

Relato de Caso

## Carcinoma Mucinoso de Mama Triplo Negativo: Relato de Caso

Ana Beatriz Bisol Duizith<sup>1</sup>, Ana Carolina da Costa Corrêa<sup>1,\*</sup>, Eloísa Talamini Assef<sup>1</sup>, João Gabriel Vicentini Karvat<sup>1</sup>, João Henrique e Silva Costa<sup>2</sup>, Marina Guimarães Gunther<sup>1</sup>, Maria Cristina Figueroa Magalhães<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), Curitiba, Paraná, Brasil.

\* Correspondência: anacorrea2901@gmail.com.

**Resumo:** O carcinoma mucinoso da mama (CMM) é um tipo histológico raro que representa de 1% a 6% das neoplasias de mama, sendo mais frequente em mulheres idosas e apresentando em geral bom prognóstico. Este trabalho relata o caso de uma paciente de 52 anos que apresentou, inicialmente, quadro de edema associado a mastalgia e retração papilar em mama esquerda, admitida em nosso serviço apenas com mamografia de rotina. Exames de estadiamento iniciais e biópsia acrescida de imuno-histoquímica com subsequente necessidade de ampliação de painel sugeriram inicialmente sítio primário em trato gastrointestinal, contudo investigação posterior revelou tratar-se de uma neoplasia primária de mama mucinosa triplo negativa. Assim, este relato descreve um caso incomum de CMM triplo negativo, havendo poucos exemplares semelhantes na literatura, bem como sua investigação, diagnóstico definitivo, tratamentos instituídos e resposta terapêutica.

**Citação:** Duizith ABB, Corrêa ACC, Assef ET, Karvat JGV, Costa JHS, Gunther MG, Magalhães MCF. Carcinoma Mucinoso de Mama Triplo Negativo: Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr154.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr154>

Recebido: 20 Setembro 2025

ACEITO: 23 Janeiro 2026

Publicado: 26 Janeiro 2026

**Palavras-chave:** Carcinoma Ductal de Mama; Imuno-Histoquímica; Relato de Caso.

### 1. Introdução

O carcinoma mucinoso da mama (CMM), também denominado coloide ou mucoso, é um subtipo incomum de carcinoma ductal invasivo (CDI) e representa cerca de 1% a 6% das neoplasias da mama. Esse tipo histológico ocorre geralmente em mulheres na pós-menopausa, com idade média de 62 anos, e está associado a um bom prognóstico [3,5]. Sua variante apresenta duas formas histológicas com aspectos de imagem e prognósticos diferentes: a forma pura, que carrega o arranjo mucinoso em quase toda a extensão tumoral, e a forma mista, que tem maior extensão de células neoplásicas não envoltas por mucina.

Os achados imuno-histoquímicos (IHQ) mais característicos dos CMMs consistem em tumores luminais do tipo A, que costumam apresentar bom prognóstico [1]. Em contrapartida, o câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é caracterizado pela ausência de expressão de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e da proteína HER2. O CMTN representa cerca de 15% de todos os cânceres de mama, sendo conhecido por sua agressividade clínica, alta taxa de proliferação e prognóstico pior em comparação ao CMM [2,3]. A combinação de um carcinoma mucinoso com um perfil triplo-negativo é extremamente rara. As informações existentes referem-se frequentemente aos CMMs em geral ou ao câncer de mama triplo-negativo. Além disso, não há dados epidemiológicos amplos e específicos para os CMMs triplo-negativos na literatura, justificando sua raridade [7,10,15].

Diante disso, este relato consiste em um caso incomum de CMM triplo-negativo, no qual são detalhados os desafios para o estabelecimento do diagnóstico definitivo, bem



**Copyright:** This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

como as terapias utilizadas ao longo da investigação e a resposta clínica da paciente, de modo a enriquecer a escassa literatura atual sobre o tema.

## 2. Relato de Caso

Uma paciente do sexo feminino de 52 anos foi admitida em nosso serviço em setembro de 2021 com queixa de edema em mama esquerda e mastalgia associadas à retração papilar, com início em novembro de 2020, trazendo consigo apenas mamografia de rotina, que descreve nódulo irregular e heterogêneo (Bi-Rads 4), assimetria mamária focal e aumento de linfonodos axilares esquerdos. À admissão, apresentou massa palpável (6 x 5 cm) dolorosa, endurecida, pouco móvel e de superfície irregular na região retroareolar esquerda, sem descarga papilar e adjacente a linfonodo axilar (4 x 3 cm), este único, endurecido, indolor e móvel. Mama e linfonodos axilares contralaterais sem particularidades.

Investigação inicial com biópsia por agulha grossa apresenta anatomapatológico (AP) descrito como CMM moderadamente diferenciado, grau nuclear 2. Além disso, como parte do estadiamento, foram realizadas tomografias de tórax, abdome e pelve, identificando massa sólida em mama esquerda, linfonodo axilar esquerdo aumentado de aproximadamente 22 mm no menor eixo e múltiplos nódulos inespecíficos difusos em parênquima pulmonar, sendo o maior de 7 mm, sugerindo implantações secundárias, embora sem exames anteriores para correção.

A cintilografia, realizada em outubro do mesmo ano, não evidenciou metástases ósseas. Dois meses após a biópsia, enquanto aguardava resultado de subsequente investigação por imunohistoquímica, a paciente retorna com dor retroesternal, apresentando aumento do nódulo na mama esquerda (10 x 5 cm) e surgimento de linfonodomegalias supraclaviculares. O resultado do painel inicial da IHQ mostrou perfil triplo negativo e, devido à sua ocorrência rara na histologia mucinosa, foi subsequentemente expandido de maneira a abranger outros sítios primários, revelando positividade para CK7 e CDX2 difusamente, com negatividade para GATA-3, PAX8, CK20 e TTF-1, sugerindo câncer de mama metastático com provável sítio primário no trato digestivo superior ou ductos biliares pancreáticos.

Enquanto aguardava ampliação do painel de IHQ e estadiamento complementar, a paciente iniciou quimioterapia neoadjuvante com esquema composto por quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida em dose densa, no período de 29/10/2021 a 13/12/2021, seguido por sete ciclos de paclitaxel semanal. Após a QT adjuvante, a partir da TC de controle, a paciente apresentou resposta clínica parcial, conforme os critérios RECIST, com redução significativa do nódulo mamário de 10 x 5 cm para 5 x 5 cm e do linfonodo axilar de 4 x 3 cm para 2,5 x 2,5 cm, contudo com aumento dos nódulos pulmonares, sendo o maior com 12 mm.

