

CASO CLÍNICO

Cistoadenocarcinoma mucinoso de mama. A propósito de 2 casos y revisión de la literatura

V. Peg, J. L. Lirola, E. A. Martínez-Sáez, I. Sansano, J. Pérez¹, O. Córdoba², S. Ramón y Cajal

Servicios de Anatomía Patológica, ¹Oncología y ²Ginecología. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Objetivo: Los carcinomas productores de mucina constituyen una entidad poco frecuente dentro de las neoplasias primarias de mama, siendo el carcinoma mucinoso (o coloide) el más frecuente (2% del total de carcinomas mamarios). Dentro de este grupo, el cistoadenocarcinoma mucinoso es una entidad excepcional de la que se han publicado 8 casos. Se trata de lesiones de pronóstico favorable que deben ser diferenciadas de otras lesiones mucoproductoras de mama, así como de metástasis de cistoadenocarcinomas de otras localizaciones.

Casos clínicos: Presentamos dos nuevos casos de dos mujeres de 79 y 69 años que fueron biopsiadas y posteriormente intervenidas en nuestro centro.

Histológicamente el cistoadenocarcinoma mucinoso de mama se presenta como una tumoración constituida por glándulas irregulares dilatadas revestidas por un epitelio cilíndrico, con abundante contenido mucinoso tanto en su interior como extravasado y frecuente componente ductal *in situ* circundante, lo que permite diferenciarlos de otras lesiones mucoproductoras. Desde el punto de vista inmunohistoquímico suelen ser negativos para HER2, p53 y receptores hormonales y muestran expresión intensa y difusa de CK7 y ausencia de CK20, lo que facilita el diagnóstico diferencial con lesiones metastáticas de otras localizaciones.

Conclusiones: A pesar de su rareza, el cistoadenocarcinoma mucinoso de mama es una neoplasia de buen pronóstico (sólo se han publicado 2 casos con afectación ganglionar y ninguna muerte por enfermedad). Es importante tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de lesiones mamarias mucinosas tanto primarias como metastáticas, especialmente ante material escaso, como es el caso en las PBAG.

Palabras clave: Cistoadenocarcinoma mucinoso.

Recibido: 11-02-09.

Aceptado: 27-04-09.

Correspondencia: S. Ramón y Cajal. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: sramon@vhebron.net

ABSTRACT

Objective: Mucin producer carcinomas of the breast are quite unusual among primary breast tumors, being mucinous carcinoma (colloid carcinoma) the most frequent (2% of all mammary carcinomas). In this group, mucinous cystadenocarcinoma is an exceptional neoplasia with only 8 cases reported. Because of its favorable outcome, it must be differentiated from other mucin producers lesions of the breast as well as from metastatic cystadenocarcinomas of other locations.

Case reports: We present two new cases, a 79 and 69-years old women who underwent a core biopsy and a lumpectomy in our institution.

Mammary mucinous cystadenocarcinomas appear as irregular expanded glands with tall epithelium and abundant mucin intra and extracellular and foci of DCIS, which helps to differentiate them from other mucin producers lesions of the breast. Immunohistochemical studies reveal an absence of HER2, p53, hormonal receptors and CK20 but an intense and diffuse expression of CK7, which facilitates the differential diagnosis with metastatic neoplasms.

Conclusions: Even if mucinous cystadenocarcinoma of the breast is a very unusual entity, it is a neoplasia with a good outcome (only 2 cases with lymph node involvement and no death by disease have been published). It is important to have it in mind, especially when the material is poor (e.g. core biopsy specimens).

Key words: Mucinous cystadenocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas productores de mucina son una entidad poco frecuente dentro de las neoplasias primarias de mama, siendo el carcinoma mucinoso (o coloide) el más frecuente (2% del total de carcinomas mamarios) (1-3). Dentro de este grupo, en los que se incluyen además el carcinoma mucinoso de células columnares o el carcinoma de células en anillo de sello, el cistoadenocarcinoma mucinoso es una entidad excepcional (4) que afecta a

mujeres mayores, con 8 casos publicados (5-7). A pesar de tener unos criterios histológicos muy definidos, la dificultad diagnóstica radica en descartar otras lesiones más frecuentes como las metástasis de cistoadenocarcinomas mucinosos de otras localizaciones (por ejemplo, páncreas u ovario) u otras neoplasias mamarias productoras de mucina tales como el carcinoma mucinoso o el carcinoma papilar intraquístico.

Presentamos 2 pacientes que fueron biopsiadas y posteriormente intervenidas en nuestro centro y revisamos la literatura publicada hasta la fecha.

