Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2019 junio;87(6):397-404.

Carcinoma neuroendocrino de mama con diferenciación pulmonar. Reporte de un caso

Neuroendocrine breast carcinoma with pulmonary differentiation. A case report.

Cristina Marcos-Santos,[1] Beatriz Albi-Martin,[1] Andrea Peña y Lillo-Rodríguez,[1] Alicia Cazorla-Jiménez[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Los carcinomas neuroendocrinos de mama son neoplasias malignas poco frecuentes, con incidencia de 2%. El diagnóstico es difícil de establecer debido a sus características clínicas y morfológicas inespecíficas. La inmunohistoquímica es un estudio útil para identificar marcadores neuroendocrinos. Es importante descartar los casos de metástasis relacionados con algún origen primario distinto, para de esta forma prescribir el tratamiento adecuado.

CASO CLÍNICO: Paciente de 37 años, procedente de otra institución con diagnóstico sugerente de carcinoma de alto grado de células medianas, con diferenciación neuroendocrina, afectación de los tres niveles de Berg y adenopatías supraclaviculares patológicas. Después de los estudios de imagen y determinación de marcadores tumorales específicos de la enfermedad se estableció el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de mama. Se indicó tratamiento neoadyuvante con cisplastino y etoposido, con el que se observó reacción parcial de 50%. Posteriormente se efectuó la mastectomía radical, con vaciamiento de los tres niveles de Berg y extirpación de los ganglios supraclaviculares, sin complicaciones aparentes. En la actualidad, la paciente permanece estable, en tratamiento con quimioterapia coadyuvante.

CONCLUSIÓN: Lo importante en estos casos es determinar los marcadores tumorales asociados con los carcinomas neuroendocrinos de mama y así poder establecer el diagnóstico certero e implementar el tratamiento adecuado, que puede variar en función de su origen. Hasta la fecha no existe un consenso de tratamiento, por lo que cada caso debe individualizarse. Se requieren estudios adicionales para ampliar el conocimiento de esta variante tumoral.

PALABRAS CLAVE: Tumor mamario; carcinoma neuroendocrino; inmunohistoquímica; marcadores tumorales.

Abstract

BACKDROUND: Neuroendocrine carcinomas are infrequent breast neoplasms representing less than 2% of breast neoplasms. The diagnosis is difficult, since their clinical and morphological characteristics do not help to differentiate them from other types of breast neoplasms. The immunohistochemistry that will determine the characterization of the tumor by the presence of neuroendocrine markers. It is important to rule out a cases of metastasis related to a different primary origin, in order to prescribe the appropriate treatment for the patient.

CLINICAL CASE: A 37-year-old patient from another institution with a diagnosis suggestive of high-grade carcinoma of medium cells, with neuroendocrine differentiation, involvement of the 3 levels of Berg and pathological supraclavicular adenopathies. After performing the imaging studies and determining the specific tumor markers of the disease, the diagnosis of breast neuroendocrine carcinoma. Neoadjuvant treatment with cisplastin and etoposide is indicated, with the same partial reaction of 50%. Subsequently, the radical mastectomy was performed, with the emptying of the 3 levels of Berg and the removal of the supraclavicular nodes without apparent complications. Currently remains stable in the treatment with adjuvant chemotherapy.

[1] Departamento de Ginecología y Obstetricia.
[2] Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Recibido: enero 2019

Aceptado: abril 2019

Correspondencia
Cristina Marcos Santos
cristina.marcoss@quironsalud.es

Este artículo debe citarse como
Marcos-Santos C, Albi-Martin B, Peña y Lillo-Rodríguez A, Cazorla-Jiménez A. Carcinoma neuroendocrino de mama con diferenciación pulmonar. Reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2019 junio;87(6):397-404.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2865

CONCLUSIONS: It is important to determine the tumor markers associated with breast neuroendocrine carcinomas, with the aim of establishing accurate diagnosis and implementing the appropriate treatment, which may vary depending on its origin. To date there is no consensus of treatment, so each case must be individualized. Additional studies are required to expand the knowledge of this tumor variant.

KEYWORDS: Breast neoplasms; Neuroendocrine tumor; Immunohistochemistry; Tumoral markers.

ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos de mama son neoplasias poco frecuentes, con incidencia estimada de 0.3-4% de todos los carcinomas malignos de la mama.[1-4] La incidencia real es difícil de estimar, pues los marcadores neuroendocrinos identificados en la inmunohistoquímica no suelen determinarse de forma rutinaria.[3-5] Los carcinomas neuroendocrinos fueron descritos por Feyter en 1963, en diferentes casos de cáncer invasivo con patrón de crecimiento carcinoide.[6] Estos tumores derivan de células neuroendocrinas, localizadas en los pulmones y en el conducto gastrointestinal.

En el año 2003 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la enfermedad independiente de los tumores neuroendocrinos de mama, convirtiéndolos en una nueva categoría. De esta forma, quedaron definidos como los tumores en los que al menos 50% de las células tumorales expresan uno o más marcadores neuroendocrinos mediante inmunohistoquímica (enolasa, cromogranina A o sinaptofisina y CD56).[7] Sin embargo, en 2012 la OMS eliminó este criterio y desde entonces, cualquier tumor con marcadores neuroendocrinos, en mayor o menor medida, forma parte de este grupo. Actualmente se dividen en tres grupos: *1)* tumores neuroendocrinos bien diferenciados, *2)* carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados y *3)* carcinomas invasivos de mama con diferenciación neuroendocrina, principalmente carcinoma papilar sólido y mucinoso. Los marcadores con mayor sensibilidad y especificidad son la cromogranina A y sinaptofisina.[5]

Un criterio determinante para establecer el diagnóstico de la enfermedad es descartar la metástasis de cualquier origen distinto al de base,[1-5-7-8] principalmente pulmonar. Puesto que el diagnóstico de pacientes con carcinoma neuroendocrino de mama es difícil de establecer, exponemos el siguiente caso clínico, con revisión de la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico (**Cuadro 1**).

CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años, nuligesta, con antecedentes familiares de cáncer de mama padecido por la abuela materna (mayor de 50 años), sin antecedentes médicos relevantes para el padecimiento actual. Acudió al Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, procedente de un centro privado, con diagnóstico sugerente de fibroadenoma en la mama izquierda de 2 cm. En la exploración física se objetivó un nódulo de aproximadamente 3 cm, móvil y de consistencia aumentada en la mama izquierda, en el cuadrante superior externo. No se palparon adenopatías. Se solicitaron estudios de imagen (mamografía y

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2865

Cuadro 1. Características clínicas de los tumores neuroendocrinos de mama

Hallazgos clínicos	Masa palpable Secreción del pezón Retracción del pezón Mastalgia Afectación axilar Síntomas carcinoides Pocos casos asintomáticos
Características histopatológicas	Patrón de crecimiento: • Tumor neuroendocrino bien diferenciado: patrón sólido, organoide, células monomorfas con escasa atipia, núcleo de cromatina fina y pocas mitosis. • Tumor neuroendocrino poco diferenciado: patrón sólido, en sábana, con células pequeñas-medianas, sin citoplasma, núcleo de cromatina fina y lábil; frecuentes mitosis y necrosis. Los marcadores neuroendocrinos suelen ser más sensibles y específicos a cromogranina A y sinaptofisina, y poco específicos a enolasa y CD56.

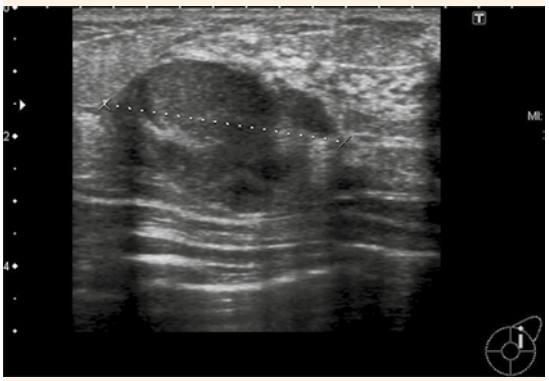


Figura 1. Ecografía de una masa sólida, de 36 mm, con márgenes circunscritos y contornos lobulados en el eje mayor paralelo a la piel y ecogenicidad discretamente heterogénea. Inicialmente la lesión se clasificó en BIRADS 4A.

