

CASO CLÍNICO

Cáncer neuroendocrino de mama, presentación de un caso y técnicas diagnósticas



María Isabel Merlos-Martínez^{a,*}, Francisco Martínez-Díaz^b y Alejandro Huelbes-Ros^a

^a Servicio de Ginecología, Unidad de Patología Mamaria, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

Recibido el 4 de mayo de 2022; aceptado el 11 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Cáncer de mama neuroendocrino;
Descripción de un caso;
SentiMag[®];
Magtrace[®]

KEYWORDS

Breast cancer;
Neuroendocrine breast cancer;
Case report;
SentiMag[®];
Magtrace[®]

Resumen El cáncer neuroendocrino de mama es una forma poco frecuente de aparición del cáncer de mama. Se presenta como un nódulo mamario asociado generalmente a una sintomatología general; por lo que también se debe realizar el diagnóstico diferencial con metástasis de cáncer neuroendocrino primario. En este artículo, presentamos el caso clínico de una paciente con cáncer de mama neuroendocrino, el tratamiento recibido y la detección e identificación del ganglio centinela mediante la utilización del trazador Magtrace[®] y del detector SentiMag[®]. Finalmente, se realiza una breve revisión de los pocos casos publicados en la literatura.

© 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroendocrine breast cancer, case report and diagnosis

Abstract Neuroendocrine breast cancer is a rare form of breast cancer. It appears as a breast nodule, generally associated with general symptoms; therefore, the differential diagnosis should also be made with metastases from a primary neuroendocrine form. In this article, we present the clinical case of a patient with neuroendocrine breast cancer, the treatment and the detection and identification of the sentinel node using the Magtrace[®] tracer and the SentiMag[®] detector. Finally, a brief review of the few cases published in the literature is made.

© 2023 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La incidencia de cáncer neuroendocrino en la mama es muy baja. En conjunto, estos tumores representan del 1-5% de los casos de cáncer de mama, siendo más frecuentes en las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: merlos.10@hotmail.com (M.I. Merlos-Martínez).

mujeres mayores de 60 años¹. En 2019, la OMS actualizó la clasificación de los tumores neuroendocrinos en NEN, o tumores con diferenciación neuroendocrina (> 90% del tumor), subclasificados en bien y mal diferenciados; y cáncer de mama con marcadores neuroendocrinos (IBC-NST, con < 90% de histología o marcadores neuroendocrinos)², siendo estos últimos más frecuentes, pero con incidencia imprecisa^{2,3}. El pronóstico de estos tumores depende de la presencia o no de receptores hormonales, sinaptofisina y cromogranina entre otros³. Finalmente, estas diferencias inmunohistoquímicas ayudan a la diferenciación de un nódulo primario de una metástasis de un neuroendocrino sistémico⁴.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 73 años derivada a consultas de ginecología por la aparición de un nódulo en la mama izquierda autopercibido, asociado a un malestar general subjetivo los últimos meses y al aumento de la temperatura corporal. En la exploración física, se palpó un nódulo de bordes irregulares de aproximadamente 1 cm de diámetro en el cuadrante supero-externo (CSE) de la mama izquierda, adherido a planos profundos. No se observaron asimetrías entre las mamas, tanto la mama derecha como ambas axilas fueron normales.

Se inició el estudio por imagen solicitándose en primer lugar una mamografía, que detectó un nódulo hiperdenso de 14 x 7 mm con márgenes angulados en CSE de la mama izquierda. La resonancia magnética mamaria bilateral informó de un nódulo irregular con márgenes microlobulados y angulados de 13 x 12 mm, localizado en el tercio medio-profundo del cuadrante externo de la mama izquierda, a 21 mm del músculo pectoral mayor, 65 mm del CAP y 13 mm de la piel. Tras la administración de contraste, el nódulo presentó un realce heterogéneo en difusión y mapas ADC con valores muy bajos ($0,8 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{seg}$), clasificado como BIRADS 5 (fig. 1).

