

Carcinoma Mucinoso de Mama:
Siete años de experiencia en el
Instituto Nacional de Cancerología

Sergio Mejía
Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo
Jesús Sánchez

CARCINOMA MUCINOSO DE MAMA: SIETE AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Sergio Mejía

Especialista en formación Oncología Clínica, Universidad El Bosque, facultad de
Medicina, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C, Colombia

Sandra Díaz

Especialista en Cirugía de la Mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología,
Bogotá D. C, Colombia

Oscar Messa

Especialista en Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C,
Colombia

Maria Rizo

Especialista en Cirugía de la Mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología,
Bogotá D. C, Colombia

Jesús Sánchez

Especialista en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C,
Colombia

Universidad el Bosque

Facultad de Medicina

**CARCINOMA MUCINOSO DE MAMA: SIETE AÑOS DE
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA**

Instituciones participantes:

Universidad El Bosque
Instituto Nacional de Cancerología

Tipo de Investigación:

Postgrado

Investigador Principal:

Sergio Mejía

Investigadores asociados:

Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo

Asesor Clínico:

Jesús Sánchez

Asesor Metodológico:

Amaranto Suarez

Carcinoma Mucinoso de Mama:
Siete años de experiencia en el
Instituto Nacional de Cancerología

Sergio Mejía
Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo
Jesús Sánchez

Página de Aprobación

Carcinoma Mucinoso de Mama:
Siete años de experiencia en el
Instituto Nacional de Cancerología

Sergio Mejía
Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo
Jesús Sánchez

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. MARCO TEÓRICO.....	7
1. <i>Epidemiología y clasificación del cáncer de mama</i>	7
2. <i>Características histopatológicas del carcinoma mucinoso de mama</i>	9
3. <i>Características clínicas del carcinoma mucinoso de mama</i>	10
4. <i>Pronóstico del carcinoma mucinoso de mama</i>	12
III. PROBLEMA.....	14
IV. JUSTIFICACIÓN.....	16
V. OBJETIVOS.....	17
1. <i>General</i>	17
2. <i>Específicos</i>	17
VI. PROPÓSITO.....	18
VII. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	19
1. <i>Diseño</i>	19
2. <i>Hipótesis operativas</i>	19
3. <i>Población</i>	19
4. <i>Descripción de las intervenciones</i>	20
5. <i>Variables</i>	21
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
IX. ASPECTOS ESTADÍSTICOS.....	37
X. ASPECTOS ÉTICOS.....	39
XI. ORGANIGRAMA.....	41
XII. CRONOGRAMA.....	42
XIII. PRESUPUESTO.....	44
XIV. RESULTADOS.....	45
XV. DISCUSIÓN.....	52
XVI. CONCLUSIÓN.....	55
XVII. REFERENCIAS.....	56

I. Introducción

En 2012 se estimó que en el mundo hubo 1.67 millones de nuevos casos de cáncer de mama. Este fue el cáncer más frecuente en mujeres en países desarrollados (794 000) y en países menos desarrollados (883 000 casos)(1).

Existen diferentes variedades histológicas de cáncer de mama, siendo la más frecuente el carcinoma de tipo no especial (ductal). Cada tipo histológico presenta características morfológicas, clínicas y de pronóstico diferentes. Entre estos se encuentra el carcinoma mucinoso o productor de mucina, el cual corresponde aproximadamente al 2% de todos los cánceres invasores de la mama(2). Este puede a su vez clasificarse en dos variantes: pura y mixta; adicionalmente algunos autores han descrito una subclasificación según el grado celularidad y la presencia de diferenciación neuroendocrina según la expresión de marcadores de inmunohistoquímica; todas estas variedades con implicaciones clínicas (3).

El presente estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con carcinoma mucinoso de mama, durante un periodo de 7 años, en una institución pública de Colombia.

II. Marco teórico

1. Epidemiología y clasificación del cáncer de mama.

Para el 2012, el cáncer de mama es el segundo más frecuente en el mundo, con un estimado de 1.67 millones de casos nuevos diagnosticados en ese año, correspondiendo al 25% de todos los cánceres. Una ligera mayoría ocurre en mujeres en países menos desarrollados. La incidencia varía hasta cuatro veces a través de las regiones, con tasas que van desde los 27 por 100 000 en África media y el Éste de Europa a 96 por 100 000 en el Oeste de Europa. Esta neoplasia ocupa la quinta causa de muerte por cáncer (522 000 muertes) en el mundo y en mujeres es la causa más frecuente de muerte en países en desarrollo (324 000 muertes, 14.3% del total) y es la segunda causa de muerte en países más desarrollados (198 000, 15.4%) después de cáncer de pulmón(1). Para Colombia la incidencia estimada para el año 2012 fue 35.9 por 100.000 mujeres según GLOBOCAN. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se reportaron para el año 2011, 698 nuevos casos de cáncer de mama(4,5).

El cáncer de mama comprende una colección de enfermedades con diferentes características biológicas, histopatológicas, presentación clínica, respuesta al tratamiento y desenlaces. Con base en la morfología, crecimiento y arquitectura de las células, este puede clasificarse hasta en 21 subtipos histológicos, de ellos el más frecuente es el carcinoma de tipo no especial (NOS) o ductal infiltrante, que corresponde aproximadamente al 75%. Por su parte los tipos especiales representan el 25% de los cánceres de mama y dentro de ellos

se encuentran el carcinoma lobulillar infiltrante, el carcinoma tubular, el carcinoma cribiforme, el carcinoma medular, el carcinoma papilar y el carcinoma mucinoso entre otros(6).

La clasificación histológica es importante dado que tiene valor pronóstico. Dos ejemplos extremos son el carcinoma tubular asociado con un excelente pronóstico por reportes de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (DFS por sus siglas en inglés) del 94% y supervivencia global a 5 años (OS por sus siglas en inglés) del 88%. Por su parte el cáncer metaplásico de mama, presenta desenlaces generalmente desfavorables, hasta el 10% debuta con enfermedad metastásica, las recurrencias son mayores al 50%, la mediana de OS es de 37 meses y una vez se ha documentado enfermedad ha distancia la supervivencia es menor a un año (7).

Por su parte, los principales estudios que han llevado a la identificación de subtipos moleculares fueron limitados a carcinoma tipo NOS y con un escaso número si acaso de histologías infrecuentes; por tanto la clasificación molecular es más una descripción de la heterogeneidad del carcinoma ductal invasivo que una representación exhaustiva del universo completo del cáncer de mama (8).

2. Características histopatológicas del carcinoma mucinoso de mama.

El carcinoma mucinoso, también conocido como carcinoma coloide de mama, hace parte de los tipos especiales, es un tipo histológico poco común, representando el 2% (1-4%) de todas las neoplasias malignas de la mama y se caracteriza por la producción de grandes cantidades de mucina extracelular. Este a su vez se divide en 2 grandes subtipos, el puro y el mixto. Se define como puro aquel que solo contiene nidos de células tumorales flotando en lagos de mucina, mientras que el carcinoma mixto contiene también células de carcinoma ductal infiltrante de tipo NOS. El porcentaje exacto de componente mucinoso no ha sido bien establecido, sin embargo se ha definido de manera arbitraria como puro, aquel con un componente de mucina mayor a 90%, mixto entre 50% y 90%; y la presencia de menos del 50% se considera carcinoma ductal con componente mucinoso (7).

