

Il carcinoma neuroendocrino della mammella. Nostra esperienza e proposta di un algoritmo terapeutico per un tumore raro

G. SCARAMUZZI, R.M. MURGO, A. CUTTITTA, L. CIUFFREDA

RIASSUNTO: Il carcinoma neuroendocrino della mammella. Nostra esperienza e proposta di un algoritmo terapeutico per un tumore raro.

G. SCARAMUZZI, R.M. MURGO, A. CUTTITTA, L. CIUFFREDA

Il carcinoma neuroendocrino della mammella rappresenta un isotipo di rarissima osservazione nella pratica clinica. In questo lavoro viene descritta la nostra esperienza nel trattamento di 10 casi e presentata una proposta diagnostico-terapeutica integrata per questo tipo di neoplasia.

Poiché non è stata dimostrata alcuna correlazione positiva tra differenziazione neuroendocrina e dimensioni, grading, stadio della neoplasia, sopravvivenza a distanza e dunque prognosi, anche sulla base dell'esperienza acquisita riteniamo che la terapia chirurgica delle neoplasie a differenziazione neuroendocrina debba essere sovrapponibile a quella delle più comuni forme invasive. La presenza di recettori specifici per la somatostatina sulla superficie delle cellule tumorali in questo tipo di neoplasie determina la possibilità che tale molecola possa essere utilizzata sia in fase diagnostica (Octreoscan) che terapeutica (nelle forme metastatiche captanti). Riguardo all'utilizzo terapeutico, in considerazione della breve emivita della somatostatina nativa, risulta preferibile l'impiego di analoghi sintetici, meglio se marcati con radionuclidi, che consentono di erogare dosi radianti efficaci a livello del tessuto neoplastico che esprime i recettori specifici. Tra questi analoghi marcati citiamo il 90 Y-Dotatoc, da noi già utilizzato nel trattamento dei tumori neuroendocrini polmonari. Il nostro algoritmo procedurale per i tumori neuroendocrini della mammella, in fase di implementazione, prevede l'utilizzo dell'Octreoscan per la diagnosi e del 90 Y-Dotatoc per la terapia delle forme metastatiche.

SUMMARY: Neuroendocrine carcinoma of the breast. Our experience and a proposal of a therapeutic algorithm for a rare tumor.

G. SCARAMUZZI, R.M. MURGO, A. CUTTITTA, L. CIUFFREDA

The neuroendocrine carcinoma of the breast is a very rare tumor. In this paper we describe our experience in 10 cases of neuroendocrine carcinoma of the breast, and an integrated diagnostic-therapeutic proposal for this tumor.

Since no positive association has been shown between neuroendocrine differentiation and tumor size, staging, grading, survival and therefore prognosis, we consider that surgical therapy for neuroendocrine tumors of the breast should be the same as that performed in common invasive histotypes. Due to the presence of specific cellular receptors in neuroendocrine tumors of the breast, somatostatin has been claimed as a useful tool both for diagnostic (Octreoscan) and therapy (for metastatic disease). As for therapy, synthetic analogs show advantages versus native somatostatin, because of a longer half-life, and data from literature report encouraging results obtained by using radiolabelled somatostatin analogs. One of these is 90 Y-Dotatoc; we have already used it in patients with neuroendocrine tumors of the lung. Our algorithm for neuroendocrine tumors of the breast includes diagnostic scintigraphy with Octreoscan and receptor-mediated radiolabelled therapy with 90 Y-Dotatoc in patients with confirmed scintigraphic expression of somatostatin receptors in tumoral tissue.

KEY WORDS: Carcinoma neuroendocrino - Mammella - Chirurgia - Somatostatina.
Neuroendocrine carcinoma - Breast - Surgery - Somatostatin.

Premessa

I carcinomi neuroendocrini della mammella sono di rarissima osservazione (1). La loro diagnosi è determinata dalla positività ad una delle reazioni immunostochimiche di argirofilia di comune impiego e/o dalla immunoreattività per uno dei marker neuroendocrini (soprattutto cromogranine e sinaptofisina).

Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"
San Giovanni Rotondo (FG)
Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale 2 Toraco-polmonare
(Direttore: Dott. G. Scaramuzzi)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

I carcinomi neuroendocrini comprendono un ampio range isto-morfologico:

- duttale in situ (E-DCIS);
- duttale infiltrante;
- colloide;
- mucinoso;
- tubulare;
- papillare;
- a piccole cellule;
- carcinoide.

L'E-DCIS è una forma *low-grade*, che interessa prevalentemente donne anziane e tende a manifestarsi clinicamente con secrezione capezzolare, poiché frequentemente associato a un papilloma intraduttale. L'istotipo duttale infiltrante viene descritto da vari autori come una neoplasia a basso grado di invasività, così come la forma colloide. L'istotipo a piccole cellule ha invece un comportamento biologico decisamente aggressivo ed una prognosi di conseguenza infausta, trattandosi di una variante anaplastica (2-4).

