

Il carcinoma mammario con differenziazione neuroendocrina. Osservazione clinica e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 4, 2002

R. Saldamarco, A. Pulcini, G. Fabrizio,
K. Fazzi, D. Feroci, R. Gabatel,
G. Guerriero, C. Mercurio, D. Zimatore,
L. Giacomelli

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Cattedra di Chirurgia Generale III
Titolare: Prof. S. Messinetti

Abstract

BREAST CARCINOMA WITH NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION: CLINICAL OBSERVATION AND LITERARY REVIEW

Female breast carcinoma with neuroendocrine differentiation is a lesion which can enhance of conventional therapy added with tamoxifene-octreotide association. The Authors report a case completely responsive after two years therapy, which grading was: pT4, N1biii, Mx, G2 staging III.

Key words: Breast carcinomas, neuroendocrine differentiation, octreotide, tamoxifene.

Premessa

Il carcinoma della mammella con istotipo a differenziazione neuroendocrina rappresenta una lesione relativamente frequente (5-10% dei carcinomi della mammella) (4, 12, 13). Questi tumori vengono classificati come neuroendocrini per l'argirofilia delle loro cellule, l'immuno-reattività per marcatori neuroendocrini, mentre l'aspetto morfologico a nidi o cordoni solidi di cellule, non costituisce un elemento sufficiente per la diagnosi. Tuttavia, la specificità di ciascuna di queste caratteristiche desta ancora molte perplessità (15). Alcuni studi, inoltre, hanno dimostrato che questi tumori, positivi al metodo di Grimelius, alla cromogranina A (Crg A) ed alla neuroenolase specifica (NSE) presentavano anche recettori per la somatostatina sulle cellule neoplastiche, fatto che potrebbe aprire nuove prospettive nel controllo della loro crescita. Avvalendosi del supporto della letteratura, gli Autori espongono un caso clinico di carcinoma con componenti neuroendocrina, trattato con octreotide e tamoxifene.

Caso clinico

D.S.A., sesso femminile, religiosa, 71 anni, giunta alla nostra osservazione per la presenza di una neoformazione ulcerata della mammella destra di circa 4 cm, loca-

lizzata a livello dei quadranti inferiori, accompagnata da un'intensa area iperemica coinvolgente l'areola e da retrazione del capezzolo. Un'ecotomografia mammaria evidenziava una lesione solida localizzata nei quadranti infero-interni della mammella destra con diametro massimo di oltre 4 cm, aderente al piano fasciale; nel cavo ascellare omolaterale erano presenti linfonodi aumentati di volume, con ecostruttura sovvertita ed ipervascolarizzazione. Pertanto veniva eseguita biopsia mammaria che deponne per carcinoma lobulare. Negativi i markers tumorali specifici (CEA, Ca 15-3, MCA). La scintigrafia ossea e l'ecografia epatica non evidenziavano lesioni ripetitive.

La paziente veniva sottoposta a tre cicli di chemioterapia preoperatoria con taxorete 80 mg/m², adriamicina 50mg/m² ogni 21 giorni, al termine dei quali risultava notevolmente ridotta la linfangite carcinomatosa perilesionale.

La paziente veniva, quindi, sottoposta a mastectomia radicale secondo Madden. L'esame istologico deponne per carcinoma duttale infiltrante con differenziazione di tipo neuroendocrino (GII secondo Scarf-Bloom-Richardson); l'infiltrazione interessava anche cute e capezzolo. L'esame istologico estemporaneo dei margini di resezione chirurgica era negativo; 2 dei 25 linfonodi repertati erano sede di infiltrazione metastatica (pT4, N1biii, Mx, G2 stadio III B). Il tessuto resecato è stato fissato in formalina al 10% ed incluso in paraffina. Le sezioni di

5 micron, esaminate con anticorpi monoclonali diretti contro Crg A ed NSE (DAKO clone Crg A, DAKA 3; DAKO clone NSE, BBS/NC/6-H14), risultarono positive per NSE e debolmente e focalmente positive per Crg A. Lo studio recettoriale metteva in evidenza positività per l'estrogeno (95% cellule positive) e basso indice di proliferazione (Ki-67). La paziente, nel postoperatorio, eseguiva dosaggi ematici della Crg A e della NSE: NSE 6,00 mg/ml (<10 mg/ml); Crg A 110 mg/ml (<90 mg/ml). Pertanto le veniva proposto il seguente schema terapeutico:

- a) 2 cicli di radioterapia (50 Gray)
- b) Tamoxifene 20 mg/die; Somatostatina 0,05 mg/die per 2 per 15 gg (sottocute); Sandostatina LAR 20 1 fl im, una volta al mese.