CASOS CLÍNICOS

El primer caso correspondía a una mujer de 79 años sin antecedentes médicos de interés en la que se descubrió por estudio radiológico una lesión tumoral en UCE de mama derecha de 25 mm de diámetro mayor. Se realizó punción-biopsia con aguja gruesa y, tras el diagnóstico histológico, se procedió a cirugía conservadora.

En el segundo caso se trataba de una mujer de 69 años a la que se le detectó una tumoración en CSE de mama derecha de 26 mm. En este caso también se procedió a PBAG y posterior tumorectomía tras el diagnóstico anatómopatológico.

La punción correspondiente al primer caso mostró un parénquima mamario completamente desestructurado e infiltrado en su totalidad por una proliferación epitelial dispuesta en glándulas irregulares con marcada atipia citológica y abundante contenido mucinoso tanto en el interior de las mismas como extravasado al estroma circundante (Fig. 1). Por otro lado destacó la presencia de pequeños nidos de metaplasia apocrina sin atipia citológica y no se identificó componente *in situ* en la muestra estudiada.

En la pieza de tumorectomía posteriormente remitida se observó una lesión de 20 x 18 x 15 mm irregular y es-

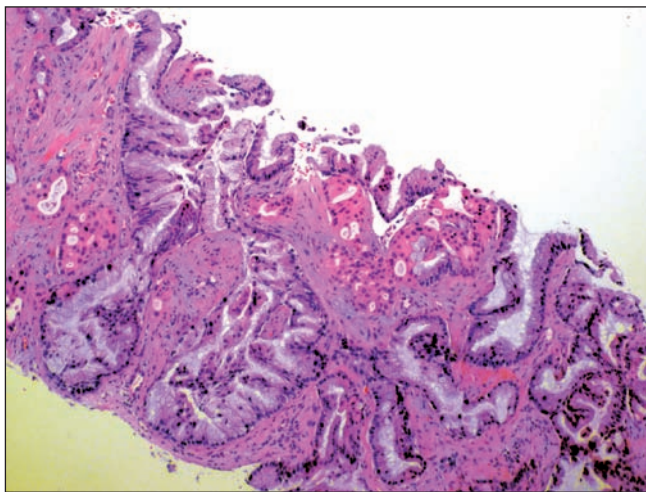


Fig. 1. Primer caso (PBAG): presencia de glándulas irregulares con contenido mucinoso y focal metaplasia apocrina.

piculada, blanquecina, indurada, con múltiples formaciones quísticas de contenido mucinoso y hemático, destacando una central de 1 cm de diámetro mayor. La tumoración distaba escasos milímetros del margen de resección quirúrgico superior, sin alcanzarlo macroscópicamente.

Microscópicamente la lesión estaba constituida por una proliferación tumoral de las mismas características que las halladas en la biopsia diagnóstica, con numerosas glándulas y quistes de distinto tamaño, con abundante contenido mucinoso intra y extraglandular, tapizadas por células columnares (Fig. 2). En algunos focos se observaba una pérdida de la polarización y de la estratificación de las células, con atipia moderada o severa y núcleos basales con abundante mucina intracelular o células más pleomórficas con escaso o nulo contenido mucinoso. En este caso sí se pudo evidenciar la presencia de carcinoma ductal *in situ* yuxtatumoral de tipo sólido y grado nuclear intermedio.

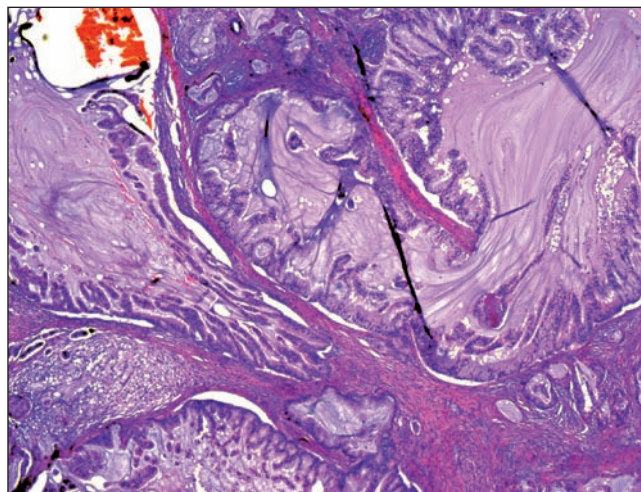


Fig. 2. Primer caso (tumorectomía): grandes glándulas dilatadas con abundante mucina en su interior.