Se han documentado otras características histopatológicas dentro de este subtipo, que también se relacionan con diferencias en los desenlaces clínicos. Los marcadores de inmunohistoquímica muestran en su mayoría fuerte expresión de receptores hormonales y en raras ocasiones de HER2 (3,7). Por su parte el análisis morfológico ha dividido el carcinoma mucinoso en variantes hipocelulares o tipo A, que son aquellas que muestran un patrón de crecimiento tubular, cribiforme, en cordón, micropapilar o papilar; y las variantes hipercelulares que muestran crecimiento en nidos sólidos (9).

De igual forma, se han descrito carcinomas neuroendocrinos (CNE) de la mama, los cuales se caracterizan por la expresión de marcadores neuroendocrinos como cromogranina A, cromogranina B y/o sinaptofisina en al menos el 50% de las células neoplásicas; esto

asociados al menos a 3 variantes histológicas. Cabe resaltar que la Organización Mundial de la Salud (OMS), reconoce que la diferenciación mucinosa ocurre en 26% de los CNE de la mama, pero no lo considera una característica de una categoría específica. Sin embargo la presencia de una diferenciación dual divergente (neuroendocrina y mucinosa) en el mismo tumor e incluso en la misma célula (conocida como anficrina) es un aspecto peculiar en los CNE de la mama que raramente ocurre en tumores de otras localizaciones, excepto la apéndice. Más aún, los CNE mucinosos de la mama pueden coexpresar marcadores apocrinos también. Por el contrario, los carcinomas de mama con fenotipo neuroendocrino en menos del 50% de las células tumorales, se conocen como carcinomas de mama con diferenciación neuroendocrina, con una prevalencia que va entre el 12% y el 18%, la mayoría son de tipo NOS y aparentemente el pronóstico no depende del subtipo neuroendocrino (10).

3. Características clínicas del carcinoma mucinoso de mama.

El carcinoma mucinoso es diagnosticado a mayor edad cuando se compara con el tipo NOS, con diferencias entre ocho y diez años. En estudios retrospectivos se ha observado un promedio de edad de 71 años al diagnóstico, frente a 61 años para la variedad NOS. Clínicamente es infrecuente encontrar afectación nodal o enfermedad metastásica a distancia al momento de la estadificación, sin embargo hay diferencias en este aspecto entre el carcinoma mucinoso puro y mixto (3,7).

Los de tipo mixto, son asociados con componentes de neoplasia ductal o lobulillar, lo que parece corresponder a un subgrupo biológicamente distinto, que frecuentemente muestra adhesión celular disminuida, pérdida de la polaridad celular y falta de diferenciación neuroendocrina. Por el contrario, la mayoría de los puros son bien diferenciados, con receptores hormonales positivos y HER2 negativo; algunos tienen diferenciación neuroendocrina y la afectación ganglionar es infrecuente, lo que confiere buen pronóstico, como se reportó en un estudio retrospectivo de 28 pacientes con carcinoma mucinoso puro de mama, ninguno de ellos con metástasis ganglionares o viscerales, 64% estadio I y 36% estadio II, con una OS a 2 años del 100% (3,11).

Cuando se realiza evaluación imagenológica, la apariencia mamográfica más común es la de una lesión de baja densidad con márgenes bien definidos. En la ecografía, estas lesiones se presentan con textura isoecogénica con respecto a la grasa subcutánea (7). En un estudio retrospectivo para evaluar la correlación mamográfica y sonográfica según la histología tumoral y porcentaje de mucina, se evaluaron 1 439 cánceres de mama diagnosticados entre 1990 y 1996. De ellos, 34 pacientes (2.3%) tenían CMM y 27 pacientes fueron incluidos en la evaluación imagenológica, 19 con CMM puro y 8 con CMM mixto. En la evaluación mamográfica, 53% de los subtipos mucinosos puros tenía una masa circunscrita y se encontró una correlación entre los márgenes bien definidos y lobulados con el CMM puro ($p < 0.01$), por el contrario, todos los subtipos mixtos demostraron márgenes pobremente definidos o espiculados, sin relación con los niveles de mucina ($p < 0.01$). Respecto a los hallazgos por

ultrasonografía, el principal parámetro a evaluar fue la ecogenicidad, encontrando que la mayoría de CMM (53%) eran isoecogénicos y los mixtos hipoecogénicos ($p < 0.01$) (12).

4. Pronóstico del carcinoma mucinoso de mama.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) quienes son encargados de la publicación de las guías americanas de diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de enfermedades oncológicas; hacen una diferenciación dentro de sus algoritmos de manejo para las histologías favorables, que define como carcinoma tubular de mama y CMM. En ella, para los pacientes con este tipo de histologías se propone tratamiento adyuvante con terapia hormonal sin citotóxico en ausencia de enfermedad nodal y se deja discreción del clínico la decisión de ofrecer quimioterapia en quienes tienen enfermedad nodal; siempre y cuando los receptores hormonales sean positivos (13), recomendaciones que se basan en múltiples resultados de estudios observacionales y análisis de subgrupos que han mostrado mayor supervivencia global y pobre respuesta al tratamiento con quimioterapia en las variedades favorables.

Uno de los estudios más referenciados, corresponde a un análisis retrospectivo realizado por el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), donde se evaluaron pacientes diagnosticados con CMM puro entre 1973 y 2002, y se comparó la OS y la supervivencia específica por la enfermedad (DSS por su siglas en inglés). Se obtuvieron datos de 11 422 pacientes, de los cuales solo el 12% presentó afectación nodal regional y dos

por ciento tenía metástasis a distancia. Por su parte la DSS fue 94%, 89%, 85% y 81% los cinco, 10, 15 y 20 años de seguimiento en CMM comparado con 82%, 72%, 66% y 62% respectivamente en subtipo NOS, sin diferencias en OS (14).

No obstante, es de resaltar que los resultados han sido disimiles en diferentes regiones. Recientemente, se publicó en Japón el análisis de una cohorte de 1 760 pacientes llevados a cirugía por carcinoma de mama entre 2000 y 2012, de ellos 71 pacientes, correspondientes al cuatro por ciento tenían CMM. En este estudio se evaluó la diferencia según el subtipo histológico mixto y puro, y a su vez las diferencias según la celularidad del CMM puro. Entre los 1 760 pacientes no hubo diferencias en supervivencia libre de enfermedad (DFS por sus siglas en inglés) por subtipo mucinoso o no mucinoso; sin embargo las tasas de recurrencia locorregional fueron mayores en el CMM mixto, puro hiper celular y puro hipocelular, en ese orden; al comparar con el carcinoma no mucinoso ($p=0.006$) (11).

III. Problema

Según el último reporte de GLOBOCAN, el cáncer de mama es el segundo más frecuente en el mundo. Sin embargo ocupa el primer lugar en incidencia en mujeres. Iguales datos fueron reportados para Colombia, con una incidencia de 35.9 por 100.000 mujeres (1). El INC de Colombia documentó para el 2011, 698 nuevos casos de cáncer de mama (5). Dicha patología es heterogénea y posee diferentes características biológicas, histopatológicas, clínicas, y pronóstico. (6). El CMM es uno de los tipos especiales, aporta aproximadamente el 2% de todas las neoplasias malignas de la mama y este a su vez tiene múltiples variantes histológicas que se han relacionado con impacto pronóstico. No obstante se considera una histología favorable y por tal motivo la NCCN propone tratamientos adyuvantes menos agresivos con base en resultados de estudios de pobre poder estadístico (7,13).

