

CASO CLÍNICO

- Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
 - Doctora en Ciencias Médicas, Especialista en Ginecología y Obstetricia, ORCID 0000-0002-9937-1850
 - Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, ORCID 0000-0001-9366-6343
 - Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia, ORCID: 0000-0002-5433-7149

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 14 noviembre 2021

Aceptado: 30 diciembre 2021

Publicación en línea: 22 febrero 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Reyna-Villasmil E. Carcinoma de células pequeñas extrapulmonar de mama. Comunicación de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(1). DOI: 10.31403/rpgo.v68i2393

Carcinoma de células pequeñas extrapulmonar de mama. Comunicación de caso

Extrapulmonary small cell carcinoma of the breast. Case report

Duly Torres-Cepeda^{1,a}, Martha Rondón-Tapia^{1,b}, Eduardo Reyna-Villasmil^{1,c}

DOI: 10.31403/rpgo.v68i2393

RESUMEN

El carcinoma de células pequeñas representa 20% de los cánceres de pulmón; raramente ocurre en otros sitios. El carcinoma de células pequeñas extrapulmonar es agresivo, con propensión a la diseminación regional y a distancia. Este tipo de carcinoma es una neoplasia poco frecuente en mama. Aunque la apariencia clínica es inespecífica, a menudo responde bien a la terapia y tiene buen pronóstico de supervivencia. Se presenta el caso de mujer de 50 años con carcinoma de células pequeñas extrapulmonar de mama. El examen físico mostró lesión de 4 x 3 x 3 centímetros confirmada por resonancia magnética de la mama izquierda. El diagnóstico se realizó mediante biopsia que mostró las características células pequeñas, redondas, similares a linfocitos con núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma, compatible con carcinoma de células pequeñas de mama. La paciente fue tratada con quimioterapia antes de ser sometida a mastectomía total y resección de los ganglios linfáticos.

Palabras clave. Mama, Neoplasias de la mama, extrapulmonar de células pequeñas.

ABSTRACT

Small cell carcinoma accounts for 20% of lung cancers; it rarely occurs at other sites. Extrapulmonary small cell carcinoma is aggressive, with a propensity for regional and distant spread. This type of carcinoma is a rare breast neoplasm. Although the clinical appearance is nonspecific, it often responds well to therapy and has a good prognosis of survival. We present the case of a 50-year-old woman with extrapulmonary small cell carcinoma of the breast. Physical examination showed a 4 x 3 x 3 centimeters lesion confirmed by magnetic resonance imaging of the left breast. The diagnosis was made by biopsy showing characteristic small, round, lymphocyte-like cells with hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm, compatible with small cell carcinoma of the breast. The patient was treated with chemotherapy before undergoing total mastectomy and lymph node resection.

Key words: Breast; Breast neoplasms, extrapulmonary small cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células pequeñas (CCP) es un tumor que habitualmente se localiza en el pulmón⁽¹⁾. El CCP extrapulmonar es una neoplasia maligna poco frecuente que se describió por primera vez en 1930 como una entidad patológica clínica diferente a la de pulmón^(2,3). Tiene una incidencia de 0,1% a 0,4% en las neoplasias generales y 2% a 5% en los CCP. Existen informes de numerosas zonas de aparición, siendo las más frecuentes cabeza y cuello, aparato digestivo y sistema genitourinario. Ocasionalmente se han notificado casos en mama, tiroides, piel y timo, lo cual representa un desafío tanto diagnóstico como terapéutico⁽³⁾.

El CCP es uno de los tipos menos frecuentes del cáncer de mama (menos del 1%). La historia natural de este carcinoma aún no ha sido totalmente descubierta y, por lo tanto, existen pocos datos sobre su comportamiento clínico y tratamiento óptimo^(2,4). Se presenta un caso de carcinoma de células pequeñas extrapulmonar de mama.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 50 años que asistió a la consulta por presentar aumento de volumen de la mama izquierda, continuo, progresivo y que no mejoraba con ningún tipo de medicación, de aproximadamente 9 meses de evolución. La paciente negaba antecedentes personales de hipertensión, diabetes mellitus, tuberculosis o cualquier enfermedad crónica o antecedentes familiares de importancia. También negaba antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o drogas recreacionales.

Al examen físico se observó tumoración retroareolar en mama izquierda de aproximadamente 6 centímetros asociada con aumento del volumen de los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales. El resto del examen físico estaba normal. La ecografía y mamografía mostraron la presencia de un nódulo de 4 x 3 x 3 centímetros localizado en la región retroareolar de la mama izquierda. También, un nódulo satélite de 1,5 centímetros y dos ganglios axilares aumentados de tamaño (2,5 y 1,9 centímetros, respectivamente). No se encontraron lesiones pulmonares sugestivas de posible tumor pulmonar primario, linfadenopatías mediastinales o metástasis en otras regiones evaluadas por tomografía computarizada corporal total y cintigrama óseo.

