

J.E. Cuesta^a,
A. González^b,
C. Serra^c,
L.O. González^a,
A.M. Merino^d,
J.L. García-Muñiz^e,
F. Vizoso^a

Carcinoma mucinoso de la mama: características clínicas, biológicas y pronósticas en comparación con las del ductal infiltrante de tipo clásico

Mucinous breast carcinoma: clinical, biological and prognostic characteristics compared with classical infiltrating ductal breast carcinomas

SUMMARY

To investigate the existence of possible clinical differences between the pure mucinous breast carcinoma (MC) and the classic infiltrant ductal breast carcinoma of classic type (DCC).

It is a retrospective study comparing two different populations of 60 patients with MC and another one of 232 patients with DCC. Clinic-pathologic characteristics of the tumours and prognosis from patients were compared. There are significant differences between these two groups of patients with regard to age from patients, size and nodal status from tumours, and prognosis from patients. Thus, patients with MC were significantly ($p < 0.05$) older ($mean \pm SE: 67.9 \pm 1.6$ years) than patients with DCC ($mean \pm SE: 58.6 \pm 0.9$ years). Furthermore, the patients with MC showed a percentage of tumours of small size (T1: 36.7% and T2: 55%) significantly ($p < 0.001$) higher than patients with DCC (T1: 27.1% and T2: 46.9%). Likewise, the percentage of node-positive cases was significantly ($p < 0.05$) lower in MC than in DCC (15.0% vs 50.9%). Finally, patients with MC had longer relapse-free survival and overall survival periods than patients with DCC ($p < 0.001$). These results suggest that MC of the breast have a less aggressive biological behaviour than DCC.

^aServicios de Cirugía General y Anatomía Patológica del Hospital de Jove. Gijón. ^bServicio de Cirugía General. Hospital General de Segovia. ^cServicio de Cirugía General. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. ^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cabueñes. Gijón. ^eServicio de Cirugía General. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Correspondencia:
Dr. J.E. Cuesta.
Servicio de Cirugía General.
Hospital de Jove.
Avda. Eduardo Castro, s/n.
33290 Gijón.

Palabras clave:
Cáncer de mama. Carcinoma coloide. Pronóstico.

Key words:
Breast cancer. Colloid carcinoma. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se puede considerar como una enfermedad heterogénea, ya que los tumores poseen entre ellos diferentes peculiaridades biológicas que comportan una amplia variabilidad en la historia natural de esta neoplasia. Así, mientras algunas pacientes tienen una enfermedad autolimitada y poco agresiva, otras

desarrollan una enfermedad sistémica de pronóstico fatal. De ahí la importancia de identificar factores pronósticos que contribuyan a delimitar subgrupos de pacientes que difieren en su evolución. En este sentido, y a pesar del énfasis reciente en la investigación de los nuevos marcadores del cáncer de mama derivados de la biología molecular, no debe olvidarse la importancia de la diferenciación de los carcinomas mamarios en tipos histo-

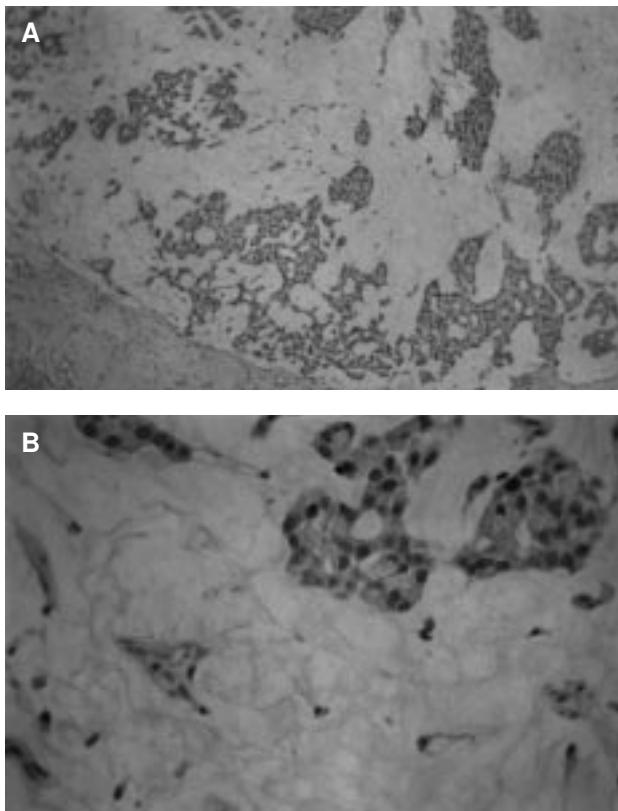


Fig. 1A y B. Carcinoma mucinoso (HE, $\times 100$).

lógicos distintos. Así, el carcinoma mucinoso puro de mama o de tipo coloide (CMP), que representa en torno al 2-3 % de todos los carcinomas invasivos de mama, se ha asociado con un pronóstico más favorable que el de tipo ductal infiltrante de tipo clásico (CDC)¹. Ello se ha atribuido a que este tipo histológico especial se presenta en pacientes de más edad², se asocia con una menor afectación ganglionar, y los parámetros biológicos (RE, ploidía, etc.) son, en general, más favorables. Incluso, recientemente se ha señalado que la supervivencia de las pacientes afectadas de este tipo específico de tumor no se diferencia de la de las mujeres similares de la población general³. Ello, sin duda, puede tener implicaciones terapéuticas evidentes, ya que actualmente este tipo de tumores se suelen tratar de forma similar que los ductales infiltrantes de tipo clásico.