Es importante resaltar que hay diferencias no despreciables en los desenlaces clínicos por áreas geográficas. Un estudio en población oriental no encontró diferencias significativas en OS o DFS entre subtipo mucinoso y NOS, pero si en entre las variantes de CMM; mientras una evaluación realizada por el SEER encontró que la DSS fue mayor en los pacientes con CMM al comparar con el tipo NOS (11,14).

Carcinoma Mucinoso de Mama:
Siete años de experiencia en el
Instituto Nacional de Cancerología

Sergio Mejía
Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo
Jesús Sánchez

Al momento no tenemos conocimiento de datos locales respecto a las características clínicas, patológicas, el comportamiento clínico y los desenlaces del CMM en Colombia.

IV. Justificación

Según datos de la OMS, Colombia tiene una incidencia intermedia de cáncer de mama, no obstante esos datos son aportados por un número muy limitado de instituciones. Estadística aportada por el registro poblacional de cáncer y la secretaría de salud municipal de Cali, indican que entre 1962 y 2007 se presentó un aumento en la incidencia, que pasó de 27 a 48 casos por 100 000 habitantes, cifra mayor a la reportada por GLOBOCAN (1,4,15).

Los estudios publicados a la fecha en CMM muestran diferencias en desenlaces por áreas geográficas (11,14). Según el Observatorio Nacional de Cáncer de Colombia la , en el 2015 se presentaron 2 865 muertes por tumores malignos de la mama, para una tasa de 11.74 por 100 000 personas (16). Un estudio descriptivo realizado con los datos de los certificados de defunción que tenían como causa básica de muerte tumor maligno de la mama, según el registro de defunciones del Departamento Nacional de Estadística de Colombia (DANE), encontró que la principal causa de muerte en estos pacientes fue falla respiratoria (17). A pesar de la extensa casuística reportada en el país, no hay datos publicados específicamente de CMM. Por tanto, teniendo en cuenta que NCCN es una de las guías con mayor adherencia en la práctica oncológica, que sus recomendaciones respecto al CMM son laxas y se basan en estudios con una población diferente a la nuestra (13), los resultados del presente estudio aportarán al conocimiento de la enfermedad en nuestro medio y pueden dar luces en la toma de decisiones respecto al tratamiento, ya que estudios de mayor rigor metodológico son improbables debido la baja incidencia de esta entidad.

V. Objetivos

1. Objetivo General.

Describir características epidemiológicas, clínicas y desenlaces de los pacientes con carcinoma mucinoso de la mama en el INC entre los años 2008 y 2015.

2. Objetivos específicos.

2.1. Describir las características demográficas de los pacientes con CMM

2.2. Describir las características histológicas de los pacientes con CMM

2.3. Estimar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes en CMM en relación al subtipo histológico (puro, mixto y con diferenciación neuroendocrina).

VI. Propósito

El presente estudio, permitió describir la experiencia institucional, de los pacientes con diagnóstico de CMM, siendo el primer estudio nacional y regional que reportó las características histológicas, clínicas, tratamiento y desenlaces del subtipo histológico específico, constituyendo un referente para el desarrollo de investigaciones prospectivas posteriores.

VII. Aspectos Metodológicos

1. *Diseño del estudio*: Estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva con análisis de supervivencia.

2. *Hipótesis operativas*: No aplica

3. *Población*: Adultos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de carcinoma de mama.

3.1 Población blanco: Los adultos mayores de 18 años de edad de ambos sexos y con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama.

3.2 Población de estudio: Adultos mayores de 18 años de edad de ambos sexos, que ingresaron a la unidad de oncología clínica y cirugía de mama del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama entre 2008 y el 2015.

3.3 Muestra: incluirá todas las historias de los pacientes que ingresaron en forma consecutiva a la institución durante el periodo de estudio mencionado con diagnóstico de carcinoma ductal de mama y que cumplan con los criterios de inclusión.

3.4 Criterios de inclusión:

3.4.1 Pacientes mayores de 18 años de edad de ambos sexos

3.4.2 Diagnóstico confirmado de carcinoma mucinoso de mama

3.4.3 Evaluados en la unidad de oncología clínica o la clínica de seno del Instituto Nacional de Cancerología entre marzo de 2008 y marzo de 2015.

3.5 Criterios de exclusión:

3.5.1 Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, con histología diferente a carcinoma mucinoso puro o mixto.

3.5.2 Pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna de la mama diferente a carcinoma.

3.5.3 Pacientes sin información en la historia clínica del INC.

3.5.4 Pacientes en quienes no se tenga dato de estado vital a junio de 2016

4. Descripción de las intervenciones:

Se trata de un estudio observacional descriptivo con recolección de información de las historias clínicas por tanto no existe un grupo de intervención; las intervenciones realizadas en los pacientes hacen parte de los procedimientos incluidos en el tratamiento estándar administrado a todos los pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama en la unidad de oncología clínica del INC.

5. Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA	MEDIDA
<i>Variables Sociodemográficas</i>			
Edad	Se refiere a la edad en el momento de la primera consulta en el instituto	Numérica Continua	Años cumplidos al momento diagnostico
Sexo	Se refiere al genero	Nominal	Femenino Masculino
Tipo de Régimen	Definir si es contributivo o subsidiado	Cualitativa	Contributivo Subsidiado
Fecha Ingreso al INC	Fecha en la que el paciente es visto en el Instituto por primera vez.	Fecha	dd-mm-aaaa
Fecha del diagnóstico	Fecha en que se reporta la patología	Fecha	dd-mm-aaaa
<i>Variables Histopatológicas</i>			
Subtipo Histológico	Subtipo histológico del reportado en patología del	Cualitativa	Puro

Ca Mucinoso	Instituto Nacional de Cancerología		Mixto No reporta
Diferenciación neuroendocrina	Se refiere a la presencia o ausencia de marcadores neuroendocrinos en la inmunohistoquímica, tales como cromogranina o sinaptofisina	Nominal	Presente Ausente
Celularidad	Se refiere a la densidad celular en cada tumor, evaluada de forma subjetiva por el patólogo	Nominal	Presente Ausente
Receptor de Estrógenos	Presencia o ausencia del receptores de Estrógenos reportado en patología en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	No reporta Negativos Positivos

Receptor de Progestágenos	Presencia o ausencia de receptores de Progestágenos reportado en patología en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	No reporta Negativos Positivos
Sobreexpresión de HER 2	Presencia o ausencia sobreexpresión de HER 2 reportado en patología en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	No reporta Negativos Positivos
Ki 67	Porcentaje del índice de proliferación celular reportada en patología en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	<10% 10-30% >30%
<i>Variables Clínicas</i>			
Estadio	Etapas clínicas de la enfermedad al momento del diagnóstico	Nominal	IA IB IIA IIB

