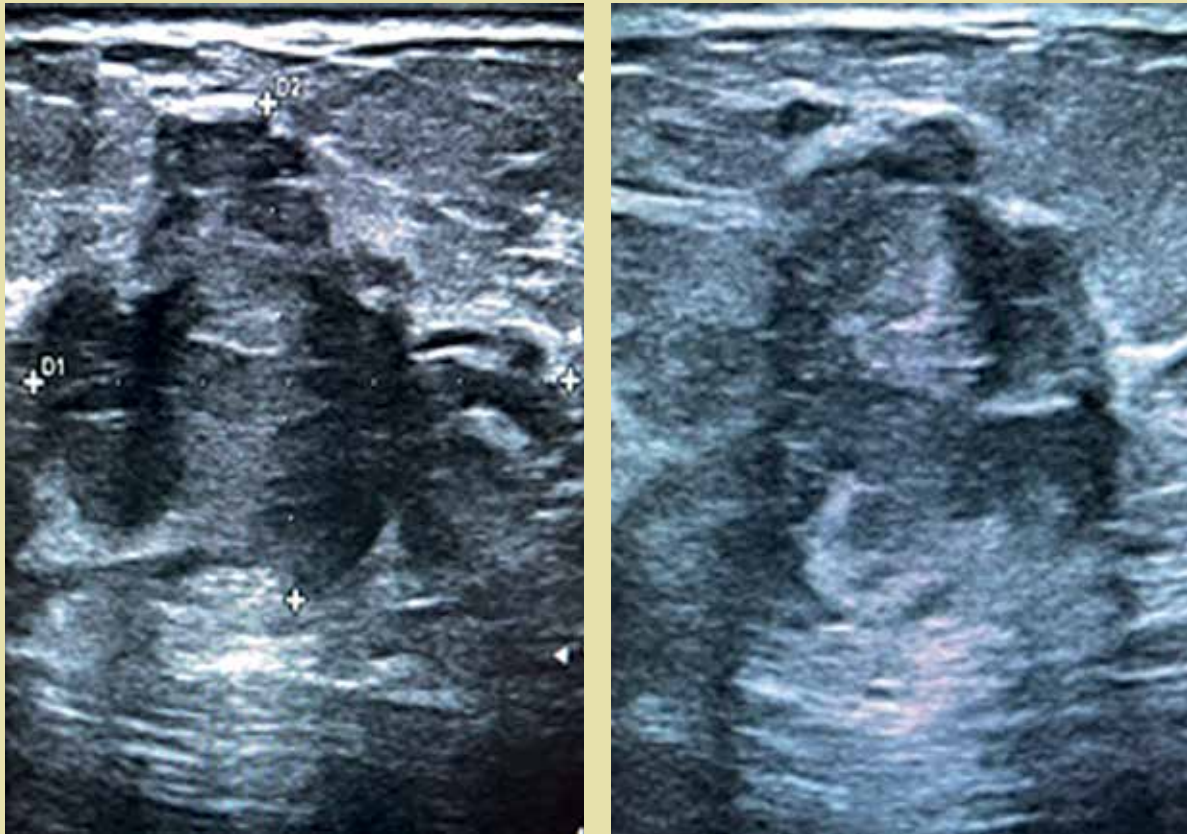


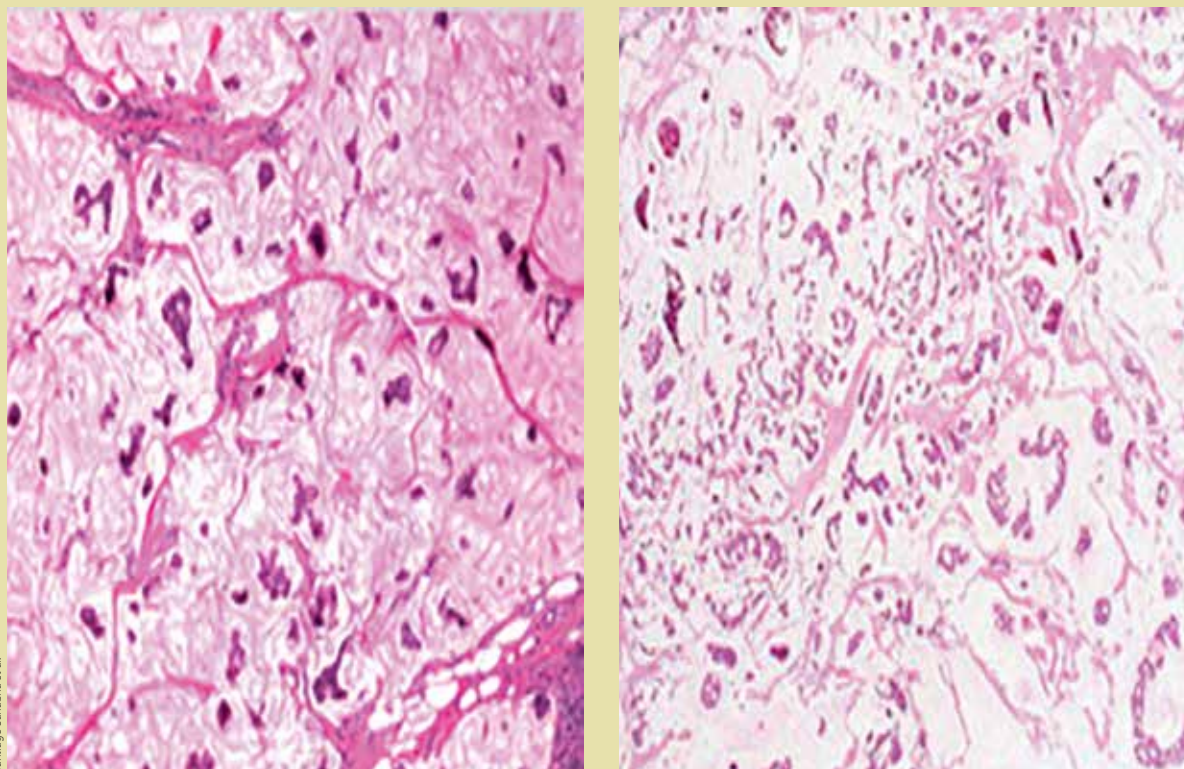
Figura 2. Ultrasonografía. Se evidencia lesión con bordes irregulares y espiculados, márgenes imprecisos, con tenue reforzamiento posterior y ecos internos.

Para considerar un carcinoma mucinoso de tipo puro, el componente mucinoso debe ser al menos del 90% del tumor. La mayoría suele presentar receptores positivos de progesterona y estrógenos, en contraparte, suelen ser negativos para receptores de andrógenos, por lo que su pronóstico suele ser favorable. Por otra parte, los carcinomas mucinosos de tipo mixto suelen contener 50-90% de áreas de mucina y su pronóstico suele ser peor que los de tipo puro. Clínicamente, suele presentarse en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas.

izquierda, redondeada de alta densidad, contornos no circunscritos de 32 x 21 mm en sus diámetros mayores; calcificaciones redondeadas difusas bilaterales.

En el ultrasonido (**figura 2**), en la mama izquierda se observó un tumor de 30x20mm en sus diámetros mayores, ubicado en el radio de las 12, a 6 cm del pezón, con bordes irregulares, márgenes imprecisos, con tenue refuerzo posterior, ecos internos heterogéneos, orientación no paralela, no circunscritos y bordes espiculados. Se clasifica como BI-RADS 5.

Se realizó biopsia por punción con aguja gruesa en donde se diagnosticó carcinoma mucinoso al estudio histopatológico (**figura 3**) con grado nuclear bajo. Inmunorreactividad nuclear para receptor de estrógeno de 100% e intensidad 3+ (puntaje Allred



Santiago Sanabria et al.

Figura 3. Histopatología. Se muestran grupos de células tumorales invasoras con producción de abundante mucina extracelular.