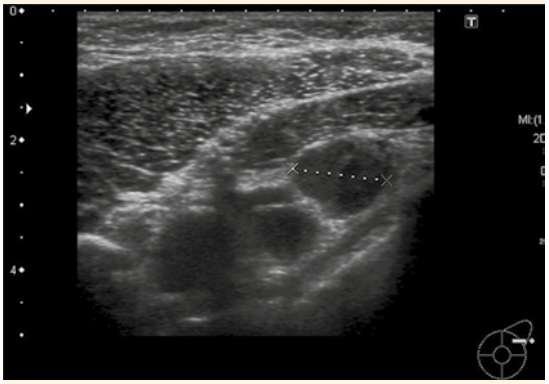


Figura 2. Adenopatías ipsilaterales en los tres niveles de Berg. En el borde externo se midió la adenopatía del nivel 2.

ecografía; **Figuras 1 y 2**) y biopsia por aspiración con aguja gruesa. El reporte anatomopatológico fue: carcinoma de alto grado, con células medianas y diferenciación neuroendocrina. La inmunohistoquímica identificó receptores hormonales negativos, Herceptest negativo, Ki67 con tasa de proliferación de 95%, sinaptofisina con positividad intensa (50-60%), cromogranina A con positividad parcheada de forma esférica en el citoplasma de las células tumorales; vimentina, GCDFP15 y TTF1 negativos. **Figura 3**

Con los hallazgos reportados se procedió a descartar el origen de la metástasis, por lo que se solicitaron estudios de extensión complementarios (tomografía computada, resonancia magnética con contraste [**Figura 4**] y ecografía axilar). Se objetivaron múltiples adenopatías axilares izquierdas, de características sospechosas localizadas en los 3 niveles de Berg y adenopatías supraclaviculares. La biopsia con aguja gruesa ecoguiada reportó infiltración por carcinoma neuroendocrino, de características similares a las descritas en la biopsia de mama, con lo que se confirmó el origen del tumor mamario.

La tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-TAC) comprobó

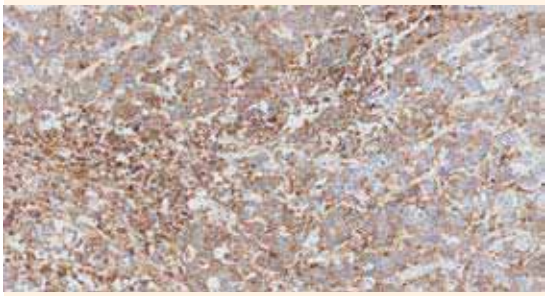


Figura 3. Expresión parcheada de sinaptofisina.

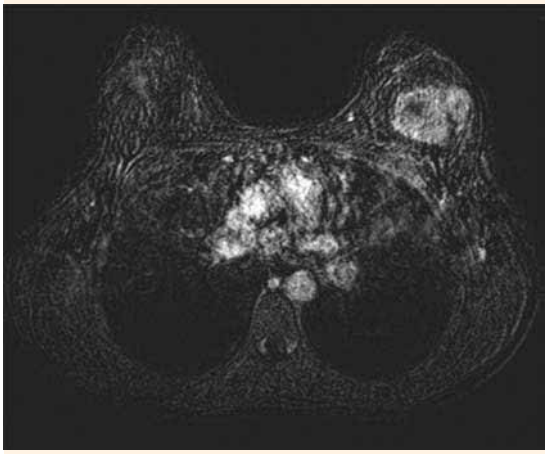


Figura 4. Resonancia magnética que muestra una masa hipercaptante, heterogénea, de morfología y bordes irregulares en la mama izquierda.

los depósitos del radiotrazador, con lo que se estableció el diagnóstico de carcinoma de mama. Además, se objetivó un depósito focal del radiotrazador en el cuerpo vertebral en D12, sin clara correlación morfológica con los estudios previos; por tanto, debido al contexto de la paciente, se consideró sugerente de malignidad, posiblemente relacionado con afectación incipiente. La indicación de PET-TAC, en vez de octeoscran (prescrito en pacientes con tumores neuroendocrinos de bajo grado [G1 y G2], supone elevadas tasas de falsos positivos y negativos), se estableció por tratarse de un carcinoma neuroendocrino con alta tasa de replicación, al obtener una concentración de Ki67 de 95% en el estudio de inmunohistoquímica.