			IIIA IIIB IIIC IV
Tamaño	Medición clínica del tumor en cm, con asignación numérica de 1 a 4 según el intervalo de cm de la lesión y el compromiso de la piel y la pared torácica. T1 0.2 – 2 cm T2 2.1 – 5 cm T3 > 5 cm T4 compromiso de la pared torácica, la piel o carcinoma inflamatorio	Nominal	T1a T1b T1c T2 T3 T4a T4b T4c T4d
Afectación nodal	Medición del compromiso nodal según nivel	Nominal	N1 N2a

	comprometido, axilar, mamaria interna, infraclavicular, supraclavicular.		N2b N3a N3b N3c
Metástasis	Definición de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica	Nominal	M0 M1
Fecha de inicio del primer tratamiento	Fecha de inicio de tratamiento específico para cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología en día/mes/año	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Tipo de Tratamiento inicial	Tipo de tratamiento inicial recibido en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	Cirugía conservadora Cirugía radical Quimioterapia neoadyuvante Quimioterapia primaria Radioterapia

			Ninguno
Neoadyuvancia	Se refiere al tratamiento, hormonal, citotóxico recibido antes del manejo locorregional	Nominal	Hormonal Citotóxico No recibido
Esquema de Quimioterapia neoadyuvante o primaria	Pacientes que hayan tenido como tratamiento inicial quimioterapia cual fue el esquema	Cualitativa	AC solamente AC-T AC-CT TC solo Otros
Numero de ciclos de quimioterapia neoadyuvante o primaria recibidos	Numero de ciclos de quimioterapia neoadyuvante o primaria recibidos	Cualitativa	1 a 4 4 a 6 4 a 8
Tratamiento Quirúrgico	Pacientes que fueron llevados a manejo quirúrgico en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	Si No

Fecha de tratamiento quirúrgico	Fecha de cirugía en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Tipo de Cirugía del tumor primario	Pacientes en quienes se sometieron a cirugía del tumor primario, que tipo de intervención fue realizada	Cualitativa	Cuadrantecto mía + ganglio centinela Cuadrantecto mía + vaciamiento axilar Mastectomía + ganglio centinela Mastectomía radical modificada Mastectomía radical
Adyuvancia	Se refiere al tratamiento, hormonal, citotóxico o	Nominal	Hormonal Citotóxico Radioterapia

	radioterapia recibido después del manejo locorregional		No recibió
Fecha de inicio de primer tratamiento adyuvante	Pacientes candidatas a terapia adyuvante, en qué fecha se inició. Día/mes/año	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Tipo de Tratamiento adyuvante	En pacientes candidatas a terapia adyuvante, que tipo de tratamiento fue administrado	Cualitativa	Quimioterapia Radioterapia Ambas Hormonoterapia solamente Ninguno
Fecha de quimioterapia adyuvante	Fecha de inicio de quimioterapia adyuvante en pacientes que la recibieron	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Esquema de quimioterapia adyuvante ordenado	Esquema de quimioterapia adyuvante recibido	Cualitativa	AC solamente AC-T AC-CT

			TC solo Otros
Ciclos de quimioterapia adyuvante	Numero de ciclos de quimioterapia adyuvante que recibieron las pacientes	Cualitativa	1 a 4 4 a 6 4 a 8
Fecha radioterapia	Fecha de inicio de radioterapia adyuvante en pacientes que la recibieron	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Dosis de radiación	Dosis de radiación administrada	Cualitativa	Dosis Gy
Tipo de Tratamiento hormonal adyuvante	Terapia hormonal adyuvante administrada	Cualitativa	Tamoxifeno Inhibidor de aromatasa Ninguno
Fecha de inicio tratamiento hormonal adyuvante	Fecha de inicio de la terapia hormonal adyuvante en pacientes que la recibieron	Cualitativa	dd-mm-aaaa

Fecha de terminación de tratamiento adyuvante	Fecha de terminación del tratamiento adyuvante en pacientes que la recibieron	Cualitativa	dd-mm-aaaa
<i>Desenlaces Clínicos</i>			
Recaída	Paciente presento recaída	Cualitativa	Si No
Fecha de Recaída	En pacientes que hayan presentado recaída locorregional y/o sistémica, cual fue la fecha del diagnóstico de la recaída en día/mes/año	Cualitativa	Si No
Localizaci ón de la Recaída	Determinar en los pacientes con recaída, si es local, regional, y/o a distancia	Cualitativa	Local Regional Distancia Ninguna

Tratamiento de la Recaída	En pacientes que hayan presentado recaída locorregional y/o sistémica, cual fue el tratamiento de la recaída	Cualitativa	Quimioterapia Radioterapia Hormonoterapia Ninguno
Cirugía de la recaída	Pacientes que fueron llevados a manejo quirúrgico en el Instituto Nacional de Cancerología para la recaída	Cualitativa	Si No
Fecha de tratamiento quirúrgico recaída	Fecha de cirugía en el Instituto Nacional de Cancerología	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Fecha de último control vivo	Fecha de última consulta por los servicios de seno y tejidos blandos o de oncología clínica en el INC	Cualitativa	dd-mm-aaaa
Fecha de último control sin recaída	Fecha de última consulta por los servicios de seno y tejidos blandos o de oncología clínica en el INC	Cualitativa	dd-mm-aaaa

Estado del ultimo control para desenlace de mortalidad	Estado de la paciente en último control clínico por los servicios de seno y tejidos blandos u oncología clínica	Cualitativa	Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad Muerte secundaria a la enfermedad Muerte por otra causa Perdido
Muerte	Muerte	Nominal	Si No
Fecha Muerte	Fecha en que ocurre la muerte	Fecha	dd-mm-aaaa
Perdida final de seguimiento	Perdida final de seguimiento	Nominal	Terminación del estudio sin desenlace

Carcinoma Mucinoso de Mama:
Siete años de experiencia en el
Instituto Nacional de Cancerología

Sergio Mejía
Sandra Díaz
Oscar Messa
Maria Rizo
Jesús Sánchez

			Perdida de seguimiento por inasistencia
--	--	--	---

VIII. Materiales y Métodos

La unidad de oncología clínica registra prospectivamente y en forma activa todos los pacientes nuevos mayores de 18 años que ingresan al servicio de consulta y hospitalización del Instituto Nacional de cancerología. En concordancia con lo anterior se diseñó un instrumento de recolección de datos para registrar la información demográfica, clínica, de laboratorios y los resultados del tratamiento de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma mucinoso de mama que ingresaran al servicio de hospitalización o consulta externa del INC.

Se identificaron los números de historia clínica y se procederá a realizar una revisión de la misma en el archivo físico o electrónico de la institución para la actualización de los datos hasta la fecha del cierre del estudio.

Para garantizar la calidad de la información se revisaron todas las historias clínicas y se verificaron los datos consignados en el formulario de recolección de la información. Solo se tomaron para la cohorte de estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

El formulario de recolección de datos fue diligenciado, actualizado y verificado por el investigador principal y un co-investigador, fue manejado en un archivo electrónico diseñado por la unidad de análisis de la subdirección de investigación. Se conserva en la unidad de oncología clínica del Instituto Nacional de Cancerología. La información fue consignada en una base de datos construida en el programa Microsoft Office Access 2003® y el análisis estadístico se hizo en el programa Stata 12.0 ®.

Se dispuso de dos copias de la base de datos, en dos computadores independientes. Uno en la oficina de oncología clínica y otro en la oficina del grupo área de investigación clínica. A las base de datos solo tuvo acceso los investigadores autorizados por el investigador principal. La fecha de corte para el seguimiento de los pacientes ingresados fue el 30 junio del 2016.

