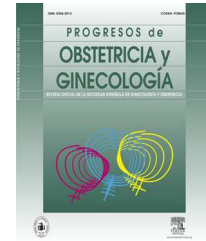




PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Tumor neuroendocrino de la mama: presentación de un caso y revisión de la literatura



Alejandra Herrera Muñoz^{a,*}, Francisco Giménez Ruiz^a, Matilde Nieves Soriano^b,
María del Carmen Mallol Goytre^a, Francisco Javier Velasco Albendea^b y Gabriel Fiol Ruiz^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 18 de octubre de 2014; aceptado el 18 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 19 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Tumor neuroendocrino de la mama;
Tumor carcinoide;
Marcadores neuroendocrinos

KEYWORDS

Neuroendocrine tumor of the breast;
Carcinoid tumor;
Neuroendocrine markers

Resumen Los tumores neuroendocrinos de la mama constituyen una entidad poco frecuente. La existencia de marcadores neuroendocrinos ha permitido su diferenciación del resto de tumores de la mama desde hace tan solo 10 años. La mayoría son tumores de buen pronóstico que expresan receptores hormonales. Una vez descartado el origen metastásico del tumor, el tratamiento no difiere del tratamiento de otro tipo de cáncer mamario, aplicando el tratamiento adyuvante en función de los factores pronósticos y el estadio tumoral al diagnóstico. Presentamos el caso de un tumor neuroendocrino de la mama como hallazgo postoperatorio tras un tratamiento conservador de la mama por un carcinoma ductal infiltrante.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neuroendocrine tumor of the breast: A case report and literature review

Abstract Neuroendocrine tumors of the breast are uncommon. For the last 10 years, the existence of neuroendocrine markers has allowed these tumors to be differentiated from other tumors of the breast. Most are tumors with a good prognosis that express hormone receptors. Once a metastatic origin has been excluded, treatment does not differ from that of other types of breast cancer, consisting of adjuvant therapy based on prognostic factors and tumoral stage at diagnosis. We report a case of neuroendocrine tumor of the breast as a postoperative finding after conservative treatment for infiltrating ductal carcinoma of the breast.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandrahm86@gmail.com (A. Herrera Muñoz).

Introducción

Los tumores neuroendocrinos o carcinoides representan menos del 1% de la totalidad de los tumores malignos de la glándula mamaria, de los cuales el 36% son lesiones metastásicas de origen extramamario. Desde el punto de vista biológico, estos tumores tienden a ser menos agresivos que el carcinoma ductal infiltrante convencional, siendo rara la presencia de enfermedad metastásica axilar. Los tumores neuroendocrinos de la mama no presentan una determinada característica clínica o radiológica y, por lo general, tampoco van acompañados de manifestaciones clínicas sistémicas de secreción hormonal relacionadas con la secreción de hormonas vasoactivas, siendo necesario para su diagnóstico que más del 50% del tumor presente marcadores neuroendocrinos.

Caso clínico

Mujer de 60 años, diabética insulinodependiente, hipertensa, con hipotiroidismo, dislipidemia y periartritis escapulo-humeral. Como antecedentes quirúrgicos presenta una histerectomía total abdominal a los 48 años por útero miomatoso, desde la cual ha estado en tratamiento hormonal sustitutivo (durante 7 años), laminectomía L4-L5, microcirugía laríngea por nódulos, cerclaje cervical y legrado. Ha tenido 2 embarazos, el primero de ellos a los 25 años, y no ha dado lactancia. La paciente es remitida a nuestra consulta de cirugía ginecológica desde el programa de detección precoz del cáncer de mama tras detectarse en la última mamografía un crecimiento de un nódulo, anteriormente estable, en cuadrante súpero-interno de mama izquierda, lesión catalogada como BIRADS 3. La ecografía habla de un nódulo sospechoso BIRADS 4, mientras que la resonancia magnética nuclear muestra un nódulo de 1,88 × 1,78 × 1,89 cm (BIRADS 5) junto con 3 adenopatías axilares sospechosas de metástasis que no se biopsian por proximidad a vasos axilares (T1c, N1, M0). A la exploración, se palpa un nódulo de 2 × 2 cm en cuadrante superointerno de mama izquierda, móvil y las zonas ganglionares son negativas. La biopsia del nódulo mues-