Exames de estadiamento complementares realizados em concomitância com ampliação da IHQ não demonstraram presença de metástases, sendo eles colonoscopia, endoscopia digestiva alta, ressonância magnética do abdome e pelve, cintilografia óssea e PET-CT (Figuras 1 a 3), descartando metástases à distância e firmando hipótese inicial de tumor primário em mama. Foi realizada então mastectomia total à esquerda em abril de 2022.

A biópsia da amostra com novo AP (Figura 4) indicou carcinoma invasivo mucinoso misto da mama, de caráter 75% mucinoso e 25% ductal, de tamanho 6,0 x 4,5 x 4,7 cm, grau histológico combinado (Nottingham) 3, com invasão angiolinfática presente, com infiltração perineural e comprometimento musculoesquelético, sendo classificado como pmT4c pN3a. O esvaziamento axilar demonstrou metástase em 11 de 19 linfonodos, com presença de extensão extranodal e tamanho da maior metástase de 4,6 cm no maior eixo. A paciente foi então submetida à radioterapia e quimioterapia com capecitabina adjuvantes, estando suspensas após quatro ciclos devido a aumento de bilirrubinas associado a diarreia de origem infecciosa.

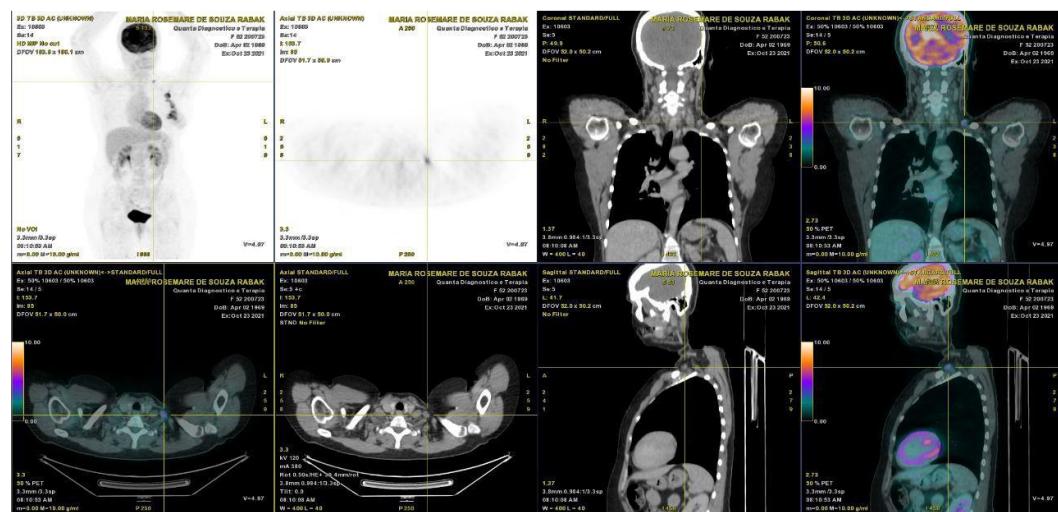
No estadiamento tomográfico (Figura 5), realizado após cinco meses da mastectomia, apresenta nódulos pulmonares sugestivos de lesão metastática, no entanto o maior mede

7 mm, sem possibilidade de realizar biópsia. Inscrita então em estudo clínico para uso de Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd), contudo, durante o *screening*, passa a apresentar dor lombar de grande intensidade, sendo realizada ressonância magnética de coluna (Figura 6), em dezembro de 2022, que evidencia progressão de doença metastática para corpo vertebral em T7, com infiltração em canal radicular à esquerda. Realizada então artrodese e descompressão de medula torácica, na qual a biópsia do procedimento de descompressão revelou apenas componente ósseo. Posteriormente, o AP evidenciou adenocarcinoma moderadamente diferenciado metastático em tecido, compatível com metástase de carcinoma mamário. Neste momento, a testagem para proteína PD-L1 não foi possível, visto que se tratava de paciente em contexto SUS, onde não é disponibilizado o uso de inibidores de checkpoint PD-1/PDL-1.

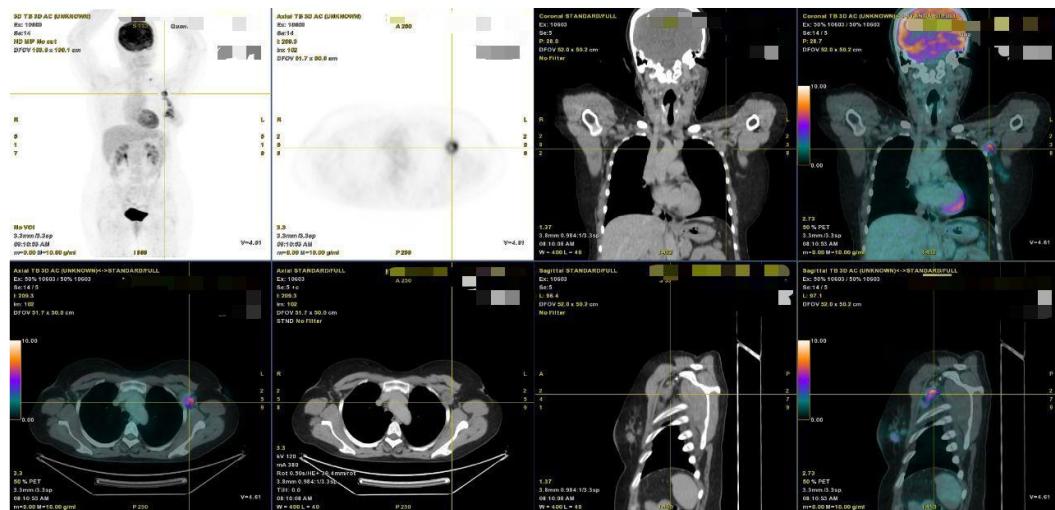
**Figura 1.** PET-CT 10/2021 - Lesão expansiva e heterogênea em mama esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Linfonodomegalias e linfonodos proeminentes em cadeias supraclaviculares à esquerda, mamária interna à esquerda e axilares à esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Nódulos pulmonares não-calcificados bilaterais, irregulares e distribuição randômica, sem aumento significativo do metabolismo.



