

Tumor neuroendocrino primario de mama

Sara Tato-Varela^{1§}, Rosa Albalat-Fernández¹, Sara Pabón-Fernández², Enrique Rodríguez Zarco², Manolo La Calle-Marcos¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

§Autor correspondiente

Correspondencia:

Sara Tato Varela
Avenida General Sanjurjo 146 6º 15006 A Coruña
s.tato.varela@gmail.com
+34 691 61 04 67

Resumen

El carcinoma neuroendocrino primario de mama es una entidad rara que apareció por primera vez reflejada en la clasificación del 2003 de tumores mamarios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Los datos disponibles actualmente acerca de su pronóstico resultan contradictorios, si bien parece claro que variedades histológicas tales como el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas comportan un peor pronóstico debido a su bajo grado de diferenciación [2]. El tratamiento de elección es quirúrgico y las indicaciones de quimioterapia o radioterapia no difieren en gran medida de las empleadas para otros tumores mamarios, destacando la dificultad para protocolizar tratamientos dada la baja incidencia de esta estirpe histológica [3].

Introducción

Los tumores malignos neuroendocrinos mamarios son una tumoración infrecuente, representando menos del 0.1% de los cánceres de mama y menos del 1% de los tumores neuroendocrinos [1]. Resulta más común que este tipo de tumor se origine en el trato gastrointestinal o en el sistema broncopulmonar, con una prevalencia global de 1-2 casos por cada 100000 personas [2]. La supervivencia global de los cánceres neuroendocrinos mamarios se cifra en 80% a 5 años, dependiendo a nivel individual del grado histológico y el estadio anatomoclínico [3]. El pronóstico mejora en casos de tumor primario neuroendocrino de pequeño tamaño, sin implicación axilar y con receptores hormonales positivos [4]. Presentamos a continuación un caso clínico de cáncer neuroendocrino mamario que debutó con metástasis axilar, así como una revisión de la literatura en relación a esta estirpe histológica infrecuente.

Caso clínico

La paciente, una mujer de 62 años, consultó en 2013 a su médico de Atención Primaria por un nódulo axilar izquierdo doloroso de reciente aparición. No poseía antecedentes de interés exceptuando una colecistectomía perlaparoscópica y obesidad grado I. A la palpación se objetivaba un nódulo de 2 cm en cuadrante ínfero-externo de mama izquierda y un nódulo de 3 cm en axila ipsilateral. La paciente se sometió a una mamografía que informaba de aumento de trabeculación en cuadrantes superiores y densidad irregular en región axilar. La ecografía subsiguiente delimitaba en cuadrante ínfero-externo de de mama izquierda (región axilar) una lesión irregular de 3 cm con múltiples adenopatías satélite, siendo la mayor de 2 cm. Con un diagnóstico de alta sospecha de malignidad (BIRADS V), la paciente se sometió a una biopsia con agua gruesa (BAG) del nódulo mamario y punción aspiración con aguja fina (PAAF) axilar.

La BAG mamaria aportó el diagnóstico de carcinoma infiltrante pleomórfico (figura 1) con receptores hormonales positivos (estrógenos 100% y progesterona 80%), Ki67 70%, Her2 positivo (3+) (figura 2), CK19 positivo, E-cadherina negativa (figura 3) y P63 negativo. La positividad para sinaptofisina (figura 4) hacía pensar en un origen neuroendocrino del tumor. La PAAF axilar informó de metástasis de carcinoma.

Tras llevar su caso a comité para estudio, se decidió iniciar el tratamiento con quimioterapia adyuvante para posteriormente plantear cirugía en base a la respuesta. Se realizaron las pruebas de imagen de estadiaje y colocación de marcadores metálicos en la lesión mamaria. La resonancia magnética nuclear (RMN) informaba de afectación de la fascia del pectoral en una extensión de 2 cm y la tomografía computarizada (TC) denotaba la presencia de adenopatías supraclaviculares sospechosas de 2 cm. El estadiaje definitivo fue T2 N+ M0.

La paciente inició al mes del diagnóstico el tratamiento quimioterápico con docetaxel, trastuzumab y carboplatino. Se decidió administrar seis ciclos de tratamiento, uno cada 21 días. El primer ciclo se realizó con 80 mg/m² de docetaxel, 8 mg/kg de trastuzumab y 6 UI de carboplatino, siendo los siguientes con dosis menores (60 mg/m² de docetaxel, 6 mg/kg de trastuzumab y 4 UI de carboplatino). La paciente requirió de la administración de factor estimulador de colonias granulocíticas y presentó una buena tolerancia a la quimioterapia, experimentando únicamente diarreas leves los tres primeros ciclos.

