

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Posgrado e Investigación

**SECRETARIA DE SALUD**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**CARCINOMA DE MAMA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**  
**REVISIÓN DEL CARCINOMA MUCINOSO EN CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA LA DRA.:**  
**BERTHA NELLY CRUZ VIRUEL**

**DIRECTOR DE TESIS:** Dra. María. Evelyn Cortés Gutiérrez  
**ASESOR DE TESIS:** Dr. Rafael Peñavera Hernández



MÉXICO, D.F.

FEBRERO

2005

0350853

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

**DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA**  
Jefe de la División de Enseñanza

**DRA. MA. EVELYN CORTÉS GUTIÉRREZ**  
Profesor Titular del Curso Universitario de  
Especialización en Anatomía Patológica

**DRA. MA. EVELYN CORTÉS GUTIÉRREZ**  
Director de Tesis

**DR. RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ**  
Asesor de Tesis

**NUMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO**  
**HJM-1126/05.07.28.**

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Bertha Nelly Cruz  
Viruel  
FECHA: 28 septiembre 05  
FIRMA:

## INDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
INTRODUCCION -----	1
ANTECEDENTES -----	9
DISEÑO DEL ESTUDIO -----	11
RESULTADOS -----	13
CARCINOMA MUCINOSO -----	16
DISCUSION -----	20
CONCLUSIONES -----	21
BIBLIOGRAFÍA -----	23

# **CARCINOMA DE MAMA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. REVISIÓN DEL CARCINOMA MUCINOSO EN CINCO AÑOS DE EXPERIENCIA**

## **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma invasor de la mama, corresponde a un grupo de tumores epiteliales malignos caracterizado por invasión en los tejidos adyacentes y una marcada tendencia a metastatizar en sitios distantes. La gran mayoría de estos tumores son carcinomas que tienen su origen en las células de los conductos lobulillares terminales.

El carcinoma de mama, exhibe un rango muy amplio de fenotipos morfológicos y tipos histopatológicos específicos, los cuales muestran entre ellos diferencias notables, como el pronóstico y características clínicas. <sup>(1)</sup>

Ciertos tipos de carcinoma de mama: medular, tubular, mucinoso (coloide) y carcinoma adenoideo quístico, son de bajo grado con mínima frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con relativo buen pronóstico. Los carcinomas poco diferenciados (anillo de sello, carcinoma inflamatorio) así como los carcinosarcomas son considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio, con una supervivencia a cinco años de sólo el 11% (tabla 1).

En nuestro país, el carcinoma mamario es la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer cérvico uterino (tabla 2). Según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), en 1990 ocurrieron 2,230 decesos atribuibles al cáncer de mama, lo que representó el 1.67% del total de defunciones ocurridas en mujeres de 25 años y más. En 1994 dicha cifra fue de 2,785 (1.90%) muertes y para 1998 aumentó a 3,380 (2.1%) fallecimientos. Esto significa que en ese último año murieron por cáncer de mama casi nueve mujeres cada día, lo que representa la muerte de una mujer cada dos horas y media aproximadamente. <sup>(2)</sup>

Según las cifras del Registro Histopatológico de Neoplasias en México, en 1997 se reportaron 9,050 nuevos casos de cáncer de mama, con mayor frecuencia en el grupo de 45 a 54 años de edad, teniendo una variabilidad importante de presentación en diversas regiones del país.

Las tasas de mortalidad por cáncer mamario estandarizadas por edad entre 1990 y 1998 muestran una tendencia creciente; la de 1990 fue de 13.16 por 100,000 mujeres de 25 años y más; en 1998 aumentó a 15.12 por el mismo denominador. <sup>(3)</sup>

Tipo Histológico	Frecuencia (%)	Sobrevida a 5 años (%)
Carcinoma de conductos infiltrante	63.6	79
Carcinoma lobulillar infiltrante	5.9	84
Carcinoma Tipo Mixto (Conductos y lobulillar infiltrante)	1.6	85
Carcinoma Medular	2.8	82
Carcinoma Mucinoso (coloide)	2.1	95
Comedocarcinoma	1.4	87
Enfermedad de Pager	1.0	79
Carcinoma Papilar	0.8	96
Carcinoma Tubular	0.6	96
Adenocarcinoma, NOS	7.5	65
Carcinoma, NOS	3.5	62

**Tabla 1. TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA INFILTRANTE DE LA MAMA: Frecuencia y sobrevida**

A pesar que el diagnóstico temprano conlleva un buen pronóstico en la mayoría de los casos, existen aún muchas pacientes que acuden en estadios muy avanzados de la enfermedad, y que es más notable en hospitales que atienden a la población abierta como el Hospital Juárez de México o el Hospital General de México. <sup>(6)</sup>

En este trabajo se expondrán algunos aspectos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico histopatológico del carcinoma de mama, enfocándose en los subtipos histológicos, principalmente en el carcinoma mucinoso: edad de presentación, tamaño de la lesión, metástasis en ganglios linfáticos y seguimiento mínimo de seis meses, llevando a cabo un análisis retrospectivo de la casuística de carcinoma mucinoso en mujeres diagnosticadas en el Hospital Juárez de México, reclasificando dicha neoplasia y determinando si este tipo histológico tiene o no una mejor sobrevida.

**Tabla 2. Principales causas de mortalidad en mujeres en edad reproductiva**

Orden	Clave CIE 10a. Rev.	Descripción	Defunciones	Tasa <sup>1/</sup>	%
	A00-Y98	<b>Total</b>	<b>209 673</b>	<b>400.4</b>	<b>100.0</b>
1	E10-E14	Diabetes mellitus	32 354	61.8	15.4
2	I20-I25	Enfermedades isquémicas del corazón	22 758	43.5	10.9
3	I60-I69	Enfermedad cerebrovascular	14 239	27.2	6.8
4	J40-J44, J67	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7 827	14.9	3.7
5	P00-P96	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	7 039	13.4	3.4
6	I10-I15	Enfermedades hipertensivas	6 653	12.7	3.2
7	J10-J18, J20-J22	Infecciones respiratorias agudas bajas	6 381	12.2	3.0
8	K70, K72.1, K73, K74, K76	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	6 332	12.1	3.0
9	N00-N19	Nefritis y nefrosis	4 954	9.5	2.4
10	E40-E46	Desnutrición calórico protéica	4 663	8.9	2.2
11	C53	Tumor maligno del cuello del útero	4 324	8.3	2.1
12	C50	Tumor maligno de la mama	3 874	7.4	1.8
13	C22	Tumor maligno del hígado	2 523	4.8	1.2
14	C16	Tumor maligno del estómago	2 405	4.6	1.1
15	A00-A09	Enfermedades infecciosas intestinales	2 221	4.2	1.1
16	C33-C34	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	2 135	4.1	1.0
17	Z1	Accidentes de vehículo de motor (transito)	2 039	3.9	1.0
18	D50-D64	Anemia	1 860	3.6	0.9
19	Q20-Q24	Malformaciones congénitas del corazón	1 722	3.3	0.8
20	C91-C95	Leucemia	1 616	3.1	0.8
	R00-R99	Causas mal definidas	5 043	9.6	2.4
		Las demás	66 711	27.4	31.8

<sup>1/</sup> Tasa por 100 000 mujeres.

Los totales no incluyen defunciones de mujeres residentes en el extranjero.