8), receptor de progesterona de 90% e intensidad de 3+ (puntaje Allred 8); la expresión de HER-2/neu fue negativa (0) y un índice proliferativo medido con Ki-67 que resultó alrededor de 4%.

Se realizó una cuadrantectomía con ampliación de márgenes y ganglio centinela. Se evidenció un tumor sólido con áreas de aspecto mucinoso con bordes parcialmente delimitados de 30 x 20 mm, color pardo blanquecino. La microscopía mostró células tumorales de grado nuclear intermedio con lagos de mucina amorfa rodeadas por escasas bandas de tejido conectivo. Sin invasión linfovascular.

En el postoperatorio, la paciente presentó respuesta favorable y fue dada de alta. Posterior al evento quirúrgico se otorgó terapia endocrina con anastrozol, el cual es un inhibidor de la aromatasa, con dosis de 1 mg vía oral de manera diaria y a su vez, radioterapia como tratamiento adyuvante, y

se obtuvo un pronóstico favorable. Actualmente, la paciente no ha presentado recaídas y ha tenido respuesta favorable al tratamiento.

DISCUSIÓN

El carcinoma mucinoso de mama, igualmente conocido como coloide, carcinoma mucoso o carcinoma gelatinoso, es un tipo de cáncer de mama raro, tan solo representa el 4% de todos los casos de cánceres invasivos^{8,11,12}. Las lesiones mucinosas comprenden un amplio espectro que va desde lesiones que pueden ser completamente benignas, hasta las malignas. Es importante distinguir su comportamiento para brindar un manejo adecuado a la paciente¹⁰.

Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular, multifuncionales, que son producidas por los tejidos epiteliales y se pueden subdividir en dos cate-



gorías: aquellas unidas a la membrana y las formadoras o secretoras de gel. En la glándula mamaria, MUC1, es una mucina unida a la membrana que se encuentra tanto en estados normales, como en todos los tipos de neoplasias epiteliales de la mama, generalmente de carácter benigno. Por otra parte, MUC2 y MUC6 son secretadas en carcinomas mucinosos. Otros tipos como MUC3, MUC4 y MUC5AC no tienen una asociación específica en algún tipo de tumor. Existen otras entidades productoras de mucina, con las cuales se deben realizar diagnósticos diferenciales como: carcinoma papilar sólido con características mucinosas, carcinoma lobular invasivo y las lesiones mucocel-like¹⁰. Los carcinomas mucinosos de mama suelen presentar pocas alteraciones genómicas, las cuales se pueden identificar por metilación de DNA específica¹³.

La Organización Mundial de la Salud lo clasifica en dos subtipos: “puros”, que consisten en tumores con producción extracelular de mucina; y “mixtos”, que están compuestos en un 50-90% de mucina junto con un componente de infiltrado ductal epitelial¹⁴⁻¹⁶.

En cuanto al subtipo “puro”, se reporta su incidencia del 2-3% de todos los carcinomas de mama y representa a más del 90% de los cánceres que

presentan un infiltrado mucinoso¹⁷. Se considera que la existencia de abundante material mucoso en el subtipo puro, actúa como una barrera mecánica y disminuye la invasión celular en los márgenes tumorales, lo cual actúa como un factor determinante en la progresión del tumor y en su excelente pronóstico^{4,17}. Se reporta únicamente, una incidencia del 15% de metástasis, siendo el sistema óseo el sitio más común⁹. Generalmente, suelen expresar receptores hormonales positivos y Her2neu negativo. A su vez, se pueden subdividir en “hipocelulares” (tipo A) e “hipercelulares” (tipo B). Esta subdivisión radica en el patrón de crecimiento. Los hipocelulares pueden presentar diversos patrones de crecimiento como: tubular, cribiforme, papilar o micropapilar. Los hipercelulares únicamente tienen un patrón de crecimiento, que se considera “anidado”⁶.