Para establecer el estado vital de los pacientes, a la fecha de recolección de los datos, se contactó telefónicamente a los pacientes que se encontraban en seguimiento. Los pacientes contactados telefónicamente y con información sobre su estado, se registró la fecha del contacto como la fecha de último control. Para los que no fue posible contactar y establecer el estado vital se anotó la condición registrada en la historia clínica en la fecha de último control.

Para garantizar la calidad de la información se realizó una reunión mensual del equipo de investigación (investigador principal y los co-investigadores) con el propósito de discutir los avances de la recolección de información de los pacientes ingresados en el estudio y adicionalmente se realizó seguimiento del grupo de monitoria.

IX. Aspectos Estadísticos

La información fue consignada en una base de datos construida en el programa RedCap de la unidad de análisis del INC y se analizó con el programa estadístico Stata 12 ®. Se analizaron los datos de los pacientes registrados desde marzo de 2008 hasta marzo del 2015. La fecha de corte para el seguimiento de los pacientes ingresados fue el 30 junio del 2016.

Análisis univariado: Las variables categóricas se describieron mediante las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En las variables numéricas se evaluó la normalidad de las mismas mediante la prueba de Shapiro Wilk. Se utilizaron medidas de tendencia central y de ubicación con sus correspondientes medidas de dispersión: medias con desviación estándar para variables normales y medianas con rangos intercuartílicos en las que no cumplan el criterio de normalidad. El desenlace primario fue la muerte.

Tasas de incidencia: Para el análisis de la muerte, teniendo en cuenta que el tiempo aportado por cada paciente es diferente se realizó el cálculo de tasas de incidencia tomando como numerador el número de muertes y como denominador el tiempo aportado por cada individuo hasta la fecha del último seguimiento.

Los pacientes que no presentaron muerte de cualquier causa a la fecha de la recolección de la información y las pérdidas del seguimiento fueron manejados como censurados a la derecha en la fecha del último control registrado en la historia clínica.

Análisis de supervivencia: Los datos del tiempo a la muerte fueron analizados utilizando el cálculo de la función de supervivencia por el método de Kaplan Meier. Para el cálculo de la función de supervivencia global; se definieron los siguientes tiempos: el tiempo a la muerte (supervivencia global) será el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico a la fecha de la muerte por cualquier causa.

X. Aspectos Éticos

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (actualmente Ministerio de la Protección Social), por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, son considerados estudios de investigación sin riesgo, los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensibles de su conducta. De acuerdo con el enunciado anterior y por tratarse de un estudio observacional este trabajo es considerado como una investigación sin riesgo y no contempla la solicitud de un consentimiento informado.

Se revisa la resolución 2378 de 2008, respecto a las consideraciones de buenas prácticas clínicas, y se considera que no aplica para este estudio, al ser un análisis retrospectivo con datos tomados de la historia clínica.

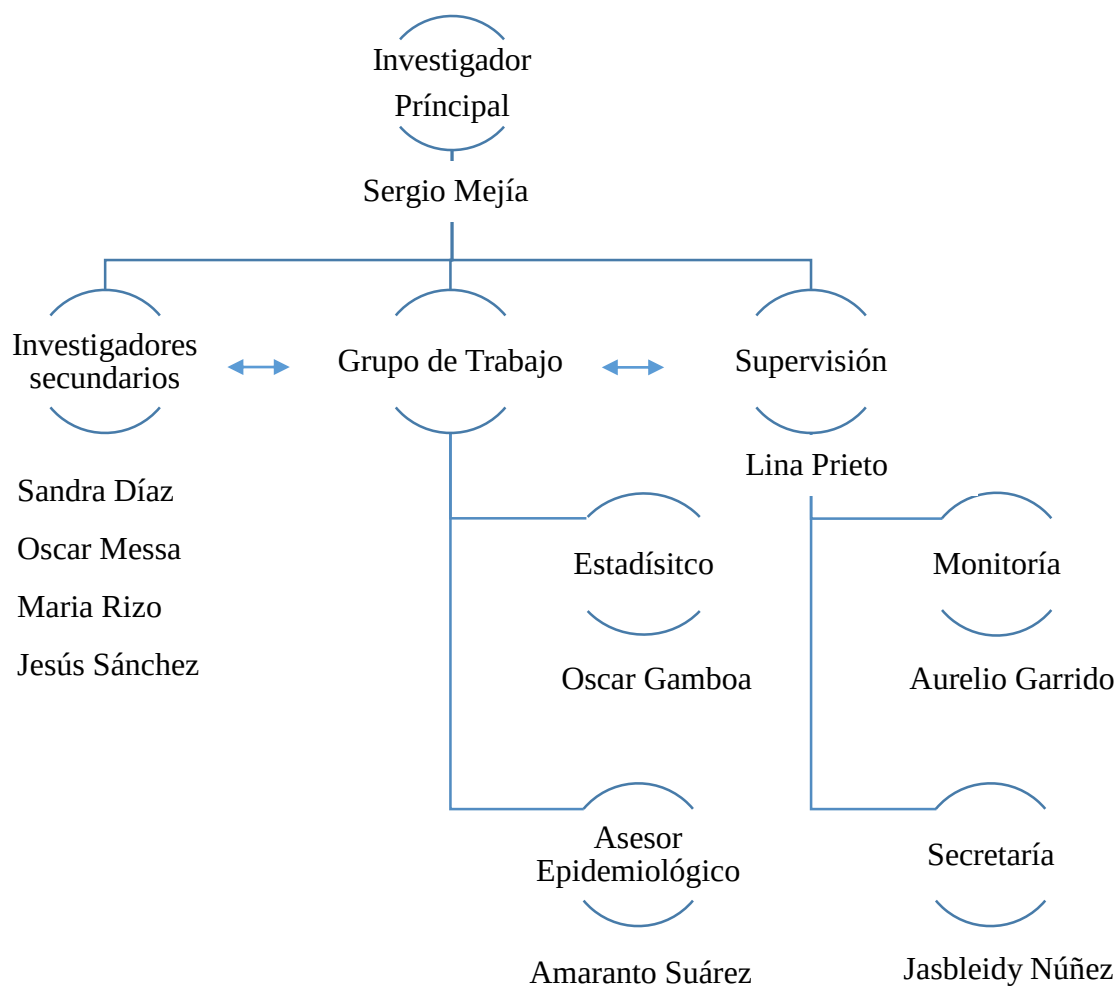
Todos los procedimientos de la investigación fueron efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad

del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Este proyecto de investigación fue presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología. Se respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana.

Los investigadores declaran no presentar conflictos de interés.