La exploración mamaria tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia demostraba una disminución importante de las tumoraciones previamente descritas, hallazgo que se vio confirmado mediante RMN, la cual informaba de una tumoración mamaria izquierda de 10 mm y axilar ipsilateral de 12 mm sin adenopatías circundantes.

La paciente se sometió a cirugía 6 meses tras el diagnóstico inicial, practicándose mastectomía izquierda con linfadenectomía axilar ipsilateral. El postoperatorio transcurrió sin incidencias y la anatomía patológica informó de ausencia de neoplasia residual (grado V de Miller y Payne) y fibrosis.

Tras la cirugía se decidió administrar tratamiento adyuvante con quimioterapia (trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días durante un año), hormonoterapia con letrozol y radioterapia (40.05 Gray (Gy) sobre volumen mamario izquierdo con fraccionamiento de 2.67 Gy/fracción e irradiación de región supraclavicular izquierda y nivel III axilar hasta 40.14 Gy con fraccionamiento de 2.23 Gy/fracción). La paciente toleró adecuadamente el tratamiento adyuvante, presentando a nivel cardíaco hipocinesia anteroseptal leve que no requirió tratamiento y radiodermatitis grado I en pliegues cutáneos. En el momento de la redacción de este artículo se encuentra asintomática.

Discusión

Los tumores neuroendocrinos mamarios son extremadamente raros y pueden ser tanto lesiones primarias como lesiones metastásicas. Derivan de células neuroendocrinas que se encuentran presentes en todo el cuerpo, siendo las localizaciones primarias más frecuentes tracto broncopulmonar y digestivo (especialmente intestino delgado) [5]. Fue a partir del 2003 que la OMS empezó a reconocer la localización mamaria como una entidad diferenciada, que presenta características morfológicas tumorales semejantes a las de los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones con expresión de marcadores neuroendocrinos en más del 50% de la población celular [6].

Si bien puede resultar dificultoso, es fundamental discriminar entre el origen primario o metastásico del tumor neuroendocrino en la mama dado que ambos tienen un abordaje terapéutico distinto [5]. En general, las metástasis mamarias son un tumor frecuente, y representan el 2% de tumores mamarios siendo el melanoma en adultos y el rhabdomyosarcoma en niños la

localización primaria más habitual. En el caso de los tumores neuroendocrinos, íleon seguido de apéndice, duodeno, páncreas y pulmón son las localizaciones primarias más habituales [2]. El cáncer neuroendocrino primario de mama suele presentarse en mujeres añosas (entre la sexta y la séptima década de la vida) y su incidencia se incrementa con la edad, no siendo así en el caso de los tumores neuroendocrinos metastásicos, los cuales aparecen una media de diez años antes que los primarios [7].

El diagnóstico de un tumor neuroendocrino primario de mama es siempre un diagnóstico de exclusión [3], y se puede llevar a cabo siempre y cuando exista un componente de carcinoma ductal in situ en la pieza y se haya descartado la existencia de tumor en otras localizaciones [2]. La diferenciación entre tumor neuroendocrino primario y metastásico de mama resulta imposible si nos apoyamos únicamente en la mamografía o la ecografía mamaria [2]. Se pueden emplear múltiples pruebas de imagen para ayudar a la localización del tumor primario. La TC es la prueba más habitualmente empleada ya que permite obtener un campo de visión amplio (pelvis, abdomen y tórax) y un adecuado nivel de detalle de la anatomía vascular, aunque presenta baja sensibilidad para la detección de lesiones hepáticas de pequeño tamaño. La RMN representa una herramienta potente en la evaluación de los tumores neuroendocrinos, especialmente para visualizar la afectación hepática. Las adquisiciones de imagen multisequencia asociadas a la introducción de contrastes específicos para hepatocitos como el ácido gadoxético permiten la medición de lesiones con un alto nivel de precisión. La ecografía se puede emplear tanto para guiar la biopsia o diagnosticar lesiones hepáticas como para descartar afectación cardíaca secundaria al síndrome carcinoide de forma preoperatoria. La endoscopia permite evaluar lesiones gástricas, ileales, colónicas o rectales de forma directa. Las pruebas de imagen funcionales como el Octreoscan, entre otros, pueden resultar útiles en la evaluación de enfermedad metastásica o para decidir la amplitud de la resección a llevar a cabo de forma preoperatoria. Se han descrito además múltiples biomarcadores urinarios y sanguíneos, como la cromogranina A o la pancreastatina, cuyo uso de forma complementaria a las pruebas de imagen puede resultar útil a la hora de definir la localización del cáncer primario, aunque el diagnóstico definitivo se realizará siempre tras el estudio histológico de la pieza o biopsia obtenida [8].