Por su parte, los carcinomas mucinosos “mixtos” contienen menos del 90% de mucina, con expresión de otros componentes en su arquitectura como cáncer ductal o lobulillar-like (tanto in situ como invasivo). Existen autores que dividen a su vez a los carcinomas mucinosos mixtos en “mixtos parciales”, que contienen menos del 50% de mucina y “carcinomas mucinosos mixtos” a aquellos con un rango de mucina del 50-90%⁶.

Clínicamente, pueden presentarse como nódulo palpable o bien como nódulo no palpable, el cual puede ser detectado por medio de la mastografía. Dichas lesiones pueden o no asociarse a calcificaciones. La edad promedio al momento del diagnóstico es a los 65-70 años. Generalmente se presentan en pacientes postmenopáusicas y son raros en pacientes jóvenes. El involucro ganglionar suele ser excepcional y se presentan en el subtipo mixto^{6,13,18}.

En los estudios de imagen se pueden apreciar tumores que aparentemente son benignos o menos agresivos, dado que presentan características mastográficas como: márgenes definidos, forma lobulada o redondeada, con reforzamiento posterior. Cabe hacer mención que 20% de estos tumores suelen ser ocultos a la mastografía. La apariencia puede ser diversa a la ultrasonografía, especialmente en tumores mucinosos mixtos, los cuales pueden presentar una ecogenicidad que varía desde hipocogénica a heterogénea^{10,15}. La ecogenicidad suele ser moderada, esto en relación a la cantidad de mucina en su interior, lo cual, igualmente puede tender hacia la isoecogenicidad. En el presente caso, las características por estudios de imagen levantaban altamente la sospecha de malignidad, dado que no cumplían lo típicamente descrito, en cuanto a las características benignas que suelen ser similares. En la resonancia magnética se puede apreciar una masa bien circunscrita, hiperintensa en T2, con apariencia sugestiva de benignidad^{4,6}. Dada las características que presentan, no es raro que se diagnostiquen erróneamente como tumores benignos¹⁹.

Microscópicamente, los tumores están compuestos por pequeños grupos de células epiteliales uniformes con atipia nuclear leve que flotan en abundante mucosidad. Los grupos de células están dispuestos como estructuras sólidas, acinares o micropapilares. La mucina es casi en su totalidad extracelular. Según la celularidad, los carcinomas mucinosos se pueden subdividir en tipos A y tipos B. El tipo A es paucicelular, sin diferenciación neuroendocrina; y el tipo B es muy celular con menos mucina extracelular y típicamente muestra diferenciación neuroendocrina^{10,20}.

En las características inmunohistoquímicas, los carcinomas mucinosos de mama son los más fre-

En las características inmunohistoquímicas, los carcinomas mucinosos de mama son los más frecuentes de los subtipos moleculares luminal A, dado que es de bajo grado, presenta la expresión de receptores de estrógenos y progesterona positivos, Her2neu negativo y en ocasiones excepcionales metástasis a ganglios linfáticos. La sobreexpresión de Her2neu ocurre en el 15-20% de los tumores invasivos, en el caso de los carcinomas mucinosos, solo ocurre en el 2.6-9%, por ello suelen presentar un mejor pronóstico. En los casos que presentan Her2neu positivo se benefician ampliamente de los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab y pueden presentar la expresión de E-cadherina y p120; sin embargo, únicamente se deben realizar en tumores con componente no mucinoso o aquellos sugestivos de un carcinoma lobular invasivo.

cuentes de los subtipos moleculares Luminal A, dado que es de bajo grado, presenta la expresión de receptores de estrógenos y progesterona positivos, Her2neu negativo y en ocasiones excepcionales metástasis a ganglios linfáticos¹⁵. La sobreexpresión de Her2neu ocurre en el 15-20% de los tumores invasivos de mama, en el caso de los carcinomas mucinosos, tan solo ocurre en el 2.6-9%, por ello suelen presentar un mejor pronóstico. En los casos que presentan Her2neu positivo se benefician ampliamente de los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab². De igual forma, pueden presentar la expresión de E-cadherina y p120; sin embargo, únicamente se deben realizar en aquellos tumores con componente no mucinoso o aquellos sugestivos de un carcinoma lobular invasivo^{20,21}.