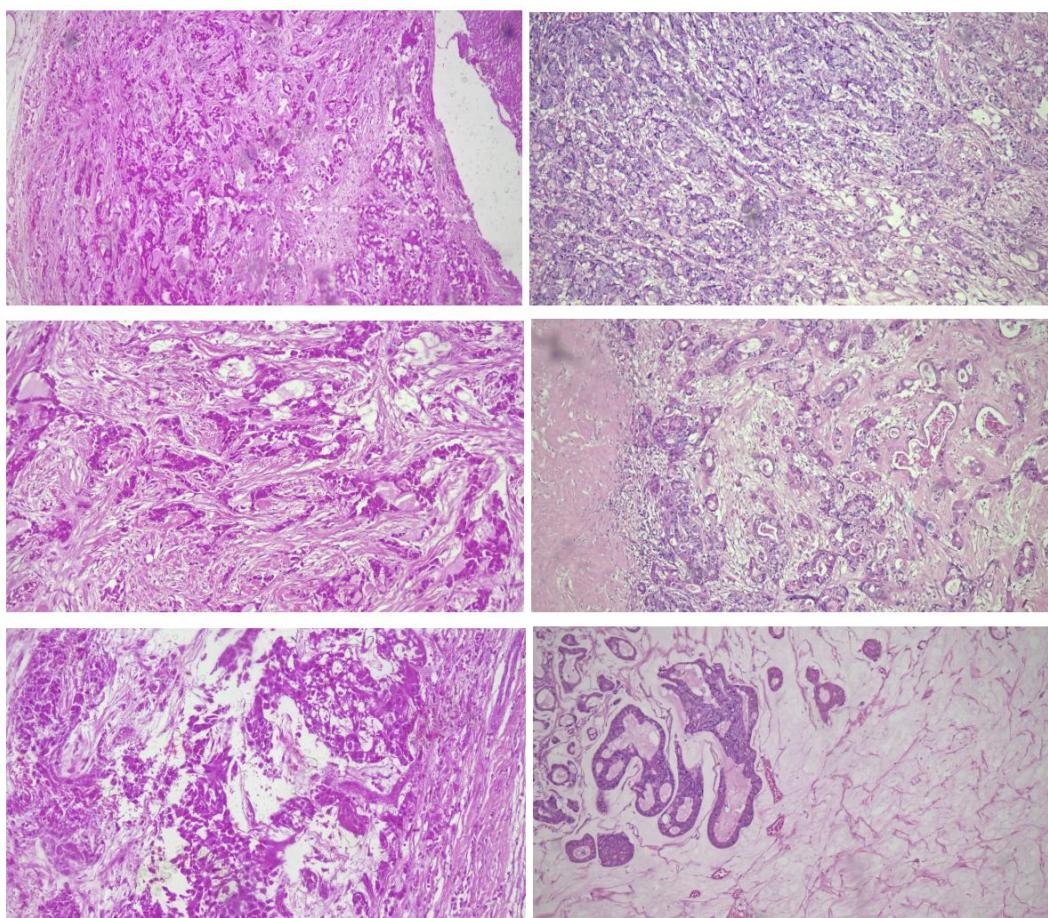
**Figura 2.** PET-CT 10/2021 - Lesão expansiva e heterogênea em mama esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Linfonodomegalias e linfonodos proeminentes em cadeias supraclaviculares à esquerda, mamária interna à esquerda e axilares à esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Nódulos pulmonares não-calcificados bilaterais, irregulares e distribuição randômica, sem aumento significativo do metabolismo.



**Figura 3.** PET-CT 10/2021 - Lesão expansiva e heterogênea em mama esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Linfonodomegalias e linfonodos proeminentes em cadeias supraclaviculares à esquerda, mamária interna à esquerda e axilares à esquerda, com acentuado aumento do metabolismo. Nódulos pulmonares não-calcificados bilaterais, irregulares e distribuição randômica, sem aumento significativo do metabolismo.

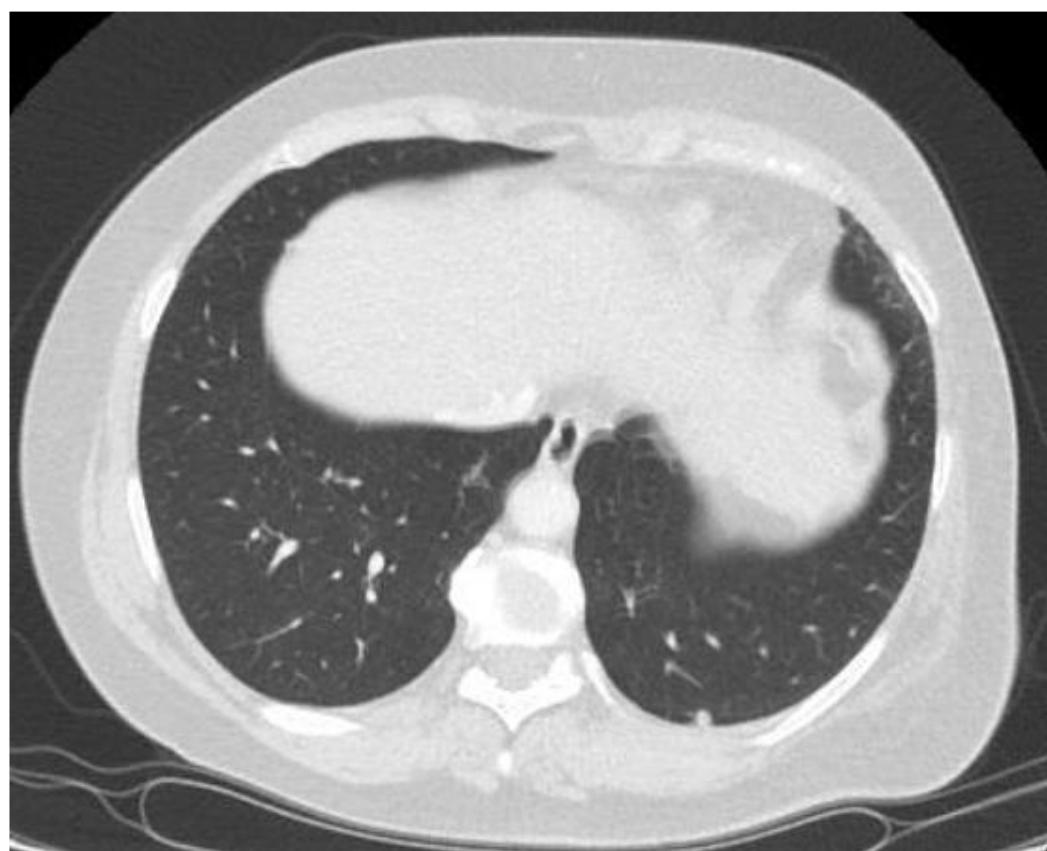


**Figura 4.** Lâminas anatomo-patológicas (06/04/2022). Foi realizada microtomia a 4 µm, com cortes dispostos em lâminas previamente silanizadas. As lâminas e os controles positivos, após desparafinização, foram submetidos ao método imunoistoquímico automatizado, utilizando o sistema de detecção BOND Polymer, com painel de anticorpos monoclonais e policlonais, revelados por diaminobenzidina (DAB).