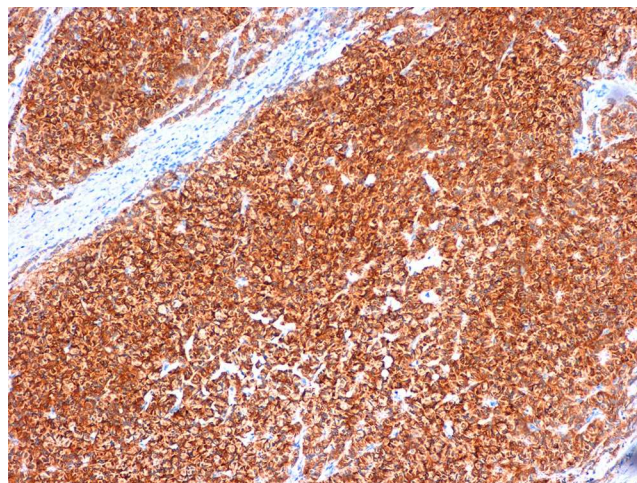


Figura 2 Positividad para sinaptofisina.

tra un carcinoma ductal infiltrante (CDI) con receptores de estrógenos positivos al 70%, de progesterona menor al 5%, Ki 67 del 2%, p53 negativo y HER 2 neudoso (2+). Tras estos resultados, se programa a la paciente para intervención quirúrgica, realizándose una segmentectomía mediante mastoplastia horizontal más biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) que resulta negativa. El resultado anatomopatológico definitivo viene informado como carcinoma neuroendocrino invasivo grado 2 bien diferenciado de 20 mm con componente mucinoso focal (fig. 1) y cambios de tipo sólido-papilar, bordes quirúrgicos libres e invasión linfocelular presente. Se estadia como pT1c, pNo, Mx (estadio 1 A). La inmunohistoquímica presenta positividad para los receptores hormonales y negatividad para el Ki67, p53 y HER 2 Neu (comprobado mediante FISH). La sinaptofisina (fig. 2), cromogranina A (fig. 3) y enolasa neuroespecífica (fig. 4), así como CK7 y e-cadherina son positivos en más de un 50%. Como tratamiento adyuvante, la paciente recibe quimioterapia mediante 4 ciclos de epirrubina, fluorouracilo y ciclofosfamida, seguida de radioterapia y hormonoterapia con anastrozol durante 5 años.

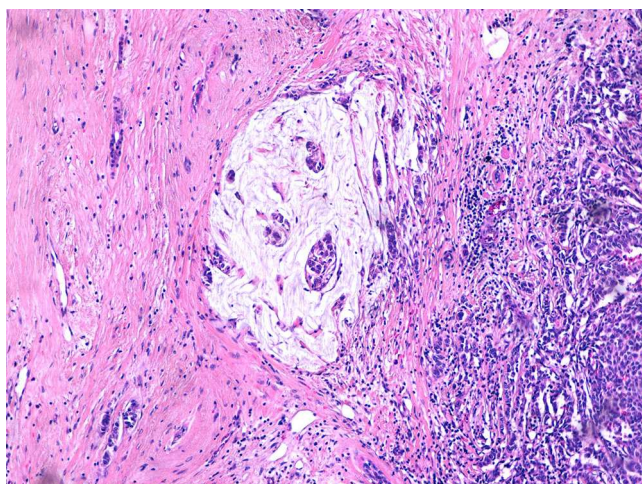


Figura 1 Producción de mucina.

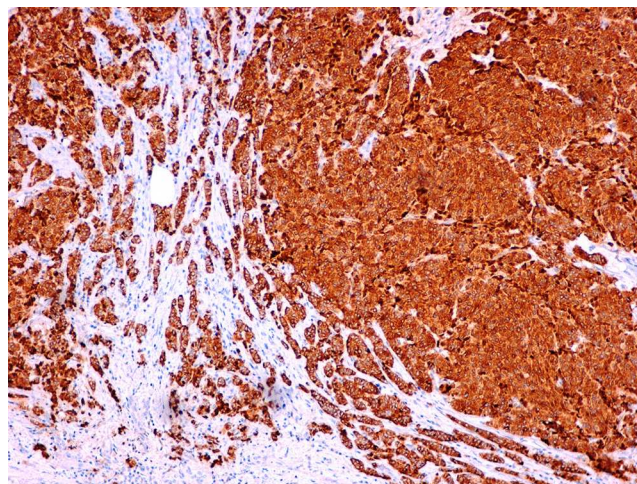


Figura 3 Positividad para cromogranina.