CONAPO. Proyecciones de la Población de México, 2000 - 2050. México, 2003.

El cáncer en México ha incrementado su frecuencia en los últimos 30 años. Como causa de muerte, ha pasado del decimoquinto al segundo lugar general. Las dos neoplasias más frecuentes en las mujeres mayores de 35 años son el carcinoma cervicouterino, seguido del carcinoma de mama, neoplasias que en conjunto representan cerca del 50% de los tumores malignos en este sexo. Aparentemente, la frecuencia del carcinoma de mama se ha

incrementado en los últimos años y aunque no contamos con un registro adecuado, la información indica que existe un aumento real en esta enfermedad. <sup>(6)</sup>

En comparación con Estados Unidos de Norteamérica, donde la enfermedad es diagnosticada en estadios I y II en el 80% de los casos, en México, este porcentaje sólo es del 50%, lo que nos muestra que existe un insuficiente conocimiento de los médicos sobre este tema y de la carencia de información de la población en general (prevención). <sup>(6)</sup>

La prevención primaria del cáncer de mama se debe realizar mediante la información, orientación y educación a todas las mujeres sobre los factores de riesgo y la promoción de conductas favorables a la salud. Las actividades de prevención están encaminadas al conocimiento de los factores de riesgo:

- **Mujer mayor de 40 años**
- **Historia personal o familiar de cáncer de mama**
- **Nuligesta**
- **Primer embarazo a término después de los 30 años de edad**
- **Antecedentes de patología mamaria benigna (proceso proliferativo, hiperplasia atípica)**
- **Vida menstrual de más de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años)**
- **Obesidad.**

Las actividades de detección del cáncer de mama, incluyen tres tipos de intervención específica que van dirigidos a la población femenina y médicos en general: 1) Autoexploración, 2) Examen clínico y 3) Mastografía. <sup>(3)</sup>

Los estudios de pesquisa con mastografía son útiles y permiten establecer diagnósticos en estadios más tempranos y mejoría de la supervivencia. Las recomendaciones para la utilización de mastografía son:

- **Efectuar una mastografía cada dos años en mujeres de 40 a 50 años si no tienen factores de riesgo.**
- **En caso de haber factores de riesgo, realizar una mastografía anualmente.**
- **En mujeres mayores de 50 años, efectuar el estudio anualmente.**
- **No se recomienda este estudio como pesquisa en mujeres menores de 40 años.** <sup>(6)</sup>

El sistema de clasificación del cáncer de mama, basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M), fue propuesta por primera vez en 1954 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y ha sido revisada en varias ocasiones desde su implantación hasta su última modificación en enero del 2003 por el AJCC. La clasificación TNM sigue siendo la más adecuada para valorar el pronóstico. En particular, el tamaño del tumor y la presencia o no de ganglios axilares, tienen un valor indiscutible (tabla 3).<sup>(8)</sup>

**Tabla 3. CLASIFICACIÓN TNM, ESTADIO Y SOBREVIDA.**

Estadio	Definición	Sobrevida a 5 años (%)	Sobrevida a 7-años (%)
I	Tumor de 2 cm. o menor de diámetro mayor y sin evidencia de ganglios regionales o a distancia.	96	92
II	Tumor mayor de 2 cm. y menor de 5 cm. de diámetro mayor, con involucro de ganglios regionales pero sin metástasis a distancia, O tumor mayor de 5 cm. de diámetro mayor sin ganglios regionales o a distancia.	81	71
III	Tumor de cualquier tamaño con posible involucro de la piel de tórax, involucro de nódulos axilares pero sin metástasis a distancia.	52	39
IV	Tumor de cualquier tamaño con o sin ganglios regionales involucrados y con evidencia de metástasis a distancia.	18	11

El número de ganglios axilares positivos es muy importante para determinar los factores pronósticos en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la misma y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos. Sin evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los cinco años, es del 87%; y en presencia de algún ganglio positivo disminuye al 75%, el 64.5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 34.5% con cuatro o más.<sup>(8,9)</sup>

De esta forma, la presencia de ganglios axilares microscópicamente tumorales afecta desfavorablemente el pronóstico. Se ha publicado que las micrometástasis, sólo identificadas en secciones microscópicas seriadas (más en Estados Unidos) han sugerido que las pacientes con

metástasis ganglionares axilares inferiores a 0.2 cm. tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares.

Las metástasis en ganglios supraclaviculares y de la cadena mamaria interna tienen un menor índice de persistencia. La supervivencia a cinco años de las pacientes con metástasis en los ganglios axilares o en la cadena mamaria interna era del 56% y 52% para cada una y del 24% para ambas regiones afectadas. Las metástasis a los ganglios supraclaviculares es de pronóstico ominoso, ya que son por lo general alcanzados después de la invasión de los axilares o de los de la mamaria interna. <sup>(6,910)</sup>

El diagnóstico histopatológico continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de carcinoma de mama y se recomienda esperar el resultado definitivo para normar la conducta terapéutica. Los datos mínimos que deben reportarse en un estudio histopatológico de la pieza quirúrgica son:

- Tamaño y morfología del tumor
- Grado nuclear
- Índice mitótico
- Formación de túbulos
- Invasión ganglionar
- Invasión vascular o linfática

**Tamaño tumoral:** El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes es uno de los factores pronósticos más importantes. Existe una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm. o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tiene más de 10 cm. Un tumor de máximo 2 cm. de diámetro tiene un pronóstico y una supervivencia mejor si se compara con tumores más grandes. Por tanto, la indicación del tamaño debe ser obligatoria en los informes anatomopatológicos de las lesiones mamarias. <sup>(6,10)</sup>

**Invasión vascular:** La invasión linfática y vascular peritumoral tiene valor predictivo sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes e indica una mayor probabilidad de fracaso terapéutico. Para disminuir la variación interobservador y confirmar este hallazgo, se han utilizado técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD31 o CD 34, que tñen las paredes vasculares. <sup>(6,10)</sup>

En 1950, Bloom propuso un método que valoraba tres factores: 1) el grado de formación de túbulos, 2) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3) hiper cromasia nuclear y actividad mitótica. Los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado o alto grado de malignidad. Años más tarde, Bloom y Richardson modificaron el sistema de graduación a cada uno de los tres factores antes señalados y se les asignó una valoración de uno a tres, que correspondía a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Una calificación de tres a cinco marcaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado); seis o siete, como grado II (algo diferenciado); y ocho o nueve como grado III (poco diferenciado).

