





# Carcinoma neuroendocrino primario de la glándula mamaria, reporte de caso y revisión de la literatura

Primary neuroendocrine carcinoma of the mammary gland, hormone receptor positive with high histological grade differentiation. Case report and review of the literature.

» Carlos Eduardo Bonilla-González MD Esp 1,2\*   
» July Andrea Russi-Noguera MD Esp 3   
» Carolina Gómez MD Esp 4   
» Miller Lasso MD Esp 4 

<sup>1</sup> Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá-Colombia.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología - Universidad El Bosque, Bogotá-Colombia.

<sup>3</sup> Centro Javeriano de Oncología Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá-Colombia.

<sup>4</sup> Universidad de La Sabana, Chía-Colombia.

Recibido el 16 de diciembre de 2019; Aceptado el 15 de abril de 2020

## Resumen

El carcinoma neuroendocrino primario de la glándula mamaria pertenece al grupo de tumores neuroendocrinos de la mama. Dada su baja incidencia, la mayor parte de la literatura se basa en series de casos, por lo tanto, su comportamiento biológico y pronóstico muestra resultados divergentes. Su característica principal es el hallazgo histopatológico de la expresión dual en el tumor de marcadores epiteliales y neuroendocrinos en mayor o menor grado que, en algunos casos, inclusive pueden coexistir en la misma célula. Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de la mama, con una revisión de la literatura sobre las características clínicas y opciones de manejo.

**Palabras clave:** Carcinoma neuroendocrino; neoplasias de la mama; tipo histológico; cromogranina A; Sinaptofisina.

## Abstract

Primary breast neuroendocrine carcinoma is a rare subtype of breast neuroendocrine tumors. Given the low incidence of this disease, most published articles in the literature are case series, therefore, the results regarding the biologic behaviour and prognosis are divergent. The main characteristic of this group of tumors is the histopathological expression of both epithelial and endocrine immunohistochemical markers to a greater or lesser degree, which in some cases can even coexist in the same cell. Hereby we present the case of a female patient with a breast neuroendocrine carcinoma, with a revision of clinical features and treatment options.

**Keywords:** Neuroendocrine carcinoma; breast neoplasms; histologic type, chromogranin A, synaptophysin.

\* **Autor para correspondencia:** July Andrea Russi Noguera. Médica, Internista, Oncología Clínica, Máster en Biología Molecular del Cáncer. Docente ad Honorem Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. **Correo electrónico:** andrearussinoguera@gmail.com  
Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.113>  
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Artículo en Acceso Abierto. Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introducción

El carcinoma neuroendocrino primario de la mama (CNEM), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pertenece al grupo de carcinoma con diferenciación neuroendocrina y es un subtipo raro, siendo menos del 1 % de los tumores infiltrantes de mama<sup>1</sup>. Se caracteriza por la expresión dual de citoqueratinas, asociada a marcadores neuroendocrinos, también puede haber diferenciación exocrina dada por la producción de mucina, presencia de receptores hormonales de estrógeno y progestágenos y, en menor frecuencia, carcinoma ductal in situ<sup>1,2</sup>.

## Caso Clínico

Mujer en la octava década de la vida, con antecedente de hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 43 % por ecocardiograma transtorácico, quien consultó al Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá - Colombia), por presencia de una masa en la mama derecha de tres meses de aparición.