XI. Organigrama



XII. Cronograma

FASE	ETAPA	Nombre de Actividad	Unidad de Tiempo											Meses		
			Tiempo en meses											Corresponde a la duración de la actividad	Corresponde a la fecha de inicio y cierre de la actividad	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Duración	Fecha Inicio	Fecha Fin
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables												2 meses	Mes 1	Mes 2
			x	x												
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Revisión y aprobación del archivo	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Elaboración de Instructivos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Definición de bases de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Certificación de la gestión de datos	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
		Aprobación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio	x	x										2 meses	Mes 1	Mes 2
Fase de	Recolección de	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos,														

Ejecución	Información	registros filmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)													3 meses	Mes 3	Mes 5
		Selección de las unidades de análisis			x	x	x								3 meses	Mes 3	Mes 5
		Recolección de datos			x	x	x								3 meses	Mes 3	Mes 5
		Control de calidad de la información			x	x	x								3 meses	Mes 3	Mes 5
		Sistematización de la información			x	x	x								3 meses	Mes 3	Mes 5
	Procesamiento de los datos	Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas. Gráficos, esquemas, etc)						x	x	x					3 meses	Mes 5	Mes 8
		Interpretación y análisis de los resultados						x	x	x					3 meses	Mes 5	Mes 8
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11 meses	Mes 1	Mes 11
		Presentación de informes de avance al CEI							x					x	2 meses	Mes 6	Mes 11
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración y sometimiento de manuscritos científicos								x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	Mes 11
		Elaboración y sometimiento de Informe final técnico- científico y ético								x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	Mes 11
		Presentación de ponencias en eventos científicos (cuando aplique)*								x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	Mes 11
	Cierre administrativo	Disposición final de archivos								x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	Mes 11
		Disposición final de base datos								x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	Mes 11

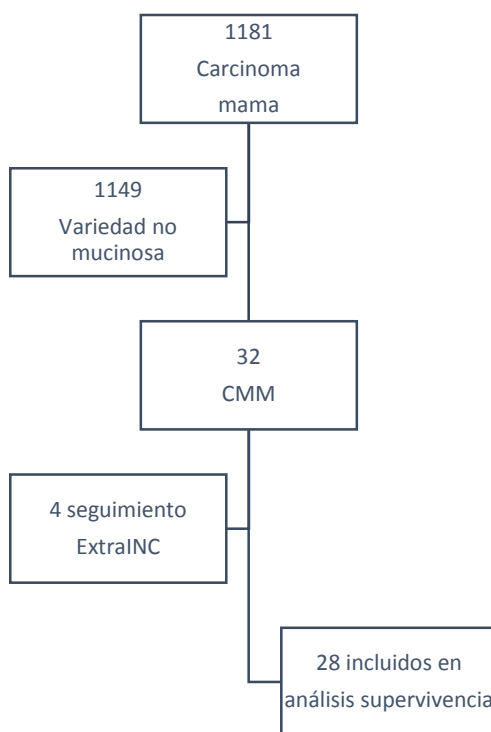
XIII. Presupuesto

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN						TOTAL
	INVERSIÓN NACIÓN		FUNCIONAMIENTO		OTRA FUENTE *		
	AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	AÑO 1	TOTAL	
Talento humano	0	0	14.628.664	14.628.664	0	0	14.628.664
Servicios técnicos	0	0	0	0	0	0	0
Compra de equipos	0	0	0	0	0	0	0
Equipos de uso propio			200.000	200.000			200.000
Materiales y suministros			200.000	200.000			200.000
Comunicaciones y transporte	0	0	0	0	0	0	0
Impresos y publicaciones			200.000	200.000			200.000
Viáticos y gastos de viaje	0	0	0	0	0	0	0
Gastos operacionales	0	0	0	0	0	0	0
Arrendamiento de bienes muebles	0	0	0	0	0	0	0
Gastos administrativos	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL							15.228.664

XIV. Resultados

Entre enero de 2008 y diciembre de 2015, se registraron en el INC 1181 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, de ellos 2.7% correspondieron a CMM; sin embargo para el análisis que se proponía evaluar desenlaces clínicos no se contó con datos de 4 pacientes, de los que sólo se contaba con resultado de biopsia (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de pacientes



De los 28 pacientes con seguimiento en el INC, la totalidad fueron mujeres, con una mediana de edad 64.5 (39-89) años; 46.4% debutó en estadios tempranos (I-IIA), 42.6% en estadios IIB a IIIC y el 10.7% tenía enfermedad metastásica (piel, pulmón y hueso). De los 16 pacientes sin enfermedad nodal, 11 (73.3%) eran CMM puro. Respecto a los pacientes estadio IV, 2 eran subtipo puro y 1 mixto.

Tabla 1. *Características Clínicas de la Población*

<i>Características</i>	<i>Población (n= 28)</i>
Edad en años - media (DE)	62.9 (15.2)
Sexo femenino – n° (%)	28 (100)
T (Tamaño tumoral según clasificación AJCC versión 7) – n° (%)	
T1	3 (10.71)
T2	12 (42.86)
T3	3 (10.71)
T4	10 (35.71)
N (afectación nodal según clasificación AJCC Versión 7) – n° (%)	
N0	16 (57.14)
N1	7 (25)
N2	3 (10.71)
N3	2 (7.14)
M (metástasis según clasificación AJCC Versión 7) – n° (%)	
M0	25 (89.29)
Sitio de metastasis – n° (%)	
Piel	1 (3.57)
Óseo	1 (3.57)

Pulmón y óseo	1 (3.57)
Estadios n ° - (%)	
I	3 (10.71)
IIA	12 (42.86)
IIB	3 (10.71)
IIIA	2 (7.14)
IIIB	7 (25)
IV	3 (10.71)

La distribución por subtipo histológico y sus variantes se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. *Subtipos y variantes histológicas*

Característica (N=32)	Número (%)
<i>Subtipo Histológico</i>	
Mucinoso Puro	22 (68.75)
Mucinoso mixto	10 (31.25)
<i>Celularidad</i>	
Hipocelular	5 (15.63)
Hipercelular	18 (56.25)
Sin reporte	9 (28.13)
<i>Diferenciación Neuroendocrina</i>	
Presente	2 (6.250)
Ausente	12 (37.50)
No reporta	18 (56.25)
<i>Biología Tumoral</i>	
R. Estrógeno positivo	31(96.8)
R. Progestágeno positivo	27(84.4)
HER2 positivo	4(12.5)

De los 28 pacientes con algún registro de seguimiento en la historia clínica del INC, 12 (42.86%) recibieron tratamiento neoadyuvante; 25 (89.3%) se sometieron a manejo quirúrgico y solo 9 (32.14%) recibió quimioterapia como tratamiento adyuvante (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento

Característica (N=28)	Número (%)
<i>Neoadyuvancia</i>	
Hormonoterapia	5 (17.86)
Quimioterapia	6 (21.43)
Quimioterapia + Ac. Monoclonal	1 (3.570)
<i>Cirugía</i>	
Conservadora + Ganglio centinela	6 (21.44)
Mastectomía + Ganglio centinela	5 (17.86)
Mastectomía radical modificada	14 (50.0)
<i>Adyuvancia</i>	
Quimioterapia	9 (32.14)
Radioterapia	13 (46.43)
Hormonoterapia	21 (75.00)

La mediana de seguimiento en el presente estudio fue de 44.31 meses. En ese tiempo se presentaron cinco recidivas tumorales. De ellas, una fue locorregional y las 4 restantes sistémicas, localizadas en pulmón, hueso e hígado; tres se presentaron en pacientes con CMM puro. Respecto a los desenlaces clínicos según las variantes histológicas del CMM, dos de las recaídas fueron en pacientes con variante hipercelular y en los tres restantes no hubo reporte de celularidad. De los cinco pacientes con recurrencias, la diferenciación

neuroendocrina estuvo presente solo en uno, dos no tenían reporte y en dos más estaba ausente.