Más tarde, Elston en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson y señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales (carcinoma mucinoso, medular, lobulillar, etc).<sup>(12,13)</sup>

Debido a que seleccionados hospitales del Sector Salud realizan inmunohistoquímica en forma rutinaria para la cuantificación de receptores hormonales, se recomienda utilizar la calificación histo-pronóstica de Scarff-Bloom-Richardson. Este método ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud desde 1968 y en numerosos estudios multicéntricos. Desde esta fecha, ha demostrado su valor pronóstico. Los aspectos morfológicos en los que se basa se muestran en las tablas 4 y 5.<sup>(6)</sup>

En 1999, en la Conferencia Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica, auspiciada por el Colegio de Patólogos estadounidenses, se revisaron los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario y los categorizaron en tres grupos o niveles basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados:

- Categoría I. Factores bien respaldados en la literatura: tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales.
- Categoría II. Factores que se han estudiado, pero que precisan una validación estadística más rigurosa: HER-2, p53, invasión vascular y marcadores de proliferación.
- Categoría III. Factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico / predictivo como ploidia, cathepsina D y angiogénesis, entre otros.<sup>(12)</sup>

**Tabla 4. ESCALA DE CALIFICACION DE SCARFF-BLOOM-RICHARDSON.**

<b>Formación de Túbulos (% de carcinoma que forma estructuras tubulares)</b>	<b>Puntos</b>
>75%	1
10-75%	2
Menos del 10%	3
<b>Pleomorfismo Nuclear</b>	<b>Puntos</b>
Células pequeñas, uniformes	1
Moderada variación en el tamaño y forma	2
Pleomorfismo marcado	3
<b>Mitosis (en 10 campos de alto poder)</b>	<b>Puntos</b>
7 o menos	1
8 a 14	2
15 o más	3

El grado es determinado de acuerdo a la suma del puntaje previo. El grado se correlaciona con la sobrevida como sigue:

**Tabla 5. GRADO HISTOLÓGICO Y SOBREVIDA.**

<b>Grado</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Sobrevida a 5 años (%)</b>	<b>Sobrevida a 7 años (%)</b>
1	3 a 5	95	90
2	6 o 7	75	65
3	8 o 9	50	45

## ANTECEDENTES

El carcinoma coloide o mucinoso, se define como una proliferación de células generalmente pequeñas y uniformes "flotando" en grandes cantidades de moco extracelular, algunas veces tienen un arreglo tubular y raramente papilar. La atipia, mitosis y calcificaciones no son comunes. Tradicionalmente, se han descrito la variedad mixta y la variedad pura. Se estima alrededor del 2% de todos los carcinomas de la mama, ocurriendo en un amplio rango de edad, aunque se ha visto que la media de edad de las pacientes con carcinoma mucinoso es un poco mayor que en las pacientes con carcinoma de conductos infiltrante, presentándose alrededor de los sesenta años. <sup>(1,4)</sup>

Esta neoplasia, usualmente se presenta como un tumor palpable, la localización es similar al resto de los carcinomas. En la mastografía, el carcinoma mucinoso aparece como una lesión lobulada, bien circunscrita y puede aparentar un proceso benigno con aumento de mucina. Macroscópicamente, el tumor es de aspecto gelatinoso, de bordes rechazantes y consistencia blanda; puede medir de 1 hasta 20 cm., con una media de 2.8 cm. <sup>(1)</sup>

El carcinoma mucinoso, fue descrito por primera vez en 1826, a pesar de su conocimiento desde esta fecha, este tipo de carcinoma ha permanecido dentro de las variedades histopatológicas menos comunes. La incidencia reportada de esta neoplasia varía de 1 a 6% de todas las neoplasias malignas de la mama. <sup>(5)</sup>

Revisiones tempranas de los subtipos de esta lesión, han mostrado resultados variables en cuanto a su pronóstico: algunos estudios muestran un excelente pronóstico, mientras que otros, muestran una sobrevida de unos pocos años después del diagnóstico. De acuerdo con esto, en 1934 y posteriormente en 1971, se encontró que el diagnóstico de lesiones "puras" con un componente predominantemente mucinoso tenían mejor pronóstico que las lesiones mixtas. Desde entonces, se ha tratado de cuantificar en porcentaje el componente mucinoso y con ello determinar y clasificar las lesiones como puras. Algunos autores lo han definido como puro cuando tiene más del 50% de componente mucinoso, mientras que otros requieren el 100% de este componente. <sup>(5)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el carcinoma mucinoso puro, debe estar compuesto en un 90% de carcinoma mucinoso, dentro de la variedad pura se ha subdividido en dos rubros: hipocelular e hipercelular. Cuando se encuentra otro componente neoplásico en el carcinoma

mucinoso, se clasifica como mixto, comúnmente coexistiendo con carcinoma de conductos infiltrante (Tabla 6). En general, los carcinomas mucinosos puros tienen un pronóstico favorable. La sobrevivida a diez años, se ha estimado del 80%. Cerca del 10% de las mujeres con carcinoma mucinoso puro, mueren a causa de esta neoplasia, comparados con el 29% de las mujeres con carcinoma mucinoso mixto. <sup>(1,4,5)</sup>

Algunos sinónimos de esta neoplasia son: carcinoma coloide, carcinoma mucoide o carcinoma gelatinoso.

**Tabla 6. CLASIFICACION DEL CARCINOMA DE MAMA.**  
Organización Mundial de la Salud (OMS)

NO INVASORES (in situ)	INVASORES	OTROS
Conductos  Lobulillar	Conductos Carcinoma de conductos infiltrante con extenso componente intraductal Lobulillar* Mucinoso** Medular*** Papilar**** Tubular (bien diferenciado) Adenoideo quístico Secretores Apócrino Cribriforme Metaplásico Epidermoide Células fusiformes Cartilaginosa y ósea Tipo mixto Inflamatorio	Enfermedad de Paget del pezón - Con carcinoma infiltrante - Sin carcinoma infiltrante

\*. El carcinoma lobulillar invasor clásico, tiene un mejor pronóstico que el carcinoma de conductos infiltrante. La variante lobulillar se diagnostica solo cuando el tumor presenta una población monótona de pequeñas células con escaso citoplasma y cromatina dispersa, estas células se disponen en filas con un patrón infiltrante.

\*\* El diagnóstico de carcinoma mucinoso puro requiere la presencia de núcleos monomorfos y mucina extracelular en un 90% del tumor. Las lesiones que tengan menos cantidad de mucina, deben de ser reportados con grado histológico agregando "con características mucinosas".

\*\*\* El diagnóstico de carcinoma medular requiere estricto apego a los criterios diagnósticos: tumor de bordes bien delimitados, alto grado histológico, sin patrón de crecimiento específico que pueden ser células poco diferenciadas formando sincicios, con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario entre los nidos celulares y estroma fibroso escaso.

\*\*\*\* La categoría diagnóstica de carcinoma papilar siempre debe ser calificada como invasor o no invasor.

## **PROBLEMA A INVESTIGAR.**

De acuerdo a la revisión de la literatura y la discrepancia entre los diversos autores, el problema a investigar es: Carcinoma mucinoso de la glándula mamaria, ¿tipo histológico de buen pronóstico?; para lo cual se plantea lo siguiente: Con la realización de este estudio, se obtuvo el número de mujeres con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama realizado en el Hospital Juárez de México en un periodo de cinco años, así como los subtipos histológicos de esta neoplasia. Seleccionando de esta base de datos, los casos de carcinoma mucinoso, reclasificarlos en puros y mixtos y de acuerdo a esto, analizar la importancia de esta clasificación para la sobrevida en un tiempo mínimo de 6 meses.

## **OBJETIVO GENERAL:**

El objetivo del presente estudio, es analizar la frecuencia de los tipos y subtipos histológicos del cáncer de mama, diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica durante 5 años, obteniendo con ello el número de pacientes diagnosticados dentro de los grandes grupos de neoplasias epiteliales de la mama: carcinoma de conductos infiltrante, carcinoma lobulillar, así como pacientes diagnosticados dentro de otros subtipos histológicos, seleccionando los casos de carcinoma mucinoso y reclasificándolos en puros y mixtos, realizando un seguimiento mínimo de seis meses, para evaluar su sobrevida y recurrencia, tratando de determinar la importancia de la variedad pura y mixta para el pronóstico.

