

TUMOR CARCINOIDE DE MAMA

Comunicación de dos casos clínicos

Eq. Tte. Cnel. (M) Carlos Garbino
Tte. 1º (M) Robinson Rodríguez
Tte. 2º (M) Susana González
Tte. 2º (M) Matilde Gericke

Servicio de Hematología Especializada del H.C.FF.AA.

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: *Tumor carcinoide de mama, neoplasia neuroendócrina.*

El tumor carcinoide de mama es una entidad rara, infrecuente, cuya descripción clínica fue realizada por Cubilla y Woodruff en 1977. Su correcta interpretación histogénica es aún motivo de análisis, al igual que su tratamiento.

Los autores comunican dos casos clínicos de pacientes portadoras de tumores carcinoides de mama, detallando la presentación clínica, histología y tratamiento.

SUMMARY

KEYWORDS: *Breast carcinoid, neuroendocrine neoplasia.*

The breast carcinoid tumour is an infrequent entity, who was clinically described by Cubilla and Woodruff in 1977. Its correct histogenetic interpretation and the adequate treatment are still controversial.

The authors present two cases in patients with breast carcinoid tumours, describing clinical features, histology and treatment.

I. INTRODUCCION

Los tumores carcinoides pueden desarrollarse en cualquier parte del organismo, donde existan células neuroendócrinas o células llamadas del sistema Aminas precursoras de síntesis y descarboxilación (A.P.U.D.) (1). Estas células se consideran actualmente derivadas del endodermo, las cuales derivarían de una "stem cell", que tendría la capacidad de diferenciarse en ambas líneas: epitelial y endócrina (2).

Esta diferenciación dual se expresa también, en el desarrollo de las neoplasias resultando tanto en carcinomas, en carcinomas con focos de diferenciación neuroendócrina (tumores mixtos), o en carcinoides (3-8).

Los tumores carcinoides son más frecuentes en el tracto gastrointestinal; han sido también descritos a nivel de pulmón, laringe, testículo, ovario, cuello uterino, próstata, vesícula biliar, páncreas y timo (4-9).

El tumor carcinoide de mama fue descrito por primera vez por Cubilla y Woodruff en 1977 (10). Varios investigadores han descrito tumores carcinoides o neoplasias neuroendócrinas de mama (11-17), aunque la existencia de verdaderos tumores carcinoides de mama es discutida.

Pearse aceptó los carcinoides primarios de mama como una entidad verdadera (18), con la evidencia suministrada por Cubilla y Woodruff a propósito de ocho casos, por las características histológicas típicas, la presencia de células argirófilas conteniendo núcleos densos y gránulos neurosecretorios citoplasmáticos (10).

Esta opinión fue compartida por Cross y colaboradores (15). Por el contrario, estos neoplasmas han sido considerados por otros investigadores como una variante del carcinoma común de mama, en el cual los componentes epitelial y neuroendócrino son derivados de algunas "stem cells" precursoras en el epitelio de los ductos o glándulas (13-17).

Recientemente se han comunicado algunos casos de tumores mamarios con una arquitectura citonuclear sugestiva de carcinoide por microscopía, al lado de áreas con un patrón típico de carcinoma ductal infiltrante, lobular o tubular; éstos fueron estudiados con técnicas inmunohistoquímicas y tinción con plata y cuando fue posible con microscopía electrónica, en un esfuerzo para confirmar su naturaleza neuroendócrina.

En el año 1994 en el marco del III Congreso Uruguayo de Oncología, comunicamos nuestro primer caso de tumor carcinoide mucosecretante (19).

II. CASOS CLINICOS

1. Caso Nº 1:

Paciente de sexo femenino, de 68 años de edad, raza blanca, sin antecedentes personales ni familiares a destacar. Como antecedente gineco-obstétrico se destaca que es multigesta, lactancias prolongadas. No ingesta de anticonceptivos orales ni otros tratamientos hormonales.