Dado el escaso número de pacientes, no fue posible realizar análisis estadísticos en busca de relaciones o asociaciones por subtipo y/o variantes histológicas y supervivencia. A la mediana de seguimiento, la PFS fue del 90%, la DFS fue del 87.5% y la OS 95%. (Figura 2). Los resultados de supervivencia en aquellos pacientes que completaron por lo menos 5 años de seguimiento, se presentan en la figura 3.

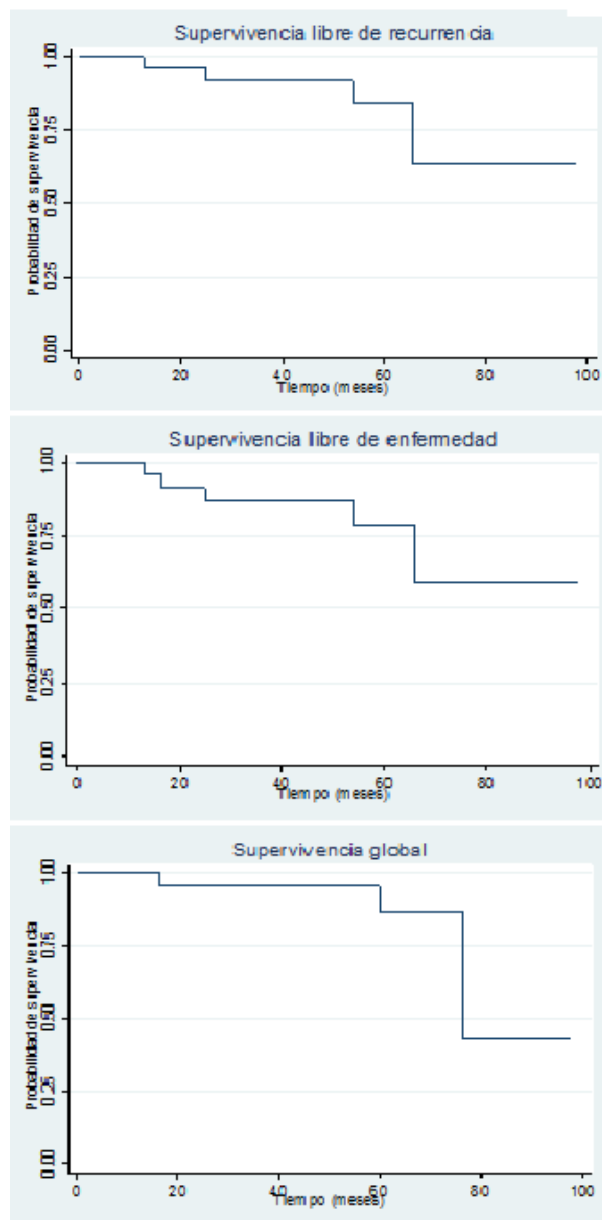


Figura 2. Supervivencia a los 44 meses. a) Supervivencia libre de Recurrencia; b) Supervivencia libre de Enfermedad; c) Supervivencia Global

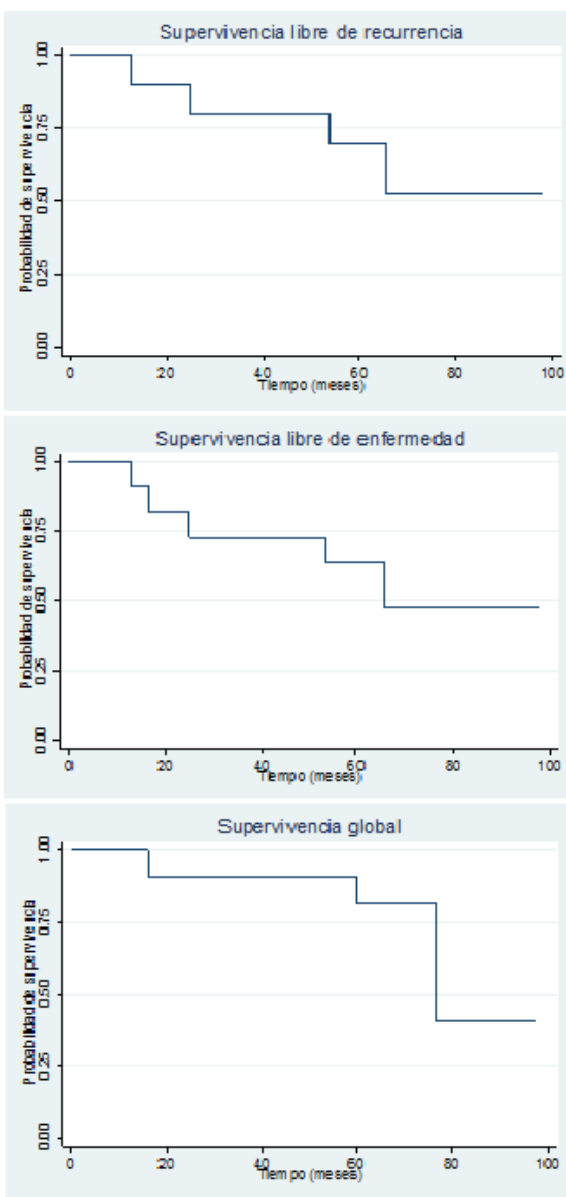


Figura 3. Supervivencia a los 5 años. a) Supervivencia libre de Recurrencia; b) Supervivencia libre de Enfermedad; c) Supervivencia Global

XV. Discusión

Para la fecha, este es el primer estudio publicado en Colombia evaluando las características patológicas, clínicas y desenlaces de los pacientes con carcinoma mucinoso de mama. En América Latina el estudio más grande realizado en un solo centro, se llevó a cabo en Argentina, en una institución de referencia, que evaluó de forma retrospectiva 54 casos de CMM diagnosticados durante 20 años, entre 1993 y 2013(18); por el contrario en Venezuela, se realizó una evaluación retrospectiva de los casos de CMM en una institución oncológica, documentado solo 17 casos entre 2002 y 2011 (19). Lo anterior da cuenta de la rareza de la patología y el alcance del actual reporte.

La incidencia de CMM documentada en nuestra cohorte (2.7%) fue similar a la descrita en la literatura (2-4%) (7). Una evaluación retrospectiva en múltiples centros en Asia, encontró que la incidencia de CMM fue del 2% (20), menor a la obtenida en una cohorte de 2 767 pacientes en Taiwan, donde el 3.4% de casos de carcinoma de mama fueron subtipo mucinoso (21). En el registro del Instituto de Enfermedades de la Mama - Fundación de Cáncer de Mama de Ciudad de México, tomado entre 2005 y 2014 se incluyeron 4 411 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, donde el 3.3% correspondió a CMM (22); resultados que muestran que hay variaciones mínimas entre regiones, pero dada la baja frecuencia de la enfermedad, pueden ser significativas.

Llama la atención la edad casi 10 años más temprana al diagnóstico comparado con otras publicaciones (3); probablemente por tratarse de un centro de referencia nacional, no obstante otros estudios, tanto en América como en Europa han mostrado un comportamiento similar al nuestro, con medianas de edad al diagnóstico entre 60 y 62 años (18,23).

