

TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE LA MAMA REVISIÓN DE CASOS

VILMA MUÑOZ, JOSÉ PRINCE, SILVIA RAMOS, RONALD CASTILLO, TOLENTINO DOS SANTOS, JOSÉ MORO, FELIPE SALDIVIA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

OBJETIVO: Describir los hallazgos clínicos patológicos de tumores neuroendocrinos primarios de mama en pacientes del Instituto durante el período 2000-2014. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, no experimental. Población representada por pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino de la mama. Se recolectaron datos a través de la historia clínica. **RESULTADOS:** La edad osciló entre 35 y 62 años, con una media de 44,6 años. Solo un paciente presentaba adenopatías palpables. El tamaño tumoral oscilaba entre 1 cm-9 cm. En la mamografía, se evidenció solo en el 33,3 % lesiones con características de malignidad. Ecográficamente, el 83 % describieron la lesión con características no sospechosas. Estudio de inmunohistoquímica reveló el 83 % receptor hormonal negativo y en el 100 % reportaron inmunomarcaje para EMA, sinaptofisina y cromogranina. El 33,3 % eran estadio IIIB, 33,3 % IIIC, 16 % IIIA, 16 % IIB. El 50 % fue tratado con mastectomía total oncológica, una parcial oncológica y dos se ausentaron del centro. Dos pacientes recibieron tratamiento radical completo, dos se ausentaron del centro, una tuvo progresión y una paciente no recibió tratamiento adyuvante. **CONCLUSIÓN:** Estos tumores son extremadamente raros y pueden presentarse como lesiones metastásicas o tumores primarios. Su incidencia es del 2 %-5 %. Su pronóstico no está claro aunque parece mejor que el de los tumores neuroendocrinos primarios de otras localizaciones y tienen bajo potencial agresivo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, neuroendocrino, inmunohistoquímica, cirugía, pronóstico.

SUMMARY

OBJECTIVE: In this work we describe the clinical pathological findings primary breast tumors neuroendocrine in patients viewed in the Oncology Institute during the period 2000-2014. **METHOD:** The study retrospective, not experimental. Population represented by patients diagnosed with neuroendocrine tumors of the breast. The samples are consisting of 6 patients. Data were collected through medical records. **RESULTS:** The age ranged from 35 to 62 years, mean 44.6 years. Only one patient had palpable lymph nodes. Tumor size ranged between 1 cm -9 cm. On mammography, it was evidenced only in 33.3 % of malignant lesions characteristics. Ultrasound, 83 % described the lesion with no suspicious characteristics. Immunohistochemistry study revealed 83 % negative hormone receptor and 100 % reported immunostaining for EMA, synaptophysin and chromogranin. 33.3 % state IIIB, IIIC 33.3 %, 16 %, IIIA, IIB 16 %. The 50 % were treated with total oncology mastectomy, one partial oncology mastectomy and two were absent from the center. Two patients received full radical treatment, two absences of the center, one had progression and one patient did not receive adjuvant treatment. **CONCLUSION:** There are extremely rare tumors and may occur as primary tumors or metastatic lesions. Its incidence is 2 %-5 %. His prognosis is unclear but it seems better than that of the primary neuroendocrine tumors in other locations and has low aggressive potential.

KEY WORDS: Cancer, breast, neuroendocrine, immunohistochemistry, surgery, prognosis

Recibido: 18/02/2016 Revisado:19/04/2016

Acceptado para publicación:12/08/2016

Correspondencia: Dra. Vilma Muñoz. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" Altos de

Bárbula, Pabellón Psiquiátrico Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Tel:04144147056. E-mail: vsmsusana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides de mama son extremadamente raros y pueden presentarse como lesiones metastásicas o tumores primarios. Derivan de las células neuroendocrinas, presentes en varias localizaciones del cuerpo, siendo más frecuentes los tumores encontrados en el tracto gastrointestinal y pulmonar ⁽¹⁾.

Los tumores neuroendocrinos primarios de la mama (TNPM) son neoplasias raras, con una incidencia del 2 %-5 % representando menos del 0,1 % de todos los cánceres de mama. Fueron incluidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clasificación de tumores de mama como tipo histológico específico en 2003, distinguiendo tres variantes: sólido, de célula pequeña y de célula grande. Son más frecuentes en mujeres de edad avanzada y se presentan como una lesión única y bien delimitada. Para su diagnóstico se requiere que más del 50 % de las células tumorales presente marcadores neuroendocrinos (inmunohistoquímica) y es necesario hacer el diagnóstico diferencial con las metástasis de un tumor neuroendocrino primario previo ⁽²⁾.

La escasa frecuencia de este tipo de tumores, así como las dificultades diagnósticas asociadas a sus peculiaridades histopatológicas, justifican una revisión y discusión de la literatura médica, motivo por el cual se propuso realizar una revisión de TNPM diagnosticados en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" durante el período 2000-2014.