Consulta por una tumoración de mama derecha, detectada por autoexamen seis meses antes; no constató aumento de tamaño, secreción por el pezón ni cambios a nivel locoregional. No repercusión general.

Al examen físico es una paciente con buen estado general, piel y mucosas normocoloreadas. Mama izquierda normal. A nivel de mama derecha presenta un nódulo redondeado de 5 cm de diámetro, en la mitad externa, cabalgando sobre el cuadrante superior e inferior, duro, indoloro, no adherido a piel. No presenta adenopatías a nivel axilar. Resto del examen normal.

La mamografía mostró un nódulo de 5 cm de diámetro a nivel de mama derecha, con aspecto de adenocarcinoma.

La punción citológica fue positiva para carcinoma de mama.

Los estudios de valoración general, así como la radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales.

Se realizó una mastectomía radical modificada tipo Madden con vaciamiento axilar.

La anatomía patológica informó un tumor de 25 x 25 mm de diámetro. Se diagnosticó un tumor carcinoide mucosecretante, con bordes circunscriptos y un pequeño sector de aspecto infiltrante, con bajo índice mitótico, grado nuclear I-II, grado histológico III (similar a la variedad B de Soga y Tazawa del tubo digestivo), con mínima necrosis, sin exudado inmune, sin embolizaciones linfático-vasculares ni compromiso del pezón. Ocho ganglios axilares disecados estaban libres de metástasis.

Las técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica fueron positivas para Kuruchian-Schenk, Grimelius y Proteína S-100. El tumor estaba inmerso en lagos de mucina, PAS y Alcian Blue positivo. No se realizó estudio de microscopía electrónica.

Se solicitó dosificación de Ácido 5 hidroxil indol acético en orina de 24 horas, un metabolito de la serotonina, utilizado como marcador, útil en el monitoreo del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (20); la dosificación inicial fue de 17,6 mg/ 24 horas, sabiendo que el valor normal es inferior a 9 mg, aunque existen falsos positivos.

La estadificación sistémica fue negativa y entonces consideramos como un estadio pT2N0M0: estadio IIA.

Dado que se trataba de un tumor carcinoide, sin ganglios axilares comprometidos y sin otros elementos de riesgo se decidió no hacer tratamiento adyuvante. Se han hecho controles clínicos cada tres meses al inicio y la paciente ha permanecido sin recaída, luego de cuatro años de la mastectomía.

2. Caso Nº 2:

Paciente de sexo femenino, de 59 años, raza blanca, sin antecedentes familiares a destacar. Con antecedentes personales de ser portadora de nódulo tiroideo desde hace aproximadamente 10 años, siendo la punción negativa para células malignas.

Antecedentes gineco-obstétricos: menarca a los 12 años, menopausia a los 53 años, nuligesta.

Consulta por una tumoración a nivel de mama derecha, de cuatro años de evolución, de lento crecimiento, de 40 x 40 mm, que abarca los cuadrantes inferiores, no adherida a planos superficiales ni profundos. Niega elementos fluxivos y secreción por el pezón.

Al examen físico, paciente con buen estado general, piel y mucosas normocoloreadas. A nivel de cuello se palpa nódulo tiroideo de 10 x 10 mm de diámetro, móvil, a nivel del istmo. Mama izquierda normal. Mama derecha, nódulo a nivel de cuadrantes inferiores de 40 x 40 mm de diámetro, aumento de temperatura a ese nivel, no adherida a planos superficiales ni profundos. No se palpan adenopatías a nivel axilar. Resto del examen normal.

La mamografía en el sector inferior de la mama derecha, mostró un nódulo infiltrante de 3 cms de diámetro, con las características de un adenocarcinoma. Microcalcificaciones benignas bilaterales.

La punción citológica fue positiva para células malignas, compatible con un adenocarcinoma.

La valoración general, así como la estadificación con radiografía de tórax, ecografía de abdomen y centellograma óseo fueron normales. La dosificación de ácido 5 hidroxil indol acético en orina de 24 horas fue normal.