La paciente recibió tratamiento con goserelina y un primer ciclo de cisplatino y etopósido. En la cita de control, la resonancia magnética y PET posneoadyuvancia demostraron la disminución concéntrica del tamaño de la lesión, inferior a 50%, respecto del estudio previo, con respuesta parcial menor al tratamiento, sin afectación axilar ni ósea.

En consenso con el equipo multidisciplinario se decidió efectuar el procedimiento quirúrgico de la lesión, para posteriormente continuar con ciclos de quimioterapia y radioterapia adicionales. Se realizó mastectomía radical izquierda, con vaciamiento axilar de los tres niveles de Berg y extirpación de los ganglios supraclaviculares, por la sospecha de afectación en los estudios de imagen (**Figuras 5 y 6**). La mastectomía se efectuó sin incidencias y durante el vaciamiento axilar se identificaron y respetaron todas las estructuras anatómicas indicadas en los protocolos. Después de la evaluación de la pieza quirúrgica de mastectomía, se confirmó el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de mama (**Figuras 7 y 8**), al igual que la afectación axilar (**Figura 9**).

En las citas de control ginecológico, oncológico y de radioterapia se percibió buen estado general (ECOG 0) y evolución satisfactoria de la herida quirúrgica. Por la afectación ganglionar se prescribió tratamiento coadyuvante, con seis ciclos de cisplatino-etopósido y cuatro de adriamicina-ciclofosfamida. Además, recibió radioterapia en el lecho de cadenas ganglionares y en D12 (por el depósito previamente identificado en el estudio inicial). Experimentó un episodio de fiebre (probablemente relacionado

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2865

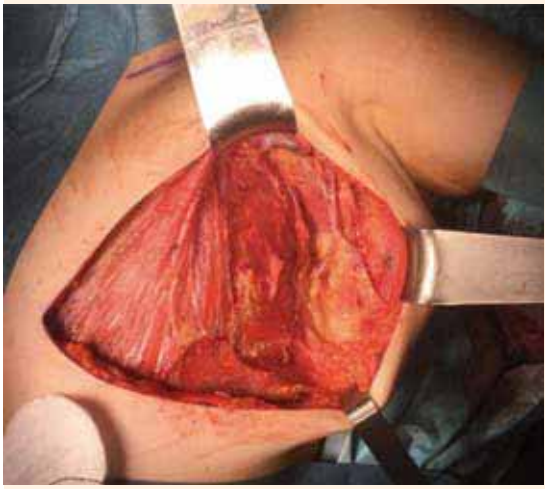


Figura 5. Linfadenectomía axilar completa. Se identifican los músculos pectorales, el músculo serrato, la vena axilar, el nervio torácico largo y dorsal ancho, y el plexo toracodorsal.

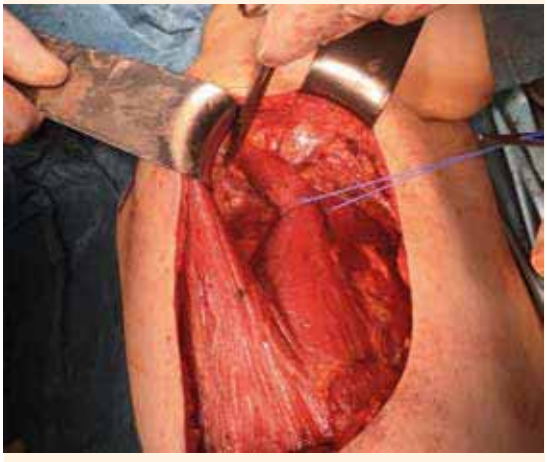


Figura 6. Separación de los músculos pectorales mayor y menor. Se visualizan las venas axilar y yugular.