Histológicamente, como se define en la clasificación de la OMS, el CMP contiene una gran cantidad de moco extracelular, suficiente para ser visible fácilmente y, además, reconocible microscópicamente alrededor y dentro de las células tumorales. Se reconocen dos tipos principales de carcinoma mucinoso: el puro y el mixto. Este úl-

timos consiste en la combinación del de tipo coloide con el de tipo ductal infiltrante clásico, y su pronóstico parece depender más bien del este último tipo.

Sin embargo, a pesar de todas esas evidencias que señalan al carcinoma coloide como un tipo especial de carcinoma mamario con pronóstico muy favorable, existen todavía escasos estudios dirigidos a confirmar este aspecto. Por ello, en este trabajo nos hemos planteado analizar, en un estudio comparativo con una serie de carcinomas ductales de tipo clásico, las características de los carcinomas coloides puros diagnosticados y tratados en diferentes hospitales de nuestra geografía nacional, así como evaluar el pronóstico de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio retrospectivo se incluyeron dos grupos de pacientes:

- 232 pacientes con el diagnóstico de CDC, que fueron diagnosticadas y tratadas en el Hospital de Jove de Gijón.
- 60 pacientes con el diagnóstico histológico de CMP de mama, que fueron diagnosticadas y tratadas en los siguientes hospitales: Hospital de Jove y Hospital de Cabueñas de Gijón, Hospital Central de Asturias de Oviedo, Hospital General de Segovia y Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy.

Las figuras 1 y 2 muestran ejemplos representativos de preparaciones histológicas de ambos tipos histológicos de carcinomas mamarios.

Ninguna de las pacientes de esos dos grupos había sido previamente tratada ni presentaba signos de metástasis a distancia ni otra neoplasia maligna. Las características de las pacientes y de sus tumores están representadas en la tabla 1. El estado de afectación de los ganglios linfáticos regionales fue evaluado histológicamente, y el grado histológico de los tumores se determinó de acuerdo a los criterios establecidos por Bloom y Richardson⁴. Para la definición de carcinoma mucinoso hemos seleccionado los criterios de la OMS, entendiendo por tal aquel tumor que presenta gran cantidad de mucina extracelular (visible macroscópicamente), que rodea y envuelve células epiteliales, dispuestas en pequeños nidos y que pueden presentar carácter sólido o diferenciación acinar⁵. Hemos considerado carcinoma mucinoso puro de la mama aquel que presentaba esta imagen en al menos el 75 % de la superficie tumoral examinada⁶. El contenido de receptores estrogénicos (RE) de los tumores se determinó en los extractos de

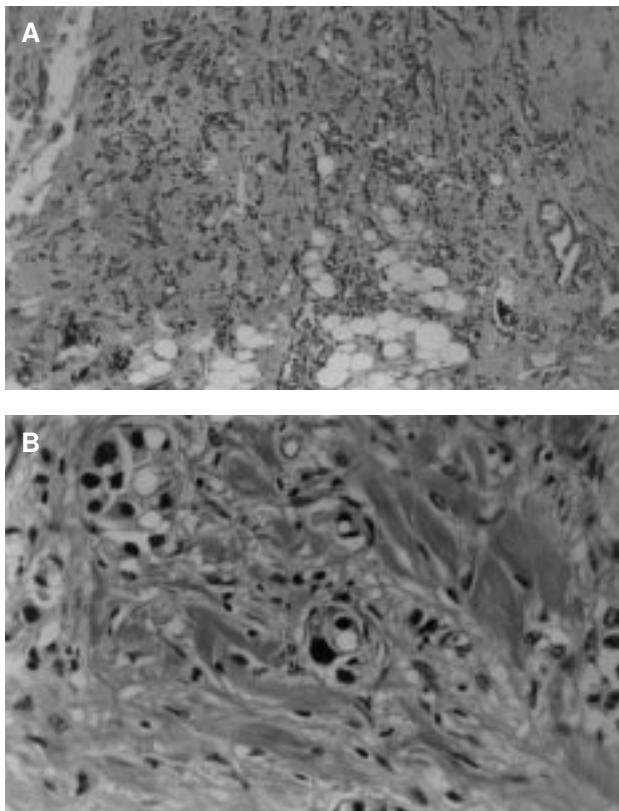


Fig. 2A y B. Carcinoma mucinoso (HE, $\times 400$).

citosoles utilizando un kit comercial de laboratorios Abbott (Chicago, Illinois, USA). Los tumores mamarios fueron considerados RE-positivos si contenían más de 10 fmol/mg de proteína. En 114 pacientes no se pudo obtener la información concerniente a este parámetro biológico de los tumores.