De los expedientes clínicos, se obtuvo además: tratamiento empleado, edad al momento del diagnóstico, factores de riesgo y formas clínicas de presentación, logrando con esto, una estadística de carcinoma mucinoso en mujeres mexicanas en un hospital que atiende a población abierta.

## **DETERMINACION DE LAS VARIABLES:**

Se incluyó en este estudio, a todas las mujeres atendidas en los diferentes servicios del Hospital Juárez de México con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama y sus variantes histológicas, seleccionando únicamente los casos de carcinoma mucinoso, en los que se investigó: variedad pura o mixta, tratamiento empleado, recurrencias, seguimiento en un tiempo mínimo de 6 meses y sólo como datos estadísticos, talla, peso, edad, antecedentes heredo familiares y antecedentes personales patológicos.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El estudio se realizó en base a todos los casos de mujeres con carcinoma infiltrante de la mama diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, durante un

periodo de 5 años, seleccionando únicamente los casos diagnosticados como carcinoma mucinoso puro o mixto.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo, no experimental y replicativo.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Mujeres atendidas en el Hospital Juárez de México, con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama y sus variantes histológicas.
- Casos de carcinoma mucinoso mixto o puro diagnosticados en biopsia excisional o producto de mastectomía.
- Casos de carcinoma mucinoso con expediente clínico en este hospital.
- Casos de carcinoma mucinoso con laminillas o bloques de parafina disponibles en el archivo de Anatomía Patológica, para realizar su revisión.
- Mujeres diagnosticadas con carcinoma mucinoso hace seis meses o más.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Casos diagnosticados con neoplasias no epiteliales de la mama.
- Casos de carcinoma mucinoso diagnosticados en biopsia incisional o por TRUCUT.
- Casos de carcinoma mucinoso sin expediente en el hospital.
- Casos de carcinoma mucinoso diagnosticados en menos de seis meses.

### **ESTIMACION DE INCONVENIENTES PRESENTADOS DURANTE EL ESTUDIO.**

Uno de los grandes inconvenientes para la realización de este trabajo, es el mal llenado de la solicitud de estudio histopatológico, ya que, a pesar de que dicho documento contiene rubros específicos importantes para un diagnóstico completo, no se toman en cuenta. Omitiendo datos básicos como: nombre correcto de la paciente, edad, número de expediente y biopsias previas; haciendo con esto, más difícil o a veces imposible, el seguimiento a largo plazo de los casos a investigar.

## RESULTADOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la casuística de carcinoma de mama en pacientes que fueron atendidas en el Hospital Juárez de México y que fueron diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica, entre 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2004. De los reportes histopatológicos se seleccionaron los casos diagnosticados con carcinoma mucinoso, revisando nuevamente las laminillas por dos patólogos, para reclasificar la neoplasia en pura o mixta y determinar si existe invasión vascular o perineural. De los expedientes clínicos respectivos, se obtuvo información adicional: recurrencias y sobrevida en un periodo mínimo de 6 meses (seguimiento desde su diagnóstico a la fecha), síntomas, edad correcta, factores de riesgo como menarca, lactancia, embarazos, hormonales exógenos, peso, antecedentes personales y heredo-familiares. En ninguno de los casos de carcinoma mucinoso se realizó tinciones de histoquímica ni reacciones de inmunoperoxidasa.

Durante el lapso analizado, se diagnosticaron 716 casos con neoplasia maligna en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México. De los cuales se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 7):

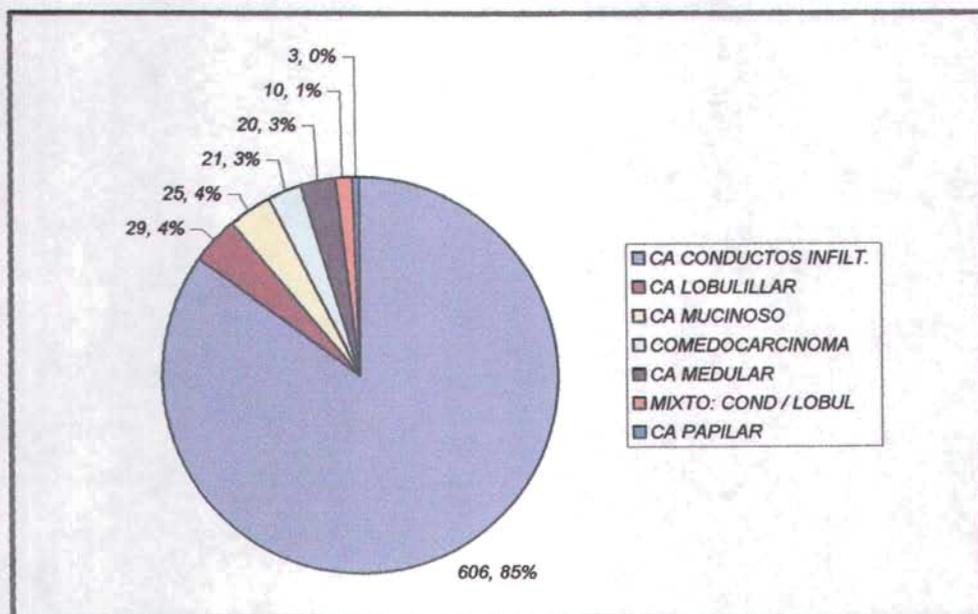
TIPOS HISTOLOGICOS DEL CARCINOMA DE MAMA						
TIPO	2000	2001	2002	2003	2004	TOTAL
CA CONDUCTOS INFILT.	76	127	140	126	137	606
CA LOBULILLAR	1	8	10	2	8	29
CA MUCINOSO		5	6	6	8	25
COMEDOCARCINOMA	13	6		2		21
CA MEDULAR		5	4	7	4	20
MIXTO: COND / LOBUL	4	1	3	2		10
CA PAPILAR	1	2				3
CA APOCRINO		1				1
ENF PAGET				1		1
	95	155	163	146	157	716

Tabla 7. TIPOS HISTOLOGICOS. CASOS DIAGNOSTICADOS POR AÑO.

Como podemos observar en la tabla anterior, desde el año 2000 a la fecha, se ha aumentado el número de nuevos casos diagnosticados mediante estudio histopatológico, teniendo la mayor incidencia en el año 2002 con 163 casos.

En el siguiente gráfico, se realiza el porcentaje de los tipos de carcinoma diagnosticados en el servicio de Patología en 5 años, coincidiendo los resultados con los publicados hasta la fecha: el carcinoma de conductos infiltrante, sigue siendo, por mucho, el tipo más común de las neoplasias malignas de estirpe epitelial, conformando el 85% (606 total) de los casos revisados (Gráfica 1).