La diagnosi di tali neoplasie necessita, come già detto, delle metodiche immunoistochimiche possibili anche su FNAB (*fine needle agobiopsy*) e *frozen section*, per una definizione istologica pre- e intraoperatoria.

Grazie alla presenza di recettori specifici sulla superficie delle cellule tumorali, la somatostatina viene utilizzata sia in fase diagnostica (scintigrafia) che terapeutica (nelle forme metastatiche). L'utilizzo clinico-terapeutico della somatostatina nativa è però condizionato dalla sua emivita plasmatica estremamente ridotta. Tale limite è stato superato grazie alla disponibilità di analoghi sintetici, di cui l'octreotide ha rappresentato il capostipite.

Recentemente è stata documentata una maggiore efficacia terapeutica quando gli analoghi della somatostatina venivano utilizzati in forme marcate con radionuclidi (5-12), determinando la possibilità di erogare dosi radianti efficaci a livello del tessuto neoplastico che esprima i recettori per la somatostatina. Tra questi analoghi citiamo il 90 Y-Dotatoc, da noi già utilizzato nel trattamento dei tumori neuroendocrini polmonari, e l'efficacia del quale si esprime in termini di palliazione e controllo della malattia.

Esistono posizioni non univoche nella comunità scientifica sulla terapia chirurgica delle neoplasie della mammella a differenziazione neuroendocrina. Sulla base della considerazione che non è stata dimostrata alcuna correlazione positiva tra differenziazione neuroendocrina e dimensioni, grading, stadio della neoplasia, sopravvivenza a distanza e quindi prognosi (13), alcuni autori sono favorevoli ad un approccio terapeutico sovrapponibile a quello delle comuni forme invasive; altri autori propongono invece un atteggiamento

chirurgico meno aggressivo, fondato sulla presunta minore aggressività biologica degli istotipi duttali infiltrante e colloide, rispetto alle forme di tumore non neuroendocrino.

In questo lavoro presentiamo l'esperienza nel trattamento di 10 casi di tumore neuroendocrino osservati nel nostro Istituto.

Pazienti e metodi

Da settembre 1991 ad aprile 2006 abbiamo trattato 10 pazienti affette da tumore neuroendocrino della mammella, che sulla base delle caratteristiche istologiche sono state suddivise in due gruppi.

Il gruppo A comprende 2 pazienti, di 83 ed 87 anni, ad istotipo misto, colloide e neuroendocrino, sottoposte rispettivamente a mastectomia semplice e tumorectomia (per l'età e le condizioni generali), e successivamente ambedue trattate con tamoxifene (recettori ormonali positivi).

Il gruppo B include 8 pazienti, con età media di 58 anni (range 46-76), affette da istotipo duttale invasivo con differenziazione neuroendocrina, che sono state sottoposte a:

- biopsia e successiva chemioterapia associata a somministrazione di somatostatina e radioterapia palliativa sulla colonna (per metastasi) in un caso;
- quadrantectomia semplice in un caso (paziente di 76 anni affetta da severa interstiziopatia polmonare) e successiva radioterapia sulla mammella residua;
- quadrantectomia con biopsia di linfonodo sentinella e successiva radioterapia di completamento in un caso (N-);
- quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare, seguita da chemioterapia e radioterapia in due casi (ambedue N-);
- mastectomia radicale e successiva chemioterapia in 3 pazienti (tutte N+), di cui una sottoposta a chemioterapia neoadiuvante per una forma localmente avanzata.

Risultati

Le pazienti appartenenti al gruppo A sono decedute, rispettivamente dopo 24 e 48 mesi dall'intervento chirurgico, per patologie di pertinenza medica (non correlate alla neoplasia mammaria).

Delle otto pazienti appartenenti al gruppo B:

- la paziente sottoposta a biopsia, affetta da una neoplasia mammaria multifocale bilaterale (con presenza di foci senza differenziazione neuroendocrina), e diffusione metastatica ossea, è deceduta dopo 5 mesi dall'intervento;
- la paziente sottoposta a quadrantectomia semplice è vivente e libera da malattia a 10 mesi dall'intervento;
- la paziente sottoposta a quadrantectomia e biopsia di linfonodo sentinella è vivente e libera da malattia a 24 mesi;
- le due pazienti sottoposte a quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare sono ambedue viventi a 40 e 77 mesi dall'intervento, ma una ha manifestato metastasi ossee dopo 38 mesi

dalla chirurgia ed è in attesa di eseguire Octreoscan ed eventuale trattamento con 90 Y-Dotatoc;

- delle tre pazienti sottoposte a mastectomia radicale, una è deceduta dopo 10 anni dall'intervento a causa di patologia medica (non correlata al tumore); le altre due sono viventi a 18 e 72 mesi, ma la prima di loro (neoplasia localmente avanzata sottoposta a chemioterapia neoadiuvante) ha manifestato metastasi ossee dopo 2 mesi dall'intervento, è stata trattata con somatostatina e verrà sottoposta a scintigrafia Octreoscan ed eventuale trattamento con 90 Y-Dotatoc.