A todas las pacientes incluidas en este estudio se les practicó mastectomía radical modificada. Los criterios establecidos de tratamiento adyuvante fueron similares para las pacientes con CDC y para aquellas con CMP. Del total de 232 mujeres con CDC, 70 con tumores de localización central o media, o bien con nódulos axilares positivos, recibieron radioterapia postoperatoria. Además, 61 pacientes recibieron terapia sistémica adyuvante con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (CMF), y 65 fueron tratadas postoperatoriamente con tamoxifeno. De las 60 pacientes con CMP, 15 recibieron radioterapia, 6 CMF y 14 tamoxifeno.

Todas las pacientes fueron sometidas a revisiones clínicas, en las que se realizaron exámenes físicos y estudios radiológicos y biológicos. El período medio de seguimiento clínico fue de 48,1 meses para las pacientes

TABLA 1
CARCINOMAS INFILTRANTES DE MAMA CLASIFICADOS DE ACUERDO A SUS DIFERENTES CARACTERÍSTICAS

Características	Tipo histológico		
	Número ductales clásicos (%)	Número mucinosos (%)	P
Total tumores	232 (100)	60 (100)	
Estado menopáusico			0,007
Premenopáusica	74 (31,9)	8 (13,3)	
Posmenopáusica	158 (68,1)	52 (86,6)	
Tamaño tumoral			0,024
T1	63 (27,1)	22 (36,6)	
T2	109 (46,9)	33 (55,0)	
T3	44 (18,9)	3 (5,0)	
T4	16 (6,8)	2 (3,3)	
Estado nodal			< 0,001
N0	114 (49,1)	51 (85,0)	
N+	118 (50,8)	9 (15,0)	
Grado histológico			< 0,001
I	81 (34,9)	49 (81,6)	
II	107 (46,1)	11 (18,3)	
III	44 (18,9)	0 (0)	
Receptores de estrógenos			NS
Positivos	67 (28,8)	31 (51,6)	
Negativos	51 (21,98)	16 (26,6)	
Desconocidos	114 (49,1)	13 (21,6)	

Entre paréntesis figura el porcentaje de casos. NS: no significativo.

con CDC, y de 45,2 meses para aquellas con CMP. De las 292 pacientes incluidas en este estudio, 98 desarrollaron recurrencia tumoral, y 60 fallecieron como consecuencia de ello. Finalmente, 12 pacientes fallecieron de causas no relacionadas con el cáncer de mama.

El análisis de las posibles diferencias entre la edad de las pacientes se realizó mediante el test de la t de Student. Las posibles diferencias en la distribución de las características clínico-patológicas entre los dos grupos fueron examinadas por el test de chi-cuadrado con corrección de Yates cuando fue necesario. Las curvas de supervivencia fueron establecidas por el método de Kaplan y Meier⁷, y comparadas con el test de Logrank⁸. El nivel de significación establecido fue del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Existieron diferencias significativas en la edad y estado menopáusico de las pacientes en función del tipo histológico de los carcinomas mamarios. Así, la edad de las pacientes con CMP (media \pm error estándar

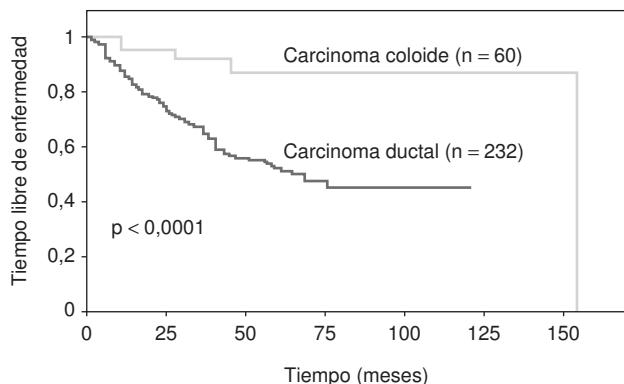


Fig. 3. Tiempo libre de enfermedad en función del tipo histológico de los carcinomas mamarios.