Legenda. Anticorpos utilizados: anti receptor de estrogênio, anti receptor de progesterona, anti Ki 67 e anti HER2/neu. Critérios para interpretação da imunocoloração para HER2/neu (ASCO 2013): Escore 0: ausência de coloração; Escore 1+: coloração fraca ou incompleta em qualquer porcentagem de células (negativo); Escore 2+: coloração forte com padrão de membrana em menos de 10% das células ou coloração de membrana fraca ou moderada, heterogênea (equívoco, a ser confirmado por FISH); Escore 3+: imunocoloração intensa, homogênea e completa em mais de 10% das células neoplásicas (positivo). Microscopia e imunohistoquímica: Receptor de estrogênio: negativo, não reator (0/++), nas células neoplásicas; Receptor de progesterona: negativo, não reator (0/++), nas células neoplásicas; HER2/neu: negativo, não reator (0/++), escore 0; Ki 67: positivo em aproximadamente 80% das células neoplásicas. Interpretação anatomo-patológica: Produto de mastectomia e esvaziamento axilar esquerdo (06/04/2022), evidenciando adenocarcinoma infiltrante de mama, pouco diferenciado, com receptores estrogênico e de progesterona negativos e ausência de hiperexpressão de HER2/neu. Escore de Allred: Receptor de estrogênio: 0/5 + 0/3, escore total 0/8; Receptor de progesterona: 0/5 + 0/3, escore total 0/8.

**Figura 5.** TC 09/09/22 - Primeiro estadiamento pós mastectomia evidenciando nódulos pulmonares.



Tendo este cenário em vista, em janeiro de 2023, iniciou-se quimioterapia paliativa com cisplatina, associada à gemcitabina, em um total de oito ciclos. Em abril do mesmo ano, houve evidência de aumento da atividade osteogênica em coluna vertebral (T6 a T9 e L1), com acometimento de arcos costais, bacia e fêmur proximal bilateral, a partir de cintilografia óssea. Em 29 de julho de 2023, a paciente foi internada por queda do estado geral e dispneia progressiva associada à dor ventilatório dependente. Foi solicitada ANGIO-TC (Figura 7) para elucidação diagnóstica e manejo clínico, a qual evidenciou progressão súbita e importante da doença, com grande aumento do volume de lesões pulmonares comparativamente às tomografias computadorizadas realizadas em abril de 2023 (Figuras 8). Durante este internamento, foi optado pela família e pela equipe multidisciplinar pela não implementação de suporte avançado de vida.

A paciente evoluiu para óbito em agosto do mesmo ano. Importante ressaltar que, devido às condições socioeconômicas da paciente e por se tratar de acompanhamento via Sistema Único de Saúde (SUS), houve dificuldade na realização dos exames padrão ouro

para diagnóstico e estadiamento. Dessa forma, foram priorizados os exames disponíveis para o acompanhamento, justificando a ausência de PET-CT para seguimento contínuo e a dificuldade de obtenção de melhores desfechos durante o período de tratamento (Figura 9).

**Figura 6.** RM de coluna (16/12/2022) - Lesão com baixo sinal em T1 e T2 com realce pelo meio de contraste comprometendo corpo vertebral de C7, determinando discreta redução da altura deste, bem como respectivos pedículo, lámina, facetas articulares e arco costal a direita e processo espinhoso associado a componente de partes moles paravertebral e epidural posterior e anterior reduzindo a amplitude do canal raquidiano deslocando o saco dural anterior e a esquerda, obliterando neuroforame direito em D6-D7 e D7-D8. Destaca-se componente epidural que se estende superiormente a D6 e inferiormente a D8 e realce da leptomeninge de D7 a D10. Discreta protrusão posterior difusa D7-D8 e D9-D10 que tocam a superfície ventral do saco dural.



### 3. Discussão

O carcinoma mucinoso da mama (CMM) é um tipo histológico raro, com incidência em torno de 1–6% dos carcinomas mamários. Esse tipo tumoral pode ser classificado microscopicamente em dois subtipos: puro ou misto [16]. Nos casos de CMM puro, encontra-se componente mucinoso em >90% do volume tumoral, sendo este tipicamente de menor volume, com menor taxa de acometimento nodal axilar ao diagnóstico e maior sobrevida livre de doença em relação ao subtipo misto [4,5,18]. Este, por sua vez, apresenta componente mucinoso <90% do volume tumoral, estando associado a componentes infiltrativos, tais como os presentes nos demais carcinomas ductais ou lobulares da mama [1,4,19].

Embora a patogênese não esteja claramente elucidada, Koenig e Tavassoli, responsáveis pela menção inicial da afecção, sugeriram que o carcinoma mucinoso corresponde a um tipo específico de carcinoma ductal invasivo que, ao sofrer um processo de metaplasia, resulta em dilatação cística do ducto luminal, perda de células mioepiteliais (marcada pela ausência de p63) e invasão do estroma adjacente [10,13]. Tal hipótese é corroborada por diversos relatos, nos quais se identificam carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e/ou carcinoma ductal invasivo ao redor do cistoadenocarcinoma mucinoso da mama [10,13]. Em nível genético, há descrições de mutações nos genes TP53, RB1 e BAP1, ou seja, alterações em codificadores responsáveis pelo controle do ciclo celular e pela remodelação da cromatina [17].

Epidemiologicamente, mulheres na pós-menopausa apresentam maior propensão a desenvolver a doença, sendo a média de idade ao diagnóstico de 62,1 anos, valor compatível com a idade da paciente representada neste relato, de 52 anos [8]. Em relação ao tamanho tumoral, a grande maioria dos casos apresenta diâmetro inferior a 5 cm, em

contraste com o presente relato, no qual a lesão média inicialmente 6 cm, com progressão para 10 cm antes da quimioterapia neoadjuvante. Como achado clínico-patológico, as metástases linfonodais são incomuns e, quando presentes, geralmente não alteram o prognóstico em curto prazo [7,10,15,25]. No caso em questão, foi detectado comprometimento nodal extenso, com metástases em 11 dos 19 linfonodos biopsiados durante o esvaziamento axilar.