**Gráfica 1. TIPOS HISTOLOGICOS DEL CARCINOMA INFILTRANTE DE LA MAMA**



**Tabla 8. EDAD Y TIPOS HISTOLÓGICOS.**

RELACION DE LOS TIPOS HISTOLOGICOS CON LA EDAD								
TIPO / EDAD	<29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	??
CA CONDUCTOS	17	97	170	142	95	55	17	13
CA. LOBULILLAR		1	9	13	5	1		
CA PAPILAR		1		1				1
COMEDOCA		6	8	4	2	1		
CA. MIXTO		1	2	4	2	1		
APOCRINO			1					
MEDULAR		2	9	4	5			
MUCINOSO	1	3	12	1	3	4	1	
TOTAL	18	111	212	169	112	62	18	14

En la tabla 8, se desglosa por tipo histológico y rango de edad, en donde se observa que la edad de mayor riesgo es entre los 40 y 49 años, con 212 casos, seguido por el rango de 50 a 59 años con 169 casos, concordando con los estudios de estadística realizados hasta la fecha, sin embargo, es conveniente enfatizar que se han presentado casos en mujeres más jóvenes (129 casos en mujeres menores de 39 años) que salen del promedio de edad estimado.

A continuación se presentan algunas imágenes microscópicas de los tipos histológicos del carcinoma de mama, mostrando la comparación microscópica de una glándula mamaria normal y las diferentes neoplasias.

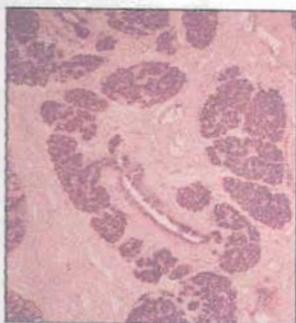


Fig. 1 Glándula mamaria normal

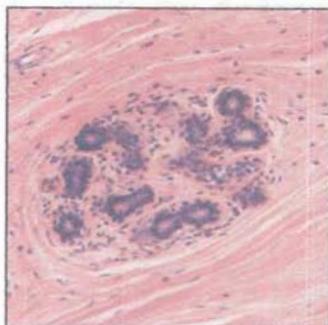
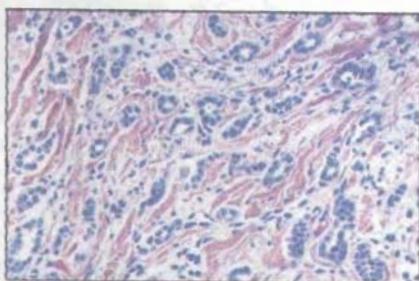
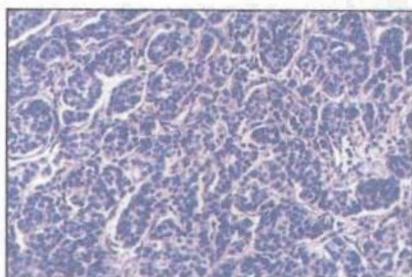


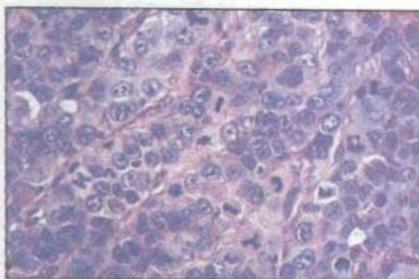
Fig. 2 Lobulillo Terminal



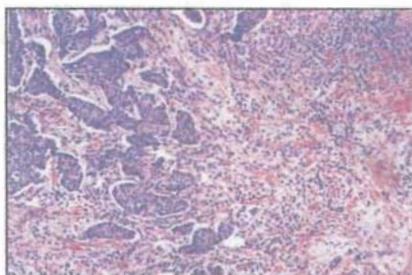
\*Fig. 3 Carcinoma de conductos infiltrante, Grado I



\*Fig. 4 Carcinoma de conductos infiltrante, Grado II.

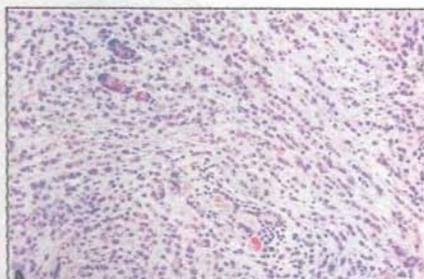


\*Fig. 5 Carcinoma de conductos infiltrante de tipo no específico, Grado III, sin diferenciación glandular. Las figuras de mitosis atípicas son numerosas.

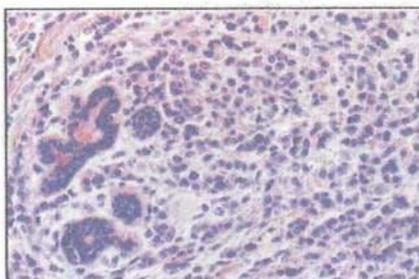


\*Fig 6 Carcinoma mixto. Los dos patrones morfológicos se observan en esta figura, carcinoma de conductos a la izquierda y lobulillar la la derecha.

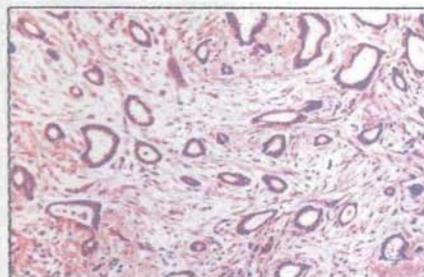
\*Imágenes reproducidas de Tavassoli FA: WORLD HEALTH ORGANIZATION, CLASIFICATION OF TUMOURS. PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE BREAST AND FEMALE GENITAL ORGANS. IARC Press: Lyon, 2003.



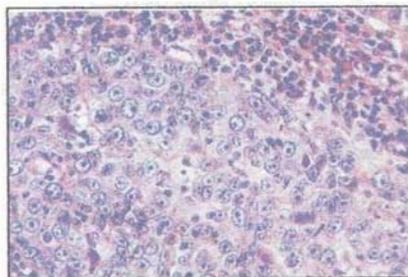
**\*Fig. 7 Carcinoma lobulillar infiltrante**



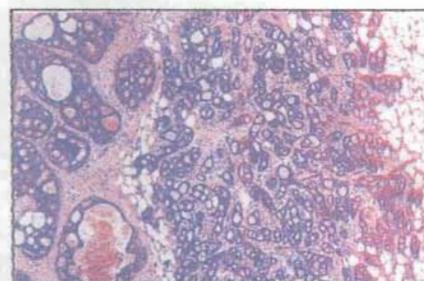
**\*Fig 8 Carcinoma lobulillar. Las células son uniformes, pequeñas y formando hileras (fila india).**



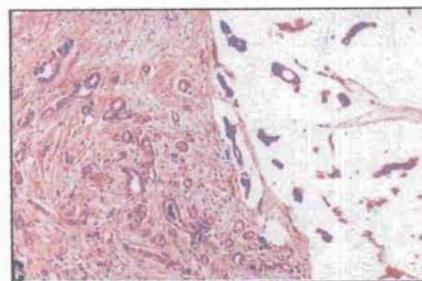
**\*Fig. 9 Carcinoma tubular. Forma túbulos angulados de lumen abierto, recubiertos por una sofa capa de células epiteliales. Los túbulos se encuentran separados por abundante estroma fibroblástico reactivo.**



**\*Fig. 10 Carcinoma medular. El tumor esta compuesto de sincicios de células grandes y pleomórficas. No tiene diferenciación glandular. El estroma adyacente contiene numerosas células plasmáticas y linfocitos.**