Por otra parte, en la ecografía se visualizó un nódulo sólido hipocogénico de morfología y márgenes irregulares, sin sobra acústica posterior y bajo cociente de deformación.

Sin alteraciones en la región retroareolar, ni dilatación ductal; tampoco se detectaron adenopatías axilares (3 niveles de Berg). Se realizó BAG asistida por ecografía, obteniéndose 4 cilindros. A nivel inmunohistoquímico las piezas presentaban 100% de marcación para los receptores de estrógenos, citoqueratina 19, e-cadherina y sinaptofisina; el ki-67 era del 10%. Los receptores de progesterona y Her-2 fueron negativos. El diagnóstico fue de un tumor neuroendocrino de mama (G2) con estadificación radiológica cT1c cN0.

Tras la obtención de los resultados se presentó en el Comité de Mama; realizándose una cirugía conservadora, incluyendo la fascia del pectoral mayor y un colgajo dermoglandular para remodelado de la mama y BSGC localizando un ganglio con SentiMag® e informado negativo mediante OSNA. Intraoperatoriamente, los márgenes fueron informados como libres.

En el estudio anatomopatológico definitivo del tumor, macroscópicamente se identificó un nódulo indurado de bordes espiculados de 14 x 10 mm con márgenes de 2 mm. Microscópicamente se visualizó el crecimiento neoplásico constituido por grupos de células neoplásicas formando estructuras rosetoides tipo rosetas de Homer-Wright. Se utilizó la técnica inmunohistoquímica visualizándose la expresión positiva citoplasmática para sinaptofisina (fig. 2).

Posteriormente, la paciente fue derivada a oncología para el tratamiento adyuvante con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasas como letrozol) durante 5 años y radioterapia adyuvante.

Discusión

En primer lugar, para la localización del ganglio centinela, se utilizó el trazador Magtrace®, una suspensión de partículas de óxido de hierro supermagnético recubiertas de carboxidextrano. Este se inyecta en el tejido intersticial subareolar 20 minutos antes de la cirugía y este migra hacia el primer ganglio de drenaje. La detección se realiza mediante equipo SentiMag®, que genera un campo magnético alterno magnetizando de forma transitoria las partículas de óxido de hierro del trazador Magtrace®.^{5,6}

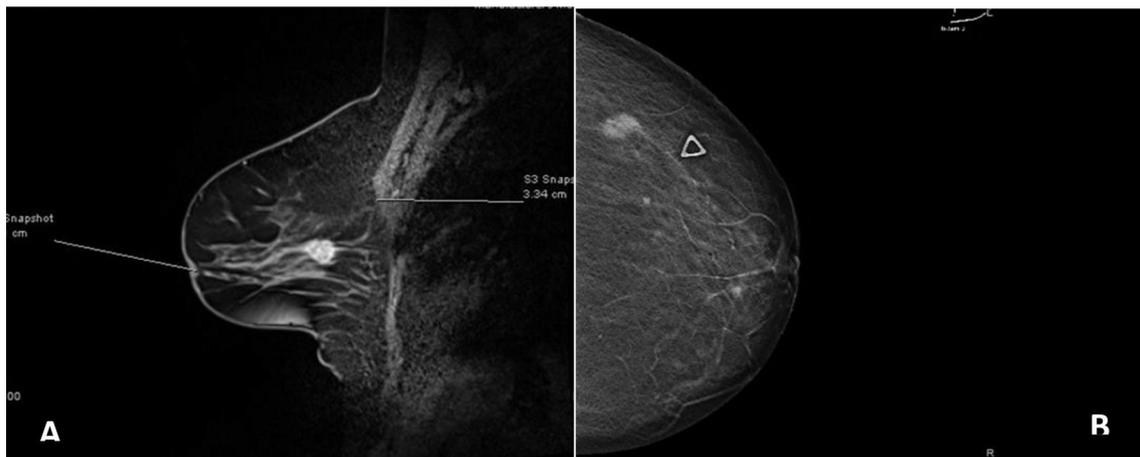


Figura 1 A) Resonancia magnética de mama izquierda, con realce heterogéneo del nódulo localizado en tercio medio profundo. B) Mamografía: nódulo hiperdenso espiculado en el cuadrante superior externo de la mama izquierda.