Los tumores neuroendocrinos mamarios carecen de clínica específica [9], consultando las pacientes la mayor parte de las veces por un nódulo mamario aislado o asociado a otros signos, como puede ser una placa cutánea eritematosa o violácea bien delimitada [3]. El síndrome carcinoide (incluyendo diarrea, flushing y broncoespasmo) puede aparecer en un 5-10% de pacientes con tumor neuroendocrino [2].

El diagnóstico radiológico no presenta tampoco características distintivas [9], si bien se ha descrito la existencia frecuente de masas de márgenes

espiculados o lobulados en mamografía y masasmicrolobuladas y homogéneamente hipoecoicas en la ecografía mamaria [10]. Cabe destacar que en ninguno de los casos descritos hasta la fecha se encontró sombra acústica posterior ni componente quístico en la ecografía [11] si bien ninguna de las características previamente descritas representa un hallazgo específico. A la hora de realizar una biopsia, hemos de ser cuidadosos en caso de tumores hormonalmente activos pues podemos desencadenar una crisis carcinoide con la punción [2].

Debido a la baja incidencia de cáncer neuroendocrino mamario, la estrategia de tratamiento óptima sigue siendo controvertida [12]. Parece claro que el tratamiento principal es de tipo quirúrgico [1], de forma que los tumores primarios mamarios deben de manejarse de forma semejante al carcinoma ductal de mama. En el caso de tumores metastásicos se recomienda una tumorectomía para disminuir la cantidad de masa tumoral, habiendo de evitarse mastectomía o disección axilar [5]. Los beneficios de la terapia adyuvante no han sido demostrados en la literatura al carecer de ensayos clínicos dada la baja incidencia de la enfermedad [7], aunque la administración de la misma se hace siguiendo los mismos criterios que en el resto de tumores mamarios [3].

Una vez que se lleva a cabo la extirpación de la pieza, el examen microscópico demuestra estructuras alveolares o láminas sólidas de células con tendencia a producir empalizadas a nivel periférico [13]. El diagnóstico, de acuerdo a la clasificación de la OMS, requiere la expresión inmunohistoquímica de sinaptofisina o cromogranina en más del 50% de las células [4]. La positividad a receptores hormonales es una característica prácticamente constante, no siendo igual de frecuente la expresión de c-erbB-2, la cual aparece en 2 de los 22 casos reportados hasta la fecha [11]. La expresión de oncoproteína Her2 no juega únicamente un papel importante en el pronóstico y extensión ganglionar del tumor, sino que un estudio llevado a cabo por Horiguchi et col demuestra que el 80% de los tumores con tinción citoplasmática positiva a este marcador expresan también cromogranina A o enolasa neuronal específica, es decir, poseen diferenciación neuroendocrina [14]. A nivel citogenético parece que los tumores neuroendocrinos mamarios tienen más semejanza con los tumores primarios de mama que con los tumores neuroendocrinos de otras localizaciones, si bien comparten anomalías citogenéticas con estos últimos como la trisomía 7 y 12 [15]. Dependiendo del grado de diferenciación y morfología celular, el cáncer neuroendocrino mamario se puede clasificar en uno de los siguientes subtipos histopatológicos: carcinoma sólido, oat cell, célula grande [12] y atípico [3].

El pronóstico del cáncer neuroendocrino mamario es controvertido, aunque es un tumor de evolución lenta [3] y parece que la supervivencia global y libre de enfermedad es mayor en pacientes con tumores primarios neuroendocrinos de mama que en pacientes con otros tumores mamarios o

con otros tumores neuroendocrinos [12]. La evolución depende fundamentalmente del estadio anatomoclínico y el grado histológico [3] (excluyendo el carcinoma de células pequeñas u oat cell, el 45% de los tumores neuroendocrinos mamarios están bien diferenciados y el 40% están moderadamente diferenciados [12]). Otros factores pronósticos son la diferenciación mucinosa, expresión de receptores hormonales [4], positividad a Her2 [12], edad del paciente, marcadores tumorales y secreción tumoral [3].