Durante un período de 14 años, se han diagnosticado seis casos de TNPM en el Instituto. Se han revisado de modo retrospectivo los datos de estas seis pacientes, incluyendo la edad, manifestaciones clínicas e imaginológicas, la histopatología, estudio inmunohistoquímico, y la evolución.

RESULTADOS

La edad osciló entre 35 y 62 años, con una media de 44,6 años. Solo un paciente presentaba adenopatías palpables. El tamaño tumoral oscilaba entre 1 cm - 9 cm. En la mamografía, se evidenció solo en el 33,3 % lesiones con características de malignidad. Ecográficamente, en el 83 % describieron la lesión con características no sospechosas. Estudio de inmunohistoquímica reveló que el 83 % eran receptor hormonal negativo y el 100 % reportaron inmunomarcaje para EMA, sinaptofisina y cromogranina. El 33,3 % eran estadio IIB, 33,3 % IIIC, 16 % IIIA, 16 % IIB. El 50 % fue tratado con mastectomía total oncológica, una mastectomía parcial oncológica y dos pacientes se ausentaron del centro. Dos pacientes recibieron tratamiento radical completo, dos se ausentaron del centro, una paciente estadio IIB tuvo progresión ósea y a encéfalo y una paciente no recibió tratamiento adyuvante.

El seguimiento de estas pacientes fue un poco interrumpido porque: dos pacientes se ausentaron sin haber recibido ningún tipo de tratamiento en la institución (estadio IIIC y estadio IIB), la paciente que tuvo progresión ósea y a encéfalo (estadio IIB), falleció en el 2013, dos pacientes solo se mantuvieron en seguimiento durante dos años después de haber recibido tratamiento radical, hasta ese momento sin evidencia de progresión o recaída. Solo dos pacientes se han mantenido en control hasta la fecha, sin evidencia de recaída o progresión, habiendo recibido tratamiento radical, un estadio IIB con 6 años de intervalo libre de enfermedad y la segunda paciente estadio IIB, con 3 años de intervalo libre de enfermedad.

En el 100 % de las muestras el diagnóstico fue corroborado mediante estudio de inmunohistoquímica.

DISCUSIÓN

Fyerner y Hartmann son los primeros en 1963 en describir dos casos de pacientes con tumor carcinoide de la mama, siendo característico en su histología la presencia de nidos de células argirófilas, con capacidad de producir determinadas hormonas como la ACTH, epinefrina y otras, interpretándose la posibilidad de que se tratará más de una lesión metastásica que de verdaderas lesiones primarias de la mama. Duda que quedará aclarada por Vogler, quien describió y demostró la presencia argirófila en las células ductales normales, que en un primer momento se interpretaron como células mioepiteliales ⁽¹⁾.

Existen pocos casos descritos en la literatura por lo que su tratamiento no está claramente establecido aunque existe consenso en que deberían tratarse como tumores mamarios de riesgo. Su pronóstico no está claro aunque parece mejor que el de los tumores neuroendocrinos primarios de otras localizaciones y mejor que el de los primarios de otras localizaciones que hacen metástasis en la mama pareciendo depender este de los factores tradicionales como el tamaño tumoral, la ausencia de afectación ganglionar y la positividad de los receptores hormonales ⁽²⁾.

Los TNPM suponen menos del 1 % de todos, y la presentación metastásica menos del 2 %, siendo los tumores hematopoyéticos, melanomas malignos, carcinoma de pulmón, cáncer gástrico y renal, en orden de frecuencia los tumores que más metástasis originan. La importancia de diferenciar entre un tumor primario y metastático a mama radica en el distinto abordaje terapéutico ^(1,2).

Este tipo de tumores, son de bajo grado de agresividad, pudiendo ser ductales o lobulillares y presentan características histológicas de células de pequeño tamaño, con núcleos hipercromáticos, identificándose la presencia de gránulos citoplasmáticos, que pueden estar asociados o no

a niveles elevados de receptores de estrógenos y de progesterona, siendo lo más importante que por inmunohistoquímica estos gránulos suelen ser positivos para la enolasa neuronal específica, a cromogranina, somatostatina, gastrina, ACTH y péptido intestinal vaso-activo ⁽¹⁾.

Estas pacientes no presentan unas características clínicas definidas, porque es muy raro que presenten síntomas de enfermedad sistémica relacionada con la secreción hormonal, y el estudio radiológico no permite inferir que nos encontremos ante un tumor de estas características. Desde el punto de vista quirúrgico, el abordaje es distinto si se trata de una manifestación metastásica secundaria o de un tumor mamario primario ⁽¹⁾.

Los TNPM son raros, habiéndose descrito menos de 30 casos en la literatura ⁽³⁾. Suele afectar a mujeres con rangos de edad entre los 40 y 70 años, existiendo un pico de incidencia en las mayores de 60 años, como en el caso presentado. Desde el punto de vista biológico tienden a ser menos agresivos que el carcinoma ductal infiltrante convencional, siendo rara la afectación axilar, en el caso presentado no se encontró metástasis en ninguno de los 17 ganglios extraídos ⁽⁴⁾.