con síndrome de reconstitución inmunitaria) y pancitopenia secundaria a la quimioterapia, de

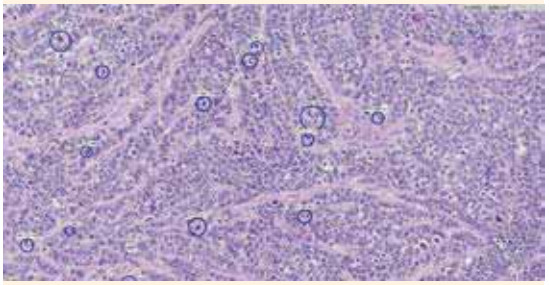


Figura 7. Pieza de mastectomía: células tumorales medianas, con núcleo de cromatina fina, tendencia al amoldamiento y escaso citoplasma. Se identifican frecuentes mitosis.

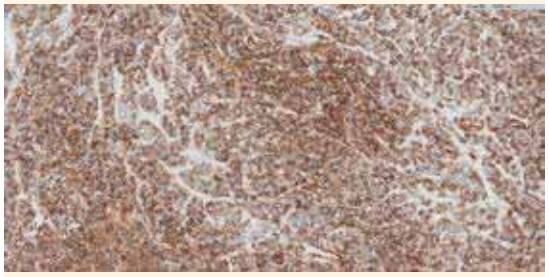


Figura 8. Expresión de CD56 difusa e intensa.

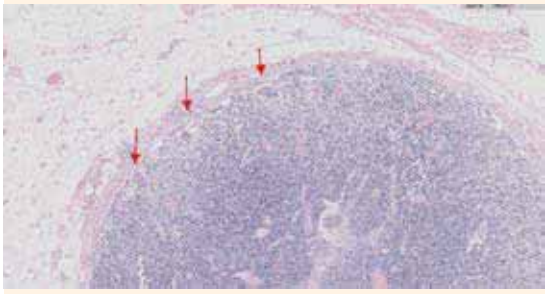


Figura 9. Ganglio metastásico con nidos tumorales subcapsulares.

la que se recuperó adecuadamente y se dio de alta sin complicaciones.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos de mama son alteraciones poco frecuentes. La mayor parte afecta a mujeres de entre 20-83 años. La mayoría de los casos publicados reportan la incidencia de la enfermedad entre la sexta y séptima décadas de la vida.[2,9-11] Jeon y su grupo,[2] en una serie de 11 casos, reportaron una media de edad de 54.7 años, relativamente más jóvenes que la habitual. Nuestra paciente resultó ser notablemente más joven que los casos reportados en la bibliografía.

Los tumores neuroendocrinos de mama son neoplasias difíciles de diagnosticar, pues pueden tener características histológicas similares a las de otras neoplasias habituales; no obstante, carecen de características específicas clínicas y radiológicas sugerentes de la enfermedad.[3] En cuanto a las manifestaciones clínicas, no existe un patrón de referencia para este tipo de tumores. Puede aparecer como una masa palpable, con secreción sanguinolenta o no por el pezón, retracción del pezón (con o sin afectación axilar), incluso, algunas pacientes pueden cursar asintomáticas.[2-9]

Respecto del diagnóstico radiológico, estos tumores pueden tener características típicas de neoplasias malignas y benignas;[2] manifestarse como una masa de alta densidad, con bordes espiculados o márgenes microlobulados. En cambio, Park y sus coautores[9] encontraron masas ovaladas sin bordes espiculados en sus mamografías (69.7%), dato importante para establecer el diagnóstico. Las calcificaciones detectadas en la mamografía son poco frecuentes (sobre todo cuando se compara con carcinomas invasivos de mama no neuroendocrinos).[5-9] En la ecografía puede visualizarse una lesión hipoecóica homogénea, con transmisión normal de ultrasonidos. También puede identificarse un halo ecogénico y ausencia de refuerzo posterior, o ser imperceptibles en algunos casos.[1-2-9] En ocasiones es posible confundirlo con lesiones benignas, pues existe la posibilidad de tener márgenes bien delimitados y circunscritos (quistes o fibroadenomas),[1,2-9] como sucedió inicialmente el nuestro caso. La mayor parte de los estudios corresponden a tumores neuroendocrinos de células pequeñas; sin embargo, Chang y sus colaboradores[1] reportaron una paciente de 42 años con tumor neuroendocrino de mama de células grandes. A pesar de esta distinción, los estudios de imagen no difieren de los habituales: en la mamografía observaron una masa de alta densidad y en la ecografía una masa hipoecoica irregular y lobulada.[1] Por lo tanto, los hallazgos radiológicos demuestran no ser específicos de este tipo de neoplasias y comparten características comunes con cualquier tumor mamario. Con base en esto, es importante combinar todos los datos clínicos, radiológicos e histológicos, con la intención de establecer el diagnóstico certero, como se realizó en nuestra paciente, pues inicialmente las pruebas de imagen fueron inespecíficas de la enfermedad.