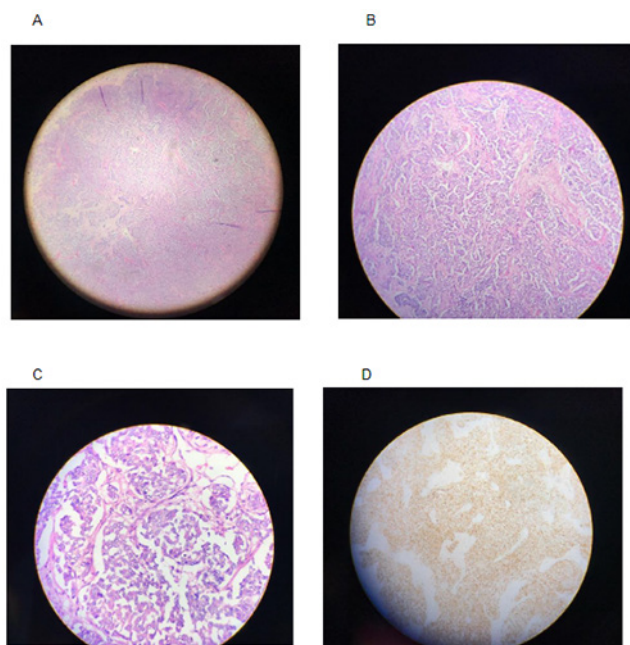
La ecografía mamaria mostró una masa sólida de localización retroareolar de 46 x 42 x 43 mm, con compromiso inflamatorio de la piel, conglomerado ganglionar axilar ipsilateral y adenopatías sospechosas en axila contralateral. En los estudios tomográficos y la gammagrafía ósea corporal total no se evidenció ningún hallazgo sospechoso de malignidad. La biopsia de la masa mamaria reportó carcinoma compatible con tipo sólido-papilar, con componente neuroendocrino, con positividad para GATA3, E-cadherina, cromogranina y sinaptofisina, pérdida de mioepiteliales P63, CK5/6 y AML, con 5 mitosis por 10 campos de alto poder (PHH-3), receptor de estrógenos y progestágenos positivos en el 100 %, sin sobreexpresión de HER2, y un índice de proliferación celular Ki67 del 15%. Se clasificó como estadio IV cT4bN2M1 según criterios de la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), con afectación de la piel que excede los límites de la mama y axila contralateral.

En junta médica multidisciplinaria se definió, en acuerdo con la paciente, inicio de terapia de bloqueo hormonal con inhibidor de aromatasas Anastrozol 1 mg al día. Posterior a once meses de manejo hubo aumento del tamaño tumoral y del conglomerado axilar, razón por la que se decidió ofrecer monoterapia con paclitaxel del cual recibió cuatro ciclos con adecuada tolerancia, aunque con hallazgos por resonancia cardíaca de edema miocárdico sugestivo de miocarditis asintomática cardiovascular. El reporte de biopsia axilar izquierda, que demoró por dificultades administrativas, fue negativo para compromiso axilar sin poderse descartar este hallazgo como secundario a respuesta al tratamiento recibido hasta el momento. Se propuso manejo quirúrgico, sin embargo, la paciente rechazó el procedimiento. Se indicó entonces, cambio de inhibidor de aromatasas a exemestane, con signos de progresión locorregional, descartando enfermedad distante, mediante tomografía computarizada.

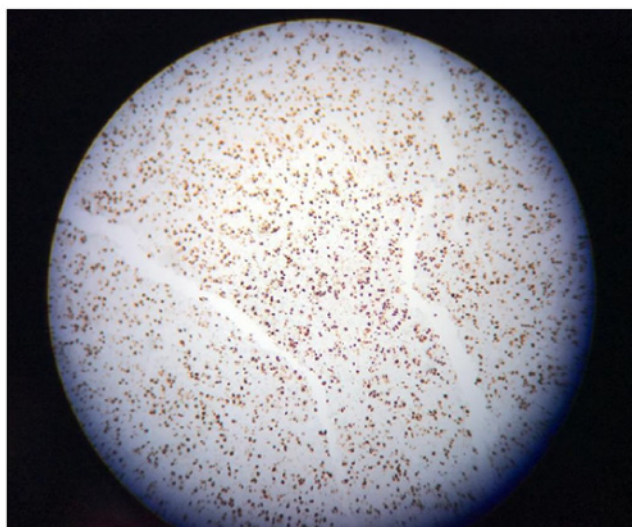
Posterior a la aceptación de la paciente, fue llevada a mastectomía radical modificada con intención higiénico-paliativa, con patología quirúrgica que reportó carcinoma neuroendocrino de célula pequeña de alto grado, tamaño tumoral 13 x 8.6 cm, con necrosis extensa y porcentaje de tumor residual mayor al 90%, bordes de sección libres de lesión, estado nodal pN2 con conglomerado ganglionar de 10.5 cm y doce ganglios linfáticos de 1.2 cm de dimensión mayor, uno de ellos con extensión extranodal de hasta 1 mm, de un total de diecinueve ganglios linfáticos evaluados. Inmunohistoquímica con positividad para receptores de estrógenos en el 90 % de las células tumorales, receptores de progesterona negativos, sin sobreexpresión de HER-2 (score 0), índice de proliferación celular ki-67 70 %, GATA -3, cromogranina, sinaptofisina y CD56 positivos, 34BE12 y CK5/6 negativos. (Figuras 1 y 2).