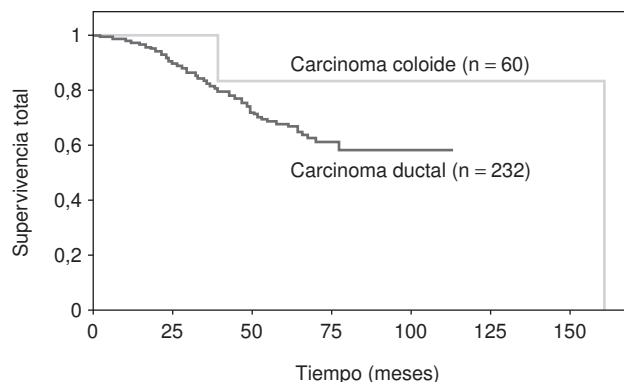


Fig. 4. Supervivencia total en función del tipo histológico de los carcinomas mamarios.

dar: $67,9 \pm 1,6$ años) fue significativamente ($p < 0,001$) más elevada en comparación a la de las pacientes con CDC ($58,6 \pm 0,9$ años). Asimismo, el porcentaje de mujeres posmenopáusicas fue significativamente ($p = 0,007$) más elevado en las pacientes con CMP (86,6 %) en comparación a las pacientes con CDC (68,1 %), como se muestra en la tabla 1. Esa misma tabla muestra la distribución de las características clínico-patológicas de los tumores en función del tipo histológico de los mismos. El análisis estadístico reveló la existencia de diferencias significativas en la distribución de factores tales como el tamaño tumoral, estado de afectación tumoral de los ganglios linfáticos axilares y el grado histológico. Así, el porcentaje de tumores de menor tamaño (T1 y T2) fue significativamente ($p = 0,024$) más elevado en las mujeres con CMP (35 y 53 %, respectivamente) en relación a aquellas con CDC (27,1 y 46,9 %, respectivamente) (tabla 1). Asimismo, las mujeres con CDC mostraron un porcentaje de casos con afectación nodal (50,9 %) significativamente ($p < 0,001$) más elevado en

comparación a las que mostraron los CMP (15 %). Por otra parte, las pacientes con CMP también tuvieron un porcentaje de tumores bien diferenciados (81,7 %) significativamente ($p < 0,001$) más elevado en relación al que mostraron las pacientes con CDC (34,9 %) (tabla 1). Sin embargo, como se puede observar en la tabla 1, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la expresión de receptores estrogénicos en función del tipo histológico de los carcinomas mamarios.

Por otra parte, durante el período de seguimiento clínico se detectaron un total de 93 recurrencias tumorales (40,1 %) en las 232 pacientes con carcinomas de tipo ductal infiltrante clásico, mientras que sólo se detectaron 5 recurrencias tumorales (8,3 %) en las 60 pacientes con CMP. Como se puede observar en la figura 3, existieron diferencias significativas entre las curvas de tiempo libre de enfermedad determinadas para cada uno de los dos grupos de pacientes ($p < 0,0001$). Asimismo, durante el período de estudio, se registraron un total de 58 fallecimientos (25,0 %) como consecuencia de la progresión tumoral en las pacientes con CDC, frente a sólo 2 fallecimientos (3,3 %) a causa de la enfermedad en las pacientes con CMP. Como se puede apreciar en la figura 4, existieron diferencias significativas entre las curvas de supervivencia total determinadas para cada uno de los dos grupos de pacientes ($p = 0,0009$).

De las 118 pacientes con CDC y ganglios positivos, 59 (50 %) desarrollaron recurrencia tumoral durante el período de seguimiento clínico, mientras que tan sólo la mostró una paciente (11,1 %) de las 9 pacientes con CMP y ganglios positivos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con CDC y ganglios positivos, durante el período de estudio fallecieron 44 pacientes (37,3 %) como consecuencia de la progresión tumoral, mientras que solamente lo hizo una paciente (11,1 %) en el subgrupo similar de pacientes con CMP. Como se puede observar en la figura 5, existieron diferencias significativas entre las curvas de tiempo libre de enfermedad y de supervivencia total determinadas para esos subgrupos de pacientes con ganglios positivos ($p = 0,0150$ y $p = 0,0454$, respectivamente).

De las 114 pacientes con CDC y ganglios negativos, 34 (29,8 %) desarrollaron recurrencia tumoral durante el período de seguimiento clínico, mientras que sólo la mostraron cuatro (7,8 %) de las 51 pacientes con CMP y ganglios negativos. Por otra parte, en el subgrupo de pacientes con CDC y ganglios negativos, fallecieron 14 pacientes como consecuencia de la recurrencia tumoral (12,3 %), mientras sólo lo hizo una (1,9 %) en el subgrupo de pacientes con CMP y ganglios negativos. Como se puede observar en la figura 6, existieron dife-