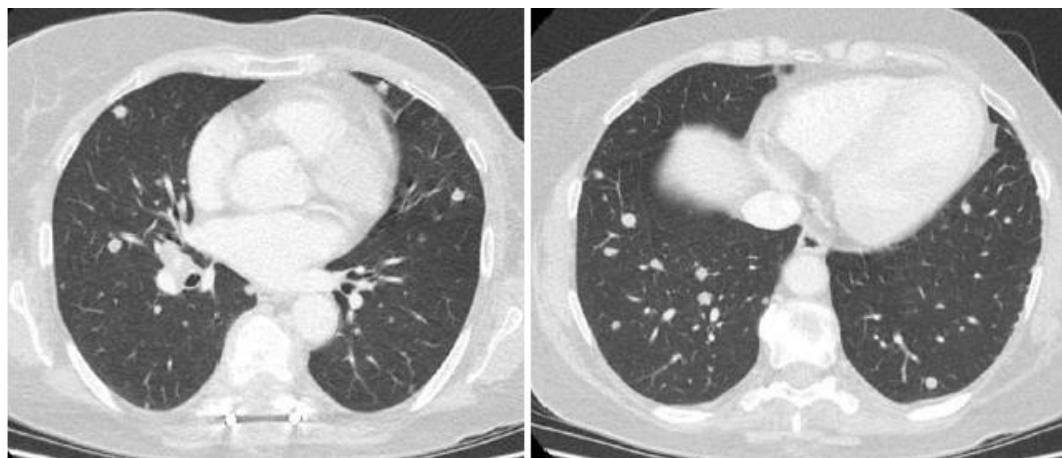
**Figura 7.** ANGIO TC 29/07/2023. Exame evidenciando progressão de doença - crise visceral pulmonar) - Múltiplos nódulos e massas com densidade de partes moles, distribuídos difusamente por ambos os pulmões, sugestivos de lesões de natureza secundária. Modérando derrame pleural bilateral, determinando atelectasia do parênquima pulmonar adjacente. Estrias atelectásicas esparsas em ambos os pulmões. Lesão com densidade de partes moles na região paraesternal esquerda, medindo 4,1 x 3,0 cm, suspeita para metástase. Linfonodomegalias mediastinais e axilar à direita. Cardiomegalia. Aspecto esclerótico e redução da altura de corpos vertebrais dorsais no terço médio da coluna, sugerindo lesões neoplásicas secundárias. Alterações degenerativas na coluna dorsal. Artrodesa da coluna dorsal.



O diagnóstico topográfico do carcinoma mucinoso da mama baseia-se não apenas na análise do perfil imuno-histoquímico, mas também na exclusão de metástases, fator de grande importância, uma vez que este grupo de tumores apresenta citomorfologia semelhante à de tumores pancreatobiliares e ovarianos [5,9]. Para auxiliar no diagnóstico diferencial entre tumores mucinosos primários e metastáticos, pode ser útil a investigação do padrão de expressão de citoqueratinas (CK). Considera-se que células tumorais de origem ovariana e pancreática apresentam coloração positiva para CK7 e CK20, enquanto as células mamárias evidenciam positividade para CK7 e negatividade para CK20 [11,12,22].

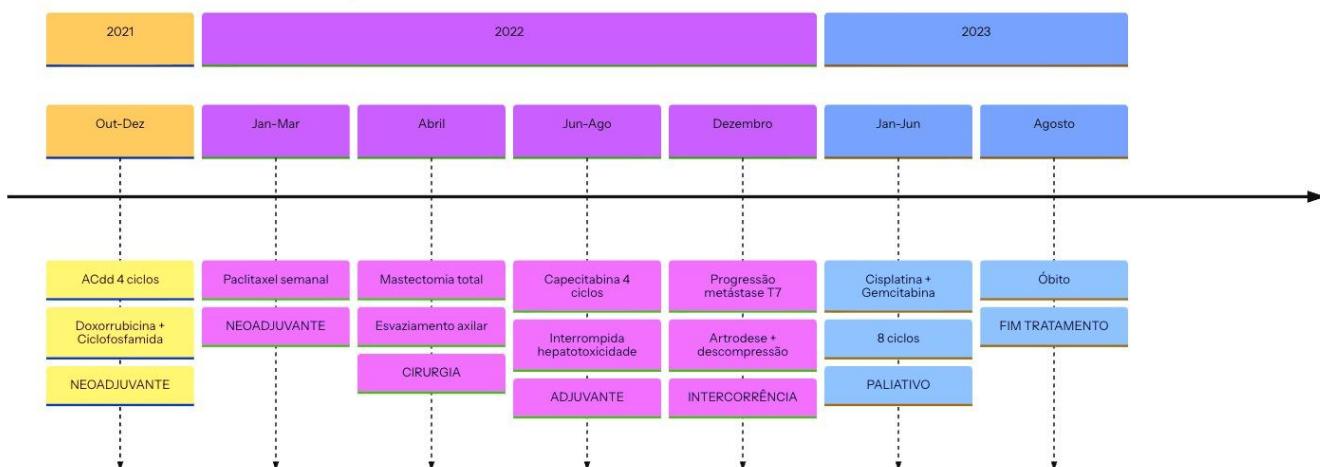
Além disso, o marcador CDX2 pode ser pesquisado para identificação de adenocarcinomas de origem gastrointestinal [12,18].

**Figura 8.** TC 14/04/23 de seguimento evidenciando progressão da doença pulmonar.



**Figura 9.** Imagem ilustrativa demonstrando a trajetória de tratamento e evolução clínica da referida paciente.

#### Trajetória de Tratamento - Câncer de Mama



Destacando do esperado, o caso relatado apresentou um perfil imuno-histoquímico desafiador, com positividade difusa para CK7 e CDX2, e negatividade para CK20, GATA-3, PAX8 e TTF-1. A positividade para CDX2, embora rara em carcinomas mamários primários, levantou inicialmente a hipótese de sítio primário no trato gastrointestinal superior ou nos ductos biliares pancreáticos. No entanto, após extensa investigação por métodos de imagem para metástases à distância, nenhuma evidência de tumor foi identificada em órgãos abdominais ou pélvicos, assim como o quadro clínico não era compatível com neoplasias nessas topografias. Dessa forma, a hipótese de doença metastática foi descartada, firmando-se o diagnóstico de tumor primário de mama.

A bibliografia reitera que a positividade para CDX2 em carcinoma mamário primário pode representar um achado isolado, demonstrando que a mama raramente constitui um sítio metastático precoce na ausência de malignidade primária identificável [12]. Diante disso, a avaliação imuno-histoquímica da mucina pode ser útil como complemento aos demais marcadores, com o objetivo de aumentar a precisão diagnóstica. A mucina é uma glicoproteína cuja expressão varia conforme o órgão acometido e o tipo histológico

tumoral [8,12]. Um estudo sugere que o carcinoma mucinoso da mama exibe expressão de MUC5 e baixos níveis de MUC2, o que poderia auxiliar na exclusão da possibilidade de tumor metastático [12]. Embora o painel de avaliação de mucina não tenha sido realizado neste caso devido à indisponibilidade do exame pelo SUS no momento da investigação, o teste foi recentemente incorporado ao painel imuno-histoquímico por sua elevada relevância em situações que demandam exclusão de diagnósticos diferenciais, o que poderia ter gerado impacto clínico significativo para a paciente deste relato.