A distanza di due anni dall'intervento chirurgico si è confermata la negatività dei markers tumorali specifici, la normalizzazione dei livelli ematici di Crg A e l'assenza di segni clinici e strumentali di malattia. Attualmente la paziente gode di buone condizioni generali.

Discussione

L'istotipo a differenziazione neuroendocrina rappresenta il 5-10% dei carcinomi della mammella (4, 12, 13). Tale istotipo fu descritto per la prima volta da Cubilla e Woodruff nel 1977 avvalendosi dell'argirofilia delle cellule neoplastiche, dell'immunoreattività per i marcatori della differenziazione neuroendocrina e della presenza, in queste lesioni, di granuli densi citoplasmatici (5).

In seguito, altri studi, basandosi sull'uso di anticorpi monoclonali LK2H10 (immunoistochimica) diretti contro le cromogranine umane, misero in evidenza la presenza di cellule simil-endocrine e di una popolazione di cellule endocrine anche nel parenchima normale della mammella (3, 4, 11).

Bussolati e collaboratori, da studi condotti su sezioni seriate di tessuto canceroso, dimostrarono che solo una parte dei tumori argirofilo era immunocitochimicamente positiva alla Crg A. Queste scoperte si prestano ad interpretazioni alternative: l'argirofilia potrebbe essere correlata con altri fattori di natura non endocrina, avvalorando, così, la tesi di Azzopardi et Al., secondo i quali solo il 5% dei carcinomi infiltranti convenzionali erano argirofilo (2, 13); oppure potrebbe trattarsi di tumori multiormonali con solo una parte di cellule reattive alla Crg A, rispondendo, così, ad una proprietà comune a molti tumori neuroendocrini (14).

Kaneko et Al., Gould e Chejfec dimostrarono, infatti, la produzione di norepinefrina in un carcinoma lobulare (4); Cohle e Woodard dimostrarono la produzione di ACTH in un carcinoma mammario duttale (7). Inoltre, in una serie di carcinomi della mammella fu evidenziata la produzione di calcitonina (7).

Ulteriori studi rilevarono che questi tumori, positivi al metodo di Grimelius, alla Crg A ed alla NSE presenta-

vano anche recettori per la somatostatina sulle cellule neoplastiche (13), fatto che potrebbe aprire nuove prospettive nel controllo della loro crescita. Tuttavia ci sono ancora dubbi sulla specificità di questi markers ed inoltre si pensa che la positività alla NSE non sia attendibile come indicatore della differenziazione endocrina.

Recentemente Scopsi et Al. hanno studiato 1628 casi di carcinomi mammari di cui il 5,6% risultava a cellule argirofile (12). La valutazione istologica di questi tumori argirofilo mostrò la presenza di distintive, sebbene non patognomiche, caratteristiche cellulari per le forme pure e quelle miste.

L'immunoistochimica, invece, rilevò la presenza di una immunoreattività, sia nelle forme pure che in quelle miste, per le Crg A e B e per una NSE. Diciotto di questi tumori, che non reagivano alla Crg A, contenevano cellule argirofile immunoreattive alla Crg B e la reazione di Grimelius rifletteva la presenza di proteine granulari citoplasmatiche conosciute e non.

Reubi et Al. valutarono l'incidenza di recettori per la somatostatina in 100 casi di tumori della mammella con differenziazione neuroendocrina e scoprirono che il 21% dei tumori piccoli (del diametro massimo < di 2 cm) era positivo, rispetto al 46% di quelli grandi (del diametro massimo > di 2 cm). Inoltre, dimostrarono come le metastasi dei tumori primari positivi a tali recettori fossero anch'esse positive (8).

Lo studio della carcinogenesi del cancro della ghiandola mammaria è complicato dalla eterogeneità della malattia. Un modo per ridurre questo problema è delineare questi tumori in sottogruppi, ai quali appartengono anche quelli positivi ai recettori per la somatostatina. Si è visto che tale positività prediceva effetti benefici di terapia cronica con octreotide sulla ipersecrezione ormonale di questi tumori (14).

Foekens et al. suggerirono che la presenza di tali recettori potrebbe predire una più lunga sopravvivenza libera da malattia (14).

Molti studi, infatti, hanno dimostrato che gli analoghi della somatostatina inibiscono la crescita tumorale in modelli sperimentali (14).

Un altro possibile meccanismo d'azione antitumorale di questi farmaci include l'interferenza con i fattori di crescita come PRL, GH e IGF-I (14).