En vista del cuadro clínico, se decidió realizar biopsia con aguja gruesa de la lesión, la cual mostró presencia de células pequeñas, redondeadas u ovals, similares a linfocitos con núcleos hipercromáticos, escaso citoplasma, mitosis frecuentes y nucleolos pequeños, compatible con CCP. Las células fueron intensamente positivas para

FIGURA 1. IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA MAMA IZQUIERDA DONDE SE OBSERVA EL NÓDULO RETROAREOLAR.

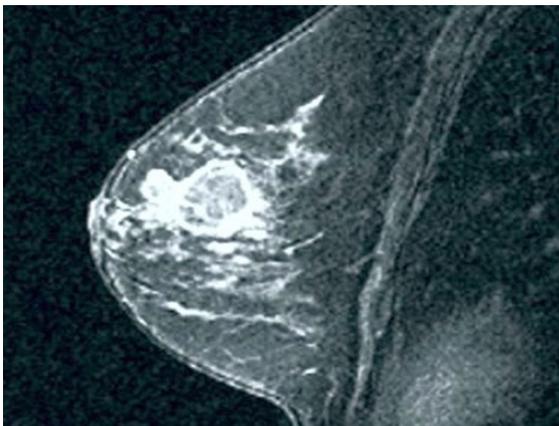
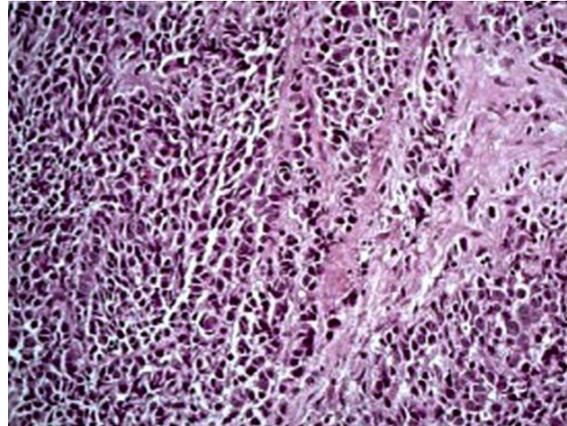


FIGURA 2. CÉLULAS PEQUEÑAS, REDONDEADAS U OVALES, SIMILARES A LINFOCITOS CON NÚCLEOS HIPERCROMÁTICOS, ESCASO CITOPLASMA, MITOSIS FRECUENTES Y NUCLEOLOS PEQUEÑOS, COMPATIBLE CON CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS DE MAMA. COLORACIÓN HEMATOXILINA-EOSINA.



citoqueratinas, sinaptofisina y cromogranina A y negativas para p53, Her2/Neu y receptores de estrógenos y progesterona. El índice Ki67 fue de 80%. Las pruebas bioquímicas sanguíneas, electrocardiograma y los valores de antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 estaban todos dentro de límites normales, descartando la posibilidad de síndrome paraneoplásico. Estos hallazgos llevaron al diagnóstico de CCP extrapulmonar de mama con extensión a ganglios linfáticos.

Debido al estadio localmente avanzado de la enfermedad, la paciente fue sometida inicialmente a quimioterapia con cisplatino (75 mg/m²) y etopósido (100 mg/m²) endovenosos, cada 21 días por 5 ciclos. Las imágenes de resonancia magnética realizadas al finalizar la quimioterapia mostraron regresión del 90% de la tumoración. Treinta días después de finalizar el tratamiento se realizó mastectomía total con disección de los ganglios linfáticos ipsilaterales. La evaluación anatomopatológica confirmó CCP de mama con respuesta a la quimioterapia, sin evidencia de enfermedad residual en el parénquima mamario y en los ganglios axilares. La radioterapia adyuvante de la pared torácica y los ganglios linfáticos supraclaviculares se realizó junto con la irradiación profiláctica cerebral. Luego de 21 meses, los controles postratamiento no han mostrado evidencia de recurrencia de la enfermedad local o sistémica.