Se realizó mastectomía radical modificada tipo Madden con disección axilar hasta el tercer nivel, constatándose ganglios linfáticos microscópicamente metastásicos hasta el segundo nivel.

La biopsia extemporánea informó un tumor de 25 x 20 x 30 mm de diámetros, que dista 5 mm del plano de resección profunda y 8 mm de la piel. La lesión es firme, pétreo, mal circunscripta con áreas de aspecto cribiforme. Microscopía: caracteres de un carcinoma ductal infiltrante con intensa reacción desmoplásica del estroma.

El informe definitivo de anatomía patológica fue de formación tumoral de 35 x 20 x 30 mm de diámetros, que dista 15 mm del margen de resección posterior y llegando a contactar con la piel. El resto de la masa presenta áreas blanquecinas, firmes con aspecto de fibroadenosis.

Se disecaron 11 ganglios, el menor de 10 x 4 mm y el mayor de 25 x 15 mm y un conglomerado ganglionar de 30 x 30 mm. Se hacen técnicas especiales.

Conclusión histopatológica: presencia de un carcinoide moderadamente diferenciado, Kuruchian-Schenk y enolasa neuronal específica positiva. Margen de crecimiento infiltrante. Ausencia de invasión de la piel y del plano profundo. Grado nuclear II, grado histológico III, bajo índice mitótico, sin exudados

inmunes. En el resto de la mama foco de fibroadenosis diseminada.

Metástasis en 4/11 ganglios disecados en forma de macrometástasis. Resto de los ganglios con escasa reactividad. El ganglio del tercer nivel sin metástasis.

En suma se estadificó como carcinoma de mama pT2N2M0, estadio IIIA.

Por tratarse de un neoplasma de mama estadio III, con elementos de riesgo de recaída sistémica, como ser 4 ganglios metastásicos y el tamaño tumoral, se decide realizar tratamiento adyuvante en base a FEC 5 Fluorouracilo, 4 Epi-adriamicina y ciclofosfamida, seis ciclos cada 21 días. Posteriormente dado el tamaño tumoral y contactar con la piel se realizó radioterapia (RT) complementaria sobre la logia mamaria y regiones ganglionares satélites.

Esta paciente presentó una recaída a nivel pulmonar múltiple y a nivel óseo a los 22 meses de la mastectomía, siendo tratada con quimioterapia de segunda línea en base a taxanos, recibiendo dos ciclos con mala tolerancia y abandono del tratamiento por parte de la paciente. Fallece al año de la recidiva, por progresión lesional.

III. DISCUSION

Investigaciones recientes hablan a favor de la existencia de una "stem cell" a nivel local epitelial, capaz de diferenciarse tanto hacia la línea epitelial, tipo adenocarcinoma como hacia la línea neuroendócrina, dando lugar, más frecuentemente a los tumores carcinoides de mama.

Los tumores mixtos formados por adenocarcinomas y áreas de tumor carcinoide han sido diagnosticados con una frecuencia creciente en el tracto gastrointestinal (21) y más recientemente a nivel de la mama (2), gracias a las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, a las técnicas de tinción con plata y a la microscopía electrónica, mostrando los típicos gránulos neurosecretorios a nivel citoplasmático.

La enolasa neuronal específica (NSE) y la cromogranina A, son considerados marcadores específicos de las células normales y neoplásicas del sistema neuroendócrino difuso (9, 22), con la NSE localizada en el citoplasma y la cromogranina A presente en los gránulos neurosecretorios y usualmente asociada con argirofilia (23).

Papotti y colaboradores (24) consideran que el uso de la anticromogranina y antisinaptofisina son los métodos inmunohistoquímicos más sensibles.

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico de los tumores carcinoides son las de Grimelius, Kuruchian-Schenk, NSE y proteína S-100.