**\*Fig. 11 Carcinoma cribiforme. La distribución de los conductos neoplásicos es de forma irregular y angulada en el lado derecho, en comparación con los conductos redondos de un carcinoma de conductos in situ en el lado izquierdo.**



**\*Fig. 12 Carcinoma mucinoso mixto. Se observa el componente de carcinoma de conductos infiltrante en el lado izquierdo y carcinoma coloide a la derecha.**

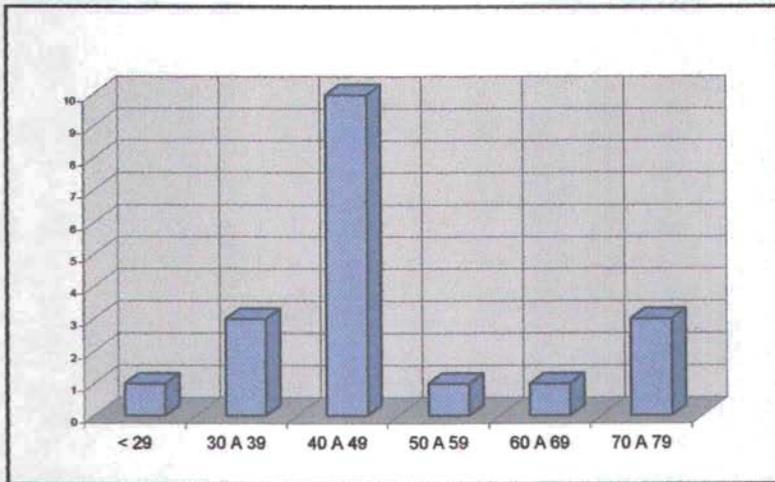
**\*Imágenes reproducidas de Tavassoli FA: WORLD HEALTH ORGANIZATION, CLASSIFICATION OF TUMOURS, PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE BREAST AND FEMALE GENITAL ORGANS. IARC Press: Lyon, 2003.**

## CARCINOMA MUCINOSO

Durante el periodo analizado, se reportaron 25 casos de carcinoma mucinoso, de los cuales se dio seguimiento sólo a 19 pacientes, los seis restantes no cumplían con los criterios de inclusión establecidos. De los casos seleccionados se obtuvieron los siguientes datos:

**EDAD.** La edad de presentación promedio para el carcinoma mucinoso fue de 47 años, con un rango de 24 a 73 años. Como se expresa en la gráfica 2.

**Gráfica 2. EDAD DE PRESENTACION EN CARCINOMA MUCINOSO**

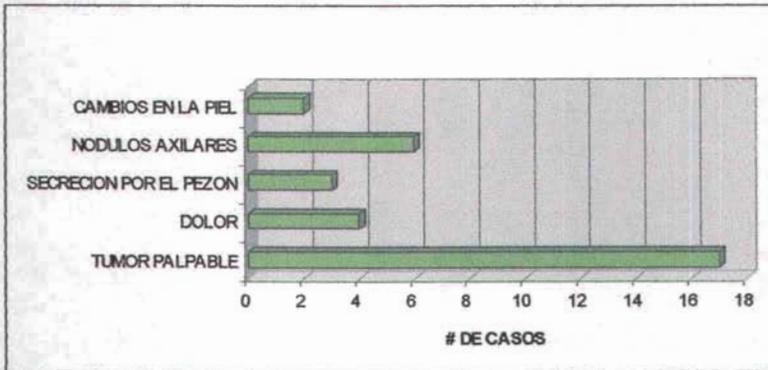


Como podemos observar, la edad predominante fue en el rango de 40 a 49 años, con un porcentaje del 53%, seguido por el rango de edad de 30 a 39 y 70 a 79 años, con un 16% cada uno. En los demás rangos: menor de 29, y de 50 a 69, solo se presentaron 3 casos en conjunto y constituyen el 15 % del total.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En lo que respecta al cuadro clínico, los signos y síntomas iniciales en las mujeres estudiadas fueron los siguientes: el 89% de los casos de carcinoma coloide se presentó como tumor palpable (17 mujeres), un 31% como nódulos axilares

(6 mujeres); sólo 4 casos se presentaron con dolor, 3 con secreción por el pezón y únicamente dos mujeres presentaron cambios tróficos en la piel de la mama (Gráfica 3).

**Gráfica 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y NÚMERO DE CASOS**



**FACTORES DE RIESGO.** Dentro de los factores de riesgo, el más frecuente fue la obesidad en un 68% de los casos, seguido de menarca temprana con un 52%; la nuliparidad, primer embarazo después de los 30 años, la no lactancia y hormonales exógenos, se presentaron cada uno con un 31.5% de los casos. En cuatro de los casos analizados, las mujeres referían antecedente familiar directo (madre o hermana) de cáncer de mama (Gráfica 4).

**Gráfica 4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON CARCINOMA MUCINOSO**



**TIPO HISTOLÓGICO.** Se revisaron nuevamente cada uno de los casos diagnosticados como carcinoma mucinoso en biopsias excisionales o en producto de mastectomía en cortes teñidos con hematoxilina y eosina. De acuerdo al porcentaje, se reclasificaron como puros y mixtos con los siguientes resultados (Tabla 9):

TIPO	# DE CASOS	%
Carcinoma Mucinoso Puro	5	26
Carcinoma Mucinoso Mixto	14	74

**Tabla 9. TIPOS HISTOLÓGICOS**

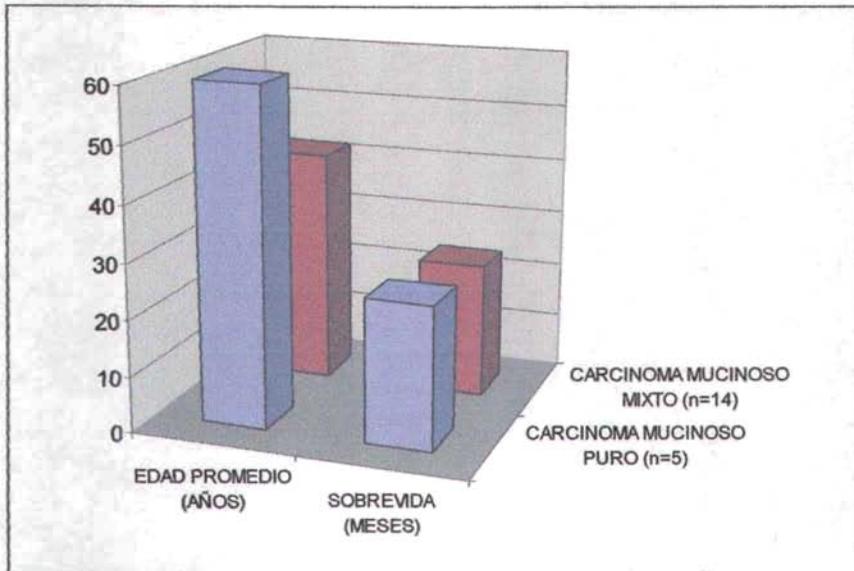
**SOBREVIDA.** De acuerdo a los expedientes clínicos revisados, se obtuvieron los siguientes datos: para los cinco casos de carcinoma coloide puro, el tiempo mínimo de seguimiento fue de 8 meses y el tiempo máximo de 41 meses con un promedio de 2 años 1 mes de sobrevida. En ninguno de los 5 casos se han presentado recurrencias, actividad actividad tumoral regional ni a distancia.