En cuanto al tratamiento, al tratarse de tumores raros o histológicamente especiales, las recomendaciones están basadas en reportes de caso o pequeñas series de casos. La intervención quirúrgica es la piedra angular en todas las edades. Además, dado que estos tumores suelen expresar receptores



de estrógenos y progesterona positivos, se benefician de la terapia endocrina, que usualmente suele emplearse inhibidores de aromataza de tercera generación como el anastrozol. Este ha demostrado ser efectivo, bien tolerado y se puede considerar como un tratamiento de primera línea en pacientes con receptores hormonales positivos, tomando en cuenta de igual forma a pacientes mayores. Otra opción viable es el empleo del tamoxifeno^{6,15}.

El tratamiento quirúrgico debe ofrecerse a toda paciente, sin importar su grupo etario. Se ha observado mayor supervivencia y menor tasa de recurrencia en pacientes mayores que fueron sometidas a una intervención quirúrgica. Una situación controvertida es la biopsia de ganglio centinela, la cual no se encuentra indicada en pacientes mayores de 70 años, con receptores hormonales positivos y Her2neu negativo, dado que no modifica la supervivencia. Sin embargo, se reporta en la literatura médica, que los carcinomas mucinosos puros y mixtos deben ser abordados de diferente manera, ya que estos últimos tienden a presentar involucro a ganglios más frecuentemente, lo que tiene repercusión en el pronóstico^{6,15}.

Otra cuestión a considerar es la radioterapia. Se ha estudiado que esta no tiene un impacto significativo en pacientes que no tienen involucro ganglionar, incluso no se ha observado reducir las tasas de recurrencia local, ni tener un impacto en la supervivencia. La radioterapia adyuvante no ha demostrado tener un beneficio adicional en la supervivencia, en comparación a otras alternativas en el tratamiento^{9,15}.

El pronóstico suele ser más favorable a comparación de los cánceres ductales invasivos, dado que es más común que expresen receptores para estrógenos y progesterona y menor probabilidad de metástasis^{11,12}. Se ha reportado que la supervivencia global a cinco años está estimada en 95-99% y a 10 años es del 80%^{6,10,15}.

En cuanto al manejo ofrecido a la paciente, se optó por un manejo quirúrgico en primera instancia. El pronóstico en esta paciente fue favorable, dado que presentaba receptores hormonales positivos y Her2neu negativo. La paciente continua en vigilancia, sin recaídas al día de hoy.

CONCLUSIÓN

El carcinoma mucinoso de la mama es una neoplasia rara en incidencia. Suelen ser lesiones tumorales pequeñas, con características benignas, no suelen presentar metástasis y tienen una alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona y a su vez una baja expresión de receptores HER2/neu.

El pronóstico suele ser favorable y más alentador que aquellos tumores invasivos. La edad de la paciente es un determinante para el pronóstico, así como la invasión nodular axilar, la negatividad de receptores HER2 y el tamaño del tumor. La tasa de recurrencia es baja, mientras que la sobrevida es alta.

Debido a la rareza de estos casos, aún no hay guías consensuadas que abarquen el abordaje específico del carcinoma mucinoso. Se requiere de investigaciones y consensos para poder dar un enfoque dirigido a este cáncer. ●