Los tumores carcinoides en etapa de diseminación, han sido tratados en base a quimioterapia en diversas combinaciones con (5 Fluorouracilo, Estreptozocina, Ciclofosfamida, Adriamicina y Cisplatino; siendo el 5 Fluorouracilo y la Adriamicina las drogas más activas (25).

El tratamiento de los tumores carcinoides de mama, tanto en estadios locales como en etapa avanzada, es motivo de controversia; pero la mayoría de los autores, a la luz de los pocos casos clínicos descritos, opinan que no debería diferir del tratamiento realizado para otro tipo histológico de carcinoma de mama (2); cuando está indicado el tratamiento sistémico, debería hacerse en base a quimioterapia, pues la hormonoterapia no aportaría beneficios en el tratamiento.

Estos dos casos clínicos aquí comunicados, están integrados por un tumor carcinoide mucosecretante o carcinoma mixto y un tumor carcinoide puro.

En el primer caso, la histología demostró la existencia de un tumor carcinoide mucosecretante, grado histológico III, donde las técnicas de Kuruchian-Schenk, Grimelius y proteína S-100 confirmaron el componente neuroendócrino y las técnicas de Alcian Blue y PAS confirmaron el componente mucosecretante. Dado que la estadificación de este tumor fue de un Estadio IIA, sin ganglios metastásicos y sin otros elementos de riesgo para su diseminación sistémica o local, no se efectuó tratamiento adyuvante, habiéndose mantenido la paciente libre de enfermedad luego de un seguimiento de 48 meses.

En el segundo caso, si bien la biopsia extemporánea fue informada como un carcinoma ductal infiltrante, el estudio histológico definitivo, así como las técnicas de inmunohistoquímica realizadas, tipo Kuruchian-Schenk y NSE, pusieron en evidencia un tumor carcinoide de mama moderadamente diferenciado, de 35 x 30 mm, que llegaba a contactar con la piel y el compromiso de cuatro de los once ganglios axilares disecados, por lo cual, dado los elementos de riesgo para recaída tanto sistémica como local, se efectuó tratamiento adyuvante sistémico de quimioterapia tipo FEC (5 fluorouracilo 500 mg/m² i/v días 1 y 8, 4 epiadriamicina 70 mg/m² i/v día 1 y ciclofosfamida 500 mg/m² i/v día 1) , 6 ciclos; drogas estas habituales en el tratamiento de los neoplasmas de mama y por otro lado que han mostrado ser efectivas en el tratamiento de tumores carcinoides de otras localizaciones. Cabe destacar que la adyuvancia comenzó con mucho retardo y la secuencia de los diferentes ciclos de quimioterapia fue muy irregular, por mal cumplimiento de la paciente.

Completada la quimioterapia se efectuó telecobaltoterapia complementaria a dosis habitual, sobre la logia mamaria y regiones ganglionares satélites a efectos de un mejor control local de la enfermedad. No presentó toxicidad importante al tratamiento oncoespecífico.

La paciente siguió libre de enfermedad hasta pasados 22 meses de la cirugía inicial, donde se constató una recaída a nivel pulmonar bilateral y óseo.

En esta oportunidad fue tratada con quimioterapia en base a Paclitaxel, recibiendo dos ciclos con mala tolerancia y no pudiéndose evaluar la respuesta por abandono del tratamiento. Fallece al año de la recidiva por progresión lesional.

