

CASO CLÍNICO

Tumor neuroendocrino de mama

M. J. Molina-Garrido, A. Mora¹, C. Guillén-Ponce, M. Guirado-Risueño, E. Pastor², E. Andrada²,
M. J. Molina, M. A. Molina

*Servicios de Oncología Médica, ¹Medicina Interna y ²Anatomía Patológica.
Hospital General Universitario de Elche. Alicante*

RESUMEN

El tumor neuroendocrino de mama es poco frecuente, más típico de mujeres con edad avanzada y asociado a un componente mucinoso. No se han publicado series acerca de tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes, por lo que no existe unanimidad en cuanto al empleo de quimioterapia o el esquema a utilizar. Se presenta un caso clínico en una mujer joven con tumor neuroendocrino de mama que fue tratada con cirugía, quimioterapia y hormonoterapia adyuvantes, y se hace una revisión de la literatura existente.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino de mama. Tratamiento adyuvante. Cromogranina A.

ABSTRACT

Neuroendocrine breast tumor is an unusual breast cancer usually related to advanced age and a mucinous tumoral component. There are no series of adjuvant treatment of this kind of tumor, so that there is no a consensus about the best chemotherapy schedule to use in them. We present a case of a young woman with neuroendocrine breast cancer who was treated with surgery, adjuvant chemotherapy and hormonotherapy. A literature review is made.

Key words: Neuroendocrine breast cancer. Adjuvant treatment. Chromogranin A.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos pueden surgir de cualquier órgano del cuerpo. Los más habituales son los que afectan al tracto digestivo, aunque hay casos asociados

Recibido: 22-05-07.

Aceptado: 28-08-07.

Correspondencia: María José Molina-Garrido. Hospital General Universitario de Elche. Oncología Médica. Camino de la Almazara, 11. 03203 Elche, Alicante. e-mail: mjmolinagarrido@hotmail.com

incluso al pulmón. Sin embargo, el cáncer neuroendocrino de mama es muy infrecuente. El espectro varía desde un cáncer de células pequeñas hasta un cáncer ductal *in situ* con diferenciación neuroendocrina. El cáncer mucinoso de mama es el que más se asocia con la diferenciación neuroendocrina (1).

Las células neuroendocrinas forman un componente escaso, intrínseco, del epitelio mamario sano (2). Probablemente, el papel del componente neuroendocrino en el tejido mamario normal consista en el mantenimiento de la homeostasis y en la regulación de la secreción (3).

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años de edad sin historia médica de interés, que se palpó una masa en el cuadrante superoexterno de la mama derecha. Las mamografías no mostraban un patrón claro de microcalcificaciones ni de otras lesiones sugestivas de malignidad, pero había un aumento de densidad en el cuadrante superoexterno de naturaleza incierta. Se le realizó una punción con aguja fina guiada por ecografía. El aspirado era compatible con un carcinoma intraductal de mama y sorprendentemente, existía invasión linfática importante por células tumorales. Ante estos hallazgos, se le efectuó una biopsia guiada por arpón, evidenciándose células con características neuroendocrinas. Tras esto, fue sometida a una mastectomía radical modificada derecha junto con linfadenectomía. La disección axilar contenía 27 ganglios linfáticos, ninguno de los cuales estaba afecto por tumor. La pieza de la mastectomía era de 6,5 x 6,0 x 2,3 cm y consistía en tejido fibroadiposo, sin ninguna masa en la misma. Microscópicamente, se identificó un tumor, con focos necróticos e invasión vascular, que estaba constituido principalmente por células de carcinoma ductal infiltrante, con un alto grado nuclear. No había ningún componente mucinoso ni intraductal, ni cambios fibroquísticos. En el área de carci-

noma infiltrante, había varios nidos redondeados de células pequeñas con citoplasma reducido. Parecían las células típicas de un tumor neuroendocrino. Como marcadores especiales de células neuroendocrinas, se emplearon la sinaptofisina y la cromogranina, que fueron positivas de forma difusa en los nidos celulares y en el resto del componente ductal invasivo. Morfológicamente, también las áreas transicionales eran fuertemente positivas para ambos marcadores. Había positividad para receptores de progesterona (70%), y negatividad para los receptores de estrógenos y c-erbB2. El tumor era aneuploide y tenía un alto índice de proliferación (Ki-67: 15%). Como estudio de extensión, se efectuó una radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea y gammagrafía con octreótido, que fueron negativos. En sangre, los niveles de cromogranina A (13,2 U/l), y de CA 15-3 y CEA fueron normales; en orina, el valor de 5-hidroxi-indol-acético también fue normal.