Secondo Rischke il trattamento combinato con tamoxifene ed octreotide delle metastasi epatiche del carcinoma della mammella con differenziazione neuroendocrina può dare un'effettiva palliazione. Infatti, nel suo studio, asserisce che, somministrando 200 microgrammi di octreotide, i marcatori tumorali mostrano una riduzione definitiva, anche se la tomografia computerizzata ha evidenziato un alterno comportamento delle metastasi epatiche a tale trattamento; qualcuna è diventata più piccola, una è cresciuta, altre sono scomparse (9). Inoltre, fu messo in evidenza che non esisteva una correlazione tra l'argirofilia e parametri clinici come l'età, la menopausa e la sopravvivenza totale. Si potè notare, però, un'associazione

ne tra forme pure, un minor interessamento dei linfonodi ed un minor grado istologico (12).

Da questa analisi gli Autori ritengono utile, in presenza di carcinoma della mammella con variante neuroendocrina, associare alla terapia convenzionale l'uso di octreotide e tamoxifene.

Bibliografia

- 1) Ackerman's: *Surgical Pathology*. Juan Rosai, S. Luis, Missouri, 2:1565, 1996.
- 2) Anderson T.J., Battersby S., Ferguson D.J.P.: *Argyrophilic and endocrine cells in breast cancer* (Letter). *Histopathology*, 9:1247-9, 1985.
- 3) Azzopardi J.G., Muretto P., Goodeeris P., Eusebi V., Lauweryns J.M.: *Carcinoid tumors of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinomas*. *Histopathology*, 6:549-569, 1982.
- 4) Bussolati G., Gugliotta P., Sapino A., Eusebi V., Lloyd RV.: *Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ("carcinoids") and normal tissue of the breast*. *Am J Pathol*, 120:186-92, 1985.
- 5) Fukunaga M.: *Neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report of pure type*. *APMIS*, 106(11):1095-100, 1998, Nov.
- 6) Gupta R.K., Kenwright D., Gaskel D., Wakefield S.J.: *Fine-needle aspiration cytology of a minimal carcinoma of the breast with neuroendocrine features*. *Diagn Cytopathol*, 19(2):107-9, 1998, Aug.
- 7) Papotti M., Macri L., Finzi G., Capella C., Eusebi V., Bussolati G.: *Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases*. *Semin Diagn Pathol*, 6:174-88, 1989.
- 8) Reubi J.C., Waser B., Foekens J.A., Klijn J.G., Lambens S.W.J., Laissue J.: *Somatostatin receptor incidence and distribution in breast cancer using receptor autoradiography; relationship to EGF receptor*. *Int J Cancer*, 42:416-20, 1992.
- 9) Rischke H.C., Staib Sebler E., Mose S., Adams S.W., Herrmann G., Bottcher H.D., Lorenz M.: *Metastatic breast carcinoma with neuroendocrine differentiation- its combined therapy with tamoxifen and the somatostatin analog octreotide*. *Dtsch Med Wochenschr*, 124(7):182-6, 1999, Feb.
- 10) Sapino A., Papotti M., Pietribiasi F., Bussolati G.: *Diagnostic cytological features of neuroendocrine differentiated carcinoma of the breast*. *Virchow Arch*, 433:217-21, 1998.
- 11) Satake Matsuyama T.: *Endocrine cells in normal breast and cancerous breast lesions*. *Acta Pathology Japonica*, 41:874-8, 1991.
- 12) Scopsi L., Andreola S., Pilotti S., Testori A., Baldini M.T., Leoni F., Lombardi L., Hutton J.C., Shimizu F., Rosa P., Huttner W.B., Rilke F.: *Argyrophilia and granin (chromogranin/secretogranin) expression in female breast carcinomas. Their relationship to survival and other disease parameters*. *Am J Surg Pathol*, 15:1063-71, 1991.
- 13) Taxy J.B., Tischler A.S., Insalaco S.J., Battifora H.: *"Carcinoid" tumor of the breast. A variant of conventional breast cancer?* *Human Pathology*, 12(2):170-9, 1981, Feb.
- 14) Van Eijck C.H., Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.: *Somatostatin receptors and breast cancer*. *Q J Nucl Med*, 42(1):1825, 1998, Mar.
- 15) Veronesi U. Luini A., Costa A., Andreoli C.: *Manuale di senologia*. Masson, 1959.

Autore corrispondente:

Dott. R. SALDAMARCO
Via Martinico, 15
00100 ROMA