O presente caso apresenta uma ambiguidade diagnóstica central: um tumor com morfologia histológica mucinosa, localização mamária e ausência de sítio primário identificável em localizações convencionais, porém com perfil imunohistoquímico atípico (CK7+, CDX2+, CK20-), altamente sugestivo de origem gastrointestinal ou pancreaticobiliar. Esse conflito gerou um período de incerteza diagnóstica de aproximadamente dois meses durante investigação expandida e ilustra uma limitação relevante do diagnóstico baseado exclusivamente em marcadores imunohistoquímicos.

O marcador CDX2 é um fator de transcrição crítico para a diferenciação intestinal e raramente expresso em carcinomas mamários primários (<10 casos descritos na literatura). Sua positividade neste caso foi inicialmente interpretada como evidência de metástase de primário gastrointestinal. Contudo, investigação abrangente por métodos de imagem (tomografia computadorizada, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, ressonância magnética e PET-CT) não identificou tumor primário em estômago, cólon, pâncreas ou vias biliares. A positividade para CK7 e a negatividade para CK20 são consistentes com origem mamária, configurando um padrão paradoxal: localização mamária associada a marcador atípico.

A positividade para CDX2 em CMM primário pode resultar de: (1) metaplasia intestinal durante a carcinogênese, particularmente em contextos associados a mutações em TP53 ou RB1, que afetam a diferenciação celular; ou (2) expressão ectópica em fenótipos basal-like ou triplo-negativos, nos quais programas transacionais aberrantes podem ativar fatores de transcrição característicos de outros tecidos. A ausência de MUC profiling neste caso, por limitação técnica no âmbito do SUS, impediu validação diagnóstica adicional. Esperar-se-ia positividade para MUC5AC e negatividade para MUC2 no padrão típico de CMM primário, enquanto tumores gastrointestinais metastáticos geralmente exibem MUC2+/MUC5AC-. A realização desse painel teria reduzido significativamente a ambiguidade diagnóstica.

Dessa forma, o diagnóstico de carcinoma mucinoso da mama primário triplo-negativo foi firmado por meio de correlação clínico-patológica integrada, considerando a localização tumoral, a ausência de sítio primário identificável e a resposta ao tratamento local. Ainda assim, o diagnóstico permanece parcialmente limitado pela ambiguidade imunohistoquímica. Este caso reforça que investigações diagnósticas em tumores raros devem incluir não apenas marcadores convencionais (ER, PR, HER2 e citoqueratinas), mas também painéis expandidos, como MUC profiling e, quando disponível, genotipagem molecular, especialmente quando há conflito entre a topografia tumoral e o padrão imunohistoquímico.

No que se refere ao diagnóstico molecular, a avaliação da expressão dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e do HER2 permite não apenas estimar o prognóstico, mas também orientar as opções terapêuticas disponíveis [2,15,21]. O caso em questão apresenta um carcinoma mucinoso com perfil triplo-negativo, condição extremamente rara e desafiadora, considerando a típica positividade para receptores hormonais nos carcinomas mucinosos. Tumores triplo-negativos tendem a apresentar comportamento mais agressivo e não respondem adequadamente às terapias hormonais nem às terapias-alvo anti-HER2, resultando em opções terapêuticas limitadas e pior prognóstico [2,6,14,26]. Ademais, a indisponibilidade de recursos para avaliação da expressão de PD-L1 impediu o direcionamento para terapias com inibidores de checkpoint PD-1/PD-L1 [2,6,23].

A trajetória clínica desta paciente foi marcada por agressividade excepcional quando comparada ao comportamento esperado para o CMM. O tumor duplicou seu diâmetro (6 cm → 10 cm) em apenas dois meses antes da quimioterapia neoadjuvante, apresentou resposta apenas parcial à quimioterapia (redução de 10 × 5 cm para 5 × 5 cm) e, de forma crítica, evoluiu com metástases vertebrais apenas quatro meses após a mastectomia. O índice de proliferação tumoral (Ki-67 ~80%) foi elevado, compatível com fenótipo altamente agressivo. O óbito ocorreu 24 meses após o diagnóstico, um desfecho dramaticamente inferior às taxas de sobrevida global em cinco anos (80–95%) esperadas para o CMM convencional.

Esse comportamento agressivo pode ser atribuído à biologia híbrida do tumor, caracterizada pela combinação de diferenciação mucinosa, típica de tumores indolentes, com fenótipo molecular triplo-negativo, associado a neoplasias altamente agressivas. É possível que o programa mucinoso atue como uma “máscara” histológica, obscurecendo um fenótipo basal-like subjacente com elevada capacidade metastática. A presença de invasão angiolinfática, infiltração perineural e comprometimento musculoesquelético (pmT4c pN3a) no espécime de mastectomia, associada a extenso acometimento nodal (11/19 linfonodos), sugere um tumor biologicamente mais próximo do carcinoma mucinoso misto (25% ductal e 75% mucinoso) do que do CMM puro. Esse padrão híbrido pode representar um subtipo biologicamente distinto, refratário tanto aos regimes terapêuticos convencionais do CMM quanto aos protocolos padrão para câncer de mama triplo-negativo.

Se confirmado em séries maiores, o fenótipo CMM triplo negativo pode justificar uma estratificação prognóstica própria, distinta tanto do CMM quanto do TNBC. Pacientes com esse perfil potencialmente se beneficiariam de: (1) investigação molecular completa, incluindo BRCA1/2, perfil mutacional e expressão de PD L1; (2) consideração precoce de imunoterapia, quando elegível; e (3) possível inclusão em ensaios clínicos com abordagens direcionadas a fenótipos basal like, como inibidores de PARP em casos com deficiência de BRCA e terapias anti PD 1 ou PD L1 em tumores imunoinflamados.