Discussione

Anche se in letteratura sono descritti trattamenti chirurgici ed adiuvanti meno aggressivi per le forme infiltranti a differenziazione neuroendocrina, in assenza di evidenza clinica di minore aggressività biologica e di migliore prognosi la nostra scelta terapeutica è stata di praticare la terapia chirurgica convenzionale per le forme non neuroendocrine (che prevede anche la mastectomia radicale in caso di neoplasia di dimensioni superiori a 3 cm, bi/multifocale, retroareolare), riservando una chirurgia meno aggressiva alle pazienti anziane e/o in condizioni generali compromesse.

Riguardo alla somatostatina, ci siamo allineati, in passato, alle indicazioni della letteratura, che ne prevedeva l'utilizzo nelle forme di malattia diffusa. Nella nostra esperienza, peraltro relativa ad un singolo caso, è stato ottenuto uno scarso beneficio in una paziente trattata 15 anni fa e deceduta a 5 mesi dall'intervento per metastasi. Allo stato attuale e alla luce delle più recenti acquisizioni della letteratura, possiamo imputare

tale refrattarietà alla terapia con somatostatina nativa non solo alla emivita plasmatica molto breve della molecola, ma anche alla possibile coesistenza di foci invasivi senza differenziazione neuroendocrina.

Attualmente l'utilizzo dell'Octreoscan permette di selezionare l'opportunità del trattamento con analoghi della somatostatina (che, come detto, hanno sostituito la forma nativa della molecola in virtù della loro prolungata emivita plasmatica), sulla base del livello di captazione da parte delle lesioni tumorali primitive e metastatiche.

Per le forme tumorali della mammella a differenziazione neuroendocrina, il nostro algoritmo procedurale, di prossima realizzazione, prevede l'utilizzo dell'Octreoscan in fase diagnostica e dell'analogo marcato della somatostatina 90 Y-Dotatoc in fase terapeutica (forme metastatiche) per le pazienti con positività scintigrafica per i recettori della somatostatina, e nelle quali immagini diagnostiche e/o studi dosimetrici con Octreoscan dimostrino una significativa captazione a livello tumorale che lasci prevedere la possibilità di un'applicazione di una bassa dose terapeutica ai tessuti sani e di un'elevata dose a livello dei tessuti neoplastici.

Conclusioni

Il carcinoma neuroendocrino della mammella deve a nostro parere essere considerato e trattato chirurgicamente, nella forma infiltrante, alla stregua degli istiotipi senza differenziazione neuroendocrina. A nostro avviso, diversamente da questi ultimi, si impone, a diagnosi istologica acquisita, il completamento della stadiazione con scintigrafia Octreoscan e, in caso di positività, è proponibile l'utilizzo degli analoghi marcati della somatostatina in associazione alle tradizionali terapie adiuvanti.

Bibliografia

1. Sapino A, Papotti M, Righi L, Cassoni P, Chiusa L, Bussolati G. Clinical significance of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2001; 12(suppl 2):S115-7.
2. Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:921-943.
3. Danikas D, Matthews WE, Averbach DJ. Mammary endocrine ductal carcinoma in situ: a case report. *Am Surg* 2000; 66:1163-4.
4. Ng WK, Poon CS, Kong JH. Fine needle aspiration cytology of ductal breast carcinoma with neuroendocrine differentiation. Review of eight cases with histologic correlation. *Acta Cytol* 2002; 46:325-31.
5. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J. Yttrium 90 Dotatoc: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1439-47.
6. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Maecke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-Dota-D-Phel-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:426-34.
7. de Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*

- 2002;32:133-40.
8. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, Gatti M, Chinoi M, Bartolomei M, Fiorenza M, Grana C. 90Y-Dota-D-Phel-Tyr3-Octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66:393-8.
 9. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43:610-6.
 10. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Macke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-Dotatoc in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 207-16.
 11. de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:463-9.
 12. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, De Jong M. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:234-245.
 13. Miremedi A, Pinder SE, Lee AH, Bell JA, Paish EC, Wencyk P, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW, Robertson JF, Ellis IO. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology* 2002; 40:215-22.
-