En los 14 casos de carcinoma mucinoso mixto, el tiempo mínimo de seguimiento fue de 8 meses y el máximo de 52 meses, con un promedio de sobrevida de 2 años. Únicamente en tres casos se presento recurrencia regional (cutánides); en el resto de las pacientes, no se presentó actividad tumoral regional ni a distancia.

	CARCINOMA MUCINOSO PURO (n=5)	CARCINOMA MUCINOSO MIXTO (n=14)
EDAD PROMEDIO	60 AÑOS	42 AÑOS
SOBREVIDA	2 AÑOS 1 MES	2 AÑOS
RECURRENCIAS	0 CASOS	3 CASOS

**Tabla 10. COMPARACIÓN DE CARCINOMA MUCINOSO PURO Y MIXTO**

**Gráfica 5. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS. EDAD Y SOBREVIDA**



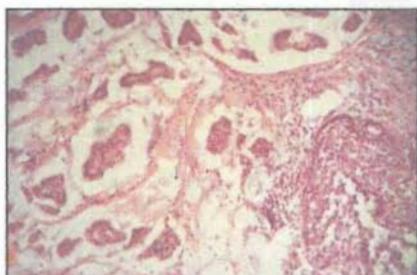
**TRATAMIENTO.** Todas las pacientes seguidas en este estudio fueron tratadas con mastectomía radical modificada, sólo en un caso se realizó mastectomía bilateral. El resto de los resultados, se expresan en la tabla 11.

	CARCINOMA MUCINOSO PURO (n=5)	CARCINOMA MUCINOSO MIXTO (n=14)
QUIMIOTERAPIA	4	8
RADIOTERAPIA	3	8
TAMOXIFENO	2	4

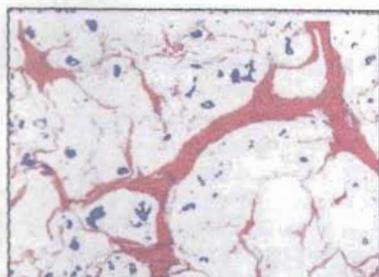
**Tabla 11. TRATAMIENTO EN CARCINOMA MUCINOSO**



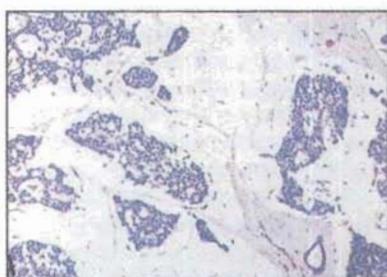
\* Fig. 13 Carcinoma mucinoso. Foto macroscópica de una biopsia excisional de una mujer de 38 años.



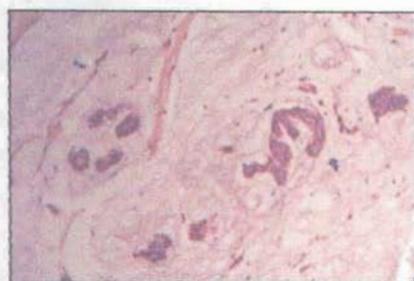
\*\*Fig. 14 Carcinoma coloide mixto. Se identifica carcinoma de conductos de tipo común a la derecha y carcinoma coloide a la izquierda.



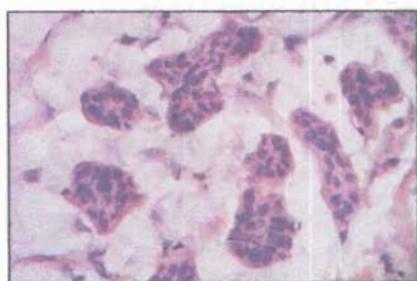
\*Fig. 15 Carcinoma mucinoso, variante hipocelular, grandes lagos de moco separados por septos fibrosos. Se observan escasas células aisladas y pequeños nidos flotando en estos lagos.



\*Fig. 16 Carcinoma mucinoso, variante hipercelular con grandes nidos de células malignas.



\*\*Fig. 17 Carcinoma coloide puro. Abundante moco extracelular con nidos de células neoplásicas inmersos.



\*\*Fig. 18 Detalle celular del carcinoma coloide puro. Celularidad con ligero pleomorfismo, citoplasma eosinófilo y núcleos hiper cromáticos.

\*Imágenes reproducidas de Tavassoli FA: WORLD HEALTH ORGANIZATION, CLASSIFICATION OF TUMOURS. PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE BREAST AND FEMALE GENITAL ORGANS. IARC Press: Lyon, 2003.

\*\*Imágenes tomadas del archivo del servicio de Anatomía Patológica, Hospital Juárez de México.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION

El carcinoma mucinoso, también conocido como mucoide, coloide o carcinoma gelatinoso, usualmente ocurre en mujeres pos menopáusicas. Macroscópicamente son bien circunscritos, crepitantes a la palpación y formados por material gelatinoso separados por delicados septos. Es frecuente observar áreas de hemorragia. Microscópicamente, están formados por nidos de células tumorales "flotando en lagos de mucina". Esta mucina es extracelular y puede ser ácida o neutra. <sup>(7)</sup>

Inmunohistoquímicamente, la inmunorreactividad es intensa en el citoplasma para MUC2 comparada con los carcinomas de conductos de tipo no específico. <sup>(7)</sup>

Se ha encontrado que cerca de la mitad de los carcinomas mucinosos, muestran características de diferenciación neuroendócrina como argirofilia. Algunos autores han sugerido la existencia de dos tipos de carcinoma mucinoso, en base en la presencia o no de diferenciación neuroendócrina, a los cuales se les ha llamado A y B respectivamente. (21). En estudios realizados por Rasmussen encontró que las células argirofílicas se encuentran en el tracto gastrointestinal y en el pulmón. No se encuentran normalmente en la mama. La función de estos gránulos argirofílicos en los carcinomas mucinosos, se desconoce. Clayton en 1982 de acuerdo al seguimiento realizado, propone que la presencia de gránulos no se debe de considerar como factor de importancia para el pronóstico. <sup>(16, 21)</sup>

Este tipo histológico ha sido considerado de gran importancia debido a que su pronóstico en forma pura es excelente, además de presentar una incidencia muy baja de metástasis en ganglios linfáticos (2 a 4%) y cuando se presenta mixto, comúnmente combinado con carcinoma de conductos de tipo no específico, tiene un pronóstico análogo a este último. <sup>(15, 17, 19, 23)</sup>

Se ha discutido en numerosos artículos los criterios de su clasificación, en el presente trabajo se reclasificaron las lesiones de acuerdo a Rosai y Ackerman, quienes consideran un carcinoma mucinoso puro cuando la mucina extracelular comprende más del 60% de la lesión completa.