El estudio inmunohistoquímico realizado mostró expresión de CK7 y ausencia de expresión de CK20, HER2, p53 y de receptores de estrógenos y progesterona. El índice de proliferación tumoral, valorado mediante Ki67, resultó positivo en el 10% de las células tumorales.

La punción correspondiente a la segunda paciente presentó características muy similares a la del caso anterior, con glándulas dilatadas e irregulares con abundante contenido mucinoso que se extravasaba al estroma circundante (Fig. 3). En la pieza de resección se encontraron las mismas características morfológicas (Fig. 4) así como focos de carcinoma ductal *in situ* y un foco de carcinoma lobulillar infiltrante lejano al anterior con áreas *in situ* circundantes. El estudio inmunohistoquímico fue superponible al anterior, con ausencia de expresión de HER2, p53, receptores hormonales y CK20 y expresión intensa y difusa de CK7. La tinción para Ki67 resultó positiva en el 5% de las células tumorales.

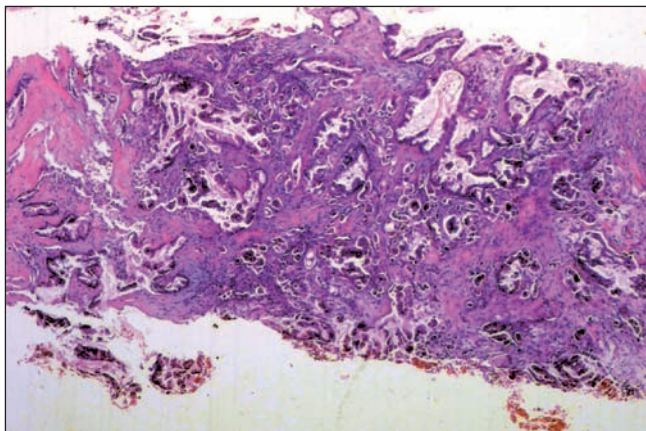


Fig. 3. Segundo caso (PBAG): infiltración por abundantes glándulas irregulares.

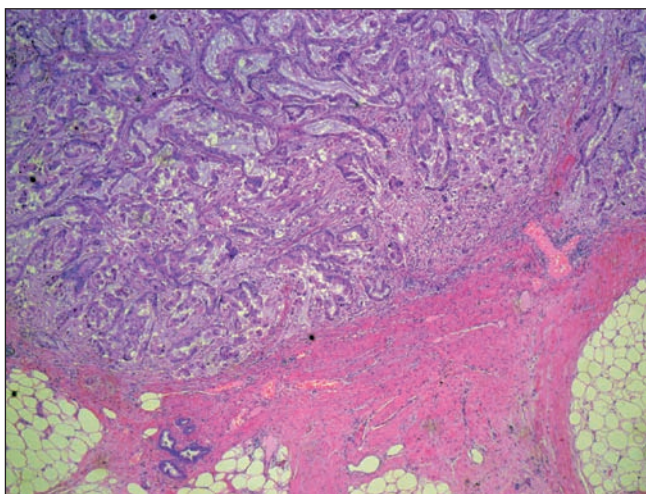


Fig. 4. Segundo caso (tumorectomía): tumoración bien delimitada constituida por numerosas glándulas dilatadas con abundante contenido mucinoso intra- y extraglandular.

Ninguna de las dos pacientes presentó afectación ganglionar y están libres de enfermedad en la actualidad.

DISCUSIÓN

El cistoadenocarcinoma mucinoso mamario es una entidad extremadamente rara, descrita por primera vez por Tavassoli en 1998 (7) y con 8 casos publicados hasta la actualidad. Afectan a personas mayores (edad media de 67,9 años) y suelen ser tumoraciones grandes (5,7 cm de promedio) que habitualmente se presentan como masas palpables y con un pronóstico favorable.

Sin embargo, debido a su infrecuencia, resulta fundamental descartar antes otras patologías que, a pesar de su rareza, son más prevalentes. Dentro de estas se podrían destacar las metástasis de cistoadenocarcinomas de otras localizaciones y las lesiones mamarias productoras de moco (8).

Aunque las metástasis que asientan en mama son muy infrecuentes, el cistoadenocarcinoma de páncreas y de ovario es un tumor que puede presentar las mismas características morfológicas en su órgano de origen y en el que metastatiza. En estos casos, el contexto clínico es fundamental, ya que son neoplasias que no suelen debutar como metástasis mamarias. En cualquier caso, en casos difíciles o en los que no se dispone de suficiente información clínica, el estudio inmunohistoquímico, así como algunos hallazgos morfológicos, pueden resultar de gran utilidad.