DISCUSIÓN

El CCP representa alrededor del 20% a 25% de todos los carcinomas broncogénicos y solo el 2,5% a 4% surge en sitios extrapulmonares, y es



considerado como una neoplasia agresiva⁽¹⁾. Su aparición se ha comunicado con mayor frecuencia en senos paranasales, cavidad nasal, glándulas salivales, glándula tiroidea, laringe y tráquea; rara vez en ovarios, próstata, vejiga urinaria, cuello uterino y mama⁽³⁾. Existen pocos estudios sobre CCP extrapulmonar localizado en mama. La edad promedio de aparición es de 55 años (entre 41 y 70 años), manifestándose como una tumoración clínicamente palpable, y dos terceras partes de las pacientes presentan invasión de los ganglios linfáticos al momento del diagnóstico⁽⁴⁻⁶⁾.

Aunque se han postulado diversas teorías, el origen del CCP no está claro. Se considera que se origina a partir de células neuroectodérmicas preexistentes, células madre epiteliales pluripotentes o células precursoras de adenocarcinoma. Se ha propuesto también que estos tumores se originan a partir de células primitivas totipotentes que pueden conducir a diferenciación dual o múltiple, incluida una mezcla de células neoplásicas pequeñas, células escamosas y células adenocarcinomas. Algunas anomalías citogenéticas, como la inestabilidad de los microsátélites, la pérdida de heterocigosidad y la eliminación o pérdida de cromosomas, también han sido reportadas en CCP extrapulmonar de tracto gastrointestinal, vesícula biliar, cuello uterino, vejiga urinaria y mama⁽³⁾.

El hábito tabáquico y alcohólico han sido postulados como factores de riesgo, pero esta asociación no ha podido ser verificada. La mayoría de las pacientes se presentan con un tumor mamario palpable y/o linfadenopatía axilar y pueden acompañarse de síndromes paraneoplásicos (secreción inapropiada de hormona adrenocorticotropa o antidiurética)⁽⁶⁾. Las características mamográficas, ecográficas y de resonancia magnética han sido descritas como inespecíficas, ya que son similares a los de otros carcinomas mamarios, por lo que el diagnóstico final se realiza únicamente mediante biopsia⁽²⁾. Para establecer el diagnóstico de CCP de mama se debe tener en cuenta que este no sea metastásico. La evaluación debe incluir estudios por imágenes cerebrales y gammagrafía ósea para excluir afección del sistema nervioso central y metástasis óseas. Se sugiere practicar aspirado de médula ósea, especialmente en aquellas pacientes con citopenia⁽⁶⁾.

Los CCP, independientemente del sitio de origen, comparten similitudes en sus características morfológicas. Las células son pequeñas redondas u ovaladas, con núcleos densos, nucléolos discretos y citoplasma escaso. Tienen alto índice mitótico, con crecimiento laminar, patrones trabeculares y pueden contener áreas de necrosis^(5,7). Generalmente, pueden asociarse con evidencia histológica de carcinoma ductal *in situ* y áreas de diferenciación ductal, lobular o papilar. La inmunohistoquímica, así como la histología, se consideran el sello del diagnóstico patológico. No es sorprendente que las células posean tinciones positivas para los marcadores neuroendocrinos comunes, como enolasa específica de la neurona, sinaptofisina y el marcador específico de la diferenciación neuroendocrina, la cromogranina-A. Cerca del 50% de los tumores presentan receptores hormonales positivos. La sobreexpresión de HER2/Neu no ha sido descrita⁽⁷⁾.

Los diagnósticos diferenciales incluyen: CCP metastásico, tumor de células de Merkel, linfoma primario o secundario, tumor carcinoide y melanoma maligno metastásico⁽⁶⁾. El carcinoma de células de Merkel es morfológicamente similar, pero muestra una coloración inmunohistoquímica característica de CK-20 perinuclear. El melanoma y el linfoma pueden ser identificados fácilmente por sus marcadores específicos S-100, HMB-45 y CD45⁽⁶⁻⁸⁾.

El CCP de pulmón es un tumor de crecimiento muy rápido y con potencial de metástasis a distancia, incluso en el curso temprano de la enfermedad⁽¹⁾. Por lo general, genera metástasis a los huesos, ganglios linfáticos, glándula suprarrenal, hígado, cavidad oral, lengua, encía, glándula parótida y cerebro. El CCP extrapulmonar es una entidad clínico-patológica con un curso clínico agresivo similar al de pulmón y, por ser de naturaleza recurrente, tiene mal pronóstico⁽⁹⁾. No obstante, se debe diferenciar entre los casos con enfermedad localizada que presentan supervivencia mayor de 8 a 22 meses. Las pacientes con enfermedad diseminada tienen tasas de supervivencia menores, desde 3 a 8,5 meses⁽⁵⁾. Las pacientes con CCP extrapulmonar de mama tienen pronóstico más favorable, especialmente si son diagnosticados en etapas tempranas, con tasas de supervivencia a los 3 años del 60%, mientras que solo el 7% de las pacientes con origen gastrointestinal continúan vivas^(2,5).