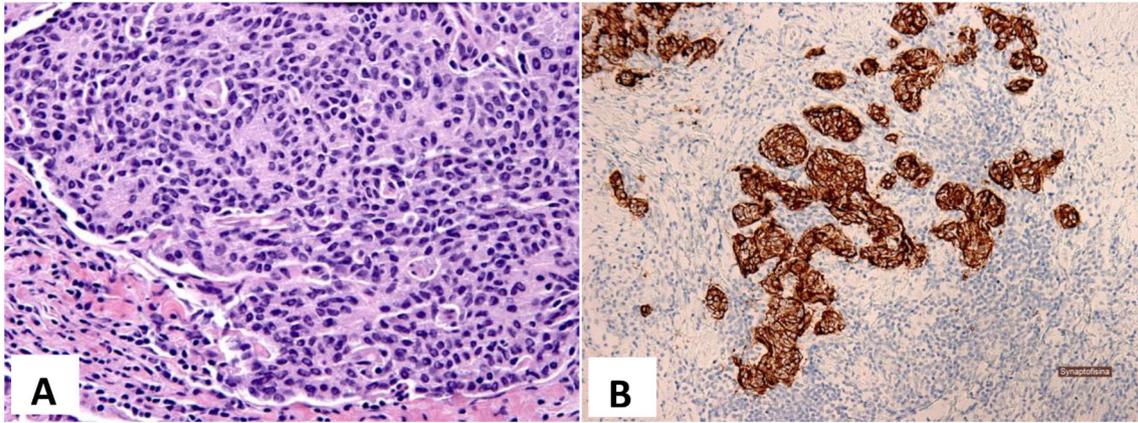


Figura 2 Grupos de células neoplásicas formando estructuras rosetoides tipo rosetas de Homer-Wright. A) H&E 120 X. B) Expresión positiva citoplásmica para marcador neuroendocrino. Técnica inmunohistoquímica: Sinaptofisina 100 X.

Identificado el ganglio, se extirpa y se realiza el análisis histológico para establecer la estadificación tumoral. Una de las ventajas de esta técnica comparada con la radioisotópica es la independencia de un servicio de medicina nuclear⁶ y la aplicación en gestantes⁵.

Por otra parte, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. En primer lugar, la incidencia del cáncer de mama neuroendocrino es variable según la serie, la mayoría afecta a las mujeres mayores de 60 años, aunque la incidencia y la estadificación en el momento del diagnóstico varía en función de las series^{1,7}. La presentación clínica de los tumores neuroendocrinos de buen pronóstico es similar a otros tipos de cáncer de mama, apareciendo como un nódulo mamario único asociado con síntomas locales, siendo extraña la clínica secundaria a secreción hormonal ectópica⁷.

A nivel histológico, la mayoría muestran receptores hormonales de estrógenos y/o progesterona positivos, Her-2 negativo, se asocian a baja expresión de Ki-67 y mayor probabilidad de ser luminal^{2,7,8}. Comparando diferentes publicaciones, la tasa de expresión de los marcadores neuroendocrinos en el cáncer de mama son 23,8 - 72% de cromogranina y 57 - 100% sinaptofisina y hasta el 100% de NSE^{1,2,9}, aunque no siempre pueden estar presentes². La expresión de estos marcadores, pueden estar relacionadas con el pronóstico, diferentes estudios han observado que la expresión conjunta de sinaptofisina y cromogranina se asocia a un mejor pronóstico, comparado con aquellos tumores que no los expresan^{2,7}. Por el contrario, tumores con pobre expresión se relaciona con mayor T y N en la estadificación⁷.