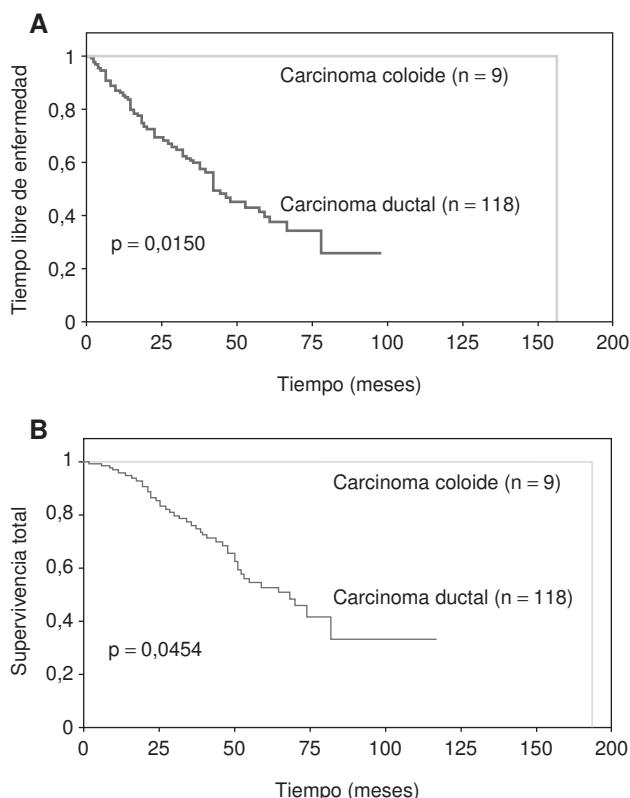


Fig. 5. Tiempo libre de enfermedad (A) y supervivencia total (B) en pacientes con ganglios positivos.

encias significativas entre las curvas de tiempo libre de enfermedad y supervivencia determinadas para esos grupos de pacientes con ganglios negativos ($p = 0,006$ y $p = 0,045$, respectivamente).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los CMP de mama se presentan preferentemente en mujeres de edad más bien avanzada, son más frecuentemente de menor tamaño, muestran una baja incidencia de afectación tumoral de los ganglios linfáticos axilares en relación a los CDC. Además, nuestro estudio demuestra que las pacientes afectadas de los CMP tienen un mayor período libre de enfermedad y una mayor supervivencia total en comparación a las mujeres afectadas de CDC. Así pues, nuestros resultados contribuyen a mostrar la evidencia de que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, cuyo pronóstico depende no sólo de la extensión de la enfermedad en el momento de su diagnóstico inicial, sino también en relación con otros mu-

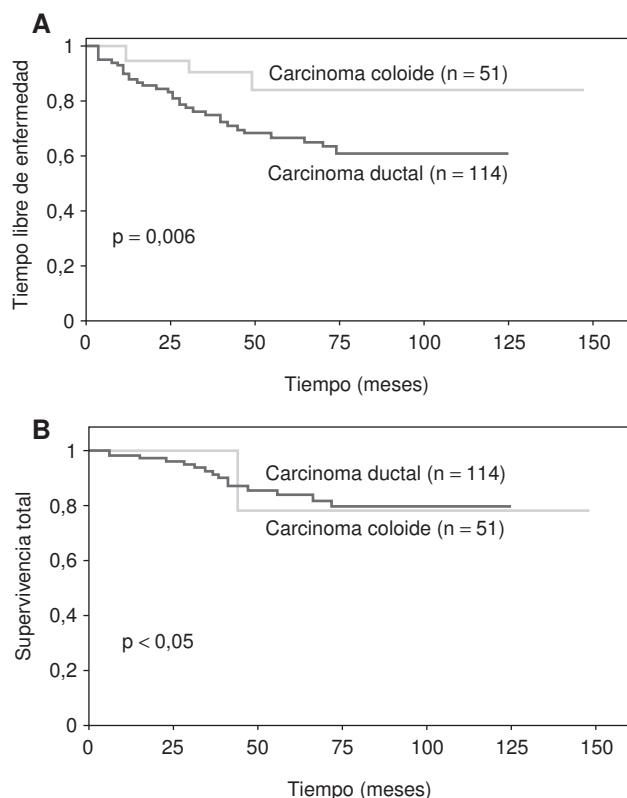


Fig. 6. Tiempo libre de enfermedad (A) y supervivencia total (B) en pacientes con ganglios negativos.

chos aspectos como es, en este caso, el tipo histológico de los tumores.

Aunque los CMP tan sólo representan en torno al 2-4 % de todos los carcinomas mamarios invasivos^{1,3,9}, no se trata de un número nada despreciable de pacientes si tenemos en cuenta la elevada incidencia de cáncer de mama en la población femenina. Por tanto, la caracterización de los carcinomas de mama como CMP resulta ser un parámetro útil para la identificación de pacientes con un pronóstico favorable y, probablemente, subsidiarias de estrategias terapéuticas menos agresivas. Además, cabe señalar que los criterios morfológicos para definir este tipo histológico de carcinomas mamarios resultan fácilmente reproducibles. Así, en un estudio reciente sobre la concordancia en la evaluación de criterios morfológicos de los carcinomas mamarios por 23 patólogos de doce países europeos diferentes, se ha señalado que la concordancia para definir este tipo especial de carcinomas mamarios fue del 92 %, superior, por tanto, a la de otros tipos histológicos de carcinomas mamarios, como lobulares (76 %), medulares (56 %) o tubulares (61 %)¹⁰.