Se presentó el caso en junta institucional de oncología, considerándose que por las características de la neoplasia que le confieren alto riesgo de recaída, tendría indicación de quimioterapia adyuvante, sin embargo, teniendo en cuenta las comorbilidades, el estado funcional limítrofe y la edad, los riesgos de la quimioterapia superan el potencial benéfico y por tanto

se decidió brindar adyuvancia con radioterapia y terapia de bloqueo hormonal con inhibidor de aromatasa.



**Figura 1.** A. Coloración de hematoxilina-eosina (H-E) de tumor en pieza quirúrgica, 4X.  
B. Coloración H-E de tumor en pieza quirúrgica, 10X.  
C. Coloración H-E de tumor en pieza quirúrgica, 40X.  
D. Coloración para Sinaptofisina en pieza quirúrgica, 10X.



**Figura 2.** Índice de proliferación Ki67 en pieza quirúrgica 10X.

## Discusión

El término carcinoma neuroendocrino de la mama fue sugerido por primera vez por Sapino y cols. en el año 2002<sup>3</sup> a través de una carta al editor de *Histopathology* refiriéndose a un caso de Miremedi y cols.<sup>4</sup> con el que planteó criterios para la definición de un carcinoma endocrino de

la mama, posterior a lo cual se incluyó en la clasificación de la OMS de 2003.<sup>5</sup>

## Presentación clínica

Puede presentarse en un amplio rango de edad, siendo más frecuente en la séptima década de la vida<sup>6,7</sup>; no hay una característica clínica o semiológica distintiva de otros tumores de mama, por lo que puede ser fácilmente confundible en imágenes con una lesión benigna por sus hallazgos en mamografía como una masa de alta densidad, redonda, ovalada o lobular, o en ultrasonografía donde se presenta como una masa hipoeoica irregular de bordes mal definidos, con o sin sombra acústica posterior<sup>8</sup>. En resonancia magnética se distingue una masa irregular de bordes irregulares, con un patrón de realce interno heterogéneo<sup>9</sup>.

Es de resaltar que hasta dos tercios de las biopsias iniciales se pueden confundir con otra histología, confirmándose finalmente en la pieza quirúrgica. La dificultad a la evaluación microscópica está dada por el gran parecido que presenta con tumores neuroendocrinos del pulmón y gastrointestinales<sup>2,10</sup> y por la variabilidad de la expresión de los marcadores neuroendocrinos<sup>11</sup>.

## Hallazgos patológicos

El principal hallazgo es la expresión de citoqueratinas asociada en mayor o menor grado a marcadores neuroendocrinos con una relación estrecha, inclusive coexistiendo en la misma célula tumoral en algunos subtipos como en el caso del tumor anficrino<sup>12</sup>. Esta característica marca el diagnóstico diferencial con otros tumores como el tumor de colisión, en el que células tumorales de diferentes histologías están presentes en un solo tumor. La cromogranina A o B y la sinaptofisina son los marcadores neuroendocrinos más sensibles y específicos. Puede haber diferenciación exocrina dada por la producción de mucina, presencia de receptores hormonales de estrógeno y progestágenos, y en menor frecuencia carcinoma ductal in situ<sup>1,2,10</sup>, la presencia de carcinoma ductal in situ en ausencia de masas en otros órganos evalua-

dos por imágenes, es un orientador clave del origen primario en la mama <sup>13</sup>.

Por su baja frecuencia se ha considerado que los grados histológicos sean homologados a lo observado en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos siendo la referencia, la clasificación de la OMS del 2010 en asociación con la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.

Esta se basa en el conteo de mitosis en 10 campos de alto poder y la cuantificación del índice de proliferación celular Ki-67 por inmunohistoquímica, si existe discrepancia entre estos dos parámetros, se sugiere tomar la variable más alta para establecer el grado histológico <sup>5</sup>.

El grado de diferenciación es el factor pronóstico más relevante en lo descrito, siendo a mayor grado, peor pronóstico. El contenido de mucina alto y la presencia de diferenciación apocrina predicen teóricamente un mejor pronóstico <sup>14,15</sup>.