O diagnóstico de carcinoma mucinoso primário triplo negativo foi estabelecido por meio de correlação clinicopatológica integrada, entretanto a apresentação imunohistoquímica desafia o perfil típico dessa neoplasia. O painel inicial, caracterizado por CK7 positivo, CDX2 positivo, CK20 negativo, GATA 3 negativo, PAX8 negativo e TTF 1 negativo, é fortemente sugestivo de origem gastrointestinal ou pancreaticobiliar, gerando ambiguidade diagnóstica significativa que merece discussão crítica. A análise do perfil de mucinas, especificamente MUC2 e MUC5AC, representa um marcador adicional validado para discriminar adenocarcinomas mucinosos primários da mama de tumores metastáticos. Neste caso, a testagem não foi realizada inicialmente por indisponibilidade no SUS no momento do diagnóstico, em outubro de 2021. A posterior disponibilidade desse painel teria potencialmente: demonstrado positividade para MUC5AC e negatividade para MUC2, padrão compatível com CMM puro ou misto; fortalecido o diagnóstico de tumor primário mamário; evitado o período de incerteza diagnóstica de dois meses enquanto a investigação com painel expandido era conduzida. Essa lacuna representa uma limitação técnica relevante que influenciou tanto o tempo quanto a confiança diagnóstica.

O CDX2, um fator de transcrição homeobox, é marcador de diferenciação intestinal e classicamente associado a adenocarcinomas de origem gastrointestinal, pancreática e biliar. Sua expressão em carcinoma mamário primário é extraordinariamente rara, com menos de dez casos descritos na literatura. Dois mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a positividade do CDX2 em CMM primário: metaplasia intestinal do epitélio mamário durante o processo de carcinogênese, de forma semelhante à metaplasia observada em cistoadenocarcinomas pancreáticos; expressão ectópica em carcinomas mucinosos com fenótipo molecular basal like ou triplo negativo, hipótese ainda pouco consolidada.

No presente caso, a investigação extensiva por métodos de imagem, incluindo tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, ressonância magnética de abdome e pelve e PET CT, excluiu a presença de metástases à distância. No entanto, esses achados não constituem prova definitiva de origem primária mamária. A ausência de tumor primário identificável em sítios com predileção por CDX2 positivo, como estômago, cólon e pâncreas, fornece evidência indireta de tumor primário mamário, mas reforça a necessidade de validação adicional, como perfil de mucinas ou eventual sequenciamento genômico. Portanto, embora a correlação clínico patológica sustente o diagnóstico de CMM primário triplo negativo, o perfil imunohistoquímico permanece atípico e requer cautela interpretativa. Este caso ilustra uma limitação importante do diagnóstico baseado exclusivamente em imunohistoquímica, uma vez que marcadores específicos podem não capturar a heterogeneidade biológica de tumores rares, especialmente em contextos nos quais a testagem ampliada, como perfil de mucinas e painéis genômicos, não estão prontamente disponíveis.

Além disso, a escassez de relatos na literatura envolvendo subtipos triplo negativos de carcinomas mucinosos da mama, bem como a heterogeneidade das abordagens terapêuticas descritas, limita o estabelecimento de estratégias de tratamento adequadas para esse grupo de pacientes. Na maioria dos casos relatados, as pacientes foram submetidas à mastectomia parcial ou radical, sem indicação de terapias adicionais. Poucos casos receberam quimioterapia ou radioterapia adjuvantes e, ao melhor do nosso conhecimento, não há relatos prévios de tratamento neoadjuvante. O tempo de seguimento descrito na literatura varia entre três e noventa e seis meses. Nesse contexto, o papel da quimioterapia e da radioterapia permanece incerto, uma vez que a análise desses estudos sugere que, em curto prazo, a ressecção cirúrgica completa do tumor poderia representar a principal opção terapêutica viável [18,20,21,24,27]. Entretanto, apesar de a paciente do presente relato ter sido submetida à quimioterapia neoadjuvante, com resposta clínica parcial, seguida de radioterapia e quimioterapia adjuvantes, houve recidiva tumoral e desenvolvimento de metástases à distância ao longo do seguimento em nosso serviço, reforçando a natureza agressiva e refratária desse subtipo raro.

Adicionalmente, é importante destacar que a paciente apresentava condições socioeconômicas desfavoráveis e todo o acompanhamento e tratamento foram realizados por meio do Sistema Único de Saúde. Essa realidade impõe desafios adicionais, uma vez que a disponibilidade e a agilidade para a realização de exames complementares de maior precisão foram limitadas aos recursos acessíveis no momento e no local do atendimento. Em diversas etapas, a investigação e o monitoramento da doença precisaram ser conduzidos com os métodos diagnósticos disponíveis, em detrimento daqueles preconizados como padrão ouro, o que pode ter influenciado o tempo de confirmação dos achados e a otimização das decisões no manejo clínico.

Por fim, considerando a raridade dos carcinomas mucinosos da mama com perfil molecular triplo negativo, é esperado que haja divergências na literatura quanto ao prognóstico e às estratégias terapêuticas. O presente caso descreve uma paciente com perfil epidemiológico compatível com o descrito para esse grupo, porém com apresentação clínica e molecular destoantes da literatura disponível, dificultando tanto a definição definitiva do sítio primário do tumor quanto a escolha das terapias mais adequadas. Assim, reforça-se a necessidade de que casos semelhantes sejam relatados, bem como da realização de estudos baseados na literatura atual, a fim de ampliar a compreensão desse subtipo tumoral e possibilitar, futuramente, a oferta de abordagens terapêuticas mais eficazes, com impacto positivo nos desfechos clínicos desses pacientes.

#### 4. Conclusão

Este relato descreve um caso raro de carcinoma mucinoso da mama triplo negativo e aporta contribuições relevantes à literatura ao evidenciar os desafios diagnósticos e terapêuticos associados a esse subtipo. O caso demonstra o valor crítico da correlação clínico

patológica integrada em cenários de ambiguidade imunohistoquímica, especialmente quando marcadores como CDX2 e CK7 apresentam padrão conflitante com a localização tumoral. Nessas situações, a utilização de painéis complementares, como o perfil de mucinas, deveria ser considerada como parte do fluxo diagnóstico padrão em carcinomas mucinosos da mama com perfil atípico.

Além disso, o comportamento clínico observado sugere que pacientes com CMM triplo negativo podem apresentar um fenótipo biologicamente agressivo, caracterizado por elevada taxa proliferativa, desenvolvimento precoce de metástases e resposta limitada à quimioterapia convencional. Esses achados reforçam a hipótese de que esse subtipo representa uma entidade biologicamente distinta, o que justifica a realização de investigação molecular completa e a consideração precoce de terapias imunomoduladoras em casos com expressão de PD L1.

A heterogeneidade das abordagens terapêuticas descritas na literatura reflete a escassez de dados robustos sobre a eficácia dos tratamentos disponíveis para esse subtipo raro. Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de um algoritmo terapêutico direcionado, baseado em confirmação diagnóstica robusta, caracterização molecular e imunológica detalhada e seleção terapêutica orientada por biomarcadores, a fim de reduzir incertezas e otimizar o manejo clínico em futuras situações semelhantes.