Quizás el aspecto morfológico más relevante sea encontrar focos de lesiones precursoras (carcinoma ductal *in situ*) coexistiendo con el componente infiltrante. La expresión de CK7 y de receptores hormonales así como la ausencia de expresión de CK20, CEA o MUC5AC serían una sencilla batería inmunohistoquímica que permite orientar el origen del tumor encontrado (9), panel que puede ampliarse con la expresión de mamaglobina (10,11) o de GFDCP-15.

Otro aspecto a tener en cuenta es el diagnóstico diferencial con otras lesiones mucoproducidas mamarias, entre las que se pueden incluir lesiones de tipo mucocelo. Estas lesiones fueron inicialmente descritas por Rosen como lesiones benignas análogas a los mucocelos de las glándulas salivares (12). Aparecen como dilataciones quísticas con contenido mucinoso, que, ocasionalmente, puede extravasarse. A diferencia del cistoadenocarcinoma mucinoso, las células que tapizan las glándulas son cúbicas, con mínima atipia y con escasa mucina citoplasmática. Además, en estos casos, resulta sencillo poner de manifiesto una capa basal de células mioepiteliales.

El carcinoma mucinoso se caracteriza por nidos epiteliales de células tumorales que flotan en abundante moco extravasado, sin observarse apenas glándulas dilatadas con mucina en su interior. El carcinoma hipersecretor, por su parte, presenta un contenido eosinófilo mucho más denso, que recuerda al coloide tiroideo y carece de células columnares que revistan los espacios quísticos. Además, estos tumores suelen expresar receptores de estrógenos y de progesterona, mientras que los cistoadenocarcinomas mucinosos parecen desarrollarse independientemente del estímulo hormonal.

La existencia de lesiones intraductales *in situ* coexistentes hace pensar en una progresión de las mismas como se ha descrito en los carcinomas ductales infiltrantes convencionales con una posible diferenciación mucinosa en un momento dado. Sin embargo, la negatividad de los receptores hormonales y de HER2 descritas en la literatura plantea un problema en cuanto a las alteraciones biológicas y/o genéticas que pueden subyacer en este tipo de tumores. Estos serían independientes de los estímulos hormonales y de las alteraciones en la vía de señalización y crecimiento celular secundarias a la amplificación del gen Her2neu (dos de los mecanismos carcinogénicos más frecuentes en los tumores de mama) por lo que, sin duda, se requerirán estudios complementarios para tipificar mejor la biología de esta entidad.

Por otro lado, destaca la positividad de Ki67 encontrada en estos dos tumores (10 y 5% respectivamente) frente a los casos publicados hasta la fecha en los que se obtuvo un resultado de hasta 35% (6). Sin embargo, estos autores insisten en que la tinción no era homogénea y el dato que dan corresponde a las áreas más proliferativas. Además, no hay que olvidar que se trata de tumores con relativo buen pronóstico, por lo que no sorprendería encontrarse, como en estos dos casos que presentamos, con un índice proliferativo bajo.

En resumen, presentamos dos casos de cistoadenocarcinomas mucinosos de mama que plantean un diagnóstico diferencial con otras lesiones mucinosas de mama así como con cistoadenocarcinomas metastáticos. Los escasos casos publicados se han descrito en mujeres mayores de 60 años con negatividad de receptores hormonales, HER2 y p53, representando hasta la fecha una variante triple negativo de buen pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 737-40.
2. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 702-11.
3. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol* 1989; 20: 758-64.
4. WHO Classification of tumours of the breast and female genital organs 2003; 31-2.
5. Coyne JD, Iron L. Mammary mucinous cystadenocarcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 659-60.
6. Honma N, Sakamoto G, Ikenaga M, Kuroiwa K, Younes M, Takubo K. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1031-3.
7. Koenig C, Tavassoli F. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 698-703.
8. Than PH, Tse GMK, Bay BH. Mucinous breast lesions: diagnostic challenges. *J Clin Pathol* 2008; 61: 11-9.
9. Park SY, Kim BH, Kim JH, Lee S, Kang GH. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1561-7.
10. Sasaki E, Tsunoda N, Hatanaka Y, Mori N, Itawa H, Yatabe Y. Breast-specific expression of MGB1/mammaglobin: an examination of 480 tumors from various organs and clinicopathological analysis of MGB1-positive breast cancers. *Mod Pathol* 2007; 20: 208-14.
11. Han JH, Kang Y, Shin HC, Kim HS, Kang YM, Kim YB, et al. Mammaglobin expression in lymph nodes is an important marker of metastatic breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1330-4.
12. Rosen PP. Mucocoele-like tumours of the breast. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 464-9.