La paciente recibió quimioterapia adyuvante con 5-fluororacilo, epirubicina y ciclofosfamida, según esquema FEC-90, y posteriormente, tamoxifeno adyuvante. En la actualidad, está libre de enfermedad, y sigue revisiones periódicas.

DISCUSIÓN

El tumor neuroendocrino de mama, a diferencia de lo que ocurre en el cáncer de mama epitelial, es un tumor más frecuente en mujeres ancianas (4,5). En la serie de Tse y cols., la mediana de edad de aparición fue de 72 años, con un rango comprendido entre los 67 y los 81 años (6). Este caso clínico se ha presentado a una edad que es más habitual en el cáncer epitelial. La incidencia de tumor neuroendocrino de mama es baja, del 0,27% en la serie de Günhan-Bilgen (7).

Algunos autores sugieren que el término de tumor neuroendocrino debe reservarse a aquellos casos en los que el 50% de las células tumorales muestren tinción positiva para marcadores neuroendocrinos. Los tumores con expresión focal de los marcadores neuroendocrinos se englobarán en la categoría de "cáncer de mama con diferenciación neuroendocrina focal" y representan entre el 10 y el 50% de los cánceres de mama.

La cromogranina A es el principal marcador neuroendocrino detectable en sangre de pacientes con tumores de esta especie. La cromogranina A también podría identificar la coexistencia de diferenciación neuroendocrina en el contexto de un tumor no endocrino. Estos niveles parecen útiles en tumores indiferenciados como el cáncer microcítico de pulmón (8). En el caso que nos ocupa, este marcador siempre ha sido negativo en sangre.

Los patrones morfológicos de los tumores neuroendocrinos de mama deben confirmarse mediante la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica. Inmunohistoquímicamente, el cáncer neuroendocrino de mama se define como un cáncer de argirofílico, patrón que está

presente en el 16-50% de los tumores de mama no seleccionados (9). La cromogranina y la sinaptofisina han sido ampliamente aceptadas como marcadores específicos de la diferenciación neuroendocrina. Para el diagnóstico de este tipo de tumores se necesita que, al menos, uno de estos marcadores sea positivo. Recientemente, Sapino y cols. propusieron que sólo los tumores que expresan cromogranina A o B o sinaptofisina en más del 50% de sus células pueden reconocerse como cánceres de mama neuroendocrinos (10). Zekioglu y cols. describieron 12 casos de este tipo de tumor. El 91% eran positivos para sinaptofisina y el 41%, para cromogranina A. Todos los casos tenían más del 50% de las células con al menos 2 marcadores tumorales positivos. Los receptores de estógenos y de progesterona fueron positivos en el 91% de los casos. Hubo un caso de positividad para p53 y c-erbB2, y la mediana del índice de proliferación celular Ki-67 fue 11,9% (11). En nuestro caso hubo positividad para sinaptofisina y cromogranina, y los receptores de progesterona se expresaban en el 70% de las células tumorales. Recientemente, Yamamoto y cols. han reportado que los marcadores más importantes para el diagnóstico del tumor neuroendocrino de mama son la citoqueratina 34betaE12, CD10, citoqueratina 20 y la cromogranina A, que resultan útiles en la diferenciación entre el tumor neuroendocrino y el carcinoma *in situ* (12).