Espera-se que o acúmulo de relatos adicionais e o desenvolvimento de estudos prospectivos ampliem o conhecimento sobre o carcinoma mucinoso da mama triplo negativo, possibilitando a construção de protocolos terapêuticos mais eficazes e personalizados. Tal avanço poderá impactar positivamente os desfechos clínicos de futuras pacientes, inclusive considerando a incorporação de inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe e atezolizumabe, em cenários nos quais haja indicação. Ressalta-se, contudo, que não é possível estabelecer um protocolo definitivo com base em um único caso com desfecho desfavorável, especialmente diante de uma histologia atípica associada a comportamento tumoral agressivo.

Poucos casos de carcinoma mucinoso triplo negativo estão descritos na literatura atual, e as estratégias terapêuticas adotadas são amplamente divergentes. O presente relato ilustra um perfil epidemiológico compatível com os dados disponíveis, porém com características clínicas, moleculares e resposta terapêutica distintas daquelas previamente descritas. Assim, em situações semelhantes à apresentada, recomenda-se a manutenção de elevado grau de suspeição diagnóstica, fundamentada em dados epidemiológicos e clínicos, com o objetivo de minimizar atrasos no diagnóstico e na instituição do tratamento mais adequado.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa:** O paciente forneceu consentimento informado por escrito para participação, e o estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki. Todos os dados foram anonimizados para proteger a privacidade do paciente.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Nenhum.

## Referência

1. Budzik MP, Fudalej MM, Badowska-Kozakiewicz AM. Histopathological analysis of mucinous breast cancer subtypes and comparison with invasive carcinoma of no special type. *Sci Rep.* 2021 Mar 11;11(1):5772.
2. Bregni G, Bertoli G, Casoli L, Brioschi E, Tettamanti S, Magni E, et al. Unraveling biomarker signatures in triple-negative breast cancer: a systematic review for targeted approaches. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 22;25(5):2559.
3. Chen WY, Chen CS, Chen HC, Hung YJ, Chu JS. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast coexisting with infiltrating ductal carcinoma. *Pathol Int.* 2004 Oct;54(10):781–6.
4. Chen X, Liu D, Lu B, Gao Q, Zhao H, Li J, et al. Clinicopathological characteristics and genomic profiling of pure mucinous breast cancer. *Breast.* 2024 Jun 20;75:103760.

5. Coeli GNM, Reis HF, Bertinetti DR, Faria FM, Tiezzi DG, Oliveira TMG. Mucinous carcinoma of the breast: iconographic essay with histopathological correlation. *Radiol Bras.* 2013;46:242–6.
6. De Falco V, Ciardo G, Cozzolino I, Troiani T. Unraveling biomarker signatures in triple-negative breast cancer: a systematic review for targeted approaches. *Cancers (Basel).* 2024 Mar 8;16(6):1043.
7. Deng Y, Xue D, Wang X, Xu S, Ao Q, Hu Z, et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast with a basal-like immunophenotype. *Pathol Int.* 2012 Mar;62(6):429–32.
8. Gulwani H, Bhalla S. Mucinous cystadenocarcinoma: a rare primary malignant tumor of the breast. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(1):200–2.
9. Domoto H, Terahata S, Yamazaki T, Sato K, Takeo H, Tamai S. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast showing sulfomucin production. *Histopathology.* 2000 Jun;36(6):567–9.
10. Honma N, Sakamoto G, Ikenaga M, Kuroiwa K, Younes M, Takubo K. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Aug;127(8):1031–3.
11. Jain E, Kumar A, Jain R, Sharma S. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a rare case report with review of literature. *Int J Surg Pathol.* 2021 Feb;29(7):740–6.
12. Kim SE, Park JH, Hong SW, Koo JS, Jeong J, Jung WH. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: cytologic finding and expression of MUC5 are different from mucinous carcinoma. *Korean J Pathol.* 2012;46(6):611–6.
13. Koenig C, Tavassoli FA. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jun;22(6):698–703.
14. Koufopoulos N, Goudeli C, Syrios J, Filopoulos E, Khaldi L. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: the challenge of diagnosing a rare entity. *Rare Tumors.* 2017 Oct 3;9(3):7016.
15. Kucukzeybek BB, Yigit S, Sari AA, Rezanko T, Durak E, Sadullahoglu C. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast with amplification of the HER2 gene confirmed by FISH: case report and review of the literature. *Pol J Pathol.* 2014;65(1):70–3.
16. Leal MCP. Avaliação prognóstico e características anatomoclínicas do carcinoma mucinoso da mama [dissertation]. 2009. 73 p.
17. Lin LH, Hernandez O, Zhu K, Guth A, Cotzia P, Darvishian F. Genetic profile of primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a case report. *Breast J.* 2021 Sep;27(9):731–4.
18. Lin DL, Hu JL, Shao SH, Sun DM, Wang JG. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast with endocervical-like mucinous epithelium. *Breast Care (Basel).* 2013;8(6):445–7.
19. Lu K, Wang X, Zhang W, Ye H, Lao L, et al. Clinicopathological and genomic features of breast mucinous carcinoma. *Breast.* 2020 Aug;53:130–7.
20. Nayak A, Bleiweiss IJ, Dumoff K, Bhuiya TA. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast: report of 2 cases including one with long-term local recurrence. *Int J Surg Pathol.* 2018 Dec;26(8):749–57.
21. Petersson F, Pang B, Thamboo TP, Putti TC. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast with amplification of the HER2 gene confirmed by FISH: the first case reported. *Hum Pathol.* 2010 Jun;41(6):910–3.
22. Rakıcı S, Gönüllü G, Gürsel SB, Yıldız L, Bayrak IK, Yücel İ. Mucinous cystadenocarcinoma of the breast with estrogen receptor expression: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2009;2(3):210–6.
23. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010 Sep 2;12:R86.
24. Sentani K, Tashiro T, Uraoka N, Aosaki Y, Yano S, Takaeko F, et al. Primary mammary mucinous cystadenocarcinoma: cytological and histological findings. *Diagn Cytopathol.* 2012 Jul;40(7):624–8.
25. Seong M, Ko EY, Han BK, Cho SY, Cho EY, Lee SK, et al. Radiologic findings of primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a report of two cases and a literature review. *J Breast Cancer.* 2016 Sep;19(3):330–3.
26. Wang X, Li Y, Zhao P, Jia H, Dong X, Zhang L, et al. Primary mucinous cystadenocarcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis of one case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020 Oct;13(10):2562–8.
27. Witherspoon LE, Oxenhander RW. A rare tumor: mucinous cystadenocarcinoma of the breast. *Am Surg.* 2015 Mar;81(3):E106–8.