El tratamiento de estos tumores no está estandarizado, por lo tanto, el abordaje quirúrgico se realiza en su mayoría igual que otros tipos histológicos de cáncer de mama, teniendo en cuenta la estadificación clínica TNM⁷. El uso de quimioterapia es controvertido, algunos autores consideran la quimiorresistencia de estos tumores, al igual que los tumores neuroendocrinos de pulmón y el aparato digestivo^{10,11}. El uso de terapia adyuvante se ajusta según el resultado patológico definitivo; ya sea hormonoterapia adyuvante^{7,10,13} como el potencial uso de terapias dirigidas como la utilización de anticuerpos monoclonales en mutaciones de FGFR, RAS, VEGFR-2^{10,12} o inhibidores mTOR como everolimus en mutaciones de PIK3CA, aunque su uso no está estandarizado^{7,14}.

Conclusiones

El pronóstico de los tumores neuroendocrinos mamarios depende del resultado anatomopatológico definitivo, de la estadificación y del estado clínico de los pacientes. Es por ello necesario, el abordaje con un equipo multidisciplinar para el mejor diagnóstico y tratamiento.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización del artículo.

Consideraciones éticas

No se ha experimentado con animales, no se ha realizado ensayos clínicos.

Consentimiento del paciente

Se han respetado los derechos de privacidad de la paciente y se cuenta con el consentimiento para la publicación.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

1. Krawczyk N, Röwer R, Anlauf M, Muntanjohl C, Baldus SE, Neumann M, et al. Invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation: a single-center analysis of clinical features and prognosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;82(1): 68–84. <https://doi.org/10.1055/a-1557-1280>.
2. Tsang JY, Tse GM. Breast cancer with neuroendocrine differentiation: an update based on the latest WHO classification. *Mod Pathol.* 2021;34:1062–73. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00736-7>.
3. Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, Massocco A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. *Oncologist.* 2016;21:28–32.

4. Graça S, Esteves J, Costa S, Vale S, Maciel J. Neuroendocrine breast cancer. *BMJ Case Rep.* 2012. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2011.5343> 2012:bcr1220115343.
5. Guidance NICE. Magtrace and Sentimag for locating sentinel lymph nodes [consultado 22 Mar 2022]. Medtech Innovat Briefing. 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/mib263>.
6. Aguado-Romeo MJ, Expósito Tirado JA, Romero Tabares A, Benot López S. Sentimag® en el diagnóstico del ganglio centinela en el cáncer de mama.; 2015.
7. Gallo M, Campione S, Di Vito V, Fortunati N, Lo Calzo F, Messina E, et al. Primary neuroendocrine neoplasm of the breast: still open issues. *Front Endocrinol.* 2021;11:1–7. doi:10.339/fendo.2020.610230.
8. Shiu-Wun Lai B, Tsang JY, Poon IK, Shao Y, Chan SK, Tam FK, et al. The clinical significance of neuroendocrine features in invasive breast carcinomas. *Oncologist.* 2020;25:1318–29.
9. Kirillina MP, Loskutova KS, Innokent'eva AS, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM. Immunohistochemical reactions of primary neuroendocrine breast cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2015;158(3):368–70. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2764-5>.
10. Irelli A, Sirufo MM, Morelli L, D'Ugo C, Ginaldi L, De Martinis M. Neuroendocrine cancer of the breast: a rare entity. *J Clin Med.* 2020;9(5):1452. <https://doi.org/10.3390/jcm9051452>.
11. Puscas E, Lisencu C, Neagoe I. Case report of primary small cell neuroendocrine breast cancer. *Clujul Med.* 2013;86(2):156–9.
12. Ang D, Ballard M, Beadling C, Warrick A, Schilling A, O'Gara R, et al. Novel mutations in neuroendocrine carcinoma of the breast: possible therapeutic targets. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;2:97–103. <https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e3182a40fd1>.
13. Alkaied H, Harris K, Azab B, Dai Q. Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far? *Med Oncol.* 2012;4:2613–8. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0222-z>.
14. Trevisi E, La Salvia A, Daniele L, Brizzi MP, De Rosa G, Scagliotti G, et al. Neuroendocrine breast carcinoma: a rare but challenging entity. *Med Oncol.* 2020;37(8):70. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01396-4>.