La coexistencia de una diferenciación exocrina y neuroendocrina puede conducir a cierta indecisión acerca de la mejor estrategia terapéutica a seguir. El tratamiento es muy variable (13). La cirugía siempre se debe considerar la primera línea de tratamiento; incluso la resección quirúrgica de las metástasis conduce hacia una mayor supervivencia libre de enfermedad, porque este tipo de cáncer de mama suele ser poco agresivo. La radioterapia no es efectiva, y debe reservarse a una finalidad paliativa.

El papel de la quimioterapia adyuvante aún no está bien definido. Algunos de los cánceres de mama neuroendocrinos descritos en la literatura no recibieron tratamiento con citostáticos (14). Van Laarhoven y cols. abogan por un tratamiento idéntico en estos tumores que en los cánceres de mama tradicionales (15). Aun así, no está claro si los tumores carcinoides de mama debieran considerarse una entidad clínica distinta o si debieran tratarse como una variante del cáncer de mama convencional (16). Se ha propuesto que estos tumores son el resultado de una diferenciación dual de las células madre precursoras neoplásicas a lo largo de dos líneas: epitelial y endocrina. A partir de esta hipótesis, se recomienda que el tratamiento del cáncer de mama sea el mismo que el de los tipos normales de cáncer de mama. Por ese motivo, nuestra paciente fue tratada con quimioterapia adyuvante con el esquema tradicional.

En resumen, el diagnóstico de un tumor neuroendocrino de mama implica una alta sospecha diagnóstica. En ocasiones, presenta un patrón similar al carcinoma *in situ*, pero puede asociar invasión linfática o vascular. Los hallazgos radiológicos no son orientativos, y sólo la his-

tología y la inmunohistoquímica aportan un diagnóstico definitivo. Dada su escasa prevalencia, no se ha descrito un tratamiento estandarizado para estos casos, por lo que se debe individualizar la actitud terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas: Relation to histopathologic and clinical features. *Am J Clin Pathol* 1985; 64: 737-40.
2. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17 (2): 127-37.
3. Noordzij MA, Van der Kast TH, van Steenbrugge GJ, Hop WCJ, Schröder FH. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: Results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int J Cancer* 1995; 62: 252-8.
4. Tsang WYW, Chan JKC. Endocrine ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 921-43.
5. Fujimoto Y, Yagyu R, Murase K, Hawajiri H, Ohtani H, Arimoto Y et al. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer* 2007; 14: 250-3.
6. Tse GMK, Ma TKF. Fine-needle aspiration cytology of breast carcinoma with endocrine differentiation. *Cancer Cytopathol* 2000; 90: 286-91.
7. Günhan-Bilgen I, Zekiogly O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: Imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol* 2003; 13: 788-93.
8. Stivenllo M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, et al. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol* 2001; 12 (Sup. 12): S73-77.
9. Ingelman-Sundberg H, Wikstrom B, Stormy N, Sundelin P, Hjerpe A. Immunohistochemical reactivity of breast cancer tissue with antibodies to neuron-specific enolase and an adenocarcinoma-associated glycolipid antigen. *Virchows Arch* 1989; 415: 539-44.
10. Sapino A, Bussolati G. Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance? *Histopathology* 2002; 40: 211-4.
11. Zekiogly O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: A distinct entity. *Breast* 2003; 12: 251-7.
12. Yamamoto J, Ohshima K, Ikeda S, Iwasaki H, Kikuchi M. Comparative study of primary mammary small cell carcinoma, carcinoma with endocrine features and invasive ductal carcinoma. *Oncol Rep* 2004; 11 (4): 825-31.
13. Yalcin S, Zengin N, Tekuzman G, Küçükali T. Primary neuroendocrine tumor of the breast: Case report. *Med Oncol* 1997; 14: 121-3.
14. Fukunaga M. Neuroendocrine carcinoma of the breast: A case report of pure type. *APMIS* 1998; 106 (11): 1095-100.
15. van Laarhoven HA, Gratama S, Wereldsma JC. Neuroendocrine carcinoid tumours of the breast: A variant of carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Surg Oncol* 1991; 46 (2): 125-32.
16. Valdes EK, Feldman SM, Krassilnik N. Neuroendocrine tumor of the breast. *Am Surg* 2006; 72 (2): 185-7.