REFERENCIAS

- Budzik MP, Fudalej MM, Badowska-Kozakiewicz AM. Histopathological analysis of mucinous breast cancer subtypes and comparison with invasive carcinoma of no special type. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-9. doi:10.1038/s41598-021-85309-z
- Jang Y, Jung H, Kim HN, et al. Clinicopathologic characteristics of HER2-positive pure mucinous carcinoma of the breast. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(1):95-102. doi:10.4132/jptm.2019.10.24
- Achicanoy Puchana DM, Lasso Andrade FA, Achicanoy Puchana DF, et al. Mucinous carcinoma of the breast: Diagnosis and management of an unusually young patient. *Radiol Case Reports*. 2022;17(5):1445-1449. doi:10.1016/j.radcr.2022.02.011
- Wang PL, Zheng FY, Lu Q, et al. Imaging features of pure mucinous breast carcinoma: correlation with extracellular mucus content. *Clin Radiol*. 2019;74(7):569.e9-569.e17. doi:10.1016/j.crad.2019.01.031
- Zhao X, Yang X, Gao R, Zhai L, Yang L, Yu K. HER2-positive pure mucinous breast carcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e20996. doi:10.1097/MD.00000000000020996
- Marrazzo E, Frusone F, Milana F, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020;49:87-92. doi:10.1016/j.breast.2019.11.002
- Pareja F, Lee JY, Brown DN, et al. The Genomic Landscape of Mucinous Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):737-741. doi:10.1093/jnci/djy216
- Gok, Mustafa;Topal U, Oz, BahadirAkgun H, Akcan AC, Sozuer EM. Comparison of Clinical Features and Treatment Results of Mix Mucinous Carcinomas and Other Atypical Carcinomas of the Breast. *Eur J Breast Heal*. 2019;15(4):222-228. doi:10.5152/ejbh.2019.5032
- Hu T, Huang J, Fang K. Overall Survival in Patients with Mucinous Carcinoma of Breast: A Population-Based Study. *Int J Gen Med*. 2021;Volume 14:9991-10001. doi:10.2147/ijgm.s343137
- Ginter PS, Tang X, Shin SJ. A review of mucinous lesions of the breast. *Breast J*. 2020;26(6):1168-1178. doi:10.1111/tbj.13878
- Gwark S chan, Lee HS, Lee Y, et al. Clinical Implication of HER2 Status in Hormone Receptor-Positive Mucinous Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(7):2166-2174. doi:10.1245/s10434-019-07332-9
- Isozaki H, Yamamoto Y, Sakai K, et al. Mucinous carcinoma of the breast: Clinicopathological features and long-term prognosis in comparison with invasive ductal cancer; A single hospital's 30+-year experience. *Acta Med Okayama*. 2020;74(2):137-143.
- Nguyen B, Veys I, Leduc S, et al. Genomic, Transcriptomic, Epigenetic, and Immune Profiling of Mucinous Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(7):742-746. doi:10.1093/jnci/djz023
- Lu K, Wang X, Zhang W, et al. Clinicopathological and genomic features of breast mucinous carcinoma. *Breast*. 2020;53:130-137. doi:10.1016/j.breast.2020.07.010
- Risner V, Jordan S. Mucinous carcinoma in an octogenarian: Treatment and management of breast cancer in the elderly. *Radiol Case Reports*. 2021;16(11):3201-3207. doi:10.1016/j.radcr.2021.07.077
- Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica*. 2020;112(1):25-41. doi:10.32074/1591-951X-1-20
- Asano Y, Kashiwagi S, Nagamori M, et al. Pure Mucinous Breast Carcinoma with Micropapillary Pattern (MUMPC): A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):554-559. doi:10.1159/000501766
- Du P, Hou C, Tang J, et al. A Case of Pure Mucinous Breast Carcinoma in a 25-Year-Old Female Who Showed Complete Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy despite Poor Clinical Response. *Breast Care*. 2020;15(5):538-542. doi:10.1159/000504125
- Xiang F, Duan Y, Wang J, Xie M. Concurrent pure mucinous breast carcinoma and osteogenesis imperfecta. *Asian J Surg*. 2022 Jun;45(6):1361-1362. doi:10.1016/j.asjsur.2022.02.020
- Baig A, Omeroglu-Altinel G, Omeroglu A. Invasive Pleomorphic-Type Lobular Carcinoma of the Breast Presenting as a Mucinous Carcinoma. *Case Rep Pathol*. 2019;2019:1-5. doi:10.1155/2019/1839208
- Sun M, Su S, Liu Q, Li Q, Wang K. Mammary synchronous mucinous cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020;13(9):2381-2386.