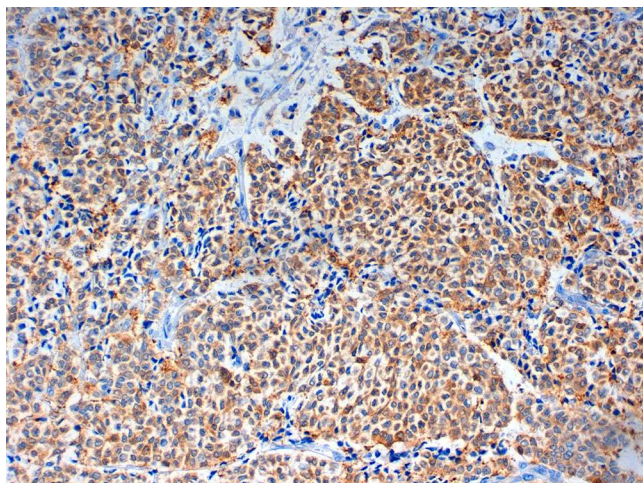


Figura 4 Inmunotinción positiva para neurona específica enolasa.

Discusión

El primer tumor carcinoide de la mama fue descrito en 1963 por Feyrer et al. cuando descubrieron que varios tumores invasivos de la mama presentaban ciertos patrones de crecimiento carcinoide¹. En 1982 Azzopardi et al. acuñaron el término de tumores argirófilos de la mama para referirse a aquellos tumores que presentaban gránulos neurosecretorios²; sin embargo, no fue hasta finales de los años 80 cuando se descubrió que estos tumores además expresaban marcadores de cromogranina y sinaptofisina³. Fueron Sapino et al. quienes, en 2002, sugirieron la primera definición de tumor neuroendocrino de la mama a partir de la expresión de una serie de marcadores⁴, y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2003 reconoció a los tumores neuroendocrinos de la mama como un tipo diferenciado de cáncer de mama. La OMS definió los tumores neuroendocrinos de la mama como aquellos en los que uno o varios marcadores neuroendocrinos se expresan en al menos el 50% de las células: cromogranina A o B y sinaptofisina (las más específicas) y otros como la enolasa neuroespecífica, CD56, triple proteína neurofilamento, bombín y Leu⁵. Cuando la expresión de estos marcadores neuroendocrinos es menor del 50%, se habla de diferenciación focal neuroendocrina, y se ha de considerar como otro tipo diferente de tumor. Para considerar el tumor como primario de la mama, es necesario haber descartado la presencia de otros tumores primarios en cualquier localización del cuerpo, así como haber encontrado un componente in situ en el tumor⁶.

La incidencia de estos tumores es realmente baja, entre un 0,3 y un 0,5%⁷, y hasta el año 2012 tan solo existía un total de 83 casos recogidos en la literatura. El 60,2% de estos tumores se dan en pacientes \geq 50 años⁸.

El origen de estos tumores es aún controvertido. Inicialmente, existían 2 teorías: algunos consideraban que las células argirófilas procedían de la cresta neural y migraban hasta los ductos mamarios, mientras que otros eran partidarios de la existencia de células neuroendocrinas en la mama, a partir de las cuales se desarrollaba el componente in situ⁹. La hipótesis más novedosa indica una diferenciación de las

células madre durante el proceso de carcinogénesis en 2 líneas: epitelial y endocrina (no se ha demostrado que los tumores de origen lobular tengan diferenciación neuroendocrina). Esta hipótesis está respaldada por los estudios moleculares que descubren que el componente neuroendocrino es idéntico al componente intraductal y todo el tumor pertenece a la estirpe luminal¹⁰. Nuestro caso aporta el caso de un tumor luminal A, a pesar de que la expresión de receptores de progesterona era tan solo del 5%, su expresión se considera positiva por encima del 1%.

La OMS reconoce 3 tipos de tumores neuroendocrinos de la mama: sólido (más frecuente), de célula pequeña y de célula grande. Algunos autores también consideran el tipo mucinoso y, aunque la OMS no ha incluido esta variante entre sus tipos histológicos, sí que reconoce que hasta el 26% de estos tumores presentan diferenciación mucinosa⁵. La mayoría de los tumores neuroendocrinos presentan receptores de estrógeno y progesterona positivos y Her 2 neu negativo (Luminal A)¹⁰; sin embargo, se han llegado a describir algunos subtipos basal-like (triples negativos)¹¹.

El componente in situ del tumor neuroendocrino de la mama es importante a la hora de determinar el tratamiento. El carcinoma ductal in situ (CDIS) suele ser infradiagnosticado preoperatoriamente, y en muchos casos se asemeja a hiperplasias ductales y papilomas intraductales, siendo necesaria su exéresis quirúrgica para el diagnóstico definitivo en más de 2 tercios de los casos¹².