En nuestra cohorte solo el 10.7% tenía enfermedad metastásica al diagnóstico, cerca de 43% enfermedad localmente avanzada y el resto de los pacientes enfermedad temprana. Hallazgos similares han sido reportados por Di Saverio y col, quienes describieron la cohorte más grande de CMM puro hasta la fecha, con 11 422 casos tomados de forma retrospectiva del SEER entre 1973 y 2002, allí solo 2% tenían enfermedad metastásica a distancia y 12% tenían enfermedad nodal (14), lo que da cuenta de una enfermedad más temprana en la población americana o estar relacionado con la variedad histológica pura exclusiva evaluada. Por su parte, reportes Sur América han documentado enfermedad metastásica ganglionar hasta en el 50% de la población evaluada (18) y en otra publicación estadios localmente avanzados en el 35% (19), resultados más acordes con los hallazgos descritos en la presente cohorte.

El perfil biológico fue similar al reportado en la literatura, con expresión de receptores hormonales >75% y de HER2 alrededor de 10% (21,23,24). Las recurrencias fueron mayores en los CMM puros, en concordancia con un subanálisis de realizado en el BIG 1-98 (25) ; no obstante la supervivencia global fue mayor a la descrita en carcinoma ductal y semejante a las reportadas en otras series de CMM, incluso con tasas mayores a las reportadas en estudios

internacionales (26). Dado que la evaluación de la celularidad y la presencia o no de diferenciación neuroendocrina en los CMM solo es un estándar recientemente, solo un escaso número de pacientes contó con dicho resultado, motivo por el cual no fue posible realizar análisis respecto a las supervivencias en dichas variedades. Sin embargo a la fecha los resultados en supervivencia por subtipos y variedades han sido variables dependiendo de la población estudiada (27,28).

XVI. Conclusiones

El carcinoma mucinoso de mama es un subtipo especial, es poco frecuente y hace parte de las variedades consideradas como de “buen pronóstico” por las guías internacionales. Su biología e historia natural difieren en múltiples aspectos del carcinoma ductal o tipo NOS, aspectos que pueden tener algún grado de injerencia al momento de definir el esquema de tratamiento para estos pacientes.

El presente estudio es el primero publicado en población Colombiana evaluando pacientes con dicho diagnóstico, los resultados obtenidos son similares a los reportados en la literatura internacional. Es de resaltar que si bien estos desenlaces no tienen suficiente peso epidemiológico para generar modificaciones en guías de tratamiento, resaltan algunas falencias en prácticas previas como la falta de estudios histológicos complementarios (evaluación de celularidad y diferenciación neuroendocrina) que pudiesen ayudar al clínico a definir conductas definitivas.

Referencias

1. Cancer today [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Alizart M, Saunus J, Cummings M, Lakhani SR. Molecular classification of breast carcinoma. *Diagn Histopathol*. 1 de marzo de 2012;18(3):97-103.
3. Yang M, Li X, Chun-Hong P, Lin-Ping H. Pure mucinous breast carcinoma: a favorable subtype. *Breast Care Basel Switz*. marzo de 2013;8(1):56-9.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 de marzo de 2015;136(5):E359-386.
5. Ossa A. Protocolo Manejo Paciente Cancer De Mama Instituto Nacional De Cancerologia Bogota Colombia 2011. [citado 6 de noviembre de 2017]; Disponible en: http://www.academia.edu/5496364/Protocolo_Manejo_Paciente_Cancer_De_Mama_Instituto_Nacional_De_Cancerologia_Bogota_Colombia_2011
6. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol*. marzo de 1997;50(3):283-90.
7. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *The Oncologist*. agosto de 2014;19(8):805-13.
8. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de septiembre de 2001;98(19):10869-74.
9. Ranade A, Batra R, Sandhu G, Chitale RA, Balderacchi J. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol*. diciembre de 2010;63(12):1043-7.
10. Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol*. febrero de 2010;27(1):69-76.

11. Kashiwagi S, Onoda N, Asano Y, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Clinical significance of the sub-classification of 71 cases mucinous breast carcinoma. SpringerPlus. 2013;2:481.
12. Memis A, Ozdemir N, Parildar M, Ustun EE, Erhan Y. Mucinous (colloid) breast cancer: mammographic and US features with histologic correlation. Eur J Radiol. julio de 2000;35(1):39-43.
13. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. abril de 2017;15(4):433-51.
14. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. octubre de 2008;111(3):541-7.
15. Bravo LE, García LS, Carrascal E, Rubiano J. Burden of breast cancer in Cali, Colombia: 1962-2012. Salud Publica Mex. octubre de 2014;56(5):448-56.
16. ONC Colombia - Observatorio Nacional de Cáncer [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.sispro.gov.co/Pages/Observatorios/cancer.aspx>
17. González-Mariño MA. [Causes of death from breast cancer in Colombia]. Rev Salud Publica Bogota Colomb. junio de 2016;18(3):344-53.
18. Apás Pérez de Nucci PA, Cohen Imach G, Gómez Alba L, Japaze H, Manfredi María C. Carinoma Mucinoso de Mama Estudio Retrospectivo. Rev Argent Mastol. 2015;34(122):48-59.
19. León H, Saldivia F, Herrera V, Prince J, Gutiérrez N, Gadea C, et al. Carcinoma Mucinoso de Mama, Experiencia de 10 Años. Rev Venez Oncol [Internet]. 2013 [citado 24 de noviembre de 2017];25(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=375634876001>
20. Pan B, Yao R, Shi J, Xu Q-Q, Zhou Y-D, Mao F, et al. Prognosis of subtypes of the mucinous breast carcinoma in Chinese women: a population-based study of 32-year experience (1983-2014). Oncotarget. 21 de junio de 2016;7(25):38864-75.
21. Tseng H-S, Lin C, Chan S-E, Chien S-Y, Kuo S-J, Chen S-T, et al. Pure mucinous carcinoma of the breast: clinicopathologic characteristics and long-term outcome among Taiwanese women. World J Surg Oncol. 14 de junio de 2013;11:139.
22. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Cir Cir. 1 de mayo de 2017;85(3):201-7.

23. Dumitru A, Procop A, Iliesiu A, Tampa M, Mittrache L, Costache M, et al. Mucinous Breast Cancer: a Review Study of 5 Year Experience from a Hospital-Based Series of Cases. *Maedica*. marzo de 2015;10(1):14-8.
24. El Amine El Hadj O, Ayadi M, Goucha A, Ben Hassouna J, Rahal K, El May A, et al. Mucinous breast carcinoma a rare entity to be known: clinico-pathological study of 48 cases. *Tunis Med*. septiembre de 2016;94(8-9):525-30.
25. Munzone E, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Mallon E, Viale G, Thürlimann B, et al. Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. diciembre de 2015;26(12):2442-9.
26. Lei L, Chen ZZ, Zheng YB, Chen B, Wang X, Wang XJ. [Clinical features and risk factors for recurrence in mucinous breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 23 de abril de 2017;39(4):274-9.
27. Lei L, Yu X, Chen B, Chen Z, Wang X. Clinicopathological Characteristics of Mucinous Breast Cancer: A Retrospective Analysis of a 10-Year Study. *PloS One*. 2016;11(5):e0155132.
28. Skotnicki P, Sas-Korczynska B, Strzepek L, Jakubowicz J, Blecharz P, Reinfuss M, et al. Pure and Mixed Mucinous Carcinoma of the Breast: A Comparison of Clinical Outcomes and Treatment Results. *Breast J*. septiembre de 2016;22(5):529-34.