Los resultados alcanzados en el presente estudio están de acuerdo con trabajos previos que indican que los CMP ocurren más frecuentemente en mujeres de edad más avanzada^{1,3}, si bien no se conoce, en la actualidad, una explicación razonable que justifique esta asociación. En cuanto al tamaño tumoral, los datos existentes en la literatura al respecto son diversos. Así, mientras algunos estudios indican que este tipo de tumores podrían tener un mayor tamaño en el momento de su diagnóstico inicial^{11,12}, otros no detectan diferencias significativas en comparación a los más frecuentes CDC^{1,3,13,14}. Sin embargo, nuestros resultados demuestran un menor tamaño de los CMP en relación con los CDC, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Consideramos que esa relativa discrepancia entre los diferentes estudios puede estar motivada por los criterios de selección de las pacientes. Así, por ejemplo, como señalan Diab et al (1999), su serie amplia de casos fue tomada del registro de datos de un laboratorio de referencia a donde fueron remitidos los tumores para determinación bioquímica de los receptores hormonales. Por tanto, en base a esa observación se puede intuir que no se tuvieron en cuenta los tumores en los que, por su pequeño tamaño, no se pudo obtener representación tisular suficiente para dicho estudio.

Otro aspecto interesante de nuestros resultados es que los CMP muestran una baja frecuencia de afectación tumoral de los ganglios linfáticos axilares. Esta observación ha sido descrita también en otros estudios^{1,3,13,14}. La implicación más importante de este dato es que, probablemente, en muchas mujeres con CMP podría evitarse la disección axilar o, al menos, en aquellas pacientes con tumores pequeños, evitando, así, los efectos adversos asociados a esa técnica quirúrgica.

De acuerdo con todas esas evidencias de una asociación significativa entre el CMP y factores clínico-patológicos indicativos de una menor agresividad tumoral, nuestros resultados también demuestran que este tipo especial de carcinomas mamarios está asociado con un pronóstico más favorable de las pacientes en términos de tiempo libre de enfermedad y supervivencia total. Además, estos datos están de acuerdo con los resultados descritos en estudios previos^{14,15}. En este sentido, cabe destacar un estudio reciente que incluye 1.221 pacientes con CMP de mama, donde se demuestra que la supervivencia de esas pacientes no es significativamente diferente a la de la población general³. Por todo ello, se puede considerar que el tipo histológico mucinoso de los carcinomas mamarios parece definir un fenotipo menos agresivo. Se ha tratado de justificar esta hipótesis en base a diferentes hechos, tales como que en este

tipo de tumores existe un decremento de la carga de células tumorales (debido a que la mucina extracelular ocupa más del 90 % del volumen tumoral), un decremento de la angiogénesis y de la invasión tumoral, así como también un incremento de la estimulación de linfocitos T linfotóxicos por la mucina extracelular¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, también cabe señalar que, en base a esos criterios, entonces no se comprende bien por qué los carcinomas mucinosos del colon o de la próstata tienen, al contrario de los mamarios, un pronóstico más adverso^{19,20}.

Aunque en la actualidad no se conoce de manera exacta el mecanismo biológico que confiere un pronóstico más favorable a estos tumores, estudios recientes muestran diferencias en diversos aspectos de su biología molecular en relación con los CDC. Así, se ha descrito que los carcinomas coloides son más frecuentemente diploides en cuanto a su contenido de DNA, y tienen un porcentaje más bajo de células tumorales en fase S^{3,21}. Además, se ha demostrado que este tipo de tumores habitualmente no sobreexpresan el oncogén *c-erbB-2* ni el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)³. Por otra parte, diversos estudios también señalaron que este tipo especial de carcinomas mamarios muestran más frecuentemente positividad para los receptores estrogénicos en relación con los CDC^{3,22-25}. Aunque en nuestro estudio no detectamos diferencias significativas entre esos tipos de tumores en cuanto a su contenido de receptores estrogénicos, consideramos que esa posible discrepancia puede deberse a los diferentes métodos de detección de esos receptores hormonales empleados por los diferentes estudios.