No existe consenso con respecto a los regímenes de tratamiento y hay diferencias entre los casos con enfermedad localizada y diseminada. La cirugía desempeña un papel más importante en el CCP extrapulmonar que en el pulmonar, especialmente en las pacientes con enfermedad mamaria, pero debe ser apoyada con quimioterapia y radioterapia. El tratamiento ha evolucionado desde la cirugía radical a los tratamientos de quimioterapia con esquemas similares al CCP del pulmón. Se prefiere la terapia multimodal con la combinación de cirugía radical o quimioterapia, incluso en etapas tempranas. El esquema de quimioterapia más efectivo para el tratamiento es la combinación cisplatino más etopósido, con una tasa de respuesta del 69%⁽¹⁰⁾, como se mostró en este caso. La asociación de doxorubicina no mejora la tasa de supervivencia⁽¹¹⁾. Ya que la resolución es posible en la enfermedad limitada, se recomienda el tratamiento multimodal intensivo.

La radioterapia debe cubrir la lesión primaria e incluir los ganglios linfáticos regionales. El uso de radioterapia craneal profiláctica en pacientes con CCP del pulmón ha mostrado ser benéfico para la supervivencia general, así como para la reducción del número de metástasis cerebrales. El pequeño número de casos de CCP de mama publicados hasta la fecha hace imposible ofrecer recomendaciones sobre el papel de la radioterapia craneal profiláctica en este grupo de pacientes⁽¹²⁾. A diferencia de lo realizado en este caso, la mayoría de los casos publicados han optado por no utilizar la radioterapia profiláctica. Quizá esta podría tener indicaciones específicas en pacientes que presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

En conclusión, el CCP de la mama es una neoplasia para la cual no se ha establecido un protocolo de tratamiento efectivo debido al pequeño número de casos comunicados. Basado en el estadio clínico, la cirugía y la quimioterapia con o sin radioterapia profiláctica parecen ser el tratamiento de elección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel G, Bipte S. Updates in primary neuroendocrine breast carcinoma - A case report and review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(6):1528-31. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_176_19
2. Mandish SF, Gaskins JT, Yusuf MB, Little BP, Dunlap NE. Extrapulmonary small cell carcinoma: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(9):1596-604. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.017
3. Patibandla JR, Fehniger JE, Levine DA, Jelinic P. Small cell cancers of the female genital tract: Molecular and clinical aspects. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):420-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.02.004
4. Gharaibeh MM, Elobeid EA, El-Heis MA, Bataineh LA, Alorjani MS. Radiological and histological correlation in small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: A case report. *Am J Case Rep.* 2021;22:e932274. doi: 10.12659/AJCR.932274
5. Berniker AV, Abdulrahman AA, Teytelboym OM, Galindo LM, Mackey JE. Extrapulmonary small cell carcinoma: imaging features with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2015;35(1):152-63. doi: 10.1148/rg.351140050
6. Yazıcı O, Ozdemir NY, Sendur MA, Aksoy S, Zengin N. Current approaches for prophylactic cranial irradiation in extrapulmonary small cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1327-36. doi: 10.1185/03007995.2014.904771
7. Konopka KE. Diagnostic pathology of lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Oct;37(5):681-8. doi: 10.1055/s-0036-1592172
8. Boutrid H, Kassem M, Tozbikian G, Morgan E, White J, Shah M, et al. TTF-1 positive primary small cell carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:228. doi: 10.3389/fendo.2020.00228
9. Atchison L, Hardy T, Mancl T, Quaranta BP, Madan A. Locally advanced primary small cell carcinoma of the breast: A case report and review of current evidence. *Case Rep Oncol.* 2021;14(2):761-6. doi: 10.1159/000515505
10. Shabbir SM, Raza SM, Bhatti SM. Primary mammary small cell carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(6):S112-S113. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.S112
11. Kobayashi K, Muto M, Shigematsu Y. Effective treatment of relapsed prostate small cell carcinoma with amrubicin: report of a case. *Int Cancer Conf J.* 2020;9(3):155-8. doi: 10.1007/s13691-020-00416-4
12. Zinzuwadia S, Olivieri J, Zhang C, Ananthanarayanan V, Freiburg L, Allam E. Bilateral breast metastases from small cell lung carcinoma: Case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2021 Apr 30;16(7):1718-26. doi: 10.1016/j.radcr.2021.03.056