El principal diagnóstico diferencial se establece con metástasis del tumor neuroendocrino de origen diferente al primario, carcinoma de células de Merkel, linfoma o melanoma.[3-5]

Al igual que en pacientes con carcinomas de mama comunes, el tratamiento de primera línea consiste en mastectomía radical y vaciamiento axilar, con posterior quimioterapia coadyuvante. Para ello es fundamental determinar el origen primario del tumor de mama, de lo contrario estaría contraindicada la cirugía radical.[1,8,11] La cirugía depende de la localización y estadio tumoral, como sucede en el resto de las neoplasias mamarias.[3] Aunque existen pocos casos reportados, hoy día no se cuenta con suficiente evidencia de la seguridad de la oncoplastia y reconstruc-

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2865

ción inmediata.[11] En este estudio, por la falta de evidencia y guías de práctica clínica decidimos no efectuar la reconstrucción inmediata, como se indica en la mayoría de los casos publicados.

La elección de la quimioterapia coadyuvante supone un gran reto; no obstante, tampoco existe un consenso al respecto. La reacción deficiente a la quimioterapia puede deberse a la quimiorresistencia de los carcinomas neuroendocrinos, incluso a la mala elección del tratamiento. El acuerdo general es prescribir protocolos comunes para ambos tipos histológicos (mama y pulmón neuroendocrino de célula pequeña). Las pacientes con neoplasias bien diferenciadas pueden recibir terapia similar a la convencional del cáncer de mama (antraciclinas y taxanos) y quienes tienen tumores pobremente diferenciados pueden beneficiarse con algún tratamiento similar al de carcinoma de pulmón de células pequeñas.[5-11] El protocolo más comúnmente indicado incluye cisplatino y etopósido, adriamicina y ciclofosfamida, o 5-fluoracilo, epirrubicina y ciclofosfamida.[3-11] La paciente de este estudio recibió cisplatino-etopósido y andriamicina-ciclofosfamida, similar a los regímenes que se indican en la bibliografía actual, con buena reacción inicial (reducción concéntrica del tamaño de la lesión, inferior a 50%). Respecto a la expresión de receptores hormonales, el tratamiento hormonal es idéntico al que se prescribe a pacientes con carcinomas de mama convencionales.[5]

En cuanto al estadio TNM, los tumores neuroendocrinos de mama suelen diagnosticarse en estadios más avanzado que las neoplasias de mama convencionales, quizá porque la media de tamaño suele ser mayor (T) y muestran afectación ganglionar (N) frecuentemente.[4-5-10] Wang y su grupo, quienes evaluaron 142 casos con tumores neuroendocrinos de mama, reportaron mayor tamaño de las neoplasias al momento del diagnóstico (32 *vs* 23 mm $p < 0.0001$) y elevada incidencia de afectación ganglionar ($p < 0.05$).[4] Estos datos sugieren un mayor estadio TNM, por lo que los tumores neuroendocrinos de mama son las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia en estadio II que los no neuroendocrinos[4] y repercuten directamente en el pronóstico. En nuestra paciente se observó afectación ganglionar de los tres niveles de Berg y supraclavicular, situación relativamente excepcional; no obstante, los programas de cribado y detección temprana de cáncer de mama fueron decisivos.