El pronóstico no depende del tamaño del componente neuroendocrino, sino que, al igual que los demás tipos de tumores de la mama, este viene principalmente determinado por el grado histológico, así como por la producción de mucina y la diferenciación apocrina. Se consideran tumores de buen pronóstico por su buena diferenciación los de tipo sólido, los mucinosos, y los de diferenciación apocrina, mientras que los de célula grande y pequeña son tumores más indiferenciados y, por tanto, asociados a un peor pronóstico y menor supervivencia^{8,13}. En nuestro caso se trataba de un tumor de 2 cm de buen pronóstico, ya que su mayoría correspondía a tipo sólido-papilar y presentaba un componente mucinoso focal.

Existe poca información en la literatura acerca del tratamiento óptimo de estos tumores, pero es importante mencionar que el diagnóstico histológico de un tumor carcinoide de la mama no contraindica un tratamiento preservador, siempre y cuando la paciente cumpla los criterios oncológicos para este procedimiento. Si el resultado histológico es compatible con un tumor neuroendocrino, es imprescindible evaluar si la paciente tiene el antecedente de un tumor carcinoide extramamario, de no existir el antecedente, se ha de realizar una evaluación para descartar que se trate de una lesión metastásica en la glándula mamaria, lo que evitará así realizar una mastectomía innecesaria. Una vez descartados el antecedente y la presencia de un tumor neuroendocrino extramamario, el tratamiento tanto quirúrgico como adyuvante será llevado a cabo igual que en otro tipo de tumor mamario, en función de su grado histológico y extensión, tanto local como a distancia^{14,15}. La decisión de indicar tratamientos adyuvantes locales o sistémicos se harán tomando en consideración los factores pronósticos y el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, similar a como se procede en los otros tipos histológicos de carcinoma mamario. La combinación de fármacos más adecuada aún no

ha sido determinada ya que, a día de hoy, aún no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados comparando los diferentes regímenes de quimioterapia y sus resultados en este tipo de tumores⁸. En nuestro caso, a pesar de tratarse de un tumor de buen pronóstico, fue necesario administrar quimioterapia adyuvante más radioterapia pues el tamaño del tumor llegaba a los 2 cm y se realizó tratamiento conservador.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Torrecárdenas por haber cedido las imágenes que complementan el caso.

Bibliografía

1. Feyrter F, Harmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (gelatinosum) mammae (in German). *Frankf Z Pathol.* 1963;73:24–39.
2. Azzopardi JG, Muretto P, Goddeeris P, Eusebi V, Lauweryns JM. 'Carcinoid' tumours of the breast: The morphological spectrum of argyrophil carcinomas. *Histopathology.* 1982;6:549–69.
3. Ooi A, Ohta T, Mai M, Naknishi I, Takahasi Y. Primary breast carcinoma with extensive endocrine differentiation: An immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *Surg Pathol.* 1988;1:277–84.
4. Sapino A, Bussolati G. Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance. *Histopathology.* 2002;40:211–4.
5. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X. Invasive breast carcinoma. En: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *In Pathology and genetics: Tumors of the breast and female genital organs.* 4th ed. Lyon: World Health Organization; 2003. p. 32–4.
6. Kinoshita S, Hirano A, Komine K, Kobayashi S, Kyoda S, Takeyama H, et al. Primary small-cell neuroendocrine carcinoma of the breast: Report of a case. *Surg Today.* 2008;38:734–8.
7. Lopez-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernardo L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: Incidence, clinico-pathological features and Immunohistochemical profiling. *Oncol Rep.* 2008;20:1369–74.
8. Angarita FA, Rodríguez JL, Meek E, Sánchez JO, Tawil M, Torregrosa L. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. *W J Surg Oncol.* 2013;11:128.
9. Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: A form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:921–43.
10. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;216:141–50.
11. Ersahin C, Bandyopadhyay S, Bhargava R. Thyroid transcription factor-1 and basal marker —expressing small cell carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:368–72.
12. Tang F, Wei B, Tian Z, Gilcreas MZ, Huo L, Albarracín CT, et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: Histological features and diagnostic challenges. *Histopathology.* 2011;59:106–15.
13. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol.* 2001;14:768–76.
14. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Am Surg.* 2006;191:799–805.
15. Jablon LK, Somers RG, Kim PY. Carcinoid tumor of the breast: Treatment with breast conservation in three patients. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:261–4.