Conclusión

Los tumores neuroendocrinos primarios de mama son tumores infrecuentes que aparecen en mujeres de 60-70 años. Su diagnóstico resulta complejo al no tener características clínicas o radiológicas definitorias, al mismo tiempo que su baja incidencia imposibilita el establecimiento de un protocolo de tratamiento óptimo. En general se recomienda aplicar un tratamiento semejante al usado para el carcinoma ductal de mama. El diagnóstico se logra objetivando la tinción con marcadores neuroendocrinos. Si bien la supervivencia depende de factores como diferenciación tumoral o estadio, supera el 80% a cinco años.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la búsqueda de bibliografía. STV se encargó de la elaboración del manuscrito. Todos los autores aprobaron la final versión del mismo.

Referencias

1. El Fatemi H, Hammas N, Moumma K, Bedahou M, Mellas N and Mebashi O (2012) **Carcinome neuroendocrine du sein: à propos d'un cas et revue de la littérature** *PAMJ* **13**(40),1-7
2. Amin AL and Kong AL (2011) **Metastatic Neuroendocrine Tumor Found on Screening Mammogram** *WMJ* **110**(3),140-143
3. Laabadi K, Jayi S, El Houari A, Tawfic H, Bouguern H, Chaara H, Melhouf A and Amarti A (2013) **Tumeur neuroendocrine mammaire primitive: à propos d'un cas rare** *PAMJ* **16**(92),1-6
4. Abbasi NZ, Zahur Z, Sheikh AS, Khan AA, Ali F, Memon KH, Moizuddin SS, Loya A and Barkat N (2013) **Solid Neuroendocrine Carcinoma of the Breast** *J Coll Physicians Surg Pak* **23**(11),820-822

5. Richter-Ehrenstein C, Arndt J, Buckendahl AC, Eucker J, Weichert W, Kasajima A, Schneider A and Noske A (2010) **Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors?** *Breast Cancer Res Treat* **124**,413–417
6. Stita W, Trabelsi A, Gharbi O, Mokni M and Korbi S (2009) **Primary solid neuroendocrine carcinoma of the breast** *Can J Surg* **52**(6) 289-290
7. Graça S, Esteves J, Costa S, Vale S and Maciel J (2012) **Neuroendocrine breast cancer** *BMJ Case Reports* **10**,1136
8. Vinik AI, Chaya C (2015) **Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors**, *Hematol Oncol Clin N Am*, in press
9. Y Fujimoto, R Yagyu, K Murase, H Kawajiri, H Ohtani, Y Arimoto, T Yamamura, T Inoue and S Moritani (2007) **A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman** *Breast Cancer* **14**(2),250-253
10. Chang ED, Kim MK, Kim JS and Whang IY (2013) **Primary Neuroendocrine Tumor of the Breast: Imaging Features** *Korean J Radiol* **14**(3),395-399
11. Yoon YS, Kim SY, Lee JH, Kim SY and Han SW (2014) **Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: radiologic and pathologic correlation** *Clinical Imaging* **38**,734–738.
12. Yavas G, Karabagli P, Araz M, Yavas C and Ata O (2015) **HER-2 positive primary solid neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report and review of the literature** *Breast Cancer* **22**,432–436
13. Akhtar K, Zaheer S, Ahmad SS, Hassan MJ (2009) **Primary neuroendocrine carcinoma of the breast** *Indian J Pathol* **52**(1),71-73
14. Horiguchi S, Hishima T, Hayashi Y, Shiozawa Y, Horiguchi K and Kuroi K (2010) **HER-2/neu cytoplasmic staining is correlated with neuroendocrine differentiation in breast carcinoma** *J Med Dent* **57**,155-163
15. Xiang DB, Wei B, Abraham SC, Huo L, Albarracin CT, Zhang H, Babiera G, Caudle AS, Akay CL, Rao P, Zhao YJ, Lu X and Wu Y **Molecular cytogenetic characterization of mammary neuroendocrine carcinoma** *Human Pathol* **45**(9),1951-1956

Figuras

Figura 1. Tinción tumoral con hematoxilina-eosina a

Figura 2. Tinción tumoral positiva a Her2 (3+)

Figura 3. Se observa la ausencia de tinción para E-cadherina

Figura 4. La tinción positiva a sinaptofisina en más del 50% del tejido permite el diagnóstico de tumor neuroendocrino.