Es posible que por la falta de homogeneidad entre las clasificaciones y entre los casos publicados, exista tanta incongruencia en la literatura sobre el comportamiento molecular, fenotipo biológico y pronóstico de esta enfermedad. Los estudios genéticos a la fecha favorecen un fenotipo luminal, que puede explicar la positividad para receptores hormonales <sup>16</sup>, lo cual provee al tumor un comportamiento teóricamente menos agresivo <sup>17</sup>. Sin embargo, las pocas series de caso publicadas difieren en el pronóstico y comportamiento de esta enfermedad, siendo en una mayor proporción de gran tamaño, de alto grado histológico, estadios clínicos avanzados y con sobrevidas globales más cortas <sup>14,18</sup>.

Una serie de casos que realizó un análisis morfológico, inmunofenotípico y molecular de 47 carcinomas neuroendocrinos de mama encontró que todos los tumores fueron receptor de estrógeno positivo, 89 % receptor de progesterona positivo, GATA3 en un 98 %, con una distribución similar de luminal A (52 %) y luminal B (48 %); aproximadamente la mitad de los casos (48 %) mostraron un alto riesgo de recurrencia en pruebas <sup>19</sup>.

## Tratamiento

Respecto al tratamiento sistémico, no exis-

te una terapia específica hasta el momento y los protocolos se extrapolan en algunas series del manejo para carcinoma epitelial infiltrante de mama, y en otras del manejo de carcinomas neuroendocrinos <sup>20</sup>. Los regímenes basados en antraciclinas y taxanos representan los más frecuentemente administrados en el contexto de neoadyuvancia y adyuvancia, así como en enfermedad metastásica. Las combinaciones de componentes de platino y etopósido han sido ampliamente utilizadas, especialmente en los tumores con histología de célula pequeña o aquellos con un alto índice de proliferación celular <sup>21</sup>. Al respecto, una revisión de 83 casos de carcinoma neuroendocrino primario de la mama, con datos completos sobre terapia en 39 de estos, informa que 28 recibieron alguna quimioterapia neoadyuvante o adyuvante y los regímenes utilizados incluían fluoracilo, epirrubicina y ciclofosfamida seguido de docetaxel; etopósido con carboplatino o cisplatino; cisplatino con irinotecan; adriamicina con citoxan o cisplatino; paclitaxel en monoterapia; y ciclofosfamida con metotrexato y fluoracilo. De estos, el más frecuentemente utilizado fue el cisplatino y etoposido, seguido de paclitaxel y carboplatino <sup>7</sup>.

Otra serie de seis pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino primario de la mama que fueron llevadas a manejo quirúrgico con mastectomía radical modificada, dieron tratamiento adyuvante con quimioterapia según el índice Ki67, de acuerdo al algoritmo desarrollado inicialmente para tumores neuroendocrinos gastrointestinales, aquellos que tuvieran un Ki67 menor a 15 % recibieron un régimen basado en antraciclinas (n=3), y los que tenían un Ki67 mayor de 15 % un régimen basado en platino (n=2), se dio terapia de bloqueo hormonal en 4 casos (67%) con tamoxifeno o anastrozol <sup>22</sup>.

Existe menos evidencia de dichas terapias en el estadio metastásico. Un reporte de caso de una paciente tratada con inhibidor de aromataasa, reveló una disminución de la carga tumoral en tomografía por emisión de positrones y descenso de marcadores tumorales a los 24 meses <sup>23</sup>. La terapia radionucleídica de receptores peptídicos <sup>90</sup>Yttrium y el <sup>177</sup>Lutetium a través de un agente quelante bifuncional, ha reportado

tener actividad para los carcinomas neuroendocrinos de mama que expresan somatostatina <sup>24</sup>.

## Conclusiones

El caso presentado muestra que los tumores neuroendocrinos son un grupo de tumores de alta complejidad diagnóstica y terapéutica, logrando su mejor caracterización en la pieza quirúrgica, en la cual se confirmó expresión de citoqueratinas asociada a marcadores neuroendocrinos, un alto grado de diferenciación y un índice de proliferación celular Ki67 del 70%, mucho más alto al predicho en la muestra de biopsia.

Con base en la revisión de la literatura, se consideró para este caso que el alto grado de diferenciación se pudo asociar al mal pronóstico y progresión presentada, sin respuesta a la terapia de bloqueo hormonal pese a contar con expresión de receptores de estrógeno en más del 90 % de la población celular tumoral.