IV. BIBLIOGRAFIA

- (1) PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic and physiologic of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; 17: 303.
- (2) VAN LAARHOUE HA, GRATAMA S, WERELDSMA JC. Neuroendocrine carcinoid tumours of the breast. A variant of carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Surg Oncol* 1991; 46: 125-132.
- (3) AZUMI N, SHIBUYA H, ISHIKURA M. Primary Prostatic carcinoid tumor with intracytoplasmic prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen. *An J Surg Pathol* 1984; 8: 545-551.
- (4) DELELLIS RA, DAYAL Y, WOLFE HJ. Carcinoid tumors. Changing concepts and new perspectives. Editorial. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 295-301.
- (5) WILANDE E, EL-SALHY M, PITKANEN P. Histopathology of gastric carcinoids. A survey of 42 cases. *Histopathology* 1984; 8: 183-193.
- (6) ALI MH, DAVIDSON A, AZZOPARDI JG. Composite gastric carcinoid and adenocarcinoma. *Histopathology* 1984; 8: 529-536.
- (7) MOOI WJ, DEWAR A, SPRINGALL D, POLAK IM, ADDIS BI. Non small cell lung carcinoma with neuroendocrine features. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 11 cases. *Histopathology* 1988; 13: 329-339.
- (8) ULICH TR, KOLLIN M, LEWIN KJ. Composite gastric carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 91-93.
- (9) DAWSON IMP. Giffuse endocrine and neuroendocrine cell tumours. In Anthony PP, Mac Sween RNM (eds): "Recent advances in Histopathology". Vol. 12 New York: Churchill, Livingstone, 1984, 111-128.
- (10) CUBILLA AL, WOODRUFF JM. Primary carcinoid tumor of the breast. A report of 8 patients. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 283-292.
- (11) KANEKO H, HOJO H, ISHIKAWA S, YAMANOUCI H, SUMIDA T. Norepinephrine producing tumours of bilateral breasts. *Cancer* 1978; 41: 2002-2007.
- (12) FISCHER ER, PALEKAR AS, NSABP collaborators. Solid and mucinous varieties of so-called mammary carcinoid tumours. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 909-916.
- (13) TAXY JB, TISCHLER AS, INSAKO SJ, BATTIFORA H. "Carcinoid" tumor of the breast. A variants of conventional breast cancer. *Hum Pathol* 1981; 12: 170-179.
- (14) AZZOPARDI JG, MURETTO P, GOODEERIS P, EUSEBI U, LAUWERIJNS IM. "Carcinoid" tumors of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinoma. *Histopathology* 1982; 6: 549-569.
- (15) CROSS AS, AZZOPARDI JG, KRAUSZ T, VAN NOORDEN S, POLAK JM. A morphological and immunocytochemical study of a distinctive variant of ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology* 1985; 9: 21-37.
- (16) NESLAND JM, HOLM R, JOHANNESSEN JV, GOULD VE. Neurone specific enolase immunostaining in the diagnosis of the breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. Its usefulness and limitations. *J Pathol* 1986; 148: 35-43.
- (17) BUSSOLATI G, PAPO HIM, SAPINO A. Endocrine markers in argyrophilic carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 248-256.
- (18) PEARSE AGE. Carcinoid of the breast-factor pigment? (Editorial). *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 303-304.
- (19) RODRIGUEZ R, GONZALEZ S, DEL CAMPO A, GARBINO C. Tumor carcinoide mucosecretante de mama. Observación Clínica. III Congreso Uruguayo de Oncología, Montevideo, diciembre de 1994. *Archivos de Medicina Interna, Separata III Congreso Uruguayo de Oncología* 1994 ; 15 Uruguay.
- (20) MOERTEL CG. An adyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1503-1522.
- (21) KLAPPENBACH RS, KURMAN RJ, SINLLAW CF, JAMES PL. Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A morphological, histochemical and immunocytochemical study. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 137-143.
- (22) LINNOILA RI. Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 641-652.
- (23) LLOYD RV, MERVAK M, SCHMIDT K, WARNES TFCS, WILSON BS. Immunohistochemical detection of chromogranin and neurospecific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 607-614.
- (24) PAPOTTI M, MACRI L, FINI G, CAPELLA C, EUSEBI V, BUSSOLATI G. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast. A study of 11 cases. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6: 174-188.
- (25) LEGHA SS, VALDIVIESO M, NELSON RS. Chemotherapy for metastatic Carcinoid tumors with Interferon not as successfull as suggested. *Cancer* 1991; 67: 547-549.