## CONCLUSIONES

Aunque el carcinoma mucinoso de la mama ha sido reconocido desde hace muchos años, el pronóstico para esta neoplasia hasta 1990 continuaba siendo controversial, numerosos estudios trataban de incluir diversas variables sin llegar a un acuerdo. (5, 18, 25, 26)

Estudios mas recientes concluyen que el carcinoma mucinoso en su variedad pura es de excelente pronóstico, a pesar de que la cantidad de publicaciones en los últimos 5 años sea escasa. (5, 19, 23, 25)

De acuerdo a la literatura consultada, la edad de presentación del carcinoma mucinoso es en promedio, alrededor de los 60 años, en este estudio, el promedio fue de 47 años en general, prácticamente la misma edad de presentación de los carcinomas de conductos de tipo no específico. Probablemente se deba a que la mayoría de los casos analizados no son carcinomas coloides puros, todos ellos presentaron componente de carcinoma de conductos infiltrante. Sin embargo, cuando analizamos solo la variante pura de este tumor, encontramos que la edad promedio fue de 60 años, concordando con los diversos autores revisados. (5, 23, 25)

Según los resultados del presente estudio, no hubo diferencia en la sobrevida entre carcinomas mucinosos puros o mixtos, debido a que el tiempo de seguimiento fue muy corto (promedio 2 años) y en la mayoría de los artículos mencionan que solo es significativo cuando el seguimiento es mayor de 10 años, mostrando diferencias estadísticas importantes: sobrevida del 90% en mucinosos puros, 66% en mucinosos mixtos y 63% para carcinomas de conductos infiltrantes. Con lo que concluimos que en el caso de los carcinomas mixtos su comportamiento prácticamente es igual que el carcinoma de conductos de tipo común, por lo que es importante dividir al carcinoma mucinoso en estos dos rubros en los resultados histopatológicos debido a su importancia pronóstica. (19, 23, 25, 26)

Debemos destacar que en los estudios realizados a corto y largo plazo, no se especifica si fueron diagnosticados en biopsias incisionales, excisionales o productos de mastectomía, lo que lleva a un sobrediagnóstico o mal diagnóstico de carcinoma mucinoso. Ya que, como hemos observado; las neoplasias pueden exhibir patrones mixtos. En el caso de biopsias incisionales no es posible determinar si es una variedad pura o mixta porque depende del sitio de la toma y del tamaño de la muestra.

En nuestro estudio solo se evaluaron los carcinomas coloides en productos de biopsia excisional o de mastectomía en donde es posible el muestreo extenso de la lesión y solo así poder clasificarlo correctamente en una variedad pura o mixta. Las subclasificaciones donde evalúan la presencia de gránulos argirofílicos, el pleomorfismo, o porcentaje de celularidad; no son de importancia para el pronóstico por lo que no se tomaron en cuenta para este trabajo. <sup>(14, 16, 18)</sup>

En conclusión, los únicos factores importantes para el pronóstico en el carcinoma mucinoso y que deben ser incluidos dentro del reporte histopatológico son:

- ❖ Variedad pura o mixta
- ❖ Tamaño de la lesión
- ❖ Ganglios linfáticos involucrados
- ❖ Tratamiento

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tavassoli FA: WORLD HEALTH ORGANIZATION, CLASIFICACION OF TUMOURS. PATHOLOGY AND GENETICS OF TUMOURS OF THE BREAST AND FEMALE GENITAL ORGANS. IARC Press: Lyon, 2003.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias. Dirección General de Epidemiología. SSA. 2000.
3. [www.ssa.gob.mx/](http://www.ssa.gob.mx/) Norma Oficial Mexicana, 2005.
4. Carter D: INTERPRETATION OF BREAST BIOPSIES. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams, 2003; 246-274.
5. Komenaka KI: PURE MUCINOUS CARCINOMA OF THE BREAST. *Am J Surg* 2004, 187: 528-532.
6. Sánchez CJ: CONSENSO NACIONAL SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO. *Rev Ins Nal Can* 1995; 41:136-145.
7. Rosai J: ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY. 9 edition. St. Louis: Mosby, 2004.
8. Berg JW: BREAST CANCER. *Cancer* 1995;75: 257-269.
9. Henson DE: CONDITIONAL SURVIVAL OF 56,268 PATIENTS WITH BREAST CANCER. *Cancer* 1995: 76:237-242.
10. Carter CL, y col. RELATION OF TUMOR SIZE, LYMPH NODE STATUS, AND SURVIVAL IN 24740 BREAST CANCER CASES. *Cancer* 2002; 93: 181-187.
11. Henson DE. RELATIONSHIP AMONG OUTCOME, STAGE OF DISEASE, AND HISTOLOGIC GRADE FOR 22,616 CASES OF BREAST CANCER. *Cancer* 1991: 68: 2142-2149.
12. Elston CW. PATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER. THE VALUE OF HISTOLOGICAL GRADE IN BREAST CANCER: EXPERIENCE FROM A LARGE STUDY WITH LONG-TERM FOLLOW-UP. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
13. Robbins P, y col. HISTOLOGICAL GRADING OF BREAST CARCINOMAS: A STUDY OF INTEROBSERVER VARIATION. *Hum Pathol* 1995;26: 873-879.
14. Toikkanen S. PURE AND MIXED MUCINOUS CARCINOMAS OF THE BREAST: A CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 61 CASES WITH LONG-TERM FOLLOW UP. *Human Pathol* 1989; 20: 758-764.
15. Clayton F. PURE MUCINOUS CARCINOMAS OF BREAST: MORPHOLOGIC FEATURES AND PROGNOSTIC CORRELATES. *Hum Pathol* 1986; 17: 34-38.
16. Rassmusen BB. ARGYROPHILIC CELLS IN 202 HUMAN MUCINOUS BREAST CARCINOMAS. RELATION TO HISTOPATHOLOGIC AND CLINICAL FACTORS. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 737-740.
17. Rosen PP. COLLOID CARCINOMA OF THE BREAST. ANALYSIS OF 64 PATIENTS WITH LONG TERM FOLLOWUP. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 304.
18. Toikkanen S, PURE AND MIXED MUCINOUS BREAST CARCINOMAS: DNA STEMLINE AND PROGNOSIS. *J Clin Pathol* 1988; 41: 300-303.
19. Page DL, PROGNOSIS AND BREAST CANCER. RECOGNITION OF LETHAL AND FAVORABLE PROGNOSTIC TYPES. *Am J Surg Pathol*, 2001; 35: 334-349.

20. Rosen PP, MUCOCELE-LIKE TUMORS OF THE BREAST. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:464-469.
21. Scopsi L, MUCINOUS CARCINOMA OF THE BREAST. A CLINICOPATHOLOGIC, HISTOCHEMICAL, AND IMMUNOCITO-CHEMICAL STUDY WITH SPECIAL REFERENCE TO NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 702-711.
22. Diab, SG, TUMOR CHARACTERISTICS AND CLINICAL OUTCOME OF TUBULAR AND MUCINOUS BREAST CARCINOMAS. *J Clin Oncol* 1999; 17:1442-1448.
23. Fentiman IS, MUCOID BREAST CARCINOMAS: HISTOLOGY AND PROGNOSIS. *Br J Cancer* 1997; 75: 1061-1065.
24. Silverberg SG. COLLOID CARCINOMA OF THE BREAST. *Am J Clin Pathol* 1971, 55: 355-363.
25. Andre S. MUCINOUS CARCINOMA OF THE BREAST: A PATHOLOGIC STUDY OF 82 CASES. *J Surg Oncol* 1995, 58 3: 162-167.
26. Rasmussen B. HUMAN MUCINOUS BREAST CARCINOMAS AND THEIR LYMPH NODE METASTASES. A HISTOLOGICAL REVIEW OF 247 CASES. *Pathol Res Pract* 1985, 180 4: 377-382.