Clínicamente no suelen manifestarse con síntomas sistémicos de secreción hormonal, que están relacionados con la secreción de hormonas vaso-activas por el tumor, como ocurre en los carcinoides de otras localizaciones, tales como diarrea, broncoespasmo o rubor, sin embargo, la mayoría de las pacientes cursan la enfermedad, asintomáticas. Aunque se han descrito casos de desencadenamiento de crisis carcinoides durante la realización de procedimientos diagnósticos, como la punción o la mamografía ^(5,6).

La histogénesis de estos tumores es poco clara, porque la presencia de células neuroendocrinas en el tejido mamario normal no ha sido probada de manera concluyente. Algunos autores piensan que los tumores carcinoides que se originan

del tejido mamario, surgen porque las células tumorales son pluripotenciales y adquieren apariencia de tipo funcional y morfológico de carcinoide, quizás por depresión genética. Otros piensan que el tumor neuroendocrino o carcinoide de la mama, se origina a partir de las células neuroectodérmicas que han migrado del ducto mamario, similar a la migración que ocurre en otros sitios extra intestinales como lo son el bronquio y el cérvix uterino ⁽¹⁻⁵⁾.

Es difícil realizar el diagnóstico de un tumor carcinoide mamario mediante mamografía, ecografía, resonancia magnética (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC). En la mamografía suelen manifestarse como masas bien delimitadas, circunscritas que remedan a los fibroadenomas, quistes o ganglios intramamarios. Por ecografía, se presentan como nódulos hipoecóicos, con márgenes irregulares, con incremento de vascularización, refuerzo posterior y componente quístico ⁽¹⁾. Las pruebas de imagen para el diagnóstico de este tipo de tumores no son específicas, siendo necesario el estudio histológico de los mismos, mediante punción aspiración y/o biopsia con aguja gruesa ^(1,2). Hallazgo que coincide en nuestra revisión, porque en ninguno de los estudios de imagen de los pacientes evaluados, se evidenciaron hallazgos característicos que nos ayudaran a definir que estábamos ante un TNPM.

Respecto al tratamiento en este tipo de lesiones existe poca información en la literatura, pero es importante mencionar que el diagnóstico histológico de un carcinoide de la mama no contraindica un tratamiento preservador, siempre y cuando la paciente cumpla los criterios oncológicos para este procedimiento, algunos autores publican su experiencia de tres casos en los cuales se procedió a realizar cirugía preservadora de la mama ^(1,2).

Coincidiendo con una paciente en nuestra data que fue manejada quirúrgicamente mediante una mastectomía parcial oncológica (estadio III

A), posterior a tratamiento neoadyuvante, sin embargo, solo mantuvo el seguimiento durante dos años en nuestra institución, manteniéndose hasta la fecha sin evidencia de recaída.

Las pacientes con un TNPM, deben ser tratadas quirúrgicamente como un carcinoma invasor en función del tamaño y el estadio del mismo. Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía y la cirugía conservadora de mama, al igual que en los carcinomas invasores. Si la paciente es candidata a realizar biopsia selectiva del ganglio centinela se realizará dicho procedimiento. Si se tratara de un carcinoide metastásico, solo estaría indicada la tumorectomía, o tumorectomía múltiple en el caso de existir varias lesiones. La linfadenectomía axilar no estaría indicada en estos casos salvo que existiera una adenopatía palpable ipsilateral ⁽¹⁾.

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 ⁽¹⁻⁶⁾.

Los TNPM suponen menos del 1 % de todo, y la presentación metastásica menos del 2 %, la importancia de diferenciar entre un tumor primario y metastático a mama radica en el distinto abordaje terapéutico. Las pacientes con un TNPM, deben ser tratadas quirúrgicamente como un carcinoma invasor en función del tamaño y el estadio del mismo. Este tipo de tumores, son de bajo grado de agresividad, y su pronóstico, depende de los factores tradicionales, como el tamaño tumoral, la ausencia de afectación ganglionar y los positividad de los receptores hormonales.

REFERENCIAS

1. Lu CS, Huang SH, Ho CL, Chen JH, Chao TY. Primary neuroendocrine tumor of the breast. JBUON. 2014;19(2):419-429.

2. Barra V, Eguía L, Suero C, Santamarta SJ, Fernández Rodríguez L, Chana Abadet, et al. Carcinoma neuroendocrino primario de mama: rara neoplasia. A propósito de un caso. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):898.
3. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: A clinic pathologic and immunohistochemically study of nine patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1231-1238.
4. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg.* 2006;191(6):799-805.
5. Ozgen A, Demirkazik FB, Arat A, Arat AR. Carcinoid crisis provoked by mammographic compression of metastatic carcinoid tumors of the breast. *Clin Radiol.* 2001;56(3):250-251.
6. Delektorskaia VV, Ermilova VD, Smirnov AV, Nechushkin MI, Parokonnaia AA. Breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Arkh Patol.* 1997;59(2):53-57.