El pronóstico de pacientes con tumores neuroendocrinos de mama sigue siendo poco claro. Algunos estudios muestran un comportamiento agresivo y otros señalan buen pronóstico.[3-5-9-10] Al parecer, éste se correlaciona con el grado de afectación al momento del diagnóstico (tamaño, estadio y expresión de otros receptores),[2,4,8] no así con el grado de diferenciación histológica. Por ejemplo, las pacientes con tumores pequeños, receptores hormonales positivos y concentración baja de Ki67 tienen mejor pronóstico que quienes manifiestan tumores con características opuestas.[2] A su vez, la omisión de tratamiento quirúrgico se asocia con menor supervivencia.[4]

Por lo que respecta a la histología, no se afecta por el tamaño del componente neuroendocrino. Los parámetros con mayor repercusión son: *1)* grado histológico, *2)* producción de mucina y *3)* diferenciación apocrina, de los que el primero es el más importante.[11] El carcinoma neuroendocrino sólido y el carcinoide atípico, descritos como bien diferenciados, son los subtipos con mejor pronóstico, comparados con los de células pequeñas o grandes, que se describen como pobremente diferenciados.[9-11] En cualquiera de los casos, puesto que la diferenciación neuroendocrina representa un factor pronóstico adverso, se percibe un peor pronóstico que con otra neoplasia de mama infiltrante.[5]

CONCLUSIÓN

Los carcinomas neuroendocrinos de mama son neoplasias poco frecuentes, por lo que es necesario descartar un origen diferente al tumor primario, con la finalidad de ofrecer el mejor tratamiento. El conocimiento de la enfermedad es fundamental para establecer el diagnóstico oportuno, pues se trata de tumores con peor pronóstico que otras neoplasias infiltrantes de mama. El diagnóstico erróneo derivará en un tratamiento no óptimo para las pacientes y afectará enormemente su pronóstico. La cantidad limitada de casos publicados muestra diferentes resultados en cuanto al pronóstico, estadio y protocolo de tratamiento. No existen ensayos aleatorizados que comparen la eficacia de los distintos tratamientos, por lo que es necesario efectuar estudios adicionales relacionados con esta alteración, quizá por su baja incidencia y que, incluso, en 2003 no existía un criterio diagnóstico homogéneo.

REFERENCIAS

1. Chang ED, et al. Primary neuroendocrine tumor of the breast: imaging features. Korean J Radiol 2013;14(3):395. http://doi.org/10.3348/kjr.2013.14.3.395
2. Jeon CH, et al. Clinical and radiologic features of neuroendocrine breast carcinomas. J Ultrasound Med 2014;33(8):1511-8. http://doi.org/10.7863/ultra.33.8.1511.
3. Inno A, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. Oncologist 2016;21(1):28-32. http://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0309
4. Wang J, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. BMC Cancer 2014;14(1). http://doi.org/doi: 10.1186/1471-2407-14-147.
5. Rosen LE, et al. Neuroendocrine tumors of the breast. Arch Pathol Lab Med 2017;141(11):1577-81. http://doi.org/10.5858/arpa.2016-0364-RS.
6. Feyrter F, et al. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. Frankf Z Pathol 1963;73:24-39.
7. Odile David MB. Diffuse neuroendocrine differentiation in a morphologically composite mammary infiltrating ductal carcinoma: A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2003;127:4. http://doi.org/10.1043/0003-9985(2003)127<e131:DNDIAM>2.0.CO;2
8. Collado-Mesa F, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: report of 2 cases and literature review. Radiol Case Rep 2017;12(1):1-12. http://doi.org/10.1016/j.radcr.2016.12.001.
9. Park YM, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. Am J Roentgenol 2014;203(2):W221-30. http://doi.org/10.2214/AJR.13.10749.
10. Kelten Talu C, et al. Primary breast carcinomas with neuroendocrine features: Clinicopathological features and analysis of tumor growth patterns in 36 cases. Ann Diagn Pathol. 2018;34:122-30. http://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.03.010.
11. Angarita FA, et al. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2013;11(1):128. http://doi.org/10.1186/1477-7819-11-128.

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista Ginecología y Obstetricia de México. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2865