Un aspecto relevante de la biología molecular de los CMP está relacionado con la composición de sus abundantes depósitos de mucina extracelular, que dan el aspecto morfológico característico y su denominación de coloide, término derivado del griego "kolla", cola o pegamento. Las mucinas son una familia de glicoproteínas de alto peso molecular²⁶. En los humanos han sido identificados nueve genes de mucinas de los epitelios (MUC 1,2,3,4,5A/C,5B,6,7 y 8)²⁷. La MUC1 es una parte integral de la membrana celular en el epitelio normal de la mama, y un incremento de la expresión de MUC1 se observa normalmente en el cáncer de mama²⁸⁻³². La MUC2, sin embargo, es una glicoproteína secretora que está presente en el epitelio del intestino delgado y del colon, siendo muy restrictiva o nula su producción en otras localizaciones fuera del tracto gastrointestinal. La sobreexpresión de la MUC2 se detecta con frecuencia en el cáncer colorrectal^{33,34} y en el gástrico³⁵, pero es escasa su detección en el cáncer de mama de tipo ductal³⁶. Por

otra parte, recientemente se ha demostrado que existe un patrón diferencial en la expresión de esas mucinas en función del tipo histológico de los carcinomas mamarios. Así, mientras la MUC2 se ha detectado expresada en todos los CMP, sólo es expresada por un porcentaje reducido de los CDC. Y, por el contrario, la MUC1, habitualmente expresada de forma significativa por este tipo principal de carcinomas mamarios, lo es en mucho menor grado por los CM^{37,38}. Además, también se ha demostrado que los CMP, a diferencia de los CDC, sobreexpresan MUC5, que es una mucina normalmente expresada en el árbol traqueobronquial³⁷.

Se ha sugerido que la sobreexpresión de MUC1 conduce a un decremento en los contactos intercelulares y célula-matriz extracelular, causando así, una inhibición de la muerte celular por los linfocitos T citotóxicos. Además, la expresión de MUC1 podría desempeñar un papel en las metástasis mediante la inhibición de la adhesión de las células tumorales, escapando de esa forma a la acción citotóxica del sistema inmune³⁸. Ello podría explicar el peor pronóstico de los carcinomas ductales de tipo clásico, que son los que lo expresan en mayor grado, en comparación a los tumores coloides mamarios.

Un aspecto interesante en cuanto a la sobreexpresión de la MUC2 y MUC5 por los CMP, es que esa expresión alterada de mucina por el tejido tumoral también está presente en el epitelio mamario adyacente e, incluso, distante³⁷. Así pues, el hallazgo de la sobreexpresión de estas mucinas en el epitelio normal de la mama donde se desarrolla el CMP, sugiere que estos tumores mantienen un genotipo bien diferenciado, lo que podría, en cierto modo, justificar la baja agresividad de este tipo de carcinomas mamarios.

En definitiva, el presente estudio confirma lo demostrado por otros autores en otros países, que los CMP de mama tienen un pronóstico más favorable que los carcinomas ductales infiltrantes de tipo clásico. Además, el hecho de que esa significación pronóstica sea observada tanto en los subgrupos de pacientes con o sin afectación nodal, parece indicar que el pronóstico favorable de los carcinomas coloides es, probablemente, intrínseco a la biología de la enfermedad más que a la extensión de la misma. Por ello, consideramos que muchas pacientes con CMP de mama podrían beneficiarse poco de terapias adyuvantes y, por tanto, podrían evitarse los efectos adversos de esos tratamientos, tales como las toxicidades de la quimioterapia y hormonoterapia. Asimismo, también consideramos que futuras investigaciones sobre la biología molecular de este tipo especial de tumores pueden ayudar a comprender mejor la heterogénea historia natural del cáncer de mama.

RESUMEN

Investigar la existencia de posibles diferencias clínicas entre los carcinomas mucinosos puros de mama (CMP) y los ductales infiltrantes de tipo clásico (CDC).

Realizamos un estudio retrospectivo sobre una población de 60 pacientes con CMP, y otra de 232 pacientes con CDC. Se compararon las características clínico-patológicas de los tumores y el pronóstico de las pacientes.

Existieron diferencias significativas entre esos dos grupos, en función de la edad de los pacientes, tamaño y estado nodal de los tumores. Así, las pacientes con CMP tuvieron una edad media (media ± error estándar: $67,9 \pm 1,6$ años) significativamente ($p < 0,05$) más elevada que la de las pacientes con CDC ($58,6 \pm 0,9$ años). Además, las pacientes con CMP mostraron un porcentaje de tumores de menor tamaño (T1: 36,7% y T2: 55,0%) significativamente ($p < 0,01$) más elevado que aquellas con CDC (T1: 27,1% y T2: 46,9%). Asimismo, el porcentaje de casos con nódulos positivos fue significativamente ($p < 0,05$) menor en los CMP que en los CDC (15 frente a 50,9%). Finalmente, las pacientes con CMP mostraron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total significativamente ($p < 0,001$) más prolongadas en comparación a las pacientes con CDC.

Estos resultados sugieren que el CMP de mama tiene un comportamiento biológico menos agresivo en comparación al CDC.

REFERENCIAS

1. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *Clin Epidemiol* 1997; 50: 283-90.
2. Stalberg H, Thomas DB. Age distribution of histologic types of breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 54: 1-7.
3. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Craig D, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 442-8.
4. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
5. WHO. Histological typing of breast tumours, 2^a ed. En: International classification of tumours. World Health Organization. Ginebra, WHO, 1981.
6. Rossen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. *Atlas of tumor pathology*, 3rd series, fascicle 7. Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). Washington, 1992; 187-8.
7. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
8. Mantel N, Myers M. Problems of convergence of maximum likelihood iterative procedures in multiparameter situations. *J Am Stat Assoc* 1971; 66: 484-91.

9. Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JPM, Lampejo O. Mucoid breast carcinomas: histology and prognosis. *Br J Cancer* 1997; 75: 1061-5.
10. Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W et al. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. *Virchows Arch* 1999; 443: 3-10.
11. Wulsin JH, Scheriber JT. Improved prognosis in certain patterns of carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1962; 85: 791-800.
12. Silverberg SG, Kay S, Chitale AR, Levitt SH. Colloid carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 1971; 53: 355-63.
13. Rasmussen BB, Rose C, Christensen IB. Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 155-60.
14. Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Moonden Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan: A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer* 1988; 61: 989-96.
15. Scopsi I, 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.
16. Clayton T. Pure mucinous carcinomas of the breast: morphologic features and prognostic correlates. *Hum Pathol* 1986; 17: 34-8.
17. Rosen PP. Mucocele-like tumors of the breast. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 464-9.
18. Barnd DL, Lan MS, Metzgar RS, Finn OJ. Specific major histocompatibility complex-unrestricted recognition of tumor-associated mucins by human cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7159-63.
19. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60: 3103-12.
20. Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 299-308.
21. Libby A, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Biologic phenotypes of special-type compared to no-special-type invasive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46: 108.
22. McCarty KS Jr, Barton TK, Fetter BF, Woodard BH, Mosler JA, Reeves W et al. Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2851-8.
23. Mohamed RH, Lakatua DJ, Haus E, Yasminen WJ. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer: Correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer* 1986; 58: 1076-81.
24. Reiner A, Reiner G, Spona J, Schemper M, Holzner JH. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status: A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis. *Cancer* 1988; 61: 1149-54.
25. Helin HJ, Helle MJ, Kallioniemi OP, Isola JJ. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma: Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer* 1989; 63: 1761-7.
26. Devine P, McKenzie IFC. Mucins: structure, function and associations with malignancy. *BioEssays* 1992; 14: 619-25.
27. Van Klinken BJ, Dekker J, Buller HA, Einerhand AW. Mucin gene structure and expression: protection vs. adhesion. *Am J Physiol* 1995; 269: 613-27.
28. Berry N, Jones DB, Smallwood J, Taylor I, Kirkham N, Taylor-Papadimitriou J. The prognostic value of the monoclonal antibodies HMFG1 and HMFG2 in breast cancer. *Br J Cancer* 1985; 51: 179-96.
29. Ellis IO, Hinton CP, MacNay J, Elston CW, Robins A, Owainati AA et al. Immunohistochemical staining of breast carcinoma with the monoclonal antibody NCRC11, a new prognostic indicator. *Br Med J* 1985; 290: 881-3.
30. Angus B, Napier J, Purvis J, Ellis IO, Hawkins RA, Carpenter F et al. Survival in breast cancer related to tumour oestrogen receptor status and immunohistochemical staining for NCRC11. *J Pathol* 1986; 149: 301-6.
31. Wright C, Angus B, Napier J, Wetherall M, Udagawa Y, Sainsbury JR et al. Prognostic factors in breast cancer: immuno-histochemical staining for SP1 and NCRC11 related to survival, tumour epidermal growth factor receptor and oestrogen receptor status. *J Pathol* 1987; 153: 325-31.
32. Ceriani RL, Chan CM, Baratta FS, Ozzello L, DeRosa CM, Habif DV. Levels of expression of breast epithelial mucin detected by monoclonal antibody BrE-3 in breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 1992; 51: 343-54.
33. Blank M, Klussmann E, Kruger-Krasagakes S, Schmitt-Graff A, Stolte M, Bornhoeft G et al. Expression of MUC2-mucin in colorectal adenomas and carcinomas of different histologic types. *Int J Cancer* 1994; 59: 301-6.
34. Ajioka Y, Allison LJ, Jass JR. Significance of MUC1 and MUC2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1996; 49: 560-4.
35. Ho SB, Shekels LL, Toribara NW, Kim YS, Lyftogt C, Cherwitz DL et al. Mucin gene expression in normal, pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Cancer Res* 1995; 55: 2681-90.
36. Walsh MD, McGuckin MA, Devine PL, Hohn BG, Wright RG. Expression of MUC2 epithelial mucin in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 98: 922-5.
37. O'Connell JT, Shao ZM, Drori E, Basbaum CB, Barsky SH. Altered mucin expression is a field change that accompanies mucinous (colloid) breast carcinoma histogenesis. *Hum Pathol* 1998; 29: 1517-23.
38. Chu JS, Chang KJ. Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast. *Cancer Lett* 1999; 142: 121-7.