Con los datos de desenlaces publicados en algunas series de casos a la fecha con diferentes esquemas de tratamiento mencionados, no se puede concluir que exista una terapia específica que haya demostrado superioridad.

Se requieren más estudios a futuro con un mayor número de pacientes, sin embargo, la aproximación terapéutica de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos homologando el tratamiento de lo observado en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es una opción válida que permite establecer una estrategia de manejo.

- **Agradecimientos:** Fotos de microscopía cedidas con autorización del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá - Colombia.
- **Aspectos Éticos:** Se cumplieron las normas de ética en investigación vigentes. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, este estudio se encuentra en la clasificación sin riesgo, dado que se empleó un método en el cual la información fue obtenida de fuentes secundarias (revisión de historias clínicas) y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada

de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales del individuo que participó en el estudio.

- **Fuente de Financiación:** Los autores no reportan fuente de financiación institucional para el estudio.
- **Conflictos de Interés:** Los autores manifiestan no presentar ningún conflicto de interés para la realización del estudio y la publicación.

## Referencias

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, Volume 4. Lyon, France. IARC, No 4. IPress.2012.
2. Bosotenau M, Bosotenau C, Deacu M, Aschie M. Morphological and immunohistochemical characteristics of a gastric amphicrine tumor: differential diagnosis considerations. Rom J Morphol Embryol. 2011;52(1) Suppl:485-8. PMID: 21424098
3. Sapino A, Bussolati G. Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance? Histopathology [Internet].2002;40:211-214. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01327.x>
4. Miramedi A, Pinder SE, Lee AHS et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology [Internet]. 2002;40: 215±222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01336.x>
5. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series, 4, 3rd edition. Lyon, France: IARC Press; 2003.
6. Wang J, Wei B, Albarracín CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database, BMC Cancer [Internet]. 2014;14: 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-147>
7. 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. World J Surg Oncol [Internet].2013;11:128. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1477-7819-11-128>
8. Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustun EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. Eur Radiol [In-

- ternet]. 2003;13:788–793. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1567-z>
9. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2014; 203: W221–W230. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.10749>
  10. Righi L, Sapino A, Marchio C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2010;27:69–76. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2009.12.003>
  11. Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 1991;16(1):27–30. [https://doi.org/10.1016/0968-0004\(91\)90012-k](https://doi.org/10.1016/0968-0004(91)90012-k)
  12. Silva-Barbosa C, Alzate-Meza M, Messa-Botero O, Chinchilla-Olaya S, Romero-Rojas A. Carcinoma anficrino de glándula mamaria. Reporte de un caso inusual. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2015;19(3):173–179. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcan.2015.04.006>
  13. Alkaied H, Harris K, Azab B, Dai Q: Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far? *Med Oncol* [Internet]. 2012; 29:2613–2618. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0222-z>
  14. [14] Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Ggliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* [Internet]. 2001;14:768–776. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880387>
  15. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999;17:1442–1448. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.5.1442>
  16. Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, Kreike B, Halfwerk H, Reis-Filho JS. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* [Internet]. 2009;22(11):1401–1414. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.112>
  17. Van Krimpen C, Elferink A, Broodman CA, Hop WC, Pronk A, Menke M. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study. *Breast*. [Internet] 2004;13(4):329–33. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2003.11.008>
  18. Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2010;116(19):4463–73. <https://doi.org/10.1002/cncr.25352>
  19. Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M, Fuhrmann, Claire B, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Modern Pathology* [Internet]. 2018;31,68–82. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.107>
  20. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohey C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008; 26:3063–3072. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377>
  21. Inno A, Bogina G, Turazza M, Bortesi L, Duranti S, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: Current Evidence and Future Perspectives. *The Oncologist* [Internet]. 2016;21:1–5. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0309>
  22. Yildirim Y, Elagoz S, Koyuncu A, Aydin C, Karadayi K. Management of neuroendocrine carcinomas of the breast: A rare entity. *Oncology Letters* [Internet]. 2011;2: 887–890. <https://dx.doi.org/10.3892%2Fol.2011.320>
  23. Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective Role of Hormonal Therapy in Metastatic Primary Neuroendocrine Breast Carcinoma. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2011;11(5):342–5. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.02.006>
  24. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Breast Care (Basel)* [Internet]. 2012;7: 408–410. <https